



Sociedad Española de Medicina Interna

PROTOSCOLOS
MANEJO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO
DE LAS COMORBILIDADES EN LA EPOC

PROTOSCOLOS

MANEJO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DE LAS COMORBILIDADES EN LA EPOC

Coordinadores

Jesús Díez Manglano

Francisco López García

SPI.1168.01/2014



Sociedad Española de Medicina Interna

PROCOLOS

**MANEJO DIAGNÓSTICO
Y TERAPÉUTICO DE LAS
COMORBILIDADES
EN LA EPOC**

Coordinadores

Jesús Díez Manglano

Francisco López García



ELSEVIER
DOYMA

© 2014 Sociedad Española de Medicina Interna y Elsevier España, S.L.
Travessera de Gràcia, 17-21.
08021 Barcelona, España.

Reservados todos los derechos. El contenido de esta publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia o grabación magnética, ni registrado por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación.

Elsevier y sus asociados no asumen responsabilidad alguna por cualquier lesión y/o daño sufridos por personas o bienes en cuestiones de responsabilidad de productos, negligencia o cualquier otra, ni por uso o aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en el presente material. Dados los rápidos avances que se producen en las ciencias médicas, en particular, debe realizarse una verificación independiente de los diagnósticos y las posologías de los fármacos.

Esta publicación ha sido patrocinada por Boehringer-Ingelheim.

ISBN: 978-84-7592-7626

Depósito legal: B-1388-2014

Impreso en España

ÍNDICE DE AUTORES

Coordinadores

JESÚS DíEZ MANGLANO

Servicio de Medicina Interna, Hospital Royo Villanova, Zaragoza.

Coordinador del Grupo de EPOC de la Sociedad Española de Medicina Interna.

FRANCISCO LÓPEZ GARCÍA

Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario de Elche, Alicante.

Grupo de EPOC de la Sociedad Española de Medicina Interna.

Revisores

CARLOS M. DE SAN ROMÁN Y DE TERÁN

Servicio de Medicina Interna, Hospital Comarcal de la Axarquía, Vélez-Málaga, Málaga.

JUAN CUSTARDOY OLAVARRIETA

Servicio de Medicina Interna, Hospital de la Vega Baja, Orihuela, Alicante.

Autores colaboradores

JOAQUÍN ALFONSO MEGIDO

Medicina Interna, Hospital Valle del Nalón, Langreo, Asturias.

PERE ALMAGRO MENA

Medicina Interna, Hospital Universitario Mútua de Terrassa, Barcelona.

SARA ALONSO CASTELLANOS

Farmacia, Hospital Universitario de Burgos, Burgos.

BELÉN ALONSO ORTIZ

Medicina Interna, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria.

CRISTINA BAS REINA

Medicina Interna, Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante.

RAMON BOIXEDA I VIU

Medicina Interna, Hospital de Mataró-CSdM, Mataró, Barcelona.

MARIO BONET DE LA NUEZ

Neurología, Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante.

FRANCISCO JAVIER CABRERA AGUILAR

Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

MARÍA LUZ CALERO BERNAL

Medicina Interna, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

JESÚS CASTIELLA HERRERO

Medicina Interna, Fundación Hospital de Calahorra, Calahorra. La Rioja.

JOSÉ LUIS CÓRCOLES SATORRE

Medicina Interna, Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante.

FERNANDO DE LA IGLESIA MARTÍNEZ

Medicina Interna, Hospital Universitario Juan Canalejo, A Coruña.

JESÚS DÍEZ MANGLANO

Medicina Interna, Hospital Royo Villanova, Zaragoza.

FRANCISCO DOMÍNGUEZ MORONTA

Medicina Interna, Hospital Clínico, Salamanca.

CARLOS J. DUEÑAS GUTIÉRREZ

Medicina Interna, Hospital Universitario de Burgos, Burgos.

NURIA GALOFRÉ ÁLVARO

Medicina Interna, Hospital Municipal de Badalona, Badalona, Barcelona.

JOSÉ MARÍA GALVÁN ROMÁN

Medicina Interna, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

MARÍA GÓMEZ ANTÚNEZ

Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

CRISTINA LÓPEZ CALDERÓN

Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

FRANCISCO LÓPEZ GARCÍA

Medicina Interna, Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante.

LLANOS LORENTE AROCA

Medicina Interna, Hospital de la Ribera, Alzira, Valencia.

NOEL LORENZO VILLALBA

Medicina Interna, Hospital General Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria.

ISABEL MARTÍN GARRIDO

Medicina Interna, Hospital Quirón San Camilo, Madrid.

SHEILA MOLINERO ABAD

Medicina Interna, Hospital Universitario de Burgos, Burgos.

JULIO MONTES SANTIAGO

Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Pontevedra.

ANTONIO MUIÑO MÍGUEZ

Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

JERÓNIMO NIETO LÓPEZ-GUERRERO

Medicina Interna, Hospital Cantoblanco, Madrid.

CRISTINA PÉREZ TÁRRAGO

Medicina Interna, Hospital Universitario de Burgos, Burgos.

JOSÉ PORTILLO SÁNCHEZ

Medicina Interna, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real.

SILVIO RAGOZZINO

Medicina Interna, Hospital Clínico, Salamanca.

DIEGO REAL DE ASÚA CRUZAT

Medicina Interna, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

JESÚS RECIO IGLESIAS

Medicina Interna, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

FERNANDO JAVIER SÁNCHEZ LORA

Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Málaga.

REGINO SERRANO HERANZ

Medicina Interna, Hospital Universitario del Henares, Coslada, Madrid.

CARMEN SUÁREZ FERNÁNDEZ

Medicina Interna, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

OLGA H. TORRES BONAFONTE

Medicina Interna, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

CARLOS TRESCOLI SERRANO

Medicina Interna, Hospital de la Ribera, Alzira, Valencia.

MARTA UBEIRA IGLESIAS

Farmacia, Hospital Universitario de Burgos, Burgos.

JOSÉ MANUEL VARELA AGUILAR

Medicina Interna, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

DAVID VICENTE NAVARRO

Medicina Interna, Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante.

ELENA ZUBILLAGA-AZPÍROZ

Medicina Interna, Hospital Universitario Donostia, Guipúzcoa.

GABRIEL ZUBILLAGA-GARMENDIA

Medicina Interna, Hospital Universitario Donostia, Guipúzcoa.

PRÓLOGO

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad progresiva y debilitante, de alta prevalencia y asociada a múltiples comorbilidades con las que suele compartir factores de riesgo. Estos procesos asociados contribuyen sustancialmente al deterioro del estado de salud del paciente, al incremento del uso de los recursos sanitarios, en especial en la tasa de ingresos hospitalarios, y, lo más importante, a la mortalidad. De hecho, es más probable que los pacientes con EPOC fallezcan por las comorbilidades que por la enfermedad en sí misma.

En la actualidad se acepta que la EPOC es una enfermedad de base inflamatoria con afectación extrapulmonar. Pero los mecanismos que la asocian a diversas enfermedades cardiovasculares, cáncer de pulmón, caquexia, osteoporosis, debilidad muscular, etc. son múltiples, complejos y todavía no comprendidos en su totalidad. Los factores que contribuyen a estas asociaciones son tanto ambientales como individuales (hábito tabáquico, dietas inadecuadas, escasa actividad física, etc.) y abarcan desde la carga genética hasta el propio envejecimiento.

Dado el importante papel que ejercen las comorbilidades en el pronóstico parece lógico realizar su búsqueda activa durante el seguimiento de pacientes con EPOC. Sin embargo, no existen pautas claras de cómo y cuándo efectuar su cribado. Tampoco existen estudios controlados que identifiquen, de forma prospectiva, la eficacia, seguridad y repercusión sobre el pronóstico de los diferentes tratamientos, combinados o no, de las distintas comorbilidades. Si bien en la práctica se utilizan los regímenes de eficacia

probada, siguen existiendo muchas dudas sobre el manejo de los diferentes fármacos y sus combinaciones.

Los efectos que pueden tener los diferentes tratamientos instaurados para la EPOC sobre las distintas comorbilidades son, a su vez, poco conocidos. De hecho, los pacientes con comorbilidades severas son sistemáticamente excluidos de los estudios controlados. Si bien existen datos muy prometedores sobre el efecto de los broncodilatadores en la reducción de eventos cardiovasculares, es preciso confirmarlos con estudios diseñados para analizar estos aspectos.

Es preciso evaluar, también, cómo influyen sobre la EPOC los distintos tratamientos instaurados para el control de las comorbilidades. Existen pocos datos disponibles ya que no se han realizado estudios controlados prospectivos diseñados para este fin. En estudios observacionales prolongados se aprecia la existencia de efectos beneficiosos que deben ser corroborados.

En cualquier caso parece razonable que el tratamiento del paciente como un conjunto, atendiendo a las diferentes facetas de la enfermedad, de manera controlada y juiciosa, ha de ofrecer mayores beneficios que el tratamiento centrado exclusivamente en la EPOC o en la suma de los distintos tratamientos y formas de seguimiento de diferentes médicos que atienden cada uno a su parcela. Pero no siempre es fácil. Se trata de una labor ardua, prolongada y llena de incertidumbres, dadas las evidentes lagunas de conocimiento que existen en el manejo de la complejidad de estos pacientes.

Por eso, este Protocolo del Grupo de EPOC de la Sociedad Española de Medicina Interna, tiene un enorme interés. Concebida y diseñada por clínicos, escrita para clínicos y pensada para ser

usada en el punto de atención al paciente, ofrece recomendaciones adecuadas para guiarse en esta complejidad. Con un lenguaje claro y un enfoque eminentemente práctico, revisa las evidencias de la asociación de EPOC con las comorbilidades más frecuentes, deteniéndose en sus mecanismos, valorando su repercusión clínica y proponiendo pautas de actuación que facilitan tanto el manejo terapéutico como el seguimiento. Sin duda, ayudará al lector a desenvolverse en un terreno con altas dosis de complejidad e incertidumbre y facilitará la asistencia integral al paciente.

Pilar Román Sánchez
Presidenta SEMI

Emilio Casariego Vales
Vicepresidente I.º SEMI

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

CAPÍTULO I

La EPOC como enfermedad sistémica: comorbilidades

más frecuentes.....	1
Introducción.....	1
Inflamación sistémica.....	3
Comorbilidades más frecuentes.....	5

CAPÍTULO II

Importancia pronóstica de las comorbilidades.....	13
---	----

Hipertensión arterial	21
Prevalencia de la hipertensión arterial en la EPOC.....	21
Relación entre hipertensión arterial y EPOC. Factores de riesgo.....	21
Manejo de la hipertensión arterial en los pacientes con EPOC.....	22
Influencia de los tratamientos de la EPOC en el control de la presión arterial.....	27

Diabetes mellitus	31
Introducción.....	31
Prevalencia.....	31
Importancia clínica.....	32
Mecanismos.....	32
Influencia de los tratamientos de la EPOC en el control de la glucemia.....	33
Manejo de la hiperglucemia y la diabetes en la EPOC.....	34

Obesidad y síndrome metabólico	42
Prevalencia.....	42
Factores asociados.....	43
Repercusión clínica.....	43
Mecanismos.....	44
Tratamiento.....	45

Dislipemia	48
Prevalencia de dislipemia en la EPOC	48
Papel de las estatinas en la EPOC	50
Efecto del tratamiento de la EPOC sobre el perfil lipídico.....	52
Conclusiones.....	55
Cardiopatía isquémica	60
Prevalencia e importancia de la asociación	60
Implicación en el diagnóstico	61
Implicación en el tratamiento	62
Insuficiencia cardíaca	71
Introducción	71
Magnitud del problema: frecuencia de la asociación.....	71
Influencia pronóstica de la coexistencia EPOC-IC.....	72
Implicaciones en el diagnóstico	72
Consideraciones del tratamiento del paciente con EPOC e insuficiencia cardíaca.....	74
Conclusiones.....	77
Fibrilación auricular no valvular	82
Prevalencia y repercusión clínica de la fibrilación auricular no valvular en la EPOC.....	82
Relación entre fibrilación auricular y EPOC: factores de riesgo	82
Tratamiento específico de la fibrilación auricular en los pacientes con EPOC.....	83
Influencia de los tratamientos de la EPOC en la fibrilación auricular .	86
Enfermedad arterial periférica	92
Introducción.....	92
Prevalencia.....	92
Consecuencias.....	94
Causas de la enfermedad arterial periférica en la EPOC	94
Tratamiento.....	95
Recomendaciones	95
Ictus isquémico	100
Prevalencia de la enfermedad cerebrovascular en la EPOC	100
Repercusión clínica.....	100
Factores de riesgo	101

Tratamiento de la enfermedad cerebrovascular en la EPOC.....	103
Influencia del tratamiento de la EPOC en los pacientes con ictus.....	104
Fármacos y enfermedades cardiovasculares	112
Consideraciones generales.....	112
Efecto de los fármacos utilizados en la EPOC sobre los procesos cardiovasculares	113
Efecto de los fármacos utilizados en los procesos cardiovasculares sobre la EPOC.....	116
Insuficiencia renal crónica	122
Asociación entre la enfermedad renal crónica y la EPOC: prevalencia. Infradiagnóstico e importancia de la enfermedad renal crónica en la EPOC.....	122
Patogenia de la enfermedad renal crónica en la EPOC	123
Enfermedad renal crónica en la EPOC: abordaje diagnóstico y tratamiento.....	125
Anemia	133
Prevalencia.....	133
Importancia clínica.....	133
Factores asociados	135
Mecanismos de la anemia	135
Tratamiento.....	137
Ansiedad y depresión	141
Introducción.....	141
Prevalencia de la depresión.....	141
Prevalencia de la ansiedad	141
Importancia de la ansiedad y la depresión en la EPOC	142
Causas de depresión y ansiedad en la EPOC	143
Infradiagnóstico	143
Tratamiento de la ansiedad y la depresión en la EPOC	144
Intervenciones psicológicas	145
Recomendaciones	145
Deterioro cognitivo	150
Introducción.....	150
Prevalencia de deterioro cognitivo	151
Consecuencias del deterioro cognitivo en la EPOC.....	152

Causas del deterioro cognitivo en la EPOC.....	153
Diagnóstico del deterioro cognitivo en la EPOC.....	153
Tratamiento del deterioro cognitivo en la EPOC.....	154
Recomendaciones.....	154
Cáncer de pulmón	159
EPOC y cáncer de pulmón: prevalencia, factores de riesgo, patogenia	159
Repercusión clínica.....	160
Tipos de cáncer de pulmón: manifestaciones clínicas y diagnóstico....	161
Detección sistemática del cáncer de pulmón en el paciente con EPOC	163
Implicaciones prácticas del diagnóstico de cáncer de pulmón en el paciente con EPOC.....	164
Implicación del tratamiento del cáncer de pulmón en el paciente con EPOC. Tratamiento paliativo.....	166
Osteoporosis	170
Prevalencia.....	170
Importancia clínica.....	170
Factores de riesgo.....	172
Mecanismos.....	174
Diagnóstico y prevención.....	174
Estrategia terapéutica.....	175
Desnutrición y sarcopenia	180
Introducción.....	180
Valoración del estado nutricional.....	180
Prevalencia.....	182
Repercusión clínica.....	182
Etiopatogenia.....	183
Tratamiento.....	184
Recomendaciones.....	185
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	188
Asociación entre la enfermedad por reflujo gastroesofágico y la EPOC: prevalencia.....	188
Repercusión clínica.....	189
Síntomas, diagnóstico y patogenia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en la EPOC.....	190
Enfermedad por reflujo gastroesofágico en la EPOC: tratamiento.....	191

Recomendaciones	191
Enfermedad tromboembólica	195
Prevalencia.....	195
Repercusión clínica.....	195
Factores de riesgo	196
Mecanismos.....	196
Manifestaciones clínicas.....	196
Diagnóstico.....	197
Profilaxis.....	197
Tratamiento.....	198
Infección	203
¿Tiene el paciente con EPOC más riesgo de infección?.....	203
Microorganismos en la vía aérea del paciente con EPOC. Colonización, exacerbación	203
Neumonía en el paciente con EPOC.....	205
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana	212
Introducción.....	212
Importancia y prevalencia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.....	212
Asociación entre EPOC y virus de la inmunodeficiencia humana	214
Tratamiento de la EPOC en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana	216
Influencia del tratamiento para el virus de la inmunodeficiencia humana en la EPOC.....	217
Recomendaciones	218
Tabaquismo	220
Prevalencia del tabaquismo en nuestro país	220
Importancia (en términos de mortalidad, ingresos, exacerbaciones, calidad de vida, función pulmonar, etc.).....	220
¿Con qué se asocia la comorbilidad? (factores de riesgo y protectores en los pacientes con EPOC)	221
Tratamiento específico del tabaquismo en los pacientes con EPOC ..	221
Recomendación.....	223
Influencia de los tratamientos de la EPOC en el tabaquismo y de los tratamientos del tabaquismo en la EPOC.....	226

Dolor	232
Prevalencia del dolor	232
Importancia del dolor en la EPOC. Infradiagnóstico	233
Características del dolor.....	233
Causas del dolor en la EPOC.....	234
Tratamiento del dolor en la EPOC.....	235
Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño	239
Prevalencia.....	239
Repercusión clínica.....	241
Mecanismos de producción.....	242
Tratamiento.....	242

CAPÍTULO III

Interacciones farmacológicas en el tratamiento de la EPOC	247
Introducción.....	247
Interacciones de los agonistas beta 2.....	249
Interacciones de los inhibidores de la 4-fosfodiesterasa.....	251
Interacciones de los anticolinérgicos	254
Interacciones de los corticoides inhalados.....	257
Interacciones de la teofilina.....	259

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.

CAPÍTULO II

Importancia pronóstica de las comorbilidades

J. ALFONSO MEGIDO

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una de las enfermedades más prevalentes en nuestro medio, especialmente entre personas fumadoras. Presenta una elevada morbimortalidad, ocupa el quinto puesto como causa de muerte y progresa de forma que se prevé que llegue a la tercera posición en el año 2030¹. Dicha morbimortalidad depende, no solo de la propia EPOC, sino también de otras patologías que acompañan a esta, y en las que subyacen mecanismos fisiopatológicos comunes, generalmente relacionados con el tabaco y la inflamación sistémica. Esto ha hecho que se hable de la EPOC como enfermedad sistémica y de estos pacientes como pluripatológicos.

Muchos estudios han demostrado que las comorbilidades crónicas son más frecuentes en pacientes con EPOC que en los que no la presentan^{2,3}. En este capítulo se plantean cuáles son las patologías que, asociadas a la EPOC, influyen de manera más acusada en el pronóstico final del paciente; muchas veces, el paciente es más dependiente de estas comorbilidades que de la propia limitación al flujo aéreo^{4,6}. La influencia de las comorbilidades no depende en sí de la suma de ellas sino que se modifica según su asociación⁴. La mayoría de los pacientes que vemos en nuestra consulta tiene varias patologías asociadas⁷, en el 90% de los casos, 2 o más de ellas⁴. Un cierto grado de inflamación sistémica persistente podría

ser el nexo de unión entre la EPOC y las comorbilidades habituales^{3,8}, aunque en otros casos subyacen factores de riesgo comunes o la asociación a las patologías habituales del envejecimiento. No queda claro si estas asociaciones podrían definir diferentes fenotipos de EPOC con distintas implicaciones pronósticas y terapéuticas⁴ relacionadas con las múltiples interferencias, tanto farmacodinámicas como las derivadas de los efectos adversos de los diferentes tratamientos empleados.

Vanfleteren et al⁴ identificaron 5 grupos (*clusters*) de comorbilidades crónicas que definen perfiles diferentes entre pacientes con EPOC y con grados similares de obstrucción al flujo aéreo. Un primer grupo estaría formado por aquellos con menos comorbilidades (2,5 de media), en general pacientes más jóvenes. El segundo, denominado cardiovascular, tendría mayor prevalencia de hipertensión arterial (HTA) y arteriosclerosis, pero menor de dislipemia, hiperglucemia, bajo peso o pérdida de masa muscular. En el tercer *cluster*, el caquéctico, predominan, junto con el bajo peso y la pérdida de masa muscular, la osteoporosis y el deterioro de la función renal, y tiene mayor número de comorbilidades (media de 4,2). El cuarto grupo, *cluster* metabólico, tiene mayor número de comorbilidades, en él predominan la obesidad, aterosclerosis, dislipemia, hiperglucemia e hipertensión, siendo escasa la ansiedad, la osteoporosis o la pérdida de masa muscular. Finalmente, el quinto grupo, el psicológico, lo constituyen pacientes con alteraciones psicológicas (ansiedad y depresión), pero también con mayor prevalencia de infarto de miocardio. Los grupos mostraron diferencias también en el consumo de medicamentos y en el empleo de broncodilatadores de rescate. El grado de limitación al flujo aéreo y otros datos fueron similares en los 5 grupos, por lo que las comorbilidades parecen un atributo adicional en pacientes con EPOC, con evidente influencia en su evolución clínica.

Se conoce el valor pronóstico de algunos marcadores fisiopatológicos como el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1), la hipoxia, la hipertensión pulmonar o el atrapamiento aéreo, y de otros marcadores clínicos como el tabaquismo, el índice de masa corporal, el grado de disnea o el número de exacerbaciones. Varios de ellos se integran en índices pronósticos multicomponentes como BODE, ADO, CRQ y DOSE, entre otros, que ayudan a realizar una previsión de la mortalidad a corto o medio plazo. El estudio COCOMICS⁹ comparó varios de estos índices entre sí y encontró que el BODE (masa corporal, obstrucción, disnea y capacidad de esfuerzo) y el ADO (edad, disnea y obstrucción) son los que mejor se relacionan con la mortalidad. El trabajo recoge las comorbilidades como el índice de Charlson, pero entre sus limitaciones reconoce que dos tercios de los pacientes mueren por comorbilidades, sin que estas estén incluidas en los índices comparados.

Recientemente se ha planteado el valor como marcador pronóstico de las comorbilidades, algo ya conocido desde la publicación en 1987 del índice de Charlson para conocer el pronóstico de los pacientes pluripatológicos según la presencia de algunas patologías crónicas (en total 19). Este índice, sin embargo, no se ha aplicado específicamente a la población con EPOC (que era una de las patologías que componían el índice), aunque posteriormente también ha demostrado su validez como marcador de peor pronóstico en este grupo de pacientes^{10,11}.

Tras los primeros estudios observacionales, partiendo de la cohorte de estudio del índice de BODE, el equipo investigador diseñó un estudio de influencia pronóstica, en términos de mortalidad, de las comorbilidades asociadas a la EPOC³. En total se revisaron 79 comorbilidades y, aunque la HTA, la hiperlipemia y la apnea obstructiva del sueño fueron las más prevalentes, su riesgo de mor-

talidad no fue significativo. Solo 12 de las enfermedades encontradas se asociaron de forma independiente a riesgo de muerte en pacientes con EPOC (tabla 1): el cáncer de pulmón, la ansiedad en población femenina, la fibrosis pulmonar, la cirrosis, la fibrilación auricular/flutter, la neuropatía diabética, la insuficiencia cardíaca y la cardiopatía isquémica. Con ellas se elaboró un índice basado en 10 enfermedades, denominado índice COTE (CO-morbidity Test),

Tabla 1. Comorbilidades asociadas a mortalidad e índice COTE

Comorbilidad	Prevalencia	COTE	Valor (puntos)
Cáncer de pulmón	9,1	Cáncer de pulmón, mama, páncreas o esófago	6
Cáncer de páncreas	0,4		
Cáncer de esófago	0,4		
Cáncer de mama (cohorte de mujeres)	7		
Ansiedad (cohorte de mujeres)	13,8	Ansiedad (mujeres)	6
		Otros cánceres	2
FA/flutter	13	FA/flutter	2
Fibrosis pulmonar	6,1	Fibrosis pulmonar	2
Cirrosis hepática	2,5	Cirrosis hepática	2
Diabetes con neuropatía	4	Diabetes con neuropatía	2
Insuficiencia cardíaca congestiva	15,7	Insuficiencia cardíaca congestiva	1
Enfermedad coronaria	30,2	Enfermedad coronaria	1
Úlcera gastroduodenal	11,5	Úlcera gastroduodenal	1

FA: fibrilación auricular.

que demostró un valor predictivo de mortalidad independiente del BODE. La presencia de una puntuación ≥ 4 incrementa más de 2 veces el riesgo previsto de muerte en cada cuartil del BODE. Este índice es más fácil de calcular que el Charlson y predice mejor el riesgo de mortalidad, en opinión de los autores.

Recientemente se ha publicado un nuevo índice llamado CODEx, que valora la comorbilidad, la obstrucción, la disnea y las exacerbaciones (tabla 2), y que ha demostrado ser un buen predictor de la muerte y el reingreso a los 3 y 12 meses del alta hospitalaria tras una exacerbación¹².

Las comorbilidades inciden en la propia percepción del estado de salud por parte de los pacientes con EPOC. El aumento de comorbilidades se asoció con un incremento del 43% en la percepción de mala salud por parte de estos pacientes, siendo la insuficiencia cardíaca, la artritis, la diabetes y la patología de próstata o incontinencia urinaria las asociadas con un peor estado de salud percibido¹³.

Tabla 2. Índice CODEx

	Dominio	Variable	Puntuación			
			0	1	2	3
C	Comorbilidad	Índice de Charlson ^a	0-4	5-7	≥ 8	
O	Obstrucción	FEV ₁ %	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
D	Disnea	mMRC	0-1	2	3	4
Ex	Exacerbaciones	Exacerbaciones en el año previo ^b	0	1-2	≥ 3	

FEV₁: volumen espirado forzado en el primer segundo; mMRC: escala de disnea modificada del Medical Research Council.

^aSe añade 1 punto al valor total por cada década de vida por encima de 50 años.

^bExacerbaciones graves durante el año previo (hospitalización o visita al servicio de urgencias).

El conocimiento de las comorbilidades y de su influencia en la morbimortalidad de nuestros pacientes con EPOC debe hacer recapacitar sobre la necesidad de una búsqueda activa de las más frecuentes en los pacientes que aún no las han presentado⁴, dado que su detección y tratamiento van a mejorar su evolución, tanto en términos de supervivencia como de calidad de vida^{4,13}. Este beneficio se obtendrá no solo a largo plazo, sino también durante los ingresos por agudización respiratoria^{10,14,15} y tras el alta hospitalaria¹⁰.

Como resumen se debe decir que hoy en día tanto el tratamiento de las agudizaciones de los pacientes con EPOC como su seguimiento en la consulta no deben basarse, únicamente, en el componente broncodilatador y en la evolución de los valores espirométricos. Hay que valorar otros muchos parámetros que ayuden a individualizar el tratamiento, entre ellos, la búsqueda activa y el control de las comorbilidades más frecuentes e importantes asociadas a esta enfermedad¹⁶, por su gran influencia tanto en la calidad de vida como en el pronóstico vital.

Bibliografía

1. WHO; World, Health, Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Disponible en: <http://www.who.int/respiratory/copd>, 2011
2. Schnell KM, Weiss CO, Lee T, Krishnan JA, Leff B, Wolff JL, et al. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999-2008. *BMC Pulm Med.* 2012;12:26.
3. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marín 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.
4. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, Van Empel VP, Bruijnzeel PL, et al. Clusters of comorbidities based on validated objec-

- tive measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:728-35.
5. Tsiglianni IG, Kosmas E, Van der Molen T, Tzanakis N. Managing comorbidity in COPD: A difficult task. *Current Drug Targets.* 2013;14:158-76.
 6. McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA; TORCH Clinical Endpoint Committee. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH clinical endpoint committee. *Thorax.* 2007;62:411-5.
 7. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet.* 2012;380:37-43.
 8. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2009;33:1165-85.
 9. Marín JM, Alfageme I, Almagro P, Casanova C, Esteban C, Soler-Cataluña JJ, et al. Multicomponent indices to predict survival in COPD: the COCOMICS study. *Eur Respir J.* 2013;42:323-32.
 10. Díez Manglano J, Bernabeu-Wittel M, Escalera-Zalvide A, Sánchez-Ledesma M, Mora-Rufete A, Nieto-Martín D, et al; en representación de los investigadores del proyecto PROFUND. Comorbilidad, discapacidad y mortalidad en pacientes pluripatológicos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Clin Esp.* 2011;211:504-10.
 11. Almagro P, Salvadó M, García-Vidal C, Rodríguez-Carballeira M, Delgado M, Barreiro B, et al. Recent improvement in long-term survival after a COPD hospitalisation. *Thorax.* 2010;65:298-302.
 12. Almagro P, Soriano JB, Cabrera FJ, Boixeda R, Alonso M, Barreiro B, et al; Working Group on COPD, Spanish Society of Internal Medicine. Short- and medium-term prognosis in patients hospitalized for COPD exacerbation: the CODEX index. *Chest.* 2013; doi:10.1378/chest.13-1328. [Epub ahead of print].
 13. Putcha N, Puhon MA, Hansel NN, Drummond MB, Boyd CM. Impact of comorbidities on self related health in self-reported COPD: an analysis of NHANES 2001-2008. *COPD.* 2013;10:324-32.
 14. Wedzicha JA. Management of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with a focus on comorbidities. *Ital J Med.* 2013;7:84-7.
 15. Almagro P, Cabrera FJ, Díez J, Boixeda R, Alonso Ortiz MB, Soriano JB; Working Group on COPD, Spanish Society of Internal Medicine.

Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: the EPOC en servicios de Medicina Interna (ESMI) Study. *Chest*. 2012;141:126-33.

16. Agustí A, MackNee W. The COPD control panel: towards personalised medicine in COPD. *Thorax*. 2013;68:687-90.

Hipertensión arterial

J. CASTIELLA HERRERO Y J. DIEZ MANGLANO

Prevalencia de la hipertensión arterial en la EPOC

La hipertensión arterial (HTA) es la comorbilidad más frecuente entre los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de ambos sexos¹⁻³. Según datos internacionales recogidos por la Sociedad Europea de Hipertensión⁴, la prevalencia de la EPOC entre los pacientes hipertensos sería similar a la de la población general y la coincidencia de ambas enfermedades podría afectar al 2,5% de la población adulta⁴. No se conocen los patrones circadianos de la presión arterial (PA) en los pacientes con EPOC y los estudios al respecto son escasos, pero apuntan a que los perfiles *non-dipper* son los predominantes⁵.

Relación entre hipertensión arterial y EPOC. Factores de riesgo

No están suficientemente explicados en la bibliografía los mecanismos patogénicos que unen la EPOC con la HTA, pero, sin duda, la hipoxia con el consiguiente incremento de los radicales libres de oxígeno, el daño endotelial y la estimulación de los ejes simpático y renina-angiotensina-aldosterona (RAA), así como todos los factores inmunológicos e inflamatorios que rodean a la EPOC^{6,7} pueden contribuir a incrementar la prevalencia de la HTA entre estos pacientes, a dificultar su control y a favorecer la presencia de enfermedad vascular aterosclerótica.

La estrecha relación que hay entre HTA y morbimortalidad cardiovascular y renal en la población hipertensa general se mantiene en los pacientes con EPOC y HTA, siendo muy probable que la segunda influya, de forma negativa, en la presencia de insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica o enfermedad renal crónica en los pacientes con EPOC. Se ha postulado una asociación inversa entre la HTA y la función pulmonar, de forma que la HTA y los fármacos antihipertensivos se asocian con un descenso en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) de 150 ml y en la capacidad vital forzada (FVC) de 190 ml⁸.

Manejo de la hipertensión arterial en los pacientes con EPOC

Mientras no exista una guía de actuación conjunta debemos apoyarnos en las guías separadas que están actualmente disponibles^{9,10}. En todos los pacientes con EPOC y HTA es necesario hacer un estudio integral que permita conocer los factores de riesgo asociados a cada una de la 2 entidades (antecedentes familiares, tabaquismo, dislipemias, alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, obesidad), la presencia del daño orgánico asintomático (eletrocardiograma, ecocardiograma, filtrado glomerular estimado y microalbuminuria, grosor íntima-media, índice tobillo-brazo, y velocidad de la onda de pulso, cuando esté disponible) o la enfermedad vascular y renal establecida (enfermedad cerebrovascular, cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardíaca y retinopatía), con vistas a estratificar su riesgo vascular y tomar las decisiones terapéuticas más oportunas (nivel de recomendación I B)⁹. Tampoco se debe olvidar la búsqueda sistémica de otras entidades que, como el síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño, pueden tener un significativo impacto pronóstico y terapéutico.

Tabla 1. Recomendaciones

-
- En pacientes con EPOC con HTA hay que hacer una valoración global del riesgo vascular
 - En los pacientes con EPOC y cifras altas de PA se recomiendan modificaciones del estilo de vida
 - Se recomienda el inicio precoz de fármacos en los pacientes con EPOC hipertensos
 - Se recomienda iniciar el tratamiento antihipertensivo de los pacientes con EPOC con IECA o ARA II
 - Cuando haya que utilizar un segundo fármaco antihipertensivo es recomendable utilizar una tiazida o un antagonista del calcio
 - En los pacientes con EPOC hipertensos con cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca se recomienda utilizar bloqueadores beta cardioselectivos
 - Los bloqueadores beta cardioselectivos no deben ser interrumpidos durante las exacerbaciones agudas de la EPOC
 - Se recomiendan las combinaciones en dosis fijas en un solo comprimido
-

ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; PA: presión arterial.

Al igual que en la población hipertensa general, el objetivo del tratamiento antihipertensivo en el paciente con EPOC es la reducción de la morbimortalidad por cualquier episodio de origen vascular o renal. Para ello es necesario normalizar las cifras de PA hasta valores < 140/90 mmHg, además de corregir los restantes factores de riesgo que pudieran estar asociados. La búsqueda de objetivos de PA más agresivos estará siempre modulada por la edad del paciente, su estado de salud mental o psíquica, la presencia de otros factores de riesgo, en especial la diabetes mellitus tipo 2, y la de otras enfermedades vasculares clínicamente evidentes. Dichos objetivos fueron revisados recientemente¹¹ y confirmados en la guía de práctica clínica (GPC) de 2013 de la Sociedad Europea de HTA⁹.

Para conseguir estos objetivos hay que basarse en la corrección de los hábitos de vida que no fueran saludables y el uso de fármacos antihipertensivos (tabla 1)^{4,9,12}.

Entre las modificaciones del estilo de vida (nivel de evidencia I A/B), en el paciente con EPOC se tendrá en especial consideración la restricción de la sal a 5-6 g/día, el ejercicio físico ajustado a su estado funcional respiratorio, el abandono del tabaco, la corrección del sobrepeso para alcanzar un índice de masa corporal próximo a 25, aumentar el consumo de fibra vegetal y alimentos ricos en ácidos grasos poli o monoinsaturados, y reducir el consumo de alcohol a 25-30 g/día.

En líneas generales, el uso de los fármacos antihipertensivos se recomienda de forma precoz en hipertensos grados 2 y 3 con cualquier grado de riesgo (nivel de recomendación I A), en hipertensos en grado I con un riesgo vascular alto o muy alto (nivel de recomendación I B) y en ancianos con PA sistólica (PAS) \geq 160 mmHg (nivel de recomendación I A). Algunos autores consideran la EPOC como un factor de riesgo cardiovascular independiente¹³ y, por lo tanto, los pacientes con EPOC y HTA serían de alto riesgo.

Las GPC actuales⁹ confirman el uso de los diuréticos, bloqueadores beta, antagonistas del calcio e inhibidores del eje RAA, para iniciar y/o mantener el tratamiento antihipertensivo, bien en monoterapia o en terapia combinada. No hay datos reflejados en los metaanálisis ni en los ensayos clínicos aleatorizados, específicamente dirigidos a conocer si el tratamiento antihipertensivo en general es capaz de reducir la morbimortalidad vascular en los pacientes con EPOC. Ahora bien, sí que se dispone de evidencias de que los inhibidores del eje RAA¹⁴ pueden tener un efecto favorable sobre el riesgo vascular en la población con

EPOC (especialmente si se asocia a insuficiencia cardíaca o cardiopatía isquémica) e incluso reducir las hospitalizaciones por exacerbación de la EPOC, al disminuir la hipertensión pulmonar, bloquear el efecto de la hipoxemia sobre el eje RAA y simpático e incluso mejorar la hipocaliemia que pudiera producirse con el uso de los agonistas beta-2 y los diuréticos¹⁴. Si bien parece que la tos inducida por los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) no es más frecuente en la EPOC que en la población hipertensa general (no sucede lo mismo en el asma), siempre habrá que tenerla en consideración, al igual que el angioedema, a la hora de decantarnos por estos fármacos o por los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), cuyo perfil de seguridad y adherencia es el mejor de todos los antihipertensivos¹⁵.

El uso de bloqueadores beta cardiosselectivos y aquellos con propiedades agonistas beta-2 y vasodilatadoras no está contraindicado en los pacientes con EPOC. Hay datos sobre su perfil de seguridad y sobre el efecto beneficioso que ejercen en la mortalidad total y vascular, y las hospitalizaciones por exacerbación de la EPOC^{16,17}. Su uso estaría plenamente justificado, sobre todo si coexiste con insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica¹⁸ o la cardiopatía isquémica. Tampoco es recomendable suspenderlos de forma brusca y completa cuando el paciente con EPOC es hospitalizado¹⁹, ni iniciar su tratamiento en situaciones de inestabilidad clínica.

Los diuréticos tiazídicos, utilizados en dosis bajas, pueden ser una buena alternativa cuando se usan en combinación con los IECA o los ARA II para obtener los objetivos de control, pero no deberían utilizarse en monoterapia como primer escalón, por inducir hipocaliemia, alcalosis metabólica con la consiguiente retención de carbónico, hipoventilación, hipoxemia y aumento del hema-

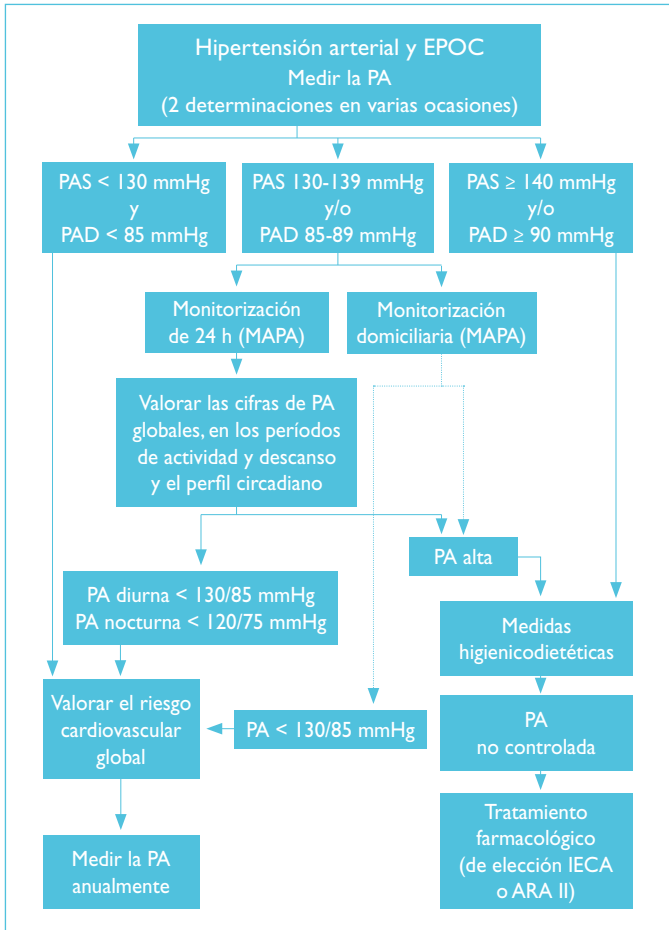
tocrito^{4,12}. Una excepción sería la indapamida, con menos efectos metabólicos. Sin embargo, en un estudio de cohortes con más de 7.000 pacientes con EPOC y HTA, a los que se les prescribieron 2 antihipertensivos, los que recibieron una tiazida tuvieron menos ingresos por insuficiencia cardíaca²⁰. La espironolactona puede utilizarse en formas de HTA refractarias o resistentes.

Los antagonistas del calcio inducen una relajación de la musculatura bronquial y retrasan la caída del FEV₁, pudiendo mejorar el efecto broncodilatador de los agonistas beta-2. La experiencia clínica demuestra que sus efectos negativos sobre la vía aérea en la EPOC son mínimos, si bien a su inicio parece aconsejable monitorizar durante 1-3 meses la saturación de oxígeno por si empeoran la relación ventilación-perfusión y la hipoxemia basal¹².

Influencia de los tratamientos de la EPOC en el control de la presión arterial

De los estudios más recientes publicados con el objetivo de dilucidar los efectos cardiovasculares de los broncodilatadores de acción prolongada (formoterol, salmeterol, indacaterol, tiotropio) o antiinflamatorios (roflumilast, corticoides inhalados), no se puede extraer una conclusión sobre si estos pueden o no alterar el control de la HTA en el paciente con EPOC, si bien a la luz de los resultados mostrados parece probable que la respuesta sea negativa²¹⁻²³. Una revisión reciente²¹ apunta la posibilidad de que la PAS aumente 10,4-12 mmHg y la PA diastólica 6-7,6 mmHg, sin especificar de qué población se trata (normotensos o hipertensos) y sin establecer diferencias con placebo. Lo que sí parece seguro es que ninguno de estos fármacos puede considerarse como causa de HTA en un paciente con EPOC previamente normotenso.

Algoritmo de manejo de la hipertensión arterial y la EPOC.



ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Bibliografía

Con un asterisco* se señalan las citas bibliográficas fundamentales.

1. *Almagro P, López F, Cabrera FJ, Portillo J, Fernández-Ruiz M, Zubillaga E, et al; Grupos de trabajo de EPOC y Paciente Pluripatológico y Edad Avanzada de la Sociedad Española de Medicina Interna. Comorbidities in patients hospitalized due to chronic obstructive pulmonary disease. A comparative analysis of the ECCO and ESMI studies. *Rev Clin Esp.* 2012; 212:281-6.
2. Almagro P, López F, Cabrera FJ, Montero L, Morchón D, Díez J, et al; Grupo EPOC de la Sociedad Española de Medicina Interna.. Comorbidities and gender-related differences in patients hospitalized for COPD. The ECCO study. *Respir Med.* 2010;104:253-9.
3. De Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-González Moro JM, et al. Asociación de factores de riesgo cardiovascular y EPOC. Resultados de un estudio epidemiológico (estudio ARCE). *Arch Bronconeumol.* 2008;44:233-8.
4. *Farsang C, Kiss I, Tykarski A, Narkiewicz K. Treatment of hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *European Society of Hypertension Scientific Newsletter. Update on Hypertension Management.* 2012;13:
5. Klester EB, Shoikhet IN. Arterial hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with coronary artery disease. *Ter Arkh.* 2008;80:13-7.
6. Sethi S, Mahler DA, Marcus P, Owen CA, Yawn B, Rennard S. Inflammation in COPD: implications and management. *Am J Med.* 2012;125: 1162-70.
7. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2012;360:2445-54.
8. Schnabel E, Nowak D, Brasche S, Wichmann HE, Heinrich J. Association between lung function, hypertension and blood pressure medication. *Respir Med.* 2011;105:727-33.
9. Mancia G, Fagart R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2013;31:1281-357.
10. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)-Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Grupo de trabajo de GesEPOC. *Arch Bronconeumol.* 2012;48 Supl 1:S2-58.

11. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al; European Society of Hypertension. Reappraisal of European Guidelines on Hypertension management: a European Society of Hypertension task force document. *J Hypertens.* 2009;27:2121-58.
12. *Dart RA, Gollub S, Lazar J, Nair C, Schroeder D, Woolf SH. Treatment of systemic hypertension in patients with pulmonary diseases: COPD and asthma. *Chest.* 2003;123:222-43.
13. Finkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int J COPD.* 2009;4:337-49.
14. *Mancini GB, Etminan M, Zhang B, Levesque LE, FitzGerald JM, Brophy JM. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:2554-60.
15. Kronish IM, Woodward M, Sergie Z, Ogedegbe G, Falzon L, Mann DM. Meta-analysis. Impact of drug class on adherence to antihypertensives. *Hypertension.* 2011;123:1611-21.
16. Rutten FH, Nicolaas PA, Zuithoff MS, Hak E, Grobbee DE, Hoes AW. B-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med.* 2010;170:880-7.
17. Short PM, Lipworth SW, Elder DHJ, Schembri S, Lipworth BJ. Effect of beta-blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ.* 2011;42:d2549.
18. Hawkins NM, Petrie MC, MacDonald MR, Jhund PS, Fabbri LM, Wikstrand J, et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease the quandary of Beta-blockers and Beta-agonist. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:127-38.
19. *Stefan MS, Rothberg MB, Priya A, Pekow PS, Au DH, Lindenauer PK. Association between β -blocker therapy and outcomes in patients hospitalised with acute exacerbation of chronic obstructive lung disease with underlying ischaemic heart disease, heart failure or hypertension. *Thorax.* 2012;7:977-84.
20. Herrin MA, Feemster LC, Crothers K, Uman JE, Bryson CL, Au DH. Combination antihypertensive therapy among patients with COPD. *Chest.* 2013;143:312-20.
21. Worth H, Chung KF, Felser JM, Hu H, Rueegg P. Cardio and cerebrovascular safety of indacaterol, salmeterol, tiotropium and placebo en COPD. *Respir Med.* 2011;105:571-9.

22. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B, et al; TIOSPIR Investigators. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med.* 2013;369:1491-501.
23. White WB, Cooke GE, Kowey PR, Calverley PM, Bredenbröker D, Goehring UM, et al. Cardiovascular safety in patients receiving Roflumilast for the treatment of COPD. *Chest.* 2013;144:758-65.

Diabetes mellitus

J.M. VARELA AGUILAR, M.L. CALERO BERNAL, C. LÓPEZ CALDERÓN
Y F.J. SÁNCHEZ LORA

Introducción

Existe una relación significativa entre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la presencia de distintas alteraciones endocrinometabólicas como la obesidad, el síndrome metabólico, la osteoporosis, el hipogonadismo y la diabetes mellitus (DM), que es la que nos ocupa en este capítulo¹.

Prevalencia

La prevalencia de la DM tipo 2 (DM2) varía según diversos estudios, con un rango comprendido entre el 1,6 y el 18,7%² de los pacientes con EPOC. En España, según 2 trabajos que analizaron las comorbilidades en pacientes con EPOC hospitalizados en medicina interna por una exacerbación, se comprobó una prevalencia de DM2 del 29,4% en el estudio ECCO y de un 37% en el estudio ESMI³. En el ámbito extrahospitalario, en un trabajo realizado en un centro de salud en España, se observó una prevalencia de DM2 del 20% en pacientes diagnosticados de EPOC mayores de 40 años atendidos en esa área⁴. Esta prevalencia aumenta al mismo tiempo que se deteriora la función pulmonar, como mostró un estudio sobre factores de riesgo cardiovascular en el que se comprobó que los pacientes con EPOC en estadios GOLD 3 o 4 presentaban mayor prevalencia de DM2 (*odds ratio* [OR]: 1,5; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,1-1,9)⁵.

En cuanto a las diferencias entre sexos, la DM2 es 1,8 veces más común en mujeres con EPOC que sin EPOC tras ajustar el análisis por edad, índice de masa corporal, historia familiar, hábito tabáquico, dieta y ejercicio (riesgo relativo [RR]: 1,8; IC95%: 1,1-2,8), sin encontrarse asociación en mujeres asmáticas⁶. Otro estudio que comparó las comorbilidades en función del sexo observó mayor prevalencia de DM2 sin complicaciones en la mujer⁷.

Importancia clínica

Los pacientes con EPOC y DM tienen peor pronóstico que los que no tienen DM, incrementándose el tiempo de hospitalización y el riesgo de muerte tras presentar un infarto agudo de miocardio o un *shock* cardiogénico⁸. En los 24 meses posteriores a la hospitalización por una exacerbación, los pacientes con EPOC y DM2 tienen el doble de posibilidades de morir que los que no tienen DM⁹. El RR de muerte o prolongación de la hospitalización aumenta significativamente entre los pacientes con EPOC ingresados por exacerbación que desarrollan hiperglucemia. Por cada 18 mg/dl de aumento de glucemia, el riesgo absoluto de resultados adversos se incrementa en un 15% (IC95%: 4-27%), independientemente de la edad, sexo, diagnóstico previo de diabetes y gravedad de la EPOC. El aislamiento de múltiples patógenos y de *Staphylococcus aureus* en esputo también está aumentado a mayor hiperglucemia¹⁰.

Mecanismos

La asociación entre EPOC y DM2 aún no ha sido bien establecida y parece que la terapia con corticosteroides, empleados con frecuencia en los pacientes con EPOC, no es la única explicación.

Ciertas citocinas proinflamatorias como la proteína C reactiva, la interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral alfa se han visto implicadas tanto en la inflamación bronquial como en la resistencia a la insulina. Por tanto, los mecanismos potenciales que incrementarían el riesgo de DM2 en la EPOC incluirían la inflamación crónica de la vía aérea, el estado proinflamatorio sistémico asociado, la hipoxia, el estrés oxidativo, la disfunción en el músculo esquelético y las anomalías en el metabolismo de los adipocitos, además de la terapia sistémica con corticosteroides. Entre los factores influyentes se ha observado que altas dosis de corticoides inhalados se asocian con alteraciones en el control de la glucosa después de un período relativamente breve de terapia en sujetos diabéticos con EPOC¹⁰.

Por otro lado, también las personas con diabetes tienen un mayor riesgo de presentar EPOC, así como asma, fibrosis y neumonía. Este aumento del riesgo puede ser consecuencia de la disminución de la función pulmonar, ya que la hiperglucemia crónica afecta a los capilares de las membranas alveolares y a la mayor incidencia de infecciones pulmonares¹¹. Un reciente estudio ha demostrado que en los pacientes con DM y consumo de tabaco > 10 paquetes-año hay un deterioro de la función pulmonar que origina una disminución de la capacidad de ejercicio y una pérdida de calidad de vida¹². Profundizar en el conocimiento de dicha asociación permitirá llevar a cabo medidas preventivas, detección temprana e intervenciones nutricionales adecuadas.

Influencia de los tratamientos de la EPOC en el control de la glucemia

El tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC con corticosteroides sistémicos se asocia a un riesgo aumentado de desarro-

llo de hiperglucemia (OR: 5,48; IC95%: 1,58-18,96)¹³, asumiendo incluso que esta cifra está infravalorada, dada la ausencia de criterios diagnósticos exactos y de recomendaciones para realizar la monitorización glucémica tras instaurar tratamiento corticosteroide¹⁴.

Los corticosteroides inhalados a dosis clínicas no tienen efecto hiperglucemiante, ya que no modifican los valores de cortisol. Si bien se han comunicado escasos datos de un efecto hipoglucemiante de roflumilast¹⁵, en la actualidad no hay evidencia de efecto clínico sobre la glucemia de otros fármacos específicos usados en la EPOC.

Manejo de la hiperglucemia y la diabetes en la EPOC

No se dispone de guías de práctica clínica específicas para el tratamiento de la DM2 en pacientes con EPOC. El tratamiento de la DM durante las fases estables de la EPOC, sin tratamiento corticosteroide, puede realizarse siguiendo las recomendaciones convencionales de las guías de práctica clínica para el tratamiento de la DM2.

El patrón de la hiperglucemia inducida por los corticosteroides se caracteriza por una hiperglucemia posprandial, con un efecto escaso sobre la glucemia basal, tanto en los pacientes no diabéticos como en aquellos con DM. Los preparados de acción intermedia (prednisona, metilprednisolona y deflazacort) administrados en una sola toma matutina incrementan este patrón. Esto se traduce en hiperglucemias durante la tarde y noche, mientras que durante el ayuno nocturno, una vez finalizado el efecto del fármaco, se observa una ausencia o mínima elevación

de la glucemia basal. Este patrón queda amortiguado cuando los corticosteroides de acción intermedia se administran en 2 o más dosis, se usan fármacos de acción prolongada o se administran vía intraarticular, donde los picos de hiperglucemias serán habituales a lo largo de todo el día, aunque con un predominio posprandial. Por tanto, es importante tener en cuenta la duración del efecto, la dosis y la pauta de administración de los glucocorticoides para ser capaces de detectar su efecto hiperglucemiante y orientar el tratamiento adecuado para su corrección. El efecto hiperglucemiante de los corticosteroides puede detectarse con dosis medias diarias de prednisona a partir de las 48 h de iniciado el tratamiento¹⁶.

El diagnóstico se determina por glucemias al azar > 200 mg/dl, o por glucemia preprandial > 126 mg/dl, y sus objetivos de control son consensuados¹⁷:

- Corticoides transitorios: glucemia preingesta < 140 mg/dl; glucemia aleatoria < 180 mg/dl.

Tabla 1. Situaciones en que se recomienda el cribado de la hiperglucemia inducida por corticosteroides

-
- Dosis de CE medias/altas
 - Personas con riesgo de desarrollar diabetes
 - En diabéticos conocidos, incluso con CE dosis bajas

Monitorización de glucemia capilar al inicio tratamiento CE, durante 3 días:

- CE acción intermedia en dosis matutina: glucemia capilar postalmuerzo y/o precena, 3 días
- CE acción prolongada, o más de 2 dosis de GC acción intermedia: glucemia predesayuno y precena, 3 días

CE: corticosteroides; GC: glucocorticoides.

Tabla 2. Agentes hipoglucemiantes no insulínicos disponibles. Ventajas e inconvenientes en la hiperglucemia inducida por el tratamiento transitorio con corticosteroides

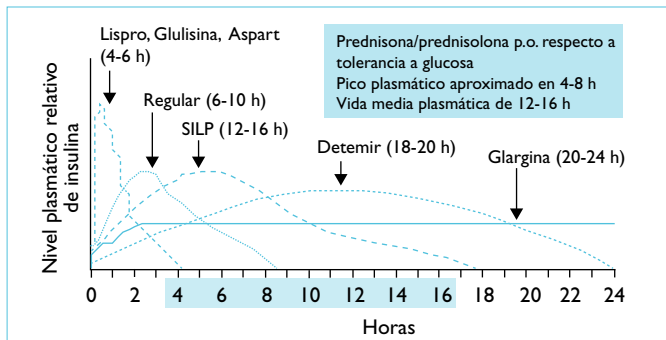
Agentes	Ventajas	Inconvenientes
Metformina	<ul style="list-style-type: none"> • Insulinosensibilizador • No hipoglucemia • Elevada seguridad 	<ul style="list-style-type: none"> • Inicio de acción lento • Efecto predominante sobre la glucemia basal • Necesidad de titulación de dosis inicial (tolerancia) • Efecto hipoglucemiante poco predecible y no modificable • Contraindicada en la insuficiencia renal grave y en situaciones hipoxemiantes
Sulfonilureas (glibenclamida, glimepirida, glipizida y gliclacida)	<ul style="list-style-type: none"> • Inicio de acción inmediato 	<ul style="list-style-type: none"> • Efecto prolongado (24 h) • Efecto predominante sobre la glucemia basal • Efecto hipoglucemiante poco predecible y poco modificable • Riesgo moderado-alto de hipoglucemia
Meglinidas (repaglinida, nateglinida)	<ul style="list-style-type: none"> • Inicio de acción inmediato y sobre glucemia posprandial • Corta duración de efecto (4-6 h) • Posibilidad de titulación mínima de dosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo bajo de hipoglucemia • Efecto poco predecible
Glitazonas (pioglitazona)	<ul style="list-style-type: none"> • Mecanismo de acción (insulinosensibilizador) • No hipoglucemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Inicio de acción en 4-6 semanas • Efecto predominante sobre la glucemia basal • Efecto hipoglucemiante poco predecible y no modificable • Riesgo de insuficiencia cardíaca

Tabla 2. Continuación

Agentes	Ventajas	Inconvenientes
Gliptinas (sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina)	<ul style="list-style-type: none"> Inicio de acción inmediato y sobre la glucemia posprandial No hipoglucemia Posibilidad de titulación mínima de dosis 	<ul style="list-style-type: none"> Efecto hipoglucemiante poco predecible y no modificable Escasa experiencia de uso
Análogos GLP-1 (exenatide, liraglutide, lixisenatide)	<ul style="list-style-type: none"> Inicio de acción inmediato y sobre la glucemia posprandial No hipoglucemia 	<ul style="list-style-type: none"> Efecto hipoglucemiante poco predecible y no modificable Escasa experiencia de uso Mala tolerancia digestiva inicial Necesidad de titulación progresiva de dosis para mejorar tolerancia Administración subcutánea
Inhibidores selectivos del SGLT-2 (dapagliflozina)	<ul style="list-style-type: none"> Inicio de acción inmediato y sobre la glucemia posprandial 	<ul style="list-style-type: none"> Escasa experiencia

GLP-1: *incretina glucagon like peptide-1* (cotransportador 2 de sodio y glucosa).
Modificada de Saigí y Pérez A¹⁶.

Figura 1. Perfiles farmacocinéticos de la insulina humana y los análogos.



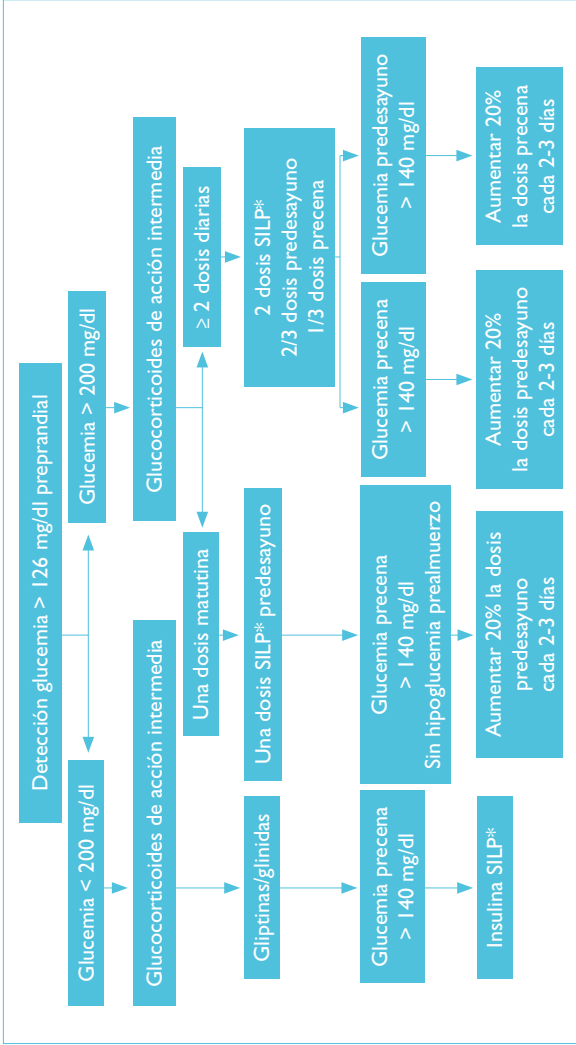
SILP: suspensión insulina lispro-protamina por vía oral (p.o.).

- Corticoides crónicos: glucemia preprandial entre 70-180 mg/dl; glucemia posprandial < 180 mg/dl; hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) < 7%.

Está indicado realizar un cribado de hiperglucemia corticosteroide en los casos recogidos en la tabla 1, y seguir las recomendaciones terapéuticas establecidas en el algoritmo.

Tras una monitorización glucémica, los 3 primeros días de tratamiento corticosteroide, si las glucemias preprandiales son < 200 mg/dl con corticoides de acción intermedia y/o larga puede emplearse tratamiento con antidiabéticos orales (tabla 2). Con glucemias \geq 200 mg/dl es aconsejable tratamiento con insulina en pautas bolo-basal, basal-plus o 2 dosis de premezcla, considerando a la insulina de acción intermedia lispro-protamina (SILP) la de elección para cubrir el efecto hiperglucemiante de los corticosteroides de acción intermedia en dosis única matutina, por su adecuación a la curva hiperglucémica corticosteroide y menor variabilidad de biodisponibilidad que la insulina NPH (fig. 1).

Algoritmo de monitorización y tratamiento de hiperglucemia esteroidea asociada a glucocorticoides de acción intermedia.



*Se recomienda usar insulina SILP o, en su defecto, NPH (neutral protamina Hagedorn). SILP: suspensión insulina lispro-protamina. Adaptada de Saigi y Pérez¹⁶.

Bibliografía

1. Torres-Sánchez I, Valenza M C, Carrasco F, Cabrera-Martos I, Valenza-Demet G, Cano-Capellaci M. Alteraciones endocrinometabólicas en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Nutr Hosp*. 2013;28:1022-30.
2. Tsiligianni I G, Kosmas E, Van der Molen T, Tzanakis N. Managing comorbidity in COPD. A difficult task. *Current Drug Targets*. 2013;14:158-76.
3. Almagro P, López F, Cabrera FJ, Portillo J, Fernández-Ruiz M, Zubillaga E, et al. Grupos de trabajo de EPOC y Paciente Pluripatológico y Edad Avanzada de la Sociedad Española de Medicina Interna. Comorbilidades en pacientes hospitalizados por enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Análisis comparativo de los estudios ECCO y ESMI. *Rev Clin Esp*. 2012;212:281-6.
4. García-Olmos L, Alberquilla A, Ayala V, García-Sagredo P, Morales L, Carmona M, et al. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study. *BMC Fam Pract*. 2013;14:11.
5. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holquin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32:962-9.
6. Rana JS, Mittleman MA, Sheikh J, Hu FB, Manson JE, Colditz GA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*. 2004;27:2478-84.
7. Almagro P, López García F, Cabrera FJ, Montero L, Morchón D, Díez J, et al; Grupo EPOC De La Sociedad Española De Medicina Interna. Comorbidity and gender related differences in patients hospitalized for COPD. The ECCO study. *Respir Med*. 2010;104:253-9.
8. 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*. 2006;7:109.
9. Faul JL, Wilson SR, Chu JW, Canfield J, Kuschner WG. The effect of an inhaled corticosteroid on glucose control in type 2 diabetes. *Clin Med Res*. 2009;7:14-20.
10. Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, Brennan AL, Baines DL, Wood DM, et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2006;61:284-9.

11. Ehrlich SF, Quesenberry CP Jr, Van Den Eeden SK, Shan J, Ferrara A. Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and pneumonia but not lung cancer. *Diabetes Care*. 2010;33:55-60.
12. Kinney GL, Black-Shinn JL, Wan ES, et al; the COPDGene Investigators. Pulmonary function reduction in diabetes mellitus with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Diabetes Care*. 2013. [Epub ahead of print].
13. Wood-Baker RR, Gibson PG, Hannay M, Walters EH, Walters JA. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(1): CD001288.
14. Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, Frith P, Stranks SN. Continuous monitoring of circadian glycemic patterns in patients receiving prednisolone for COPD. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1789-96.
15. Wouters EFM, Bredenbröker D, Teichmann P, Brose M, Rabe KF, Fabbri LM, et al. Effect of the phosphodiesterase 4 inhibitor roflumilast on glucose metabolism in patients with treatment naïve, newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E1720-5.
16. Saigí I, Pérez A. Hiperglucemia inducida por glucocorticoides. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2011;12:83-90.
17. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Maynard GA, Montori VM, Seley JJ, et al; Endocrine Society. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an eEndocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:16-38.

Obesidad y síndrome metabólico

I. MARTÍN GARRIDO Y J. DÍEZ MANGLANO

Prevalencia

La prevalencia global tanto de la obesidad como de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es alta en la población general. En los Países Bajos se estima que la prevalencia general de la obesidad en pacientes ambulatorios con EPOC es del 18%. En España, la prevalencia de obesidad en los pacientes con EPOC fue del 25% en un estudio realizado en atención primaria¹ y del 22,1% en un estudio con pacientes ingresados por agudización².

Parece ser que la obesidad es más frecuente en los pacientes con EPOC que en la población general. Así, en Estados Unidos el 54% de los pacientes con EPOC tiene obesidad, frente al 37,5% de la población general³. En España, la prevalencia de obesidad en la Encuesta Nacional de Salud de 2001 fue del 12,9%, muy inferior a la observada en los pacientes con EPOC. En China se encontró que este aumento de la obesidad es independiente del consumo de tabaco⁴.

El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de trastornos médicos que acompaña a la obesidad y aumenta el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus. Sus componentes incluyen la obesidad abdominal, la presión arterial alta, la hiperglucemia, la hipertrigliceridemia y el descenso del cHDL (colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad). Su principal mecanismo fisiopatológico es la resistencia a la insulina y se asocia con un estado protrombótico, proinflamatorio y con una importante

morbimortalidad de origen arteriosclerótico. La prevalencia de SM en pacientes con EPOC, al igual que ocurre en la población general, depende de los criterios utilizados para su diagnóstico; oscila entre el 21 y el 47,5%, con importantes variaciones según el área geográfica⁴⁻⁹. En España, en la cohorte del estudio ECCO², la prevalencia de SM fue del 42,9%.

Factores asociados

En la EPOC, la obesidad se ha relacionado con el sexo femenino y con la inactividad física^{10,11}. Se ha observado que la obesidad es más frecuente en los pacientes con menor deterioro de la función pulmonar¹². Los pacientes con EPOC en estadios 1, 2, 3 y 4 de la GOLD tienen una prevalencia de obesidad del 16,1, 23,5, 9,3 y 5,9%, respectivamente¹³. Lo mismo se ha observado con respecto al SM^{2,5,6}. Algunas comorbilidades, como la insuficiencia cardíaca y la osteoporosis, y el uso de esteroides inhalados se han asociado con el SM en la EPOC².

Repercusión clínica

Los pacientes con EPOC y obesidad tienen más disnea y peor calidad de vida, utilizan más medicamentos inhalados¹² y consumen más recursos sanitarios¹¹. El SM también se ha asociado con más disnea² y con un mayor número de exacerbaciones¹⁴. La obesidad, por sí misma, se asocia a factores como la disminución de la capacidad torácica, el aumento de la resistencia de la vía aérea y el aumento del trabajo respiratorio, que pueden empeorar los síntomas de disnea y las sibilancias atribuidas a la obstrucción del flujo aéreo, además de causar alteraciones en el intercambio gaseoso y el rendimiento cardíaco.

Sin embargo se ha observado que la obesidad ejerce un efecto protector frente a la mortalidad¹⁵. Esta paradoja de la obesidad en la EPOC se puede explicar por un efecto protector frente al deterioro de la función pulmonar. En un estudio se observó que la disminución anual en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) fue significativamente menor en los varones obesos con EPOC que en aquellos con un índice de masa corporal normal, mientras que este efecto no se observó en las mujeres¹⁶. Esto sugiere un papel protector de sexo para la obesidad en la progresión de la limitación crónica al flujo aéreo. De hecho, los pacientes con SM tienen mejor DLCO (capacidad de difusión de monóxido de carbono) y menor atrapamiento aéreo⁶.

Mecanismos

El riesgo de desarrollar obesidad es mayor en los pacientes con EPOC como resultado de un menor nivel de actividad física en la vida cotidiana en comparación con los sanos emparejados por edad¹⁷. Se ha visto que los pacientes con EPOC que reciben ciclos repetidos de glucocorticoides sistémicos tienen un mayor riesgo de obesidad troncal como resultado de la redistribución de la energía almacenada¹⁸. La pérdida de peso asociada a la progresión de la EPOC podría explicar la asociación del SM con mayores valores de FEV₁. La osteoporosis y la insuficiencia cardíaca son enfermedades que limitan la capacidad de esfuerzo y conducen a un sedentarismo con reducción de la actividad física, que podrían favorecer el aumento de peso y la aparición de SM.

Al igual que ocurre en la EPOC, también en la obesidad y el SM se observa un estado inflamatorio. Se ha observado un aumento de la proteína C reactiva, la interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral alfa^{5,8,19}. La grasa abdominal contribuye a la inflamación sis-

témica y, paradójicamente, en algunos estudios los pacientes obesos con EPOC tienen más sarcopenia²⁰. Junto a una mayor resistencia a la insulina se ha observado en los pacientes con EPOC y obesidad o SM una alteración de las hormonas del tejido adiposo, con mayores valores de leptina y menores de adiponectina^{5,6,8}.

Tratamiento

El aumento de la disnea y el empeoramiento de la calidad de vida en los pacientes con EPOC que tienen obesidad y/o SM, junto con su mejor función pulmonar y disminución de la mortalidad, plantean hasta qué punto el uso de medicamentos en los pacientes obesos puede distorsionar la relación beneficio-riesgo. Se ha observado que los pacientes obesos con EPOC mejoran igual que los no obesos en los programas de rehabilitación^{21,22}. Por ello se han recomendado estrategias dirigidas al control de peso y la rehabilitación pulmonar, con aumento de la actividad física en lugar de una escalada en las terapias de inhalación²³.

Bibliografía

1. García-Olmos L, Alberquilla A, Ayala V, García-Sagredo P, Morales L, Carmona M, et al. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Fam Pract.* 2013;14:11.
2. Díez-Manglano J, Barquero-Romero J, Almagro P, Cabrera FJ, López García F, Montero L, et al; Working Group on COPD; Spanish Society of Internal Medicine. COPD patients with and without metabolic syndrome: clinical and functional differences. *Intern Emerg Med.* 2013. [Epub ahead of print].
3. Eisner MD, Blanc PD, Sidney S, Yelin EH, Lathon PV, Katz PP, et al. Body composition and functional limitation in COPD. *Respir Res.* 2007;8:7.
4. Lam KBH, Jordan RE, Jiang CQ, Thomas GN, Miller MR, Zhang WS, et al. Airflow obstruction and metabolic syndrome: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Eur Respir J.* 2010;35:317-23.

5. Watz H, Waschki B, Kirsten A, Müller KC, Kretschmar G, Meyer T, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD. Frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity. *Chest*. 2009;136:1039-46.
6. Minas M, Kostikas K, Papaioannou AI, Mystridou P, Karetsi E, Georgoulis P, et al. The association of metabolic syndrome with adipose tissue hormones and insulin resistance in patients with COPD without comorbidities. *COPD*. 2011;8:414-20.
7. Marquis C, Maltais F, Duguay V, Bezeau AM, LeBlanc P, Jobin J, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil*. 2005;25:226-32.
8. Poulain M, Doucet M, Drapeau V, Fournier G, Tremblay A, Poirier P, et al. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis*. 2008;5:35-41.
9. Funakoshi Y, Omori H, Mihara S, Marubayashi T, Katoh T. Association between airflow obstruction and the metabolic syndrome or its components in Japanese men. *Intern Med*. 2010;49:2093-9.
10. Monteiro F, Camillo CA, Vitorasso R, Sant'Anna T, Hernandez NA, Probst VS, et al. Obesity and physical activity in the daily life of patients with COPD. *Lung*. 2012;190:403-10.
11. Vozoris NT, O'Donnell NE. Prevalence, risk factors, activity limitation and health care utilization of an obese, population-based sample with chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J*. 2012;19:e18-24.
12. Cecere LM, Littman AJ, Slatore CG, Udriș EM, Bryson CL, Boyko EJ, et al. Obesity and COPD: associated symptoms, health related quality of life, and medication use. *COPD*. 2011;8:275-84.
13. Steuten LM, Creutzberg EC, Vrijhoef HJ, Wouters EF. COPD as a multi-component disease: inventory of dyspnoea, underweight, obesity and fat free mass depletion in primary care. *Prim Care Respir J*. 2006;15:84-91.
14. Kupeli E, Ulubay G, Ulasli SS, Sahin T, Erayman Z, Gürsoy A. metabolic syndrome is associated with increased risk of acute exacerbation of COPD: a preliminary study. *Endocrine*. 2010;38:76-82.
15. Cao C, Wang R, Wang J, Bunjhoo H, Xu Y, Xiong W. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7:e43892.
16. Watson L, Vonk JM, Löfdahl CG, Pride NB, Pauwels RA, Laitinen LA, et al; European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Predictors of lung function and its decline in mild to

- moderate COPD in association with gender: results from the Euroscop study. *Respir Med.* 2006;100:746-53.
17. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:972-7.
 18. Dallman MF, La Fleur SE, Pecoraro NC, Gomez F, Houshyar H, Akana SF. Minireview: glucocorticoids–food intake, abdominal obesity, and wealthy nations in 2004. *Endocrinology.* 2004;145:2633-8.
 19. Breyer MK, Spruit MA, Celis AP, Rutten EP, Janssen PP, Wouters EF; CIRO network. Highly elevated C-reactive protein levels in obese patients with COPD: a fat chance? *Clin Nutr.* 2009;28:642-7.
 20. Rutten EP, Breyer MK, Spruit MA, Hofstra T, Van Melick PP, Schols AM, et al. Abdominal fat contributes to the systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr.* 2010;29:756-60.
 21. Sava F, Laviolette L, Bernard S, Breton MJ, Bourbeau J, Maltais F. The impact of obesity on walking and cycling performance and response to pulmonary rehabilitation in COPD. *BMC Pulm Med.* 2010;10:55.
 22. Ramachandran K, McCusker C, Connors M, Zuwallack R, Lahiri B, et al. The influence of obesity on pulmonary rehabilitations outcomes in patients with COPD. *Chron Respir Dis.* 2008;5:205-9.
 23. Franssen FM, O'Donnell DE, Goossens GH, Blaak EE, Schols AM. Obesity and the lung: 5. Obesity and COPD. *Thorax.* 2008;63:1110-7.

Dislipemia

J.M. GALVÁN ROMÁN, D. REAL DE ASÚA CRUZAT
Y C. SUÁREZ FERNÁNDEZ

Prevalencia de dislipemia en la EPOC

Las alteraciones del metabolismo lipídico e hidrocarbonado son comorbilidades frecuentes en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Así se observa en los datos del estudio ARCE de 2008, donde la prevalencia de dislipemia en los pacientes con EPOC españoles fue del 35%¹. Otro estudio realizado en el ámbito de la atención primaria en la Comunidad de Madrid arrojó resultados parecidos, hallándose una prevalencia de dislipemia del 34%, sin observar diferencias entre sexos². Aun mayor fue la frecuencia de dislipemia comunicada en el estudio CONSISTE (que alcanzó una prevalencia del 48% en el subgrupo de pacientes con EPOC)³. Sin embargo, en ninguno de estos estudios se hizo mención al patrón bioquímico de esta alteración del perfil lipídico.

No obstante, estos datos contrastan con estudios previos internacionales, en los que la prevalencia de dislipemia en los pacientes con EPOC fue mucho menor, rondando el 8%⁴. Diferentes motivos pueden explicar esta discrepancia: en primer lugar, que el diagnóstico de dislipemia se realizó según criterios heterogéneos; en segundo lugar, la disminución progresiva de los valores de colesterol aceptados como diagnósticos de dislipemia o como objetivos terapéuticos también ha podido contribuir a aumentar la prevalencia de esta comorbilidad o de su control, y en tercer lugar, las diferencias geográficas también han podido ser determinantes.

Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos en los pacientes con EPOC

Hay gran variedad de estudios que han analizado las diferencias en el perfil lipídico de los pacientes con EPOC. La mayoría de estudios hasta la fecha no han encontrado diferencias significativas en la concentración de lipoproteínas de baja densidad (LDL) entre pacientes con y sin EPOC⁵. En distintos estudios poblacionales se ha observado de manera consistente una concentración de triglicéridos repetidamente menor en los pacientes con EPOC, si bien esta diferencia sólo se observa en determinados subgrupos. Lam et al solo encontraron esta diferencia en los pacientes varones⁶ y Ubhi et al, en los pacientes más graves y con mayor componente de enfisema⁷. El mecanismo fisiopatogénico que explica esta diferencia no queda claro, aunque parece relacionado con la pérdida de peso corporal que presenta este tipo de pacientes.

Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad en los pacientes con EPOC

Desde hace muchos años se conoce la relación entre los valores elevados de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y la EPOC. Si se exceptúan los resultados de la cohorte NHANES III, la mayoría de los ensayos clínicos y estudios poblacionales así lo constatan⁸. Lejos de asegurar un efecto protector se postula que podrían existir mecanismos fisiopatogénicos de base genética comunes, de forma que valores elevados de cHDL podrían ser un marcador de predisposición a presentar un mayor daño pulmonar. En un gran estudio publicado recientemente se relaciona la severidad del grado de obstrucción y una mayor proporción de enfisema con una alteración del gen *APOM*, codificador de la proteína apoM, implicada decisivamente en la formación

de partículas HDL⁹. Las alteraciones de este gen conllevarían un aumento de su producción que, a su vez, puede inhibir el factor de necrosis tisular aumentando las ceramidas y disminuyendo la esfingosina-1-fosfato. Estos cambios estarían implicados en la activación de las vías de apoptosis y en la formación de enfisema. Las partículas HDL también pueden unirse a la molécula de alfa I-antitripsina en plasma disminuyendo su fracción libre y favoreciendo el daño pulmonar.

En resumen, después de analizar la evidencia científica disponible podemos concluir que el patrón lipídico característico de los pacientes con EPOC consiste en unos valores de colesterol total y colesterol unido a LDL (cLDL) similares, unos de triglicéridos menores y unos de cHDL mayores que los de la población general.

Papel de las estatinas en la EPOC

Más allá de la disminución de los valores plasmáticos de cLDL mediada por la inhibición de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA), las estatinas han demostrado tener otras propiedades beneficiosas a nivel sistémico. La mayoría de estos efectos son independientes de la reducción de cLDL o, al menos, están pobremente relacionados con esa reducción¹⁰.

Es especialmente relevante el efecto inhibitorio de las estatinas sobre la respuesta inflamatoria sistémica, medido mediante cambios en la concentración sérica de proteína C reactiva ultrasensible (PCR-hs) y otras moleculares similares¹¹. Dichos cambios aparecen con rapidez con la introducción del fármaco y son rápidamente reversibles con su suspensión. Más aún, este efecto parece independiente de los valores de colesterol alcanzados.

Los mecanismos por los que disminuye la inflamación sistémica son diversos y se relacionan con la inhibición de procesos de adhesión molecular, mecanismos de expresión de metaloproteasas de la matriz extracelular y sistemas de control del estrés oxidativo.

Diversos estudios han comparado la eficacia del uso de estatinas sobre la evolución de distintos parámetros de función respiratoria y morbimortalidad en los pacientes EPOC:

- *Mejoría de la capacidad de ejercicio.* En un estudio prospectivo aleatorizado se observó que pacientes no dislipémicos tratados con pravastatina a dosis bajas conseguían disminuir significativamente el nivel de PCR-hs (de 3,94 a 2,66 mg/l; $p < 0,05$) y mejorar ostensiblemente su capacidad de ejercicio: el tiempo de marcha en cinta ergométrica hasta la extenuación se incrementó desde 599 hasta 922 s de media (incremento del 54%; $p < 0,001$). Estos cambios no se observaron en el grupo control¹².
- *Mejoría de los parámetros de función pulmonar (volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV₁] y la capacidad vital forzada [FVC]).* En un estudio retrospectivo con veteranos de guerra estadounidenses, que incluyó a pacientes ex fumadores y fumadores en activo se objetivó una reducción anual menor de la FEV₁ y FVC (de aproximadamente 100 ml/año) en los sujetos que tomaban una estatina¹³.
- *Disminución de exacerbaciones y de hospitalizaciones por agudización.* La relación entre el uso de estatinas y la disminución del número de exacerbaciones se ha demostrado en un gran número de estudios. Uno de los trabajos más recientes en este campo en la población taiwanesa, mostró que los pacientes recién diagnosticados de EPOC que tomaban estatinas tenían menos hospitalizaciones por exacerbaciones respecto a pacientes no tratados a lo largo de 4 años de seguimiento (riesgo relativo: 0,66; intervalo de confianza del 95%: 0,60-0,74; $p < 0,001$)¹⁴.

– *Reducción de la mortalidad de causa respiratoria y de todas las causas.* Se han publicado muchos estudios que demuestran una disminución de la mortalidad en pacientes con EPOC que estaban en tratamiento con estatinas. Este beneficio no parece atribuible a su efecto hipolipemiante. De todos ellos, el estudio de la cohorte de Rotterdam es el que relaciona de una forma más clara la reducción de inflamación atribuida a la estatina con el descenso de la mortalidad¹⁵.

En la actualidad, no hay suficiente evidencia científica para establecer recomendaciones sólidas sobre el uso de estatinas en la EPOC. Los estudios, hasta el momento son heterogéneos, con diferentes estatinas y dosis, y con un período de seguimiento en general corto¹⁶. Es prioritario mejorar la comprensión de los mecanismos fisiopatogénicos que expliquen los efectos de estos fármacos sobre la inflamación, tanto a nivel tisular pulmonar como sistémico.

Efecto del tratamiento de la EPOC sobre el perfil lipídico

A continuación se desglosa el efecto de los distintos grupos farmacológicos más utilizados en el tratamiento de la EPOC sobre el perfil lipídico. Cabe destacar que la mayoría de estudios a este respecto no han sido realizados en población con EPOC sino en pacientes con asma, por lo que los resultados no pueden ser inferidos a los pacientes con EPOC de forma estricta. De manera global se puede decir que el uso de las distintas familias de fármacos (en particular agonistas beta-2, glucocorticoides e inhibidores de la fosfodiesterasa 4 [PDE-4]) se ha visto asociado a un aumento moderado en las cifras de colesterol total, principalmente a expensas de la fracción HDL (tabla 1).

Tabla 1. Efecto sobre el perfil lipídico de los grupos farmacológicos más empleados en el tratamiento de la EPOC

	cHDL	cLDL	cHDL/CT	Triglicéridos
Antagonistas beta-2 inhalados	↑	n.e.	n.e.	↔
Anticolinérgicos inhalados	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Metilxantinas	*	*	↑	*
Corticoides sistémicos	↑	↔	↑	↔ o ↑
Corticoides inhalados	↑	n.e.	n.e.	n.e.
Inhibidores de la PDE-4	↑ in vitro	n.e.	n.e.	n.e.

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; n.e.: no efecto demostrado; PDE-4: fosfodiesterasa 4.

*Controvertido.

Agonistas beta-2 adrenérgicos inhalados

Algunos estudios aleatorizados han demostrado que el uso durante varias semanas de agonistas beta-2 (concretamente terbutalina y su profármaco, bambuterol) puede elevar los valores de cHDL¹⁷, sin haberse demostrado una repercusión relevante sobre el número de episodios cardiovasculares.

Anticolinérgicos inhalados

No se han descritos efectos bioquímicos sobre el perfil lipídico en ensayos sobre farmacodinámica, ni efectos clínicos significativos.

Metilxantinas

En la actualidad se utilizan poco en la EPOC, pero sí parecen alterar el perfil lipídico. En un estudio con adolescentes y adultos se observaron menores valores de cLDL, cHDL y de triglicéridos en asmáticos tratados con dosis bajas de teofilina de acción prolongada, respecto a pacientes similares tratados con placebo¹⁸. En

cualquier caso, el efecto de las metilxantinas sobre el perfil lipídico sigue siendo controvertido.

Corticosteroides inhalados y de absorción sistémica

Muchos son los estudios que han evaluado el efecto de los corticoides sistémicos sobre el perfil lipídico, aunque muy pocos en los pacientes con EPOC. Los resultados han sido variables en función del tipo de paciente analizado, y hay 3 grupos principales: pacientes trasplantados, pacientes con procesos inflamatorios crónicos (quizás los más semejantes a los pacientes con EPOC) y personas sanas. Si bien los primeros trabajos longitudinales en pacientes trasplantados apuntaban a un efecto nocivo de los corticosteroides sobre el perfil lipídico, estos hallazgos han sido refutados en los posteriores estudios prospectivos. En pacientes reumatológicos que recibieron dosis estables de 15 mg de prednisona diaria durante 3 semanas (dosis equiparables a las que podría recibir un paciente durante una agudización), no se observaron cambios en los valores de cLDL ni de triglicéridos, pero sí aumentaron los valores de cHDL¹⁹. Este aumento de cHDL parece estar mediado por un estímulo directo de los corticoides sobre la enzima lipoproteín lipasa, encargada de catalizar las reacciones de cambio de lipoproteínas²⁰. En cuanto al efecto de los corticoides inhalados sobre el metabolismo lipídico, algunos ensayos clínicos en pacientes sanos han demostrado que altas dosis de estos fármacos pueden incrementar la cifra de colesterol total y de cHDL.

Inhibidores de la fosfodiesterasa 4: roflumilast

En estudios *in vitro*, este grupo farmacológico de reciente incorporación parece estar relacionado con un aumento de apolipoproteína A-I, sobre la que se asienta la formación del cHDL,

mediada por un incremento de los valores del AMP cíclico y de la expresión de la molécula ABCA1²¹.

Conclusiones

En la mayoría de los estudios poblacionales publicados hasta la fecha, los pacientes con EPOC presentaron una prevalencia mayor de dislipemia que la población general. Sin embargo, su perfil lipídico se caracteriza por un colesterol total similar al de la población general, unas cifras menores de triglicéridos, un cHDL algo más elevado, sin cambios relevantes sobre la concentración de cLDL. Esta sustancial discrepancia entre ambos resultados, atribuible fundamentalmente a aspectos metodológicos, imposibilita la comparación de resultados. Continúa siendo controvertido el papel que esta dislipemia de perfil “favorable” ejerce en el riesgo cardiovascular global de los pacientes con EPOC. Por este motivo, las estrategias de tratamiento de la dislipemia en la EPOC y los valores de colesterol objetivos deben establecerse en función del riesgo cardiovascular total del paciente, según las recomendaciones internacionales de las diferentes sociedades (tabla 2), que no son diferentes a las aplicables a otros tipos de poblaciones. El uso de las estatinas se ha asociado con una mejoría de la morbilidad asociada a la EPOC. Este beneficio parece estar relacionado, entre otros mecanismos, con la disminución de la inflamación tisular pulmonar y sistémica. Sus efectos más notables incluyen una reducción de la mortalidad y del número de agudizaciones, enlentecimiento del descenso de la función pulmonar y mejoría de la capacidad de ejercicio. Pese a que hay múltiples estudios concordantes con estos beneficios, no hay recomendaciones específicas sobre el uso de las estatinas en los pacientes EPOC fuera de las ya conocidas según el valor lipídico. Si bien el tratamiento broncodilatador habitual del paciente con EPOC también tiene efectos sobre el perfil lipídico, dichos cambios no parecen tener repercusión clínica.

Tabla 2. Estrategias de intervención terapéutica según el riesgo cardiovascular global y las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL)

Riesgo CV total (SCORE) (%)	Concentración de cLDL	
	< 70 mg/dl < 1,8 mmol/l	70 a < 100 mg/dl 1,8 a 2,5 mmol/l
< 1	No intervenir en lípidos	No intervenir en lípidos
Clase ^a /nivel ^b	I/C	I/C
≥ 1 a < 5	Intervención en el estilo de vida	Intervención en el estilo de vida
Clase ^a /nivel ^b	I/C	I/C
> 5 a < 10 o riesgo alto	Intervención en el estilo de vida, considerar el uso de fármacos ^c	Intervención en el estilo de vida, considerar el uso de fármacos ^c
Clase ^a /nivel ^b	Ila/A	Ila/A
≥ 10 o riesgo muy alto	Intervención en el estilo de vida, considerar el uso de fármacos ^c	Intervención en el estilo de vida y prescripción inmediata de fármacos ^c
Clase ^a /nivel ^b	Ila/A	Ila/A

CV: cardiovascular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cEn pacientes con infarto de miocardio debe considerarse la administración de estatinas, independientemente de la concentración de cLDL^{13,14}.

Tomada de Reiner et al².

100 a < 155 mg/dl 2,5 a < 4,0 mmol/l	155 a < 190 mg/dl 4,0 a < 4,9 mmol/l	< 190 mg/dl > 4,9 mmol/l
Intervención en el estilo de vida	Intervención en el estilo de vida	Intervención en el estilo de vida, considerar el uso de fármacos si no se controlan los lípidos
I/C	I/C	IIa/A
Intervención en el estilo de vida, considerar el uso de fármacos si no se controlan los lípidos	Intervención en el estilo de vida, considerar el uso de fármacos si no se controlan los lípidos	Intervención en el estilo de vida, considerar el uso de fármacos si no se controlan los lípidos
IIa/A	IIa/A	I/A
Intervención en el estilo de vida y prescripción inmediata de fármacos	Intervención en el estilo de vida y prescripción inmediata de fármacos	Intervención en el estilo de vida y prescripción inmediata de fármacos
IIa/A	I/A	I/A
Intervención en el estilo de vida y prescripción inmediata de fármacos ^c	Intervención en el estilo de vida y prescripción inmediata de fármacos ^c	Intervención en el estilo de vida y prescripción inmediata de fármacos ^c
I/A	I/A	I/A

Bibliografía

1. De Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-González Moro JM, Bellón-Cano JM, Ancochea-Bermúdez J, Calle-Rubio M, et al. Cardiovascular risk factors in chronic obstructive pulmonary disease: results of the ARCE study. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:233-8.
2. García-Olmos L, Alberquilla A, Ayala V, García-Sagredo P, Morales L, Carmona M, et al. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study. *BMC Fam Pract*. 2013;16:11.
3. De Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-González Moro JM, et al; CONSISTE study group. Chronic obstructive pulmonary disease as a cardiovascular risk factor. Results of a case-control study (CONSISTE study). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:679-86.
4. 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 Program. *Chest*. 2005;128:2068-75.
5. Basili 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;147:249-52.
6. Lam KB, Jordan RE, Jiang CQ, Thomas GN, Miller MR, Zhang WS, et al. Airflow obstruction and metabolic syndrome: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Eur Respir J*. 2010;35:317-23.
7. Ubhi BK, Riley JH, Shaw PA, Lomas DA, Tal-Singer R, MacNee W, et al. Metabolic profiling detects biomarkers of protein degradation in COPD patients. *Eur Respir J*. 2012;40:345-55.
8. Watz H, Waschki B, Kirsten A, Müller KC, Kretschmar G, Meyer T, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity. *Chest*. 2009;136:1039-46.
9. Burkart KM, Manichaikul A, Wilk JB, Ahmed FS, Burke GL, Enright P, et al. APOM and high-density lipoprotein are associated with lung function and percent emphysema. *Eur Respir J*. 2013. [Epub ahead of print].
10. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD004816.
11. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation*. 2004;109:39-43.

12. Lee TM, Lin MS, Chang NC. Usefulness of C-reactive protein and interleukin-6 as predictors of outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving pravastatin. *Am J Cardiol.* 2008;101:530-5.
13. Keddissi JI, Younis WG, Chbeir EA, Daher NN, Dernaika TA, Kinasewitz GT. The use of statins and lung function in current and former smokers. *Chest.* 2007;132:1764-71.
14. Huang CC, Chan WL, Chen YC, Chen TJ, Chou KT, Lin SJ, et al. Statin use and hospitalization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide population-based cohort study in Taiwan. *Clin Ther.* 2011;33:1365-70.
15. Lahousse L, Loth DW, Joos GF, Hofman A, Leufkens HG, Brusselle GG, et al. Statins, systemic inflammation and risk of death in COPD: the Rotterdam study. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013;26:212-7.
16. Dobler CC, Wong KK, Marks GB. Associations between statins and COPD: a systematic review. *BMC Pulm Med.* 2009;9:32.
17. Hooper PL, Woo W, Visconti L, Pathak DR. Terbutaline raises high-density-lipoprotein-cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1981;305:1455-7.
18. Allayee H, Hartiala J, Lee W, Mehrabian M, Irvin CG, Conti DV, et al. The effect of montelukast and low-dose theophylline on cardiovascular disease risk factors in asthmatics. *Chest.* 2007;132:868-74.
19. Ettinger WH, Klinefelter HF, Kwiterovitch PO. Effect of shortterm, low-dose corticosteroids on plasma lipoprotein lipids. *Atherosclerosis.* 1987;63:167-72.
20. Mead JR, Irvine SA, Ramji DP. Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease. *J Mol Med (Berl).* 2002;80:753-69.
21. Lin G, Bornfeldt KE. Cyclic AMP-specific phosphodiesterase 4 inhibitors promote ABCA1 expression and cholesterol efflux. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;290:663-9.
22. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al; Clinical Practice Guidelines Committee of the Spanish Society of Cardiology. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:1168.e1-60.

Cardiopatía isquémica

C. BAS REINA, D. VICENTE NAVARRO Y F. LÓPEZ GARCÍA

Prevalencia e importancia de la asociación

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad compleja y heterogénea que se asocia con importantes manifestaciones sistémicas y frecuentes comorbilidades^{1,2}. Dentro de ellas, la enfermedad cardiovascular es una de las más prevalentes y se asocia con un incremento de la mortalidad³. En España, los estudios multicéntricos ECCO y ESMI⁴, que describen la comorbilidades de los pacientes hospitalizados por EPOC en los servicios de medicina interna, muestran una prevalencia global de enfermedad cardiovascular en torno al 10-12% y de cardiopatía isquémica del 17-22%. En el estudio multicéntrico transversal ARCE⁵ realizado en 572 pacientes con EPOC atendidos en neumología y atención primaria, la prevalencia de enfermedad coronaria fue del 16,4%. Todos estos estudios —y otros nacionales e internacionales— demuestran, además, que otros procesos que conllevan un mayor riesgo de desarrollar un episodio coronario como la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia o la diabetes son mucho más frecuentes en los pacientes con EPOC²⁻⁶.

En general, los pacientes con EPOC tienen un riesgo de muerte por cardiopatía isquémica de 2 a 3 veces mayor que la población sin EPOC. Además, la alteración grave de la función pulmonar se ha demostrado como un predictor de morbilidad cardíaca en estos pacientes, en grado similar al que tienen otros factores de riesgo vascular como la HTA o la hipercolesterole-

mia⁷. Un estudio muy reciente ha demostrado que los pacientes con EPOC y que han tenido un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST presentan un riesgo muy aumentado de reingresos y mortalidad en comparación con aquellos que no tienen EPOC⁸. Por otra parte, la prevalencia de EPOC en pacientes con enfermedad coronaria oscila entre el 7 y el 15% según los estudios consultados. La combinación de ambas enfermedades es más común en pacientes fumadores con varias comorbilidades asociadas (HTA, insuficiencia renal crónica, diabetes o dislipemia) y suelen presentar síntomas atípicos, como puede ser la disnea, en lugar del dolor torácico coronario típico^{9,10}. Patel et al¹¹ han demostrado que la presencia de enfermedad coronaria en el paciente con EPOC en fase estable produce un mayor grado de disnea, menor tolerancia al ejercicio, mayor deterioro del estado de salud y exacerbaciones de mayor duración.

La fuerza que presenta la asociación entre la cardiopatía isquémica y la EPOC puede explicarse, al menos parcialmente, por la presencia de factores de riesgo comunes como son la edad, el sedentarismo, la HTA, la dislipemia, la diabetes mellitus y, sobre todo, el tabaquismo. Sin embargo, es bien conocido que otros determinantes como el estrés oxidativo, la hipoxemia, la disfunción endotelial, la inflamación sistémica y el propio envejecimiento normal también están implicados^{12,13}.

Implicación en el diagnóstico

El diagnóstico de la cardiopatía isquémica en el paciente con EPOC es más difícil por el hecho de compartir manifestaciones

clínicas, fundamentalmente la disnea, que a veces resulta difícil atribuir a la EPOC o a la enfermedad coronaria en forma de equivalente anginoso¹⁴⁻¹⁶. Esto puede originar un retraso en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento. Desde el punto de vista bioquímico, es importante tener en cuenta que la EPOC puede elevar los valores plasmáticos de las troponinas, pero no en cambio los de la enzima muscular creatincinasa (fracción MB). Esta situación es relevante en el diagnóstico diferencial de la disnea de una semana de evolución, pues el infarto de miocardio subagudo también produce este patrón de afectación de biomarcadores. En cuanto a la validez de las técnicas de detección de isquemia en el paciente con EPOC, dada la limitación al ejercicio que tienen estos pacientes de forma habitual, dependerá de la capacidad de realizar esfuerzo; de forma que antes de su realización se debe descartar que el paciente esté en fase aguda¹⁷. Por otra parte, el uso de la ecocardiografía de estrés con dipiridamol no está contraindicado en el paciente con EPOC, pero se debe evitar su empleo si el paciente presenta saturación de oxígeno inferior al 85% o frecuencia respiratoria superior a 18 respiraciones/min estando en reposo¹⁸.

Implicación en el tratamiento

En el paciente con EPOC, el tratamiento completo de la cardiopatía isquémica (farmacológico, revascularizador y quirúrgico) no difiere en líneas generales del tratamiento administrado al paciente sin enfermedad pulmonar, por lo que deberán seguirse las guías y recomendaciones vigentes de las sociedades científicas^{15,16}. Pero, como recientemente han demostrado Stefan et al¹⁹ en una amplia cohorte de pacientes con EPOC ingresados por un infarto agudo de miocardio, la realidad es diferente. Los autores ponen de manifiesto un aumento significativo en

el tiempo de hospitalización y de mortalidad en relación con los pacientes que no habían tenido infarto. Paradójicamente, los pacientes con EPOC estaban siendo significativamente menos tratados con bloqueadores beta, hipolipemiantes y técnicas de revascularización, reflejo todo ello de un evidente infratratamiento¹⁹.

En el paciente con EPOC, es una buena práctica clínica tener en cuenta el efecto que tienen los fármacos utilizados para el tratamiento de su enfermedad pulmonar sobre la presencia de cardiopatía isquémica. El hecho contrario, es decir conocer cuál es la influencia del tratamiento específico de la cardiopatía isquémica sobre la EPOC, es también de vital importancia. A continuación se describen de forma resumida los fármacos y sus interacciones en el manejo conjunto de ambas comorbilidades. Como ampliación, se aconseja la lectura de los capítulos “Fármacos y enfermedades cardiovasculares” e “Interacciones farmacológicas en el tratamiento de la EPOC” de este Protocolo.

En varios estudios observacionales y metanálisis, los fármacos bloqueadores beta han mostrado que disminuyen el número de exacerbaciones y aumentan la supervivencia en el paciente con EPOC²⁰. En general, son fármacos seguros y no producen un cambio significativo en el FEV₁ (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) ni en los síntomas respiratorios²¹. Sin embargo, un estudio muy reciente alerta sobre la posibilidad de que podrían aumentar la mortalidad en los pacientes con EPOC muy grave y que reciben oxígeno domiciliario²². En cualquier caso, se recomienda su utilización en el paciente con EPOC si es necesario por la presencia de enfermedad coronaria, debiendo ser cardioselectivos, comenzando con dosis bajas y titulando la dosis.

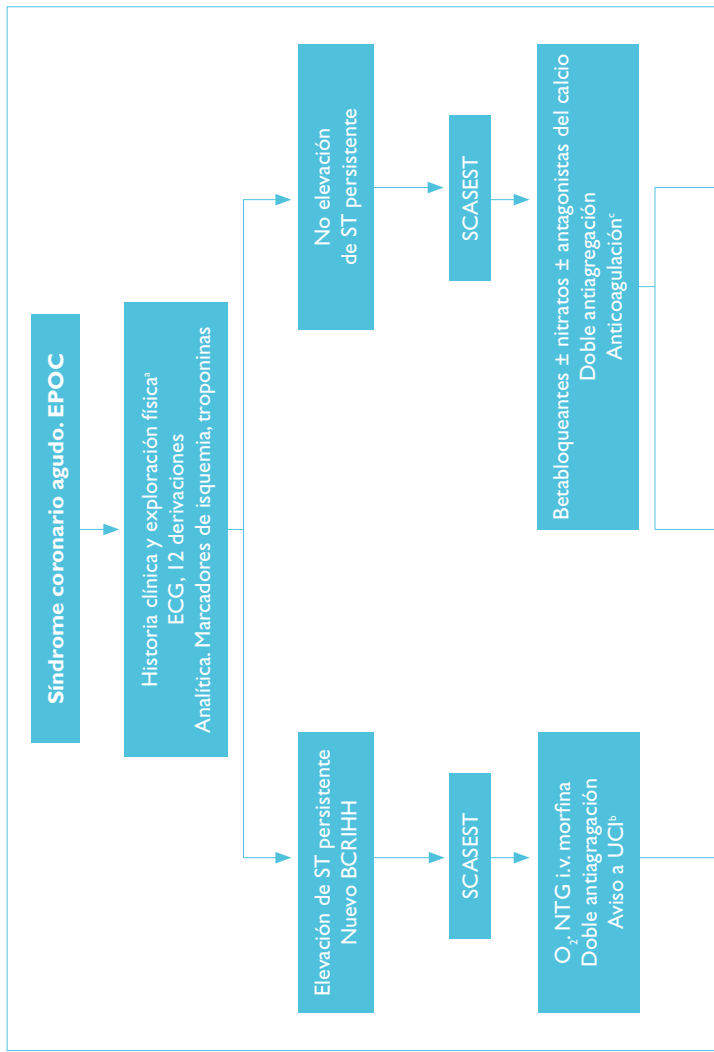
Los antagonistas del calcio y los nitratos no tienen ninguna contraindicación en el paciente con EPOC y cardiopatía isquémica y en los pacientes que presentan hiperreactividad bronquial hay que tener precaución con los salicilatos¹⁷.

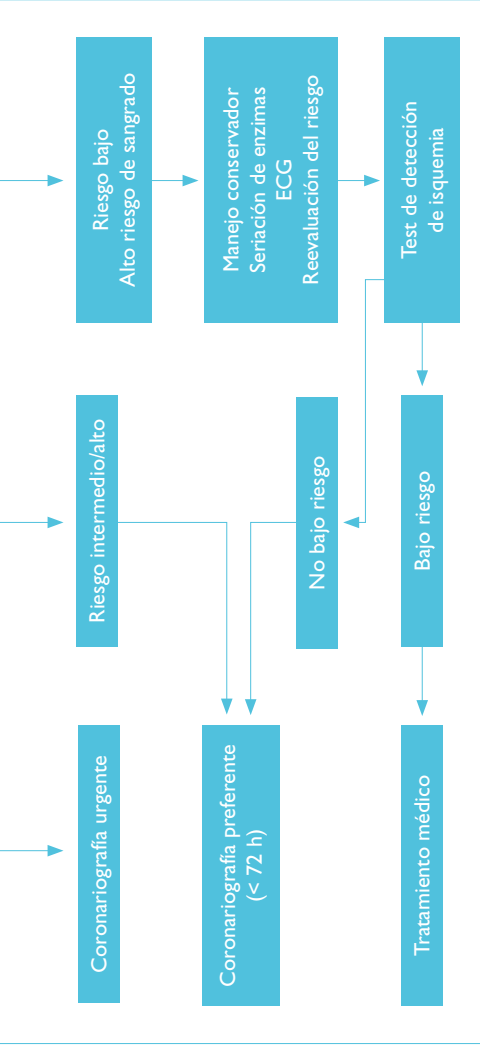
Muchos pacientes con EPOC y cardiopatía isquémica reciben tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina/antagonistas de los receptores de la angiotensina II o estatinas. Estudios observacionales y metanálisis con estos fármacos, por separado o de forma conjunta, muestran un efecto en la disminución del período de hospitalización y en la mortalidad con los primeros, y en la mejora de la función pulmonar, la calidad de vida, las exacerbaciones y la mortalidad con las estatinas, dados sus efectos antiinflamatorios y beneficiosos sobre el endotelio^{23,24}.

En los pacientes con EPOC y enfermedad coronaria asociada deben evitarse los agonistas β_2 de acción corta a dosis altas por sus efectos arritmogénicos y por la posibilidad de antagonizar los efectos de los bloqueadores beta. Sin embargo, en pacientes estables y sin hipoxemia superior a la habitual no hay que retirarlos aunque se debe utilizar la menor dosis posible^{17,25}. Sin embargo, los corticoides inhalados a dosis bajas podrían tener un efecto protector frente al desarrollo de isquemia coronaria²⁶.

Varios metanálisis y estudios observacionales han puesto en duda la seguridad cardiovascular de tiotropio, inicialmente con el dispositivo Handihaler® y más recientemente con el inhalador Respimat®. Del análisis de los estudios UPLIFT (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium) y TIOSPIR (Tiotropium Safety and Performance in Respimat Trial) se concluye que tiotropio es un fármaco

seguro en los pacientes con enfermedad cardíaca estable y que incluso tiende a reducir de forma significativa los episodios coronarios^{27,28}.





BCRIHH: bloqueo completo de rama izquierda del haz de His; ECG: electrocardiograma; i.v.: intravenosa; NTG: nitroglicerina; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; UCI: unidad de cuidados intensivos. ^aEn EPOC: valorar la habitual escasa actividad física del paciente y el diagnóstico diferencial de la disnea como equivalente anginoso frente a síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva frente a agudización. ^bNo contraindicadas en EPOC. ^cEn EPOC: utilizar cardioselectivos; evitar dosis altas de agonistas β₂. ^dRiesgo intermedio/alto: elevación de troponinas, cambios dinámicos del segmento ST y en la onda T (sintomáticos o no), diabetes, disfunción renal, disfunción sistólica, angina posinfarto precoz, infarto agudo de miocardio previo, angioplastia primaria durante los 6 meses previos, cirugía de revascularización previa. ^eRiesgo bajo: sin recurrencia de dolor torácico, sin insuficiencia cardíaca, sin nuevos cambios en el ECG, ni elevación de las troponinas (al llegar y a las 6-12 h). ^fEn EPOC: tener en cuenta nivel de esfuerzo; dipiridamol: precaución.

Bibliografía

1. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009;33:1165-85.
2. 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.
3. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest*. 2005;128:2640-6.
4. Almagro P, López F, Cabrera FJ, Portillo J, Fernández-Ruiz M, Zubillaga E, et al; Grupos de trabajo de EPOC y Paciente Pluripatológico y Edad Avanzada de la Sociedad Española de Medicina Interna. Comorbilidades en pacientes hospitalizados por enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Análisis comparativo de los estudios ECCO y ESMI. *Rev Clin Esp*. 2012;212:281-6.
5. De Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-González Moro JM, Bellón-Cano JM, Ancochea-Bermúdez J, Calle-Rubio M, et al. Asociación de factores de riesgo vascular y EPOC. Resultados de un estudio epidemiológico (ARCE). *Arch Bronconeumol*. 2008;238:233-8.
6. Müllerova H, Agustí A, Erqou S, Mapel DW. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. *Chest*. 2013;144:1163-78.
7. Lee HM, Lee J, Lee K, Luo Y, Sin DD, Wong ND. Relation between COPD severity and global cardiovascular risk in US adults. *Chest*. 2012;142:118-25.
8. Campo G, Guastaroba P, Marzocchi A, Santarelli A, Varani E, Vignali L, et al. Impact of COPD on long-term outcome after ST-segment elevation myocardial infarction receiving primary percutaneous coronary intervention. *Chest*. 2013;144:750-7.
9. Wakabayashi K, Gonzalez MA, Delhaye C, Ben-Dor I, Maluenda G, Collins SD, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on acute-phase outcome of myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2010;106:305-9.
10. Maclay JD, MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest*. 2013;143:798-807.
11. Patel AR, Donaldson GC, Mackay AJ, Wedzicha JA, Hurst JR. The impact of ischemic heart disease on symptoms, health status and exacerbations in patients with COPD. *Chest*. 2012;141:851-7.

12. Agustí AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Resp J.* 2003;21: 347-60.
13. De Martinis M, Franceschi C, Monti D, Ginaldi L. Inflammation markers predicting frailty and mortality in the elderly. *Exp Mol Pathol.* 2006;80: 219-27.
14. Díez Manglano J, López García F. Algoritmos de manejo de las comorbilidades en la EPOC. Madrid: Jarpyo; 2013. p. 8-9.
15. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, De Lemos JA, et al; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013; 127:e362-425.
16. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:645-81.
17. Pena X, Van Den Eynde E, Mena E, Recio J. EPOC y enfermedad cardiovascular. *Rev Clin Esp.* 2007;207 Supl 1:14-21.
18. 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;136:307-13.
19. Stefan MS, Bannuru RR, Lessard D, Gore JM, Lindenauer PK, Goldberg RJ. The impact of COPD on management and outcomes of patients hospitalized with acute myocardial infarction: a 10-year retrospective observational study. *Chest.* 2012;141;1441-8.
20. Van Gestel YR, Hoeks SE, Sin DD, Welten GM, Schouten O, Witteveen HJ, et al. Impact of cardioselective beta-blockers on mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:695-700.
21. Lacasse Y. Review: cardioselective beta-blockers do not produce adverse respiratory effects in COPD. *Evid Based Med.* 2006;11:84.

22. Ekström MP, Hermansson AB, Ström KE. Effects of cardiovascular drugs on mortality in severe chronic obstructive pulmonary disease. A time-dependent analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:715-20.
23. Mancini GB, Etminan M, Zhang B, Levesque LE, FitzGerald JM, Brophy JM. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:2554-60.
24. Søyseth V, Brekke PH, Smith P, Omland T. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *Eur Respir J.* 2007;29:279-83.
25. Tsiligianni IG, Kosmas E, Van der Molen T, Tzanakis N. Managing comorbidity in COPD: a difficult task. *Curr Drug Targets.* 2013;14:158-76.
26. Löfdahl CG, Postma DS, Pride NB, Boe J, Thorén A. Possible protection by inhaled budesonide against ischaemic cardiac events in mild COPD. *Eur Respir J.* 2007;29:1115-9.
27. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008;359:1543-54.
28. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B, et al; TIOSPIR Investigators. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med.* 2013;369:1491-501.

Insuficiencia cardíaca

J. RECIO IGLESIAS

Introducción

La enfermedad cardiovascular es un importante factor de comorbilidad en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Entre las enfermedades cardiovasculares, la insuficiencia cardíaca (IC) representa la causa más frecuente de hospitalización. Incluso en algunos estudios, las enfermedades cardiovasculares fueron causantes de un mayor número de ingresos hospitalarios que la EPOC en sí misma¹.

Magnitud del problema: frecuencia de la asociación

Los datos de los estudios ECCO² y ESMI³ del Grupo de EPOC de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) mostraron una prevalencia de IC en pacientes con EPOC del 27-32%. Esta prevalencia de IC es superior a la más elevada del 16% observada en la población general de más de 75 años⁴. Por otra parte, el estudio GESAIC⁵ (Grupo para el estudio del significado de la anemia en insuficiencia cardíaca) del Grupo de IC de la SEMI evidenció una prevalencia de la EPOC del 25,1% en pacientes con IC, cifra esta superior al 10,2% de prevalencia de EPOC del estudio EPI-SCAN⁶ en la población de 40 a 80 años. Estos resultados se asemejan al 20-30% obtenido en los estudios ADHERE⁷ y OPTIMIZE-HF⁸, respectivamente.

Para explicar esta frecuente asociación, y más allá del hecho de que compartan el tabaquismo como factor etiológico común, Sin y

Man⁹ han descrito un vínculo entre la EPOC y la enfermedad cardiovascular ligado al componente inflamatorio sistémico en estos pacientes, demostrando la presencia de inflamación sistémica en pacientes con reducción del flujo respiratorio leve o moderado.

Influencia pronóstica de la coexistencia EPOC-IC

En los últimos años se han publicado resultados de estudios observacionales y subanálisis de ensayos clínicos que han puesto de manifiesto la relevancia pronóstica de la coexistencia¹⁰⁻¹⁴ (tabla I). Estos datos sugieren la necesidad de investigar la presencia de enfermedad cardiovascular en los pacientes con EPOC y la situación inversa, es decir, descartar la presencia de IC en los pacientes diagnosticados de EPOC.

Implicaciones en el diagnóstico

La presencia de EPOC puede representar un retraso en el diagnóstico de IC y, por tanto, en el inicio de tratamiento¹⁵. En ocasiones establecer el diagnóstico no es sencillo debido a la complejidad de los pacientes y al hecho de compartir manifestaciones clínicas. En estas ocasiones, y para establecer un correcto diagnóstico, podemos recurrir a ciertas exploraciones complementarias que se comentan a continuación.

- La determinación de péptidos natriuréticos (BNP y NT-proBNP) ha mostrado su utilidad para diferenciar entre EPOC e IC en los pacientes que consultan por disnea aguda y sin diagnóstico previo. Una concentración baja/normal (NT-proBNP < 125 pg/dl o BNP < 100 pg/dl) en un paciente sin tratar indica que hay pocas probabilidades de que la IC sea la causa subyacente de los síntomas¹⁶.

Tabla 1. Importancia pronóstica de la coexistencia EPOC-insuficiencia cardíaca (IC)

Fuente-autor/ población estudiada	Riesgo atribuido a EPOC/IC
ESMI ³ /EPOC	La presencia de IC se asoció con un aumento de la mortalidad en los 90 días posteriores al alta (HR: 2,31; IC95%: 1,05-5,1)
ValHeFT/IC ¹⁰	La presencia de EPOC es predictora de mortalidad no cardiovascular (HR: 2,50; IC95%: 1,58-3,96)
OPTIMIZE-HF/IC ⁸	La presencia de EPOC: – Incrementó la mortalidad intrahospitalaria – Sin diferencia en los 2 meses tras el alta
Macchia 2012/EPOC ¹¹	La presencia de IC aumentó el riesgo de mortalidad en presencia de disfunción ventricular (HR: 2,34; IC95%: 0,99-5,5)
ECHOS-Lung/IC ¹²	La EPOC: – Infradiagnosticada en presencia de IC – La espirometría identifica a pacientes de alto riesgo
Ather 2012/IC ¹³	La EPOC:
Finkelstein ¹⁴	– En pacientes con FE preservada se asocia a un aumento del riesgo de mortalidad (HR: 1,62; IC95%: 1,36-1,92) – Aumento del riesgo de IC (OR: 3,9; IC95%: 0,99-5,5)

FE: fracción de eyección; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

- Cuando el ecocardiograma no es concluyente por una mala ventana, la resonancia magnética cardíaca podría ser una alternativa en estos pacientes, ya que sus resultados no se ven afectados por la hiperinsuflación y evalúan la función del ventrículo derecho. Presenta las desventajas de la falta de disponibilidad, el tiempo para su realización e interpretación y el coste económico en comparación con el ecocardiograma¹⁷.

Ante estas dificultades, recientemente Jemtel et al¹⁸ han sugerido un algoritmo diagnóstico para establecer el diagnóstico y tratamiento de la IC en los pacientes con EPOC. Ante un paciente diagnosticado de EPOC y valores elevados de BNP recomiendan tratamiento con diuréticos y, una vez estabilizado, realizar un ecocardiograma para evaluar la función ventricular y adecuar el tratamiento.

Consideraciones del tratamiento del paciente con EPOC e insuficiencia cardíaca

En líneas generales, el tratamiento farmacológico de la IC en la EPOC es el mismo, excepto algunas peculiaridades que se detallan a continuación, por lo que deben seguirse las recomendaciones vigentes de las sociedades científicas. Reseñar que se ha descrito que el tratamiento de la IC en los pacientes con EPOC puede aumentar hasta un 20% la capacidad vital forzada¹⁹.

En la práctica clínica diaria, los resultados de los estudios ECCO³ y GESAIC⁵ pusieron de manifiesto la dificultad para cumplir las recomendaciones de tratamiento en estos pacientes y demostraron una situación de infratratamiento en estos.

En la tabla 2 se detallan las consideraciones más relevantes acerca de las implicaciones del tratamiento cardiovascular de la IC en los pacientes con EPOC¹⁹⁻²² y en la tabla 3 se muestran los posibles efectos cardiovasculares del tratamiento de la EPOC en pacientes con IC²³⁻²⁵.

El tratamiento con oxígeno domiciliario, generalmente se introduce en el estadio IV (EPOC muy grave) en los pacientes que tengan $\text{PaO}_2 < 55$ mmHg o $\text{SaO}_2 < 88\%$. En pacientes con hipertensión

Tabla 2. Implicaciones del tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC) en presencia de EPOC^{10,19,22}

Grupo farmacológico	Indicaciones	Datos de eficacia	Consideraciones en EPOC
IECA	Tratamiento de primera línea en los pacientes con FEVI deprimida	Mejoran la supervivencia, los síntomas y la capacidad funcional	<ul style="list-style-type: none"> - Pueden provocar tos e hiperreactividad bronquial - La incidencia de estos efectos secundarios en pacientes con asma o EPOC es similar a la de la población normal
ARA-II	Similar a IECA	Alternativa si contraindicación a IECA	
BB adrenérgicos	Clase funcional II-IV de la NYHA y FEVI reducida	<ul style="list-style-type: none"> - Disminuyen los ingresos hospitalarios y la mortalidad - Mejoran la funcionalidad 	<ul style="list-style-type: none"> - No empeoran el funcionalismo pulmonar - Su empleo durante las hospitalizaciones por agudización de EPOC se ha relacionado con una disminución en la mortalidad, con lo que se recomienda no suspender el tratamiento durante los ingresos
Diuréticos	Tratamiento sintomático en la IC aguda y crónica	Mejoría de la clínica y un aumento de la capacidad de ejercicio	La utilización continua de diuréticos, fundamentalmente los diuréticos del asa, puede causar alcalosis metabólica con el consiguiente aumento de la PaCO ₂

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BB: bloqueadores beta; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; PaCO₂: presión arterial de CO₂.

Tabla 3. Consideraciones del efecto cardiovascular del tratamiento de la EPOC

Grupo farmacológico	Consideraciones en IC ²³⁻²⁵
Agonistas de los receptores β_2	<ul style="list-style-type: none"> – Efecto cronotrópico e inotrópico positivo que puede precipitar arritmias cardíacas, aumentar el consumo de oxígeno y el gasto cardíaco – No existe una evidencia suficiente para contraindicar su uso en los enfermos con IC – Los datos más recientes sobre seguridad cardiovascular de los LABA (beta 2-adrenérgicos de acción prolongada) avalan su uso
Anticolinérgicos	<ul style="list-style-type: none"> – Se había relacionado la utilización de bromuro de ipratropio (anticolinérgico de acción corta) con un incremento de morbilidad cardiovascular mediante la inducción de taquicardia – En el caso del tiotropio (LAMA) se ha descrito una disminución de la morbimortalidad cardiovascular en relación con una mejoría en el funcionalismo pulmonar
Metilxantinas	<ul style="list-style-type: none"> – Aumentan la frecuencia cardíaca: pueden precipitar arritmias e IC, por lo que se han de utilizar con cuidado

IC: insuficiencia cardíaca; LABA: beta 2-adrenérgicos de larga duración; LAMA: anticolinérgicos de larga duración.

pulmonar, IC o policitemia se indicará oxigenoterapia con $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg. La oxigenoterapia domiciliaria ha demostrado reducir la poliglobulia, el riesgo de hipertensión pulmonar y *cor pulmonale*, las alteraciones neuropsicológicas y aumentar la supervivencia.

En pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria aguda, la ventilación mecánica no invasiva reduce la necesidad de intubación, la acidosis y la PaCO_2 , y disminuye la estancia hospitalaria y la morta-

lidad. 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 derecho¹⁷.

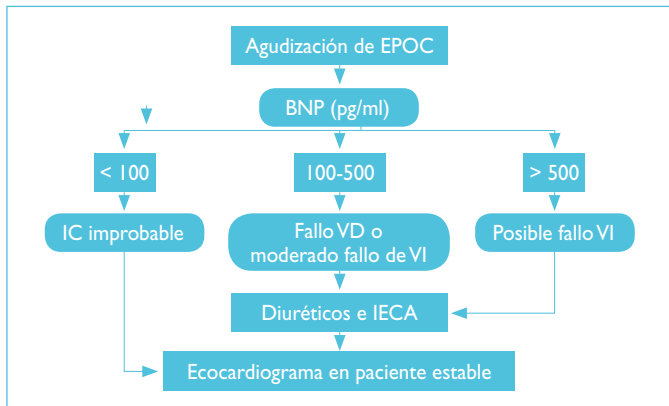
Conclusiones

Si en uno de cada 3-4 pacientes coexisten IC y EPOC, se debería:

- Plantear la EPOC como otro importante factor de riesgo cardiovascular.
- Realizar una correcta estratificación del riesgo mediante un diagnóstico precoz (espirometría).
- Planificar el tratamiento de ambas comorbilidades: disminución de la morbimortalidad.

No hay evidencias que justifiquen la inhibición terapéutica en la EPOC en pacientes con IC y viceversa. Por el contrario, sí existen evidencias de que privar de un tratamiento de probada eficacia, como los bloqueadores beta, condiciona un peor pronóstico de nuestros pacientes.

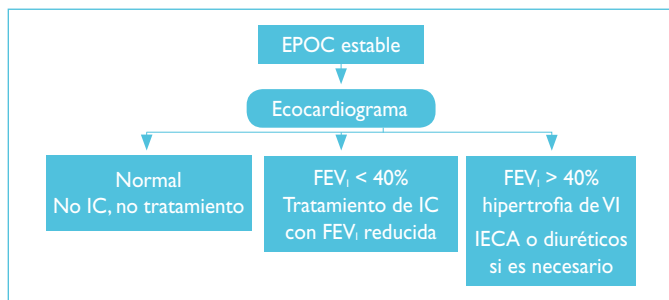
Evaluación de la presencia de insuficiencia cardíaca (IC) en el paciente con agudización de EPOC.



BNP: péptido natriurético tipo B; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

Adaptada de Le Jemtel et al¹⁸.

Evaluación de la insuficiencia cardíaca (IC) en paciente con EPOC estable.



FEV_i: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; VI: ventrículo izquierdo. Cuando el ecocardiograma no es de óptima calidad por mala ventana, se recomienda la realización de ventriculografía isotópica.

Adaptada de Le Jemtel et al¹⁸.

Bibliografía

1. 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.
2. Almagro P, López García F, Cabrera FJ, Montero L, Morchón D, Díez J, et al; y 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.
3. Almagro P, Cabrera FJ, Díez J, Boixeda R, Alonso Ortiz MB, Murio C, et al. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD. The EPOC en Servicios de Medicina Interna (ESMI) study. *Chest*. 2012;142:1126-33.
4. Anguita Sánchez M, Crespo Leiro MG, De Teresa Galván E, Jiménez Navarro M, Alonso-Pulpón L, Muñiz García J. Prevalencia de la insuficiencia cardíaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1041-9.
5. Recio-Iglesias J, Grau-Amorós J, Formiga F, Camafort-Babkowski M, Trullàs-Vila JC, Rodríguez A; en nombre de los investigadores del Grupo para el Estudio y Significado de la Anemia en la Insuficiencia Cardíaca (GESAIC). Enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca. Resultados del Grupo para el Estudio y Significado de la Anemia en la Insuficiencia Cardíaca (GESAIC). *Med Clin (Barc)*. 2010;134:427-32.
6. Soriano JB, Miravittles M, Borderias L, Durán-Tauleria E, García Río F, Martínez J, et al. Diferencias geográficas en la prevalencia de EPOC en España: relación con hábito tabáquico, tasa de mortalidad y otros determinantes. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:522-30.
7. Fonarow GC, Heywood JT, Heidenreich PA, Lopatin M, Yancy CW; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Temporal trends in clinical characteristics, treatments, and outcomes for heart failure hospitalizations, 2002 to 2004: findings from Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2007;153:1021-8.
8. Mentz RJ, Fiuzat M, Wojdyla DM, Chiswell K, Gheorghide M, Fonarow GC, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized heart failure patients with systolic dysfunction and chronic obstructive pulmonary disease: findings from OPTIMIZE-HF. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:395-403.

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;107:1514-9.
10. Staszewsky L, Wong M, Masson S, Barlera S, Carretta E, Maggioni AP, et al; for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. Clinical, neurohormonal, and inflammatory markers and overall prognostic role of chronic obstructive pulmonary disease in patients with heart failure: data from the Val-HeFT Heart Failure Trial. *J Card Fail*. 2007;13:797-804.
11. Macchia A, Rodríguez Moncalvo JJ, Kleinert M, Comignani PD, Gimeno G, Arakaki D, et al. Unrecognised ventricular dysfunction in COPD. *Eur Respir J*. 2012;39:51-8.
12. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, Kober L, Torp-Pedersen C, Hassager C, et al; ECHOS Lung Function Study Group. The prognostic importance of lung function in patients admitted with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:685-91.
13. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:998-1005.
14. Finkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:337-49.
15. Egred M, Shaw S, Waitt P, Waitt P, Rodrigues E. Under-use of beta-blockers in patients with ischemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *QJM*. 2005;98:493-7.
16. 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.
17. Pinsky MR. Cardiovascular issues in respiratory care. *Chest*. 2005;128:592-7.
18. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:171-80.
19. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE, Poole PJ, Cates CJ. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respir Med*. 2003;97:1094-101.

20. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica (2012). *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:938.e1-59.
21. Dransfield MT, Rowe SM, Johnson JE, Bailey WC, Gerald LB. Use of beta-blockers and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbations of COPD. *Thorax.* 2008;63:301-5.
22. Bermingham M, O'Callaghan E, Dawkins I, Miwa S, Samsudin S, McDonald K, et al. Are beta2-agonists responsible for increased mortality in heart failure? *Eur J Heart Fail.* 2011;13:885-91.
23. Salpenter RS. Do inhaled anticholinergics increase or decrease the risk of major cardiovascular events?: a synthesis of the available evidence. *Drugs.* 2009;69:2025-33.
24. Celli B, Decramer M, Leimer I, Vogel U, Kesten S, Tashkin DP. Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. *Chest.* 2010;137:20-30.
25. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al; TORCH Investigators. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax.* 2010;719-25.

Fibrilación auricular no valvular

J. CASTIELLA HERRERO, F. LÓPEZ GARCÍA
Y J. MONTES SANTIAGO

Prevalencia y repercusión clínica de la fibrilación auricular no valvular en la EPOC

Según los datos más actualizados del Sistema Nacional de Salud, en el 20,6% de los casos de pacientes ingresados por enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (GRD 88, 28.291 hospitalizaciones en 2011) aparece la fibrilación auricular (FA) como un diagnóstico secundario. La coexistencia de ambas entidades aumenta la estancia hospitalaria (un promedio de 0,4 días, de 7,3 a 7,7) y, aún más importante, la mortalidad en pacientes ingresados por EPOC agudizada (mortalidad del 3,5% en EPOC con FA frente al 1,8% en EPOC sin FA)¹. En los estudios ECCO y ESMI, en los que se describen las comorbilidades de la población hospitalizada por EPOC en los servicios de medicina interna españoles, la incidencia de arritmia, sobre todo la FA, aparece recogida en el 27,0 y el 25,8%, respectivamente². Al contrario, en el estudio ROCKET-AF (prevención primaria de la embolia arterial con rivaroxabán frente a warfarina), el 10,5% (n = 1.497) de los pacientes con FA presentaba EPOC como comorbilidad asociada³.

Relación entre fibrilación auricular y EPOC: factores de riesgo

Lejos de tratarse de una asociación casual debida a la elevada incidencia y prevalencia de ambas enfermedades, en la patogenia de estas disritmias, sobre todo la taquicardia auricular multifocal y la FA, intervienen factores multifactoriales e independientes como la

hipoxemia, la acidosis, la reducción del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) o la hipertensión pulmonar. La incidencia de estas arritmias es mayor en los grados más severos de EPOC y cuando coexisten con otras comorbilidades (hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica o síndrome de apnea obstructiva del sueño)⁴.

En este sentido es de particular interés la asociación descrita entre los corticoides orales a dosis altas (> 7,5 mg de prednisona) prescritos en el mes anterior y la aparición de la FA⁵. Sin embargo, no se ha demostrado relación alguna entre corticoides inhalados y el desarrollo de FA⁵. No se conoce con seguridad la causa de este efecto arritmogénico de los esteroides, pero se ha relacionado con el efecto mineralocorticoide, las alteraciones en el metabolismo del potasio y la aparición de potenciales tardíos. También es polémica la relación entre los agonistas beta-2 de acción prolongada y la FA. En un metaanálisis se observó una incidencia aumentada de taquicardia e hipopotasemia entre los que tomaban esta medicación en los pacientes diagnosticados de EPOC⁶. Sin embargo, en otros estudios, como el TORCH, no se observó mayor mortalidad o efectos adversos en enfermedad cardiovascular en el grupo de pacientes tratados con salmeterol⁷.

Tratamiento específico de la fibrilación auricular en los pacientes con EPOC

La estrategia de tratamiento de la FA en la EPOC no es muy diferente a la de los pacientes sin EPOC. En este sentido es aconsejable seguir las recomendaciones de las guías habituales de práctica clínica (GPC) (tabla 1). Estas insisten en el tratamiento de los factores desencadenantes como la corrección de la hipoxemia y la acidosis respiratoria como factores que influyen de modo

negativo en el desarrollo de una FA aguda o paroxística, especialmente durante los episodios de agudización. La corrección de estos factores es necesaria si se persigue el éxito de la cardioversión, es decir, una estrategia de control de ritmo. Si el paciente está hemodinámicamente inestable puede recurrirse a la cardioversión directa^{8,9} recordando que la hipertensión pulmonar, junto con la hipoxemia y la acidosis ya comentadas, pueden condicionar su fracaso, además de ser un factor independiente para la recaída.

Si se persigue el control de frecuencia en la FA, esta se debe realizar con bloqueadores beta, aconsejándose los cardioselectivos beta-I (bisoprolol, metoprolol) o bien con actividad antagonista-alfa (carvedilol, nebivolol), siempre comenzando con dosis bajas y titulando al alza de forma progresiva. Los bloqueadores beta están especialmente indicados cuando la EPOC se asocia a insuficiencia cardíaca con función sistólica alterada, hipertensión arterial o cardiopatía isquémica. Como alternativas se pueden utilizar los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (verapamilo o diltiazem) o la amiodarona⁸⁻¹¹. No están indicados otros antiarrítmicos como la propafenona, el sotalol, la adenosina o la flecainida salvo constancia expresa de que no coexiste una cardiopatía estructural o una disfunción sistólica, en cuyo caso se podrían utilizar.

Una situación particularmente arritmogénica en los pacientes con EPOC es tras la implantación de un injerto aortocoronario. En este caso, el inicio de una FA puede convertirse en permanente, conllevando el riesgo de producir embolizaciones sistémicas, insuficiencia cardíaca y ansiedad, así como prolongar la hospitalización postintervención. Además de tratar específicamente estas entidades se ha demostrado que la profilaxis con amiodarona reduce significativamente la incidencia de taquicar-

Tabla 1. Recomendaciones para la fibrilación auricular (FA) en la enfermedad pulmonar

- Se recomienda la corrección de la hipoxemia y la acidosis como estrategia de manejo inicial en pacientes que presenten FA durante una enfermedad pulmonar aguda o que presenten exacerbación de EPOC
- Se debe intentar cardioversión eléctrica en pacientes con enfermedad pulmonar que se vuelvan hemodinámicamente inestables como consecuencia de la FA
- Se debe considerar un antagonista no dihidropiridínico del calcio (diltiazem o verapamilo) para controlar la frecuencia ventricular en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva que desarrollen FA
- Se deben considerar los bloqueadores selectivos β I (p. ej., bisoprolol) en pequeñas dosis como alternativa para el control de la frecuencia ventricular
- No se recomienda la teofilina ni los fármacos agonistas beta-adrenérgicos en pacientes con enfermedad pulmonar broncospástica que desarrollen FA
- No se recomiendan los bloqueadores beta no selectivos, sotalol, propafenona y adenosina en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva que desarrollen FA

Tomada de European Heart Association⁸.

dia supraventricular y FA, así como la duración de la estancia hospitalaria¹².

En lo referente a la prevención primaria de la embolia sistémica, especialmente del ictus cardioembólico mediante el uso de fármacos antitrombóticos, de nuevo hay que referirse a lo dispuesto por las GPC para los pacientes con FA^{8,9}. Se aconseja (nivel de recomendación I A) el uso de las escalas de estratificación de riesgo embólico (CHA₂-DS₂-VASc) y hemorrágico (p. ej., HASBLED). Como en el resto de pacientes con FA se decidirá el tratamiento con antiagregantes o anticoagulantes en función de dichas escalas¹³. En relación con los nuevos anticoagulantes comercializados (dabigatrán, rivaroxabán y apixabán), no hay, por el momento, ningún subanálisis específico en los pacientes

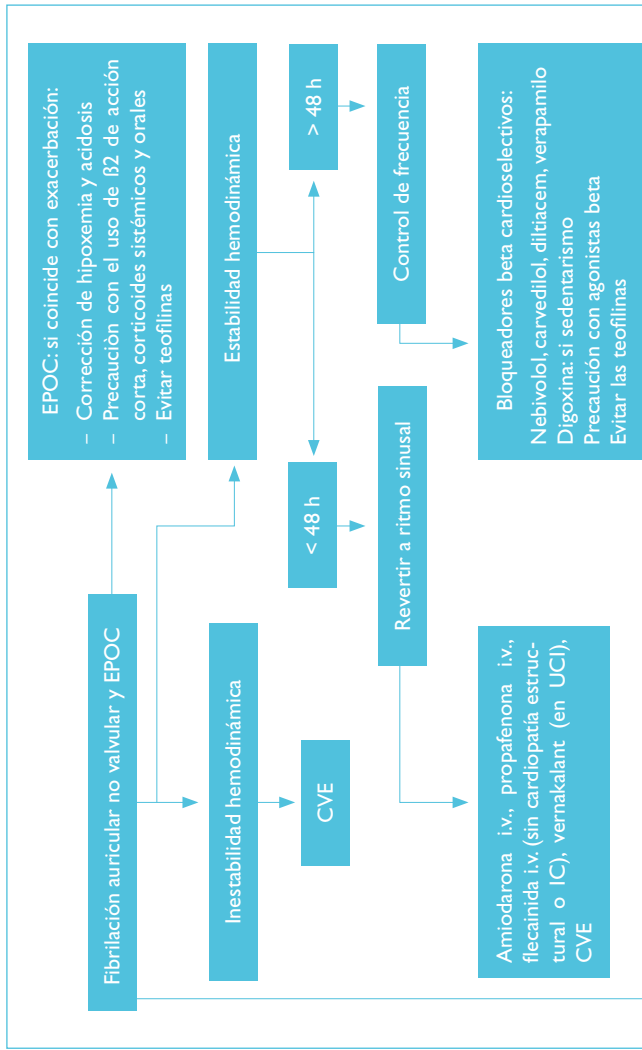
con EPOC. A la vista de lo publicado en subgrupos de pacientes (ancianos, enfermedad renal crónica, diabéticos, insuficiencia cardíaca, prevención secundaria del ictus o FA paroxística), donde los resultados no difieren sustancialmente de los encontrados en el estudio principal, tampoco deberían esperarse diferencias en los pacientes con EPOC. Su uso racional y dosis deben ajustarse a las pautas indicadas por las GPC¹⁴ y el Ministerio de Sanidad¹⁵. Cuando un paciente con EPOC con FA y en tratamiento con un nuevo anticoagulante oral ingresa por descompensación respiratoria, debe evitarse la suspensión del fármaco o su cambio a heparinas de bajo peso, salvo que sea estrictamente necesario (p. ej., pérdida de la vía oral). Si el motivo de la descompensación es una infección respiratoria se evitará el uso de rifampicina, ketocozazol, voriconazol o itraconazol, mientras que habrá que tomar precauciones (bajar la dosis) con macrólidos como la claritromicina o la eritromicina¹⁴. En estos casos, también está contraindicado el uso de la dronedarona como antiarrítmico en la estrategia de control de ritmo.

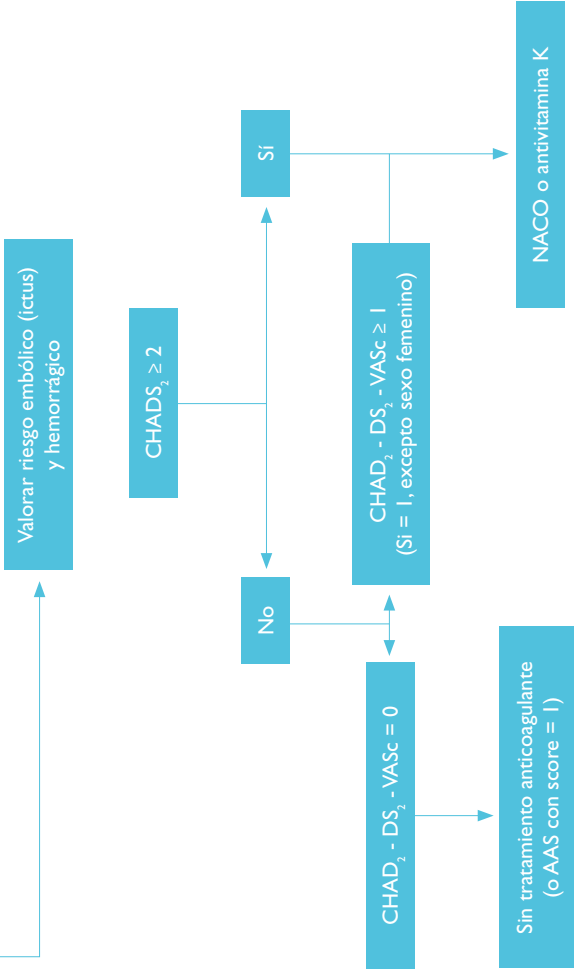
Influencia de los tratamientos de la EPOC en la fibrilación auricular

Como se ha especificado anteriormente, se debería acortar o evitar al máximo el empleo de corticoides orales a altas dosis en los pacientes con EPOC que ingresan por agudización. También se debe ser cuidadoso en el uso de agonistas beta-2 y no utilizarse teofilina. No está contraindicado el uso de bloqueadores beta, aconsejándose siempre los cardioselectivos^{9,10}.

El uso de tiotropio tampoco parece incrementar el riesgo de presentar una FA, cuando se compara frente a placebo y con independencia del sistema de administración utilizado¹⁶. Con el resto

de los nuevos anticolinérgicos de acción prolongada (bromuro de aclidinio y bromuro de glicopirronio), no hay suficiente información, pero parece previsible que tampoco exista una relación determinante.





AAS: ácido acetilsalicílico; CVE: cardioversión eléctrica; IC: insuficiencia cardíaca; i.v.: intravenosa; NACO: nuevos anticoagulantes orales; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Adaptada de Diez Manglano et al⁴ y Camm et al¹³.

Bibliografía

1. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [consultado 3 Jul 2013]. Disponible en: <http://estadistico.inteligenciadegestion.msssi.es/Docs/InformesCMBD/2011/Hospitalizaci%C3%B3n/Informes%20Individuales%20por%20GRD%20AP/A%C3%Bo%202011%20GRD%20AP%2088.htm>
2. Almagro P, López F, Cabrera FJ, Portillo J, Fernández-Ruiz M, Zubillaga E, et al; Grupos de trabajo de EPOC y Paciente Pluripatológico y Edad Avanzada de la Sociedad Española de Medicina Interna. Comorbidities in patients hospitalized due to chronic obstructive pulmonary disease. A comparative analysis of the ECCO and ESMI studies. *Rev Clin Esp.* 2012; 212:281-6.
3. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91.
4. Díez Manglano J, López García F. Algoritmo de manejo de las comorbilidades en la EPOC. Madrid: Jarpyo; 2013. p. 12-3.
5. Van der Hoof CS, Heeringa J, Bruselle GG, Hofman A, Witteman JC, Kingma JH, et al. Corticosteroids and the risk of atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2006;166:1016-20.
6. Salpeter S, Orniston T, Salpeter T. Cardiovascular effects of betaagonists in patients with asthma and COPD: a metaanalysis. *Chest.* 2004;125:2309-21.
7. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007; 356:775-89.
8. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010;31:2369-429.
9. Fuster V, Ryden LE, Cannon DS, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European

- Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:e101-98.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2013 [consultado 3 Ago 2013]. Disponible en: <http://www.goldcopd.org>
 11. Tsiligianni IG, Kosmas E, Van der Molen T, Tzanakis N. Managing comorbidity in COPD: A Difficult Task. *Curr Drug Targets.* 2013;14:158-76.
 12. Kuralay E, Cingoz F, Kilicx S, Bolcal C, Günay C, Demirkiliç U, et al. Supraventricular tachyarrhythmia prophylaxis after coronary artery surgery in chronic obstructive pulmonary disease patients. (Early Amiodarone Prophylaxis Trial). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;25:224-30.
 13. Camm J, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al; ESC Committee for Practice Guidelines-CPG; Document Reviewers. 2101 focused update of the ESC Guidelines for the Management of atrial fibrillation. *Europace.* 2012;14:1385-413.
 14. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al; European Heart Rhythm Association. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2013;15:625-51.
 15. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe de posicionamiento terapéutico UT/V3/06062013 de 18 de junio de 2013. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACOS) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. 2013.
 16. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B, et al; TIOSPIR Investigators. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med.* 2013;369:1491-501.

Enfermedad arterial periférica

J. NIETO LÓPEZ-GUERRERO Y J. DÍEZ MANGLANO

Introducción

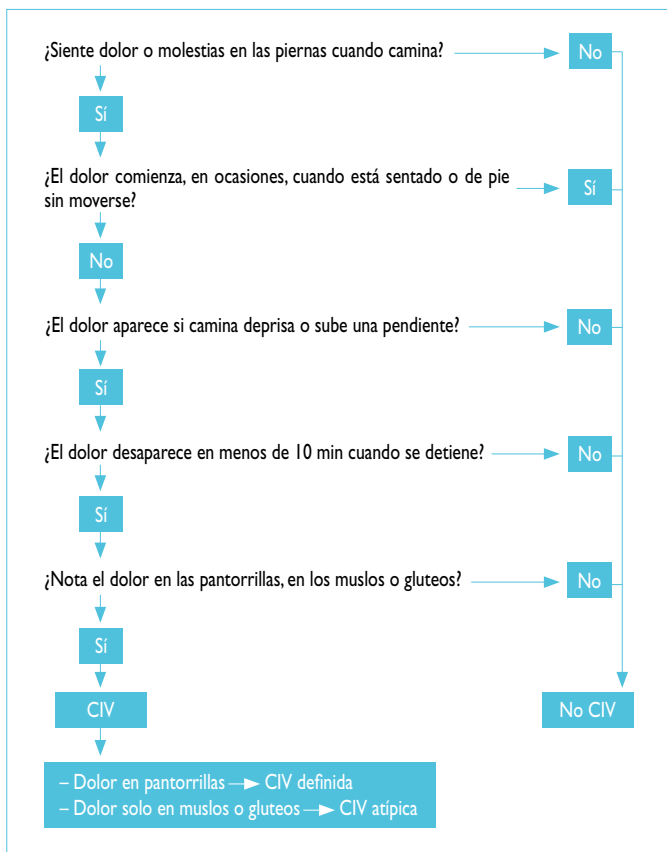
Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) presentan afecciones cardiovasculares que duplican e incluso triplican el riesgo de mortalidad frente a los que no la padecen. El tabaquismo es un factor determinante, tanto en la aparición y desarrollo de la EPOC como de la aterosclerosis.

La enfermedad arterial periférica (EAP) se asocia a la enfermedad cardiovascular y sus factores de riesgo se consideran comunes a los de la aterosclerosis. Esta se ha relacionado tradicionalmente con el sexo masculino, el tabaquismo y cursa habitualmente con pocos síntomas, pasando desapercibida en muchos pacientes. Se han diseñado instrumentos para su detección poblacional como el cuestionario de Edimburgo (fig. 1)¹, que debe realizarse ante la mínima sospecha o la existencia de factores de riesgo para su detección. La presencia de una EAP silente se considera un factor predictivo para el daño progresivo que provoca la arteriosclerosis y en el incremento que presenta sobre la mortalidad cardiovascular.

Prevalencia

En los estudios de las comorbilidades asociadas a la EPOC^{2,3}, y utilizando el índice de Charlson, solo un 13-16% de los pacientes hospitalizados por agudización de EPOC tiene EAP. Otros estudios muestran prevalencias del 17-34%^{4,5}. Cuando se realiza un

Figura 1. Cuestionario de Edimburgo.



CIV: claudicación intermitente vascular; ITB: índice tobillo-brazo.

índice tobillo-brazo (ITB) para su detección, la prevalencia aumenta al 31-81%⁶⁻⁹. Otros estudios han demostrado que también la

prevalencia de EPOC en los pacientes con EAP es alta, y alcanza al 39-46% de los pacientes^{10,11}.

En un estudio transversal con 246 pacientes con EPOC hospitalizados, el 36,8% tenía un ITB patológico ($< 0,9$) y el 70% estaba asintomático⁹. Probablemente la disnea, que es uno de los síntomas principales de la EPOC, limita la actividad física de los pacientes e impide que aparezcan los síntomas clásicos de EAP, como la claudicación intermitente. En un estudio de casos y controles se observó que la prevalencia de EAP es superior en los pacientes con EPOC que en los fumadores sanos y en los no fumadores⁷.

La presencia de EAP en los pacientes con EPOC se ha asociado con la edad^{6,9}, el sexo masculino⁹, la hipertensión^{7,9}, la glucemia⁷, el colesterol⁷, el consumo acumulado de tabaco⁷, la enfermedad cardiovascular previa⁹, una peor función pulmonar^{6,7,9}, unos menores valores de filtración glomerular estimada⁹, el aumento del fibrinógeno⁹ y un menor índice de masa corporal⁶.

Consecuencias

En los pacientes con EPOC, la presencia de un ITB alterado y/o de EAP se asocia con peores resultados de salud. Se ha observado una limitación en la capacidad de ejercicio con una relación directa entre el ITB y la distancia recorrida en el test de la marcha de los 6 min⁷. En un estudio prospectivo de cohortes⁸, un ITB $< 1,0$ se asoció con un incremento de la mortalidad por todas las causas (*hazard ratio*: 3,87; intervalo de confianza del 95%: 1,44-10,40; $p = 0,007$).

Causas de la enfermedad arterial periférica en la EPOC

No se conocen los mecanismos que relacionan la coexistencia de EPOC y EAP. En ambos procesos hay un proceso inflamatorio

crónico con aumento de los marcadores inflamatorios (citocinas inflamatorias, activadores de la coagulación, proteína C reactiva, interleucinas y factor de necrosis tumoral). Estos cambios parecen claramente inducidos por el humo del tabaco.

La inhalación del humo provoca una absorción de monóxido de carbono que eleva la formación de carboxihemoglobina hasta en un 20%. La traducción es un mayor grado de hipoxia y de lesiones endoteliales, estadio inicial de la arteriosclerosis.

La inhalación de nicotina es seguida de una activación del simpático y un aumento en las catecolaminas circulantes, la frecuencia cardíaca, los requerimientos de oxígeno y una vasoconstricción periférica.

Tratamiento

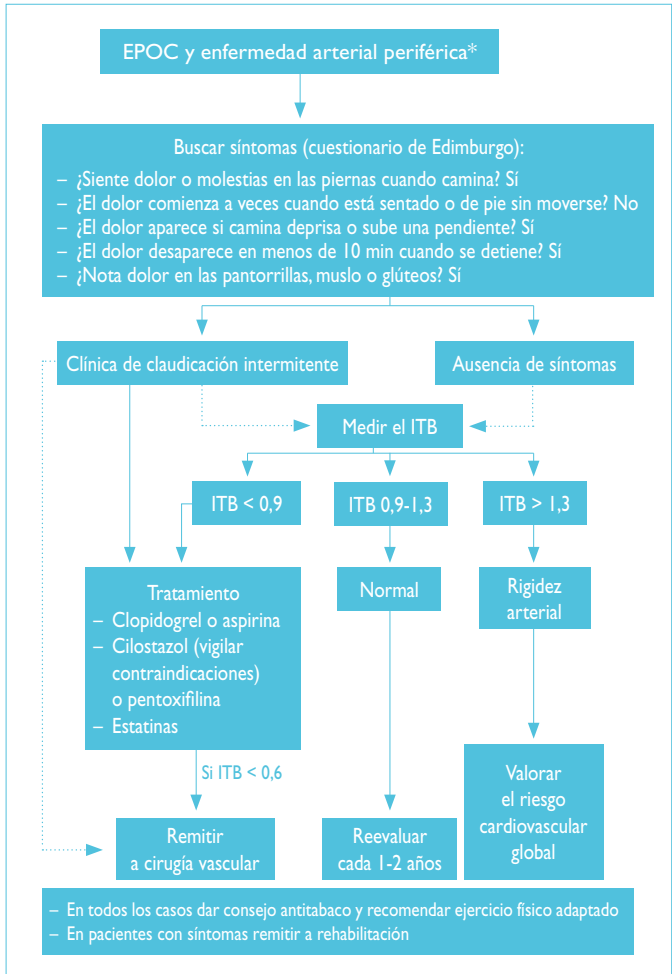
No hay ensayos clínicos sobre el tratamiento de la EAP en pacientes con EPOC. Los pacientes deben tratarse conforme a las guías clínicas¹². Sin embargo, estudios de cohortes han demostrado que las estatinas son beneficiosas en el tratamiento de pacientes con EAP y EPOC y que los bloqueadores beta pueden utilizarse en estos pacientes sin efectos perjudiciales ni afectación de la calidad de vida¹⁰. Los programas de rehabilitación vascular son útiles para mejorar la capacidad de esfuerzo en los pacientes con EAP, y la actividad física es el mayor predictor de supervivencia en los pacientes con EPOC^{8,13}.

Recomendaciones

- Es recomendable administrar el cuestionario de Edimburgo a los pacientes con EPOC.
- Es recomendable hacer un ITB a todos los pacientes con EPOC grave y muy grave.

- Se debe administrar estatinas a los pacientes con EPOC y EAP sintomática o asintomática (ITB < 0,9).
- En los pacientes con EPOC y EAP, los bloqueadores beta son seguros y no debe interrumpirse su uso.
- En los pacientes con EPOC y EAP deben utilizarse antiagregantes plaquetarios.
- Los pacientes con EPOC y EAP deben seguir programas integrales de rehabilitación respiratoria y cardiovascular.

Algoritmo de manejo de la enfermedad arterial periférica y EPOC.



*Hay que tener un alto índice de sospecha.

Bibliografía

1. Leng GC, Fowkes FG. The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose Questionnaire for use in epidemiological surveys. *J Clin Epidemiol.* 1992;45:1101-9.
2. 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.
3. Almagro P, Cabrera FJ, Díez J, Boixeda R, Alonso Ortiz MB, 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 EPOC en Servicios de Medicina Interna (ESMI) study. *Chest.* 2012;142:1126-33.
4. De Lucas Ramos P, Izquierdo Alonso JL, Rodríguez-González Moro JM, Bellón-Cano JM, Ancochea-Bermúdez J, Calle-Rubio M, et al. Asociación de factores de riesgo cardiovascular y EPOC. Resultados de un estudio epidemiológico (estudio ARCE). *Arch Bronconeumol.* 2008;238:233-8.
5. Finkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular comorbidity. *Int J COPD.* 2009;4:337-49.
6. Blum A, Simsolo C, Sirchan R, Haiek S. "Obesity paradox" in chronic obstructive pulmonary disease". *IMAJ.* 2011;13:672-75.
7. Castagna O, Boussuges A, Nussbaum E, Marqueste L, Brisswalter J. Peripheral arterial disease: an underestimated aetiology of exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008;15:270-7.
8. Waschki B, Kirsten A, Holz O, Müller KC, Meyer T, Watz H, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest.* 2011;140:331-42.
9. Pecci R, De la Fuente Aguado J, Sanjurjo Rivo AB, Sánchez Conde P, Corbacho Abelaira M. Peripheral arterial disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int Angiol.* 2012;31:444-53.
10. Van Gestel YRBM, Hoeks SE, Sin DD, Stam H, Mertens FW, Bax JJ, et al. Beta-blockers and health-related quality of life in patients with peripheral arterial disease and COPD. *Int J COPD.* 2009;4:177-83.

11. Wozniak K, Sleszycka J, Safianowska A, Wiechno W, Domagala-Kulawik J. Systemic inflammation in peripheral arterial disease with or without coexistent chronic obstructive pulmonary disease: analysis of selected markers. *Arch Med Sci.* 2012;8:477-83.
12. Olin JW, Allie DE, Belkin M, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association; American College of Radiology; Society for Cardiac Angiography Interventions; Society for Interventional Radiology; Society for Vascular Medicine; Society for Vascular Nursing; Society for Vascular Surgery. ACCF/AHA/ACR/SCAI/SIR/SVM/SVN/SVS 2010 performance measures for adults with peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Performance Measures, the American College of Radiology, the Society for Cardiac Angiography and Interventions, the Society for Interventional Radiology, the Society for Vascular Medicine, the Society for Vascular Nursing, and the Society for Vascular Surgery (Writing Committee to Develop Clinical Performance Measures for Peripheral Artery Disease). *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:2147-81.
13. García-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax.* 2006;61:772-8.

Ictus isquémico

D. VICENTE NAVARRO, J. CASTIELLA HERRERO, M. BONET DE LA NUEZ,
C. BAS REINA Y F. LÓPEZ GARCÍA

Prevalencia de la enfermedad cerebrovascular en la EPOC

Es bien conocida la elevada prevalencia de la enfermedad cardiovascular (ECV) en los pacientes con EPOC y su relación con mortalidad, ingresos y costes hospitalarios¹. Dentro de ellas, la enfermedad cerebrovascular es común en el paciente con EPOC y cuando coexisten son motivo de importantes alteraciones físicas, invalidez y consumo de recursos sanitarios y sociales². En el estudio multicéntrico transversal ARCE realizado en 572 pacientes con EPOC atendidos en neumología y atención primaria, la prevalencia de enfermedad cerebrovascular fue del 7%³. En los estudios multicéntricos ECCO y ESMI, en los que se describen las comorbilidades de los pacientes hospitalizados por EPOC en los servicios de medicina interna españoles, la prevalencia de enfermedad cerebrovascular fue del 10-12%⁴. Estos estudios, y otros nacionales e internacionales, demuestran, además, como otras entidades que confieren un mayor riesgo de desarrollar un episodio cerebrovascular como la fibrilación auricular, la insuficiencia cardíaca y, sobre todo, la hipertensión arterial son mucho más frecuentes en los pacientes con EPOC^{1,3,4}.

Repercusión clínica

Globalmente, hasta el 25-27% de todas las causas de muerte en los pacientes con EPOC son debidas a ECV (puede ser enferme-

dad coronaria, ictus e insuficiencia cardíaca). Los fallecimientos por ECV suelen producirse en las fases leves o moderadas de la enfermedad, a diferencia de las fases más avanzadas, en las cuales el paciente suele fallecer por insuficiencia respiratoria^{5,6}. Incluso en un subanálisis del estudio ECCO, el análisis multivariado demostró que la presencia de ictus se asociaba con un significativo aumento del riesgo de la mortalidad en los pacientes que padecían EPOC y que ingresaban por agudización⁷. El análisis de 2 estudios de cohortes en pacientes con EPOC seguidos durante 3 y 7 años ha demostrado que la presencia de dicha patología es un predictor independiente de hospitalización y de mortalidad por enfermedad cerebrovascular, principalmente en adultos menores de 65 años^{8,9}.

Factores de riesgo

El tabaco es prácticamente el único factor de riesgo en el desarrollo de EPOC en los países occidentales y el descenso en su consumo es la intervención más eficaz para reducir los síntomas y disminuir la progresión de la enfermedad.

Por otra parte, hay múltiples evidencias que demuestran que el tabaco es un factor de riesgo independiente en el desarrollo de ictus, que la duración del consumo de tabaco constituye un fuerte predictor de la presencia de aterosclerosis carotídea y que disminuye de forma significativa el riesgo de ictus si cesa el consumo de tabaco^{8,9}.

Está bien establecida la relación inversa entre la función pulmonar (medida por el FEV₁ [volumen espirado forzado en el primer segundo]) y el riesgo de desarrollar ictus. Esta relación también se observa en pacientes que no son fumadores o que nunca han padecido sintomatología respiratoria y es independiente del

tabaquismo¹⁰. Algunos autores han descrito una asociación entre el descenso de la función pulmonar y el desarrollo de lesiones en la sustancia blanca y episodios isquémicos subclínicos. El riesgo de ictus conforme se deteriora la función pulmonar también puede aumentar de forma indirecta a través de varios mecanismos: como pueden ser el aumento de la susceptibilidad a infecciones, la hipertensión arterial, el incremento del hematocrito y la hemoglobina (hiperviscosidad sanguínea) y la hipoxia crónica, estas 2 últimas presentes, sobre todo, en fases muy avanzadas de la enfermedad pulmonar (tabla 1)^{2,11}.

Una hipótesis atractiva que puede contribuir a avalar un mayor riesgo de ictus en el paciente con EPOC es la inflamación sistémica, presente en ambas enfermedades, y que puede medirse de forma indirecta a través de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva, factor independiente de riesgo en el desarrollo de enfermedad coronaria e ictus¹². Esta inflamación se produce, principalmente, en las fases moderadas y severas de la

Tabla 1. Factores de riesgo de ictus en la EPOC

-
- Tabaco
 - Inflamación sistémica y aterosclerosis
 - Infecciones (*Clamidia pneumoniae*, etc.)
 - Hiperviscosidad (aumento de hematocrito y hemoglobina)
 - Hipoxemia, hipercapnia, alcalosis respiratoria
 - Fibrilación auricular
 - Insuficiencia cardíaca
 - Fármacos estimulantes del sistema cardiovascular (simpaticomiméticos y anticolinérgicos)
 - Corticoides (¿orales protectores?)
-

Modificada de López García et al².

EPOC, y causa daño debido a la activación endotelial por las moléculas inflamatorias circulantes como los neutrófilos. Sin embargo, todavía no se conoce en qué medida el componente inflamatorio y sistémico de la EPOC participa en la patogenia de las enfermedades vasculares, entre las cuales se incluye el ictus^{2,12}.

Tratamiento de la enfermedad cerebrovascular en la EPOC

La hipertensión arterial es el principal factor de riesgo de la enfermedad cerebrovascular y su tratamiento es el pilar fundamental para prevenir esta patología.

Se ha postulado que los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) son los fármacos antihipertensivos de primera elección, debido a sus efectos beneficiosos pulmonares, propiedades antiproliferativas y protectoras del endotelio. Para algunos autores, incluso pueden modificar el curso natural de la enfermedad¹³.

Los bloqueadores beta, y dentro de ellos los cardioselectivos (atenolol, bisoprolol), han demostrado un beneficio, además de hipotensor, en la posible reducción en el número de exacerbaciones, sugiriendo una posible mejora en la morbimortalidad de estos pacientes. Además son fármacos seguros y se ha demostrado la ausencia de un efecto deletéreo en la función pulmonar, lo que, unido a sus beneficios en las patologías cardíaca y coronaria, hace aconsejable su utilización. Se debe comenzar con dosis bajas, utilizar siempre los cardioselectivos y no retirarlos si el paciente ingresa por agudización^{13,14}. Un estudio muy reciente, sin embargo, apunta a que atenolol, por su efecto bradicardizante y al disminuir

la presión arterial sistólica en menor medida que otros antihipertensivos, es menos eficaz en la prevención del riesgo de ictus¹⁵.

Las estatinas son fármacos muy usados en los pacientes con enfermedad cerebrovascular, como hipolipemiantes y estabilizadores de la placa de ateroma en el ictus aterotrombótico. Estudios observacionales y algunos retrospectivos, que deben interpretarse con cautela, muestran que las estatinas se asocian con una reducción en la mortalidad después de las agudizaciones de la EPOC, tras ajustar por sexo, edad, tabaquismo, comorbilidades y función pulmonar. Sus efectos antiinflamatorios y antiproliferativos podrían explicar el efecto positivo en estos pacientes. Además, la mejoría en la mortalidad fue mayor en los pacientes que estaban en tratamiento con corticoides inhalados, probablemente porque estos potencian su efecto antiinflamatorio^{13,16}.

Parece claro que la inflamación sistémica contribuye patológicamente en la EPOC y la ECV, por lo que la actuación farmacológica sobre ella puede beneficiar a ambas entidades; optimizar el tratamiento cardiovascular redundaría en una mejoría de la morbimortalidad de los pacientes con EPOC, y viceversa. De hecho, en un estudio retrospectivo de casos y controles en una amplia serie de pacientes con EPOC, la combinación de estatinas con IECA/ARA II se asoció con una reducción de la hospitalización y la mortalidad total en todos los pacientes con EPOC, tanto en los grupos que presentaban un alto riesgo vascular como en aquellos de bajo riesgo¹³.

Influencia del tratamiento de la EPOC en los pacientes con ictus

Los broncodilatadores constituyen el tratamiento fundamental del paciente con EPOC, tanto en fase de estabilidad (los

de acción larga) como durante las agudizaciones (los de acción corta).

Estudios retrospectivos iniciales realizados con tiotropio en pacientes con EPOC apuntaban a un ligero incremento en el riesgo de ictus. Sin embargo, en los ensayos clínicos UPLIFT y TIOSPIR este aumento en el riesgo no se confirmó, e incluso puede disminuir la morbilidad cardiovascular con reducción en el riesgo de desarrollo de enfermedad cerebrovascular^{17,18}.

Independientemente de los múltiples efectos beneficiosos de tiotropio en la EPOC estable y su seguridad, la mejoría en el atrapamiento aéreo medida por la hiperinsuflación pulmonar parece determinante en el beneficio cardiovascular del fármaco^{16,17}.

Por otra parte, bromuro de ipratropio, que presenta un rápido efecto de acción, se relaciona más con el desarrollo de taquiarritmias que pueden contribuir a la génesis de un ictus. Por ello, se debe utilizar con cautela, sobre todo en el caso de que se asocien a agonistas beta-2 de acción corta y, en especial, teofilinas¹⁹.

Salmeterol e indacaterol se han mostrado seguros en el tratamiento broncodilatador de los pacientes con EPOC estable y no se asocian con un aumento del riesgo de desarrollar ictus²⁰. Los beta-2 de acción corta, sin embargo, sí pueden incrementar el riesgo de ictus al aumentar la probabilidad de generar taquiarritmias.

Se ha postulado que los corticoides inhalados en el paciente con EPOC, por su efecto antiinflamatorio, pueden mejorar la morbilidad cardiovascular, efecto que podría incrementarse al combinarse con agonistas beta-2 de acción prolongada. Por otra parte, es curioso un estudio en el que se apreció un menor

Tabla 2. Recomendaciones de tratamiento del ictus isquémico en el paciente con EPOC

-
- Los pacientes con EPOC, dislipémicos y con riesgo de ictus deberían recibir tratamiento con una estatina
 - Los pacientes con EPOC, hipertensos y con riesgo de ictus deberían recibir tratamiento con un IECA o ARA II
 - El bromuro de ipratropio, los beta-2 de acción corta y, sobre todo, la teofilina deben de utilizarse con precaución en los pacientes con EPOC y riesgo de ictus
 - Salmeterol, indacaterol y tiotropio son seguros en los pacientes con EPOC y riesgo de ictus
 - Los corticoides inhalados son seguros en los pacientes con EPOC y riesgo de ictus, al igual que los corticoides orales, que pueden tener un efecto protector
 - No es recomendable utilizar oxígeno a flujos altos en los pacientes con EPOC y factores de riesgo de ictus
-

ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

riesgo de ictus en pacientes con EPOC tratados con corticoides orales, en relación con el aumento del riesgo que existía para la cardiopatía isquémica. Además, el tratamiento con corticoides también tuvo un efecto protector en los pacientes que habían tenido previamente un accidente isquémico transitorio o ictus establecido^{2,10}.

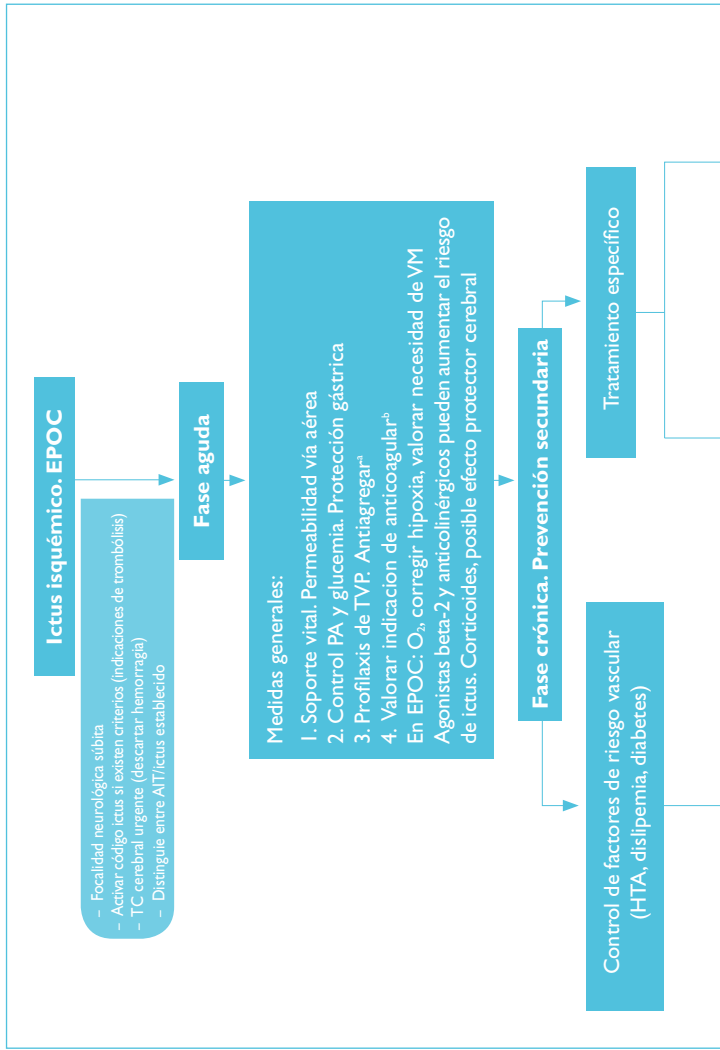
La oxigenoterapia es el único tratamiento que mejora la supervivencia en EPOC en fase avanzada. Su uso en gafas nasales a 2-4 l/min puede mejorar la hipoxemia de las fases más severas, causa conocida de episodios cerebrovasculares. Su uso a largo plazo reduce la mortalidad de todas las causas en estos pacientes. Sin embargo, no debe darse una FiO_2 (concentración de oxígeno en el aire inspirado) muy elevada en estos pacientes, pues variar

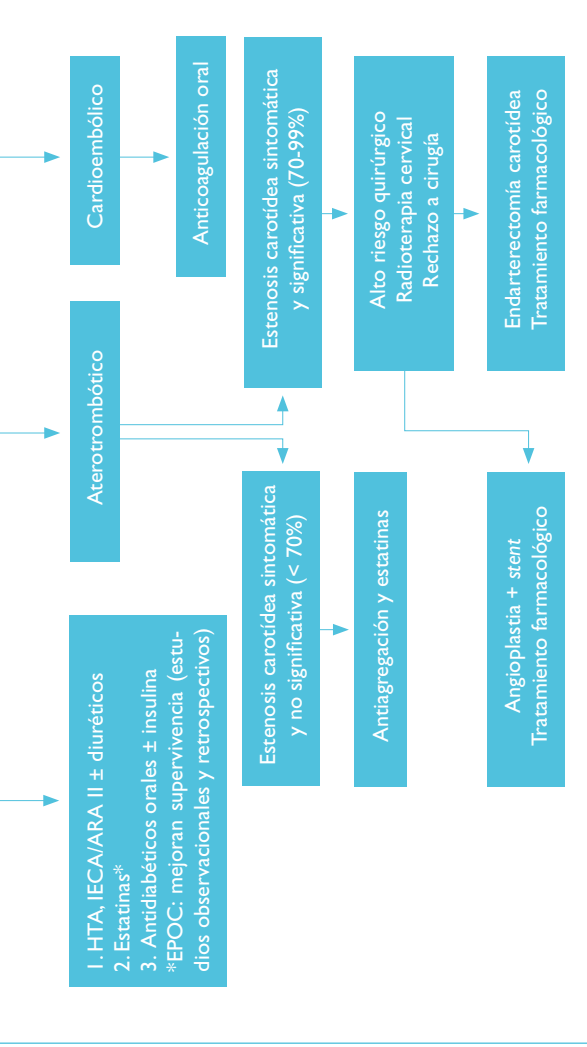
su situación de hipercapnia crónica puede provocar arritmias y vasoconstricción de los vasos cerebrales^{2,11}.

En la tabla 2 se presentan unas recomendaciones generales con el tratamiento de ambas comorbilidades relacionadas.

A continuación se incluye un algoritmo en el manejo del ictus isquémico en los pacientes con EPOC.

Algoritmo en el manejo del ictus isquémico en los pacientes con EPOC.





AIT: accidente isquémico transitorio; **HTA:** hipertensión arterial; **ARA II:** antagonistas de los receptores de la angiotensina II; **IECA:** inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; **PA:** presión arterial; **TC:** tomografía computarizada; **TVP:** trombosis venosa profunda **VM:** ventilación mecánica.

^aIndicaciones de antiagregación: ictus isquémicos cerebrales aterotrombóticos, lacunares o idiopáticos sin contraindicaciones para recibir tratamiento antiagregante. ^bIctus isquémicos cerebrales de origen cardioembólico, sobre todo en cardiopatías de alto riesgo embolígeno y otras menos frecuentes (diseccción arterial, trombosis de senos venosos, foramen oval permeable, etc.).
Modificada de Díez Manglano y López García⁹.

Bibliografía

Con un asterisco* se señalan las citas bibliográficas fundamentales.

1. *Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest*. 2005;128:2640-6.
2. *López García F, Santa-Olalla González M, Custardoy Olavarrieta J. EPOC y enfermedad cerebrovascular. *Rev Clin Esp*. 2007;207 Supl 1:S22-6.
3. De Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-González Moro JM, Bellón-Cano JM, Ancochea-Bermúdez J, Calle-Rubio M, et al. Asociación de factores de riesgo vascular y EPOC. Resultados de un estudio epidemiológico (ARCE). *Arch Bronconeumol*. 2008;238:233-8.
4. Almagro P, López F, Cabrera FJ, Portillo J, Fernández-Ruiz M, Zubillaga E, et al; Grupos de trabajo de EPOC y Paciente Pluripatológico y Edad Avanzada de la Sociedad Española de Medicina Interna. Comorbidities in patients hospitalized due to chronic obstructive pulmonary disease. A comparative analysis of the ECCO and ESMI studies. *Rev Clin Esp*. 2012; 212:281-6.
5. Maclay D, McAllister A, MacNee W. Cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2007;12:634-41.
6. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Resp J*. 2006;28:1245-57.
7. Roca B, Almagro P, López F, Cabrera FJ, Montero L, Morchón D, et al; ECCO Working Group on COPD; Spanish Society of Internal Medicine. Factors associated with mortality in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease hospitalized in General Medicine Departments. *Intern Emerg J Med*. 2011;6:47-54.
8. *Sidney S, Sorel M, Quesenberry CH Jr, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest*. 2005;128:2068-75.
9. Díez Manglano J, López García F. Algoritmos de manejo de las comorbilidades en la EPOC. Madrid: Jarpyo; 2013. p. 14-5.
10. 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;107:1514-9.
11. Fagerberg B, Gnarpe J, Gnarpe H, Agewall S, Wikstrand J. Chlamydia pneumoniae but not cytomegalovirus antibodies are associated with future risk of stroke and cardiovascular disease: a prospective study in

- middle-aged to elderly men with treated hypertension. *Stroke*. 1999;30:299-305.
12. Tamagawa E, Van Eeden SF. Impaired lung function and risk for stroke. Role of the systemic inflammation response. *Chest*. 2006;130:1631-2.
 13. Mancini J, Etminan M, Zhang B, Levesque LE, Fitzgerald JM, Brophy JM. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2554-60.
 14. Dransfield MY, Rowe SM, Johnson JE, Bailey WC, Gerald LB. Use of beta blockers and the risk of death in hospitalized patients with acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2008;63:301-5.
 15. Ding FH, Li Y, Li LH, Wang JG. Impact of heart rate on central hemodynamics and stroke: a meta-analysis of b-blocker trials. *Am J Hypertens*. 2013;26:118-25.
 16. Soler-Cataluña JJ, Martínez García MA. Comorbilidad cardiovascular en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2009;45 Supl 4:S18-23.
 17. *Tashkin D, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1543-54.
 18. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B, et al; TIOSPIR Investigators. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med*. 2013;369:1491-501.
 19. Wang MT, Tsai CL, Lo YW, Liou JT, Lee WJ, Lai IC. Risk of stroke associated with inhaled ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based nested case-control study. *Int J Cardiol*. 2012;158:279-84.
 20. Worth H, Chung KF, Felser JM, Hu H, Rueegg P. Cardio-and cerebrovascular safety of indacaterol vs formoterol, sameterol, tiotropium and placebo in COPD. *Respir Med*. 2011;105:571-9.

Fármacos y enfermedades cardiovasculares

J. MONTES-SANTIAGO, F. DE LA IGLESIA MARTÍNEZ, M. UBEIRA IGLESIAS,
S. ALONSO CASTELLANOS, C.J. DUEÑAS GUTIÉRREZ Y C. PÉREZ TÁRRAGO

Consideraciones generales

En este apartado, y como ha sido reiteradamente expuesto a lo largo de esta monografía-libro, deben destacarse 4 observaciones fundamentales:

1. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una entidad que frecuentemente se acompaña de otras comorbilidades. Así, se espera que cerca del 98% de pacientes con esta entidad reciba medicación para otro proceso asociado, con la consiguiente probabilidad de interacciones medicamentosas y efectos secundarios. De ahí que se reconozca que realizar de forma satisfactoria tal tratamiento es una tarea difícil'.
2. Esto es particularmente evidente en el caso de la EPOC y los procesos cardiovasculares, cuyos síntomas muy a menudo se entremezclan y condicionan mutuamente los pronósticos, hasta tal punto que en todos los ensayos observacionales y farmacológicos sobre EPOC se presta una atención especial a la morbimortalidad de causa cardiovascular. Por referirnos solo al caso de España, los estudios ECCO y ESMI, respectivamente, han mostrado los siguientes porcentajes de comorbilidades en el paciente con EPOC: hipertensión arterial (55 y 66%), insuficiencia cardíaca —IC— (27 y 36%), arritmia (27 y 26%), cardiopatía isquémica (27 y 22%), enfermedad arterial periférica (13 y 17%), accidente cerebrovascular (10 y 12%), etc.
3. Los ensayos clínicos que han demostrado efectividad en otros procesos, con frecuencia han excluido a la EPOC. El caso más

paradigmático es el de IC y EPOC, entidades que como se ha mencionado coexisten en un tercio de los pacientes con uno u otro proceso. Los estudios con demostrado beneficio de los bloqueadores beta en IC excluyeron sistemáticamente a pacientes con EPOC. Por tanto, el beneficio del uso de estos fármacos en pacientes con la coexistencia de ambos procesos debe sustentarse, en su mayoría, en estudios observacionales.

4. A menudo, y particularmente en el campo de la coexistencia de EPOC con procesos cardiovasculares, los estudios han resultado francamente contradictorios, por lo que es problemático realizar recomendaciones específicas. Por ello se ha preferido efectuar indicaciones de uso basadas en la experiencia publicada en los últimos 5 años.

Efecto de los fármacos utilizados en la EPOC sobre los procesos cardiovasculares

Agonistas beta-2 de larga duración

Existen múltiples estudios contradictorios sobre si estos fármacos aumentan o no los episodios y la morbimortalidad cardiovascular. Es difícil determinar si los efectos adversos se deben a estos fármacos o son consecuencia de la gravedad de la EPOC. Además, no distinguen muchas veces entre los diversos agonistas beta-2 de larga duración (LABA)^{1,2}.

Sus efectos secundarios incluyen taquicardia, hipopotasemia, alargamiento del intervalo QT y vasodilatación periférica¹⁻⁴. En caso de arritmias preexistentes e hipoxemia pueden causar efectos adversos y agravar la angina inestable, el infarto de miocardio, la enfermedad cerebrovascular y la IC. Si hay disfunción ventricular izquierda producen aumento de las hospitalizaciones por IC.

Ciertos LABA (salmeterol) mejoran la función pulmonar en la IC. Los agonistas beta-2 de acción corta (SABA) y los LABA no aumentan la mortalidad a largo plazo en IC, cuando se ajusta por diferencias poblacionales o valores de BNP (péptido natriurético de tipo B)⁵. El indacaterol presenta un perfil cardiovascular similar a otros.

No hay estudios prospectivos de los efectos de los SABA o LABA en IC descompensada². Recientes estudios observacionales en los servicios de urgencias señalan un peor pronóstico a corto plazo⁶, pero tal observación no ha sido demostrada por otros⁷.

Sugerencias de uso

- Los LABA pueden antagonizar los efectos de los bloqueadores beta en la cardiopatía isquémica y la IC. Hay que evitarlos en las descompensaciones de EPOC con sospecha asociada de IC o cardiopatía isquémica y hay que tener precaución o evitarlos en caso de descompensación de la IC.
- Los bloqueadores beta aumentan la supervivencia en los pacientes con IC y EPOC y no debe omitirse su uso (recomendación grado IA)^{8,9}.

Anticolinérgicos (LAMA)

En el estudio UPLIFT hubo una disminución de los casos de infarto agudo de miocardio y de los episodios de IC en los pacientes tratados con tiotropio¹⁰ y un metaanálisis demostró un descenso de la mortalidad cardiovascular¹¹. Estudios poblacionales sí comunicaron un aumento de mortalidad cardiovascular con la administración de tiotropio mediante el sistema Respimat inhaler¹². Sin embargo, en el estudio TIOSPIR, que incluyó a pacientes con enfermedad cardíaca estable, este sistema se demostró seguro y

equivalente al Handihaler¹³ y, por ello, puede recomendarse con seguridad su uso¹⁴. Los LAMA no parecen tener efectos adversos en pacientes con IC¹⁵.

Sugerencias de uso

En los pacientes con EPOC que tienen IC u otras enfermedades cardiovasculares que requieren bloqueadores beta es recomendable comenzar tratamiento con LAMA en vez de LABA¹⁶.

Corticoides inhalados

Se ha comunicado un posible efecto protector de los corticoides inhalados frente a la cardiopatía isquémica y el infarto agudo de miocardio¹⁷.

Corticoides sistémicos

Se han publicado varios metaanálisis que indican que dosis altas de corticoides sistémicos producen efectos secundarios como diabetes, hipertensión, osteoporosis, etc., que deben ser anticipados¹⁸. Los corticoides sistémicos pueden aumentar el riesgo de fibrilación auricular¹⁹, provocar retención hidrosalina y empeorar la IC.

Inhibidores de fosfodiesterasas 4 y otros

Roflumilast parece tener un perfil cardiovascular seguro en EPOC²⁰.

Sugerencias de uso

Evitar metilxantinas por toxicidad y arritmias en los pacientes con enfermedades cardiovasculares concomitantes.

Efecto de los fármacos utilizados en los procesos cardiovasculares sobre la EPOC

Bloqueadores beta

Los bloqueadores beta son poco utilizados en los pacientes con EPOC, a pesar de que varios estudios observacionales y metaanálisis han mostrado que disminuyen las exacerbaciones y aumentan la supervivencia en los pacientes que los reciben a largo plazo. También disminuyen la mortalidad en las exacerbaciones²¹⁻²³.

Sin embargo podrían aumentar la mortalidad en pacientes con EPOC muy avanzada que están en tratamiento con oxígeno domiciliario²⁴. Los bloqueadores beta no provocan un cambio significativo en el FEV₁ (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) ni empeoran los síntomas respiratorios^{25,26}. El bisoprolol puede empeorar la función pulmonar, pero sin efectos clínicos aparentes en el tratamiento a largo plazo^{27,28}.

En diversos estudios de IC, con amplios porcentajes de pacientes con EPOC, los bloqueadores beta aumentaron la supervivencia, independientemente de su cardioselectividad².

Sugerencias de uso

- Los bloqueadores beta no deben omitirse en los pacientes con EPOC e IC (recomendación grado IB)⁹. Están especialmente indicados, además, si coexiste hipertensión o cardiopatía isquémica. La única contraindicación son los antecedentes de asma grave.
- Se recomienda utilizar bloqueadores beta selectivos (bisoprolol, nebulolol o atenolol)^{2,8,25,26,29}, aunque los bloqueadores beta no cardioselectivos son bien tolerados y seguros en pacientes con IC y EPOC. Hay que recordar que la utilización de dosis más altas disminuye la cardioselectividad.

- Se recomienda un enfoque individual comenzando con dosis pequeñas y tituladas gradualmente^{3,8,29,30}.
- Hay que usarlos con precaución en los pacientes con EPOC que reciben oxigenoterapia²⁴.

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y antagonistas del receptor de la angiotensina II

En estudios observacionales, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) disminuyen la hospitalización y la mortalidad en los pacientes con EPOC^{31,32}. El enalapril mejora el consumo de oxígeno³³. El irbesartan es bien tolerado y no altera, aunque disminuye, la capacidad pulmonar total y el hematocrito, que puede ser beneficioso para pacientes con EPOC³⁴.

Sugerencias de uso

- Deben de usarse especialmente si hay coexistencia de hipertensión, enfermedad cardiovascular o síndrome metabólico.
- Hay que considerar los ARA II en los pacientes con EPOC e IC y tos secundaria a los IECA.

Estatinas

En estudios observacionales, estos fármacos disminuyen la mortalidad por EPOC y por todas las causas^{24,31,32,35,36}. Otros efectos presumiblemente favorables son el enlentecimiento del declinar de la función pulmonar³⁷, el descenso de cáncer de pulmón³⁸, la mejoría de la calidad de vida y la reducción de exacerbaciones y la necesidad de intubación en ellas^{39,40}.

Sugerencias de uso

Usar especialmente si hay coexistencia de hipertensión, dislipemia, enfermedad cardiovascular o síndrome metabólico.

Diuréticos

Los diuréticos del asa provocan alcalosis metabólica con aumento de la $p\text{CO}_2$ (presión parcial de CO_2) y agravación de la hipovenilación.

Bibliografía

1. Tsiligianni IG, Kosmas E, Van der Molen T, Tzanakis N. Managing comorbidity in COPD: A difficult task. *Current Drug Targets*. 2013;4:158-76.
2. Hawkins NM, Petrie MC, MacDonald MR, et al. Insuficiencia cardíaca y neumopatía obstructiva: el dilema de los betabloqueantes y beta estimulantes. *ACCF Heart failure current clinical issues & future trends*. 2012; 2:1-30.
3. Luppi F, Franco F, Beghé B, et al. Tratamiento de la enfermedad obstructiva crónica y sus comorbilidades. *Relevant issues in COPD. ATS Clinical Self Assessment Series*. 2009;2:9-71.
4. Macie C, Wooldrage K, Manfreda J, Anthonisen N. Cardiovascular morbidity and the use of inhaled bronchodilators. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3:163-9.
5. Bermingham M, O'Callaghan E, Dawkins I, Miwa S, Samsudin S, McDonald K, et al. Are beta2-agonists responsible for increased mortality in heart failure? *Eur J Heart Fail*. 2011;13:885-91.
6. Martín-Sánchez FJ, Llorens P, Aguirre A, Miró O. Use of inhaled betaagonists in patients with acute heart failure. *J Emerg Med*. 2013;45:411-3.
7. Maak CA, Tabas JA, McClintock DE. Should acute treatment with inhaled beta agonists be withheld from patients with dyspnea who may have heart failure? *J Emerg Med*. 2011;40:135-45.
8. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute

- and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:803-69.
9. Montero Pérez-Barquero M, Comín-Colet J. Bloque IV: Comorbilidades: En: Almenar Botet L, Formiga Pérez F, coordinadores. Documento de actualización del manejo de la Insuficiencia Cardíaca Crónica 2012. Sociedad Española Cardiología/Sociedad Española Medicina Interna; 2012. p. 82-98.
 10. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008;359:1543-54.
 11. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Nannini LJ, Plaza Moral V, Schiavi EA. Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review with meta-analysis. *Respir Med.* 2009;103:1421-9.
 12. Verhamme KM, Afonso A, Romio S, Stricker BC, Brusselle GG, Sturkenboom MC. Use of tiotropium Respimat Soft Mist Inhaler versus HandiHaler and mortality in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2013;42: 606-15.
 13. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med.* 2013;369:1491-501.
 14. Jenkins CR. More than just reassurance on tiotropium safety. *N Engl J Med.* 2013;369:1555-6.
 15. Mentz RJ, Fiuzat M, Kraft M, Lindenfeld J, O'Connor CM. Bronchodilators in heart failure patients with COPD: is it time for a clinical trial? *J Card Fail.* 2012;18:413-22.
 16. Hawkins NM, Petrie MC, Macdonald MR, Jhund PS, Fabbri LM, Wikstrand J, et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease the quandary of Betablockers and Beta-agonists. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:2127-38.
 17. Löfdahl CG, Postma DS, Pride NB, Boe J, Thorén A. Possible protection by inhaled budesonide against ischaemic cardiac events in mild COPD. *Eur Respir J.* 2007;29:1115-9.
 18. Walters JA, Gibson PG, Wood-Baker R, Hannay M, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009:CD001288.

19. Van der Hooft CS, Heeringa J, Brusselle GG, Hofman A, Witteman JC, Kingma JH, et al. Corticosteroids and the risk of atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2006;166:1016-20.
20. White WB, Cooke GE, Kowey PR, Calverley PM, Bredenbröker D, Goehring UM, et al. Cardiovascular safety in patients receiving roflumilast for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest.* 2013;144:758-65.
21. Rutten FH, Zuithoff NP, Hak E, Grobbee DE, Hoes AW. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med.* 2010;170:880-7.
22. Dransfield MT, Rowe SM, Johnson JE, Bailey WC, Gerald LB. Use of beta blockers and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbations of COPD. *Thorax.* 2008;63:301-5.
23. Van Gestel YR, Hoeks SE, Sin DD, Welten GM, Schouten O, Witteveen HJ, et al. Impact of cardioselective beta-blockers on mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:695-700.
24. Ekström MP, Hermansson AB, Ström KE. Effects of cardiovascular drugs on mortality in severe chronic obstructive pulmonary disease: A time-dependent analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:715-20.
25. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005:CD003566.
26. Lacasse Y. Review: Cardioselective beta blockers do not produce adverse respiratory effects in COPD. *Evid Based Med.* 2006;11:84.
27. Hawkins NM, MacDonald MR, Petrie MC, Chalmers GW, Carter R, Dunn FG, et al. Bisoprolol in patients with heart failure and moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:684-90.
28. Lainscak M, Podbregar M, Kovacic D, Rozman J, Von Haehling S. Differences between bisoprolol and carvedilol in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Respir Med.* 2011;105 Suppl 1:S44-9.
29. Cazzola M, Matera MG. Beta-blockers are safe in patients with chronic obstructive pulmonary disease, but only with caution. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:661-2.
30. Nagarajan V, Tang VHW. Management of comorbid conditions in heart Failure. A review. *Med Clin N Am.* 2012;96:975-85.

31. Mancini GB, Etminan M, Zhang B, Levesque LE, FitzGerald JM, Brophy JM. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2554-60.
32. Mortensen EM, Copeland LA, Pugh MJ, Restrepo MI, De Molina RM, Nakashima B, et al. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations. *Respir Res*. 2009;10:45.
33. Di Marco F, Guazzi M, Vicenzi M, Santus P, Cazzola M, Pappalè M, et al. Effect of enalapril on exercise cardiopulmonary performance in chronic obstructive pulmonary disease: A pilot study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23:159-64.
34. Andreas S, Herrmann-Lingen C, Raupach T, Lühje L, Fabricius JA, Hruska N, et al. Angiotensin II blockers in obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2006;27:972-9.
35. Søyseth V, Brekke PH, Smith P, Omland T. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *Eur Respir J*. 2007;29:279-83.
36. Sheng X, Murphy MJ, MacDonald TM, Schembri S, Simpson W, Winter J, et al. Effect of statins on total cholesterol concentrations, cardiovascular morbidity, and all-cause mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Clin Ther*. 2012;34:374-84.
37. Alexeeff SE, Litonjua AA, Sparrow D, Vokonas PS, Schwartz J. Statin use reduces decline in lung function: VA Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:742-7.
38. Khurana V, Bejjanki HR, Caldito G, Owens MW. Statins reduce the risk of lung cancer in humans: a large case-control study of US veterans. *Chest*. 2007;131:1282-8.
39. Bartziokas K, Papaioannou AI, Minas M, Kostikas K, Banya W, Daniil ZD, et al. Statins and outcome after hospitalization for COPD exacerbation: a prospective study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2011;24:625-31.
40. Blamoun AI, Batty GN, DeBari VA, Rashid AO, Sheikh M, Khan MA. Statins may reduce episodes of exacerbation and the requirement for intubation in patients with COPD: evidence from a retrospective cohort study. *Int J Clin Pract*. 2008;62:1373-8.

Insuficiencia renal crónica

B. ALONSO ORTIZ, N. LORENZO VILLALBA, J. NIETO LÓPEZ-GUERRERO,
C. BAS REINA Y F. LÓPEZ GARCÍA

Asociación entre la enfermedad renal crónica y la EPOC: prevalencia

Existen numerosos estudios que han evaluado las comorbilidades en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)¹⁻⁷, pero son escasos los que hacen referencia a la enfermedad renal crónica (ERC) como enfermedad comórbida en estos pacientes^{2,5,8,9}. Incluso las normativas nacionales e internacionales de práctica clínica en la EPOC no la consideran una comorbilidad destacada¹⁰⁻¹⁴. La normativa GOLD, en su última actualización, expone que los mediadores inflamatorios presentes en la EPOC pueden contribuir al inicio o empeoramiento de enfermedades como la cardiopatía isquémica, el cáncer de pulmón, las alteraciones musculoesqueléticas o el síndrome metabólico, pero sin hacer ninguna referencia a la enfermedad renal¹⁴. En España, la reciente normativa GesEPOC basada en fenotipos, en un amplio apartado sobre las comorbilidades de la EPOC menciona la insuficiencia renal¹⁵.

Por otra parte, la ERC es un problema de salud pública que afecta a más del 10% de la población adulta y a más del 20% de los mayores de 60 años¹⁶. Varios estudios han comunicado que la prevalencia de la ERC es mayor entre los pacientes con EPOC^{17,18}, variando entre el 6,5 y el 26,2% según autores^{2,5,18,19}. El estudio ECCO observó una incidencia de insuficiencia renal moderada del 6,5%² y el estudio PROFUND⁸, realizado en pacientes pluripatológicos hospitalizados, del 22%. En el estudio ESMI⁵ la prevalencia de insuficiencia renal en

general fue del 16,8%. En Italia, un estudio de 288 pacientes hospitalizados mostró una prevalencia de insuficiencia renal del 26,2%¹⁹.

En relación con la enfermedad renal oculta (filtrado glomerular [FG] < 60 ml/min/1,73 m²), un estudio noruego realizado en pacientes ambulatorios con EPOC objetivó una prevalencia del 6,9%: mayor en mujeres que en varones (9,6 y 5,1% respectivamente)²⁰. Incalzi et al¹⁸, por su parte, observaron una prevalencia del 20% en el conjunto de pacientes con EPOC. Recientemente Mapel y Marton²¹, en un amplio estudio de casos y controles, demuestran que la prevalencia de insuficiencia renal es superior en los pacientes con EPOC: el doble en el caso de daño renal agudo y el triple para la ERC establecida.

Infradiagnóstico e importancia de la enfermedad renal crónica en la EPOC

Al igual que en otras entidades crónicas como la hipertensión y la diabetes mellitus, la prevalencia de ERC en la EPOC aumenta con la edad, asociándose a un aumento de la morbimortalidad^{7,11,16,17}, de ahí la importancia de establecer un diagnóstico de ERC asociada, lo más precozmente posible. Desgraciadamente, un elemento de confusión habitual y que, por tanto, contribuye al infradiagnóstico es la presencia de cifras plasmáticas de creatinina dentro del rango de la normalidad. Este parámetro puede permanecer “normal” o con leves variaciones a pesar de haberse iniciado la ERC^{16,18}. Así es como en el estudio de Incalzi et al¹⁸ un 52,5% de los pacientes con EPOC presentaba valores de creatinina sérica normales, de los cuales casi la mitad presentaba un FG < 60 ml/min/1,73 m².

La microalbuminuria (MAU) es un signo incipiente e indirecto de disfunción glomerular y tubulointersticial y un marcador de ries-

go cardiovascular. Se acepta que su presencia pone de manifiesto una disfunción endotelial¹⁶. No obstante, hay pocos estudios en pacientes con EPOC. Casanova et al²² demostraron la presencia de MAU en el 24% de los pacientes con EPOC, siendo su presencia inversamente proporcional a la presión parcial de oxígeno (pO_2), aunque no se asoció con el índice de BODE. Así, las mayores tasas de MAU (> 50 mg/g) correspondieron a hipoxemias < 70 mmHg. Sin embargo, en otros pacientes hipoxémicos no se detectaron valores significativos de MAU, lo que sugiere la posibilidad de la presencia de otros factores como la susceptibilidad genética al estrés oxidativo. Diversos estudios han relacionado la MAU como predictor de morbimortalidad tanto en pacientes diabéticos como en hipertensos, aunque esta misma relación no se ha podido establecer con la EPOC. Además, la presencia de MAU que se detecta en los pacientes con EPOC y ERC es objeto de discrepancia. Algunos autores demuestran una relación directa, mientras otros argumentan que la presencia de MAU se observa en otras situaciones que nada tienen que ver con la EPOC, como es el caso de las quemaduras, las infecciones o los traumatismos²².

Según Chandra et al⁹, el deterioro de la función renal se relaciona más frecuentemente con el fenotipo enfisematoso y esta asociación es independiente de otros factores. De igual forma, Van Gestel et al¹⁷ demostraron la independencia de esta asociación en una cohorte de 3.358 individuos intervenidos de patología vascular. Además, la mortalidad a largo plazo resultó ser mayor en los pacientes con EPOC moderada y grave.

La afectación renal también puede explicar la mayor incidencia de anemia en los pacientes con EPOC^{18,23}. Cote et al²³ comunicaron una prevalencia entre el 10 y el 23% en función de la gravedad de la obstrucción del flujo aéreo. Todo ello con independencia del déficit en la producción de eritropoyetina que presentan estos

pacientes y que incluso en presencia de diabetes llega a preceder al establecimiento de la ERC²³.

Patogenia de la enfermedad renal crónica en la EPOC

El consumo de tabaco está relacionado con el desarrollo de la EPOC y de la ERC, puesto que es un factor lesivo común tanto para el pulmón como para el riñón. Así, según el Documento de Consenso sobre la ERC elaborado por la Sociedad Española de Medicina Interna y la Sociedad Española de Nefrología, el tabaquismo es uno de los factores de riesgo que empeoran el daño y aceleran el deterioro de la función renal¹⁶. La nicotina presenta una relación directa con la progresión de la ERC. Entre los daños atribuidos al tabaco destacan la disfunción de las células endoteliales, la activación de factores de crecimiento (endotelina I y angiotensina II), el efecto tóxico tubular y el aumento del estrés oxidativo. La disfunción glomerular está condicionada por la presencia de plomo y cadmio, compuestos habituales en el humo del tabaco. También disminuye la actividad de la superoxidodismutasa y aumenta la de las catalasas. La nicotina de forma indirecta actúa elevando la presión arterial, lo que a su vez favorece la progresión de la ERC. La inhalación del humo del tabaco provoca una cascada inflamatoria a nivel local con desequilibrio entre proteinasas-anti-proteinasas y aumento del estrés oxidativo, así como estimulación de neutrofilos, macrófagos y linfocitos T (CD8) que producen un gran daño tisular y celular^{1,24}.

Por su parte, la hipercapnia provoca un aumento de la resistencia arteriolar renal que a su vez da lugar a un aumento en la vasoconstricción tanto directa como indirecta a través de la estimulación del tono simpático demostrado por el aumento de la noradrena-

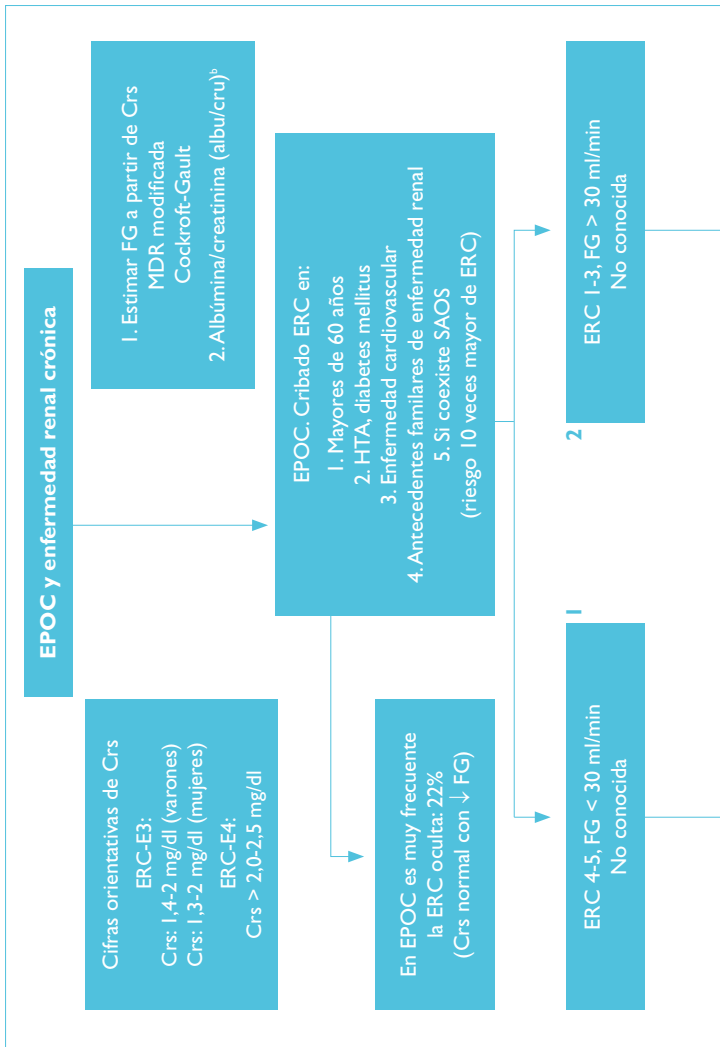
lina circulante. Esto provoca una reducción del flujo plasmático renal con FG conservado, un aumento de la fracción de filtración y, por tanto, un incremento de la reabsorción tubular del sodio. La disminución del flujo plasmático renal de forma mantenida da lugar a una activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, lo que provoca una mayor retención de agua y sodio. Algunos pacientes con EPOC presentan una hiponatremia atribuible a un aumento de arginina-vasopresina de origen mal conocido (probablemente debido a la estimulación directa de la angiotensina II). Se ha constatado además un aumento del péptido natriurético atrial inversamente correlacionada con la pO_2 . La hipoxemia nocturna y las apneas del sueño ejercen importantes modificaciones sobre la retención de agua y sodio en los pacientes con EPOC, fundamentalmente a través de la vasoconstricción renal que se produce por el incremento de catecolaminas y endotelinas¹⁴. La hipoalbuminemia encontrada en los pacientes con EPOC y ERC se relaciona con un descenso de la masa muscular, y la limitación de la actividad física y la subsiguiente pérdida de masa muscular podrían constituir un nexo entre las enfermedades musculoesqueléticas y la ERC oculta¹⁸.

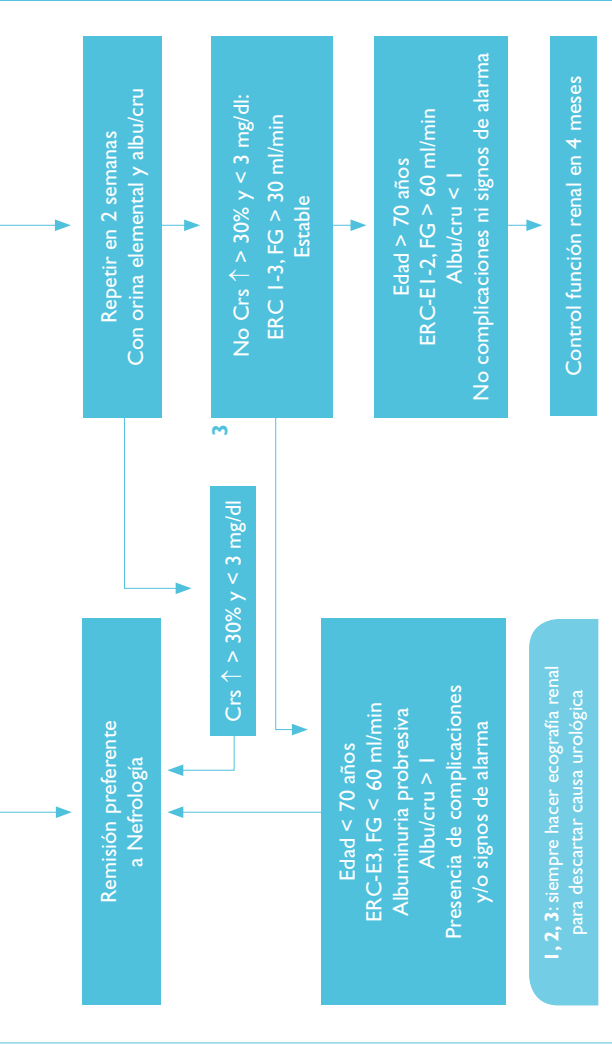
Enfermedad renal crónica en la EPOC: abordaje diagnóstico y tratamiento

La alta incidencia de ERC, tanto oculta como establecida, en los pacientes con EPOC debe hacernos sospechar la posibilidad de que haya una afectación de la función renal. La frecuente polimedicación en los pacientes pluripatológicos, a menudo diagnosticados de EPOC, y el diagnóstico asociado de insuficiencia renal obligará a ajustar de forma precisa el tipo de fármacos que se van a utilizar y la dosis²⁵, evitando la sobremedicación, el daño renal y la consecuente aparición de efectos secundarios.

En cualquier caso, la estrategia de diagnóstico y tratamiento de la ERC en la EPOC no es muy diferente de la de los pacientes sin EPOC, siendo aconsejable seguir las recomendaciones de las guías habituales de práctica clínica^{16,18}. Por tanto, como en la población general, su cribado se debe realizar en las personas mayores de 60 años con factores de riesgo vascular¹⁶. Hay que tener en cuenta la presencia del síndrome de apnea obstructiva del sueño, pues ambas enfermedades asociadas aumentan de forma considerable el riesgo de tener ERC²⁶. En la EPOC, por la elevada prevalencia de ERC oculta, se debe de estimar siempre el FG¹⁸. El diagnóstico y seguimiento de la ERC en la EPOC requiere la clasificación de la ERC en estadios, la determinación de la proteinuria y el sedimento urinario y, en todos los casos, excluir mediante ecografía renal la causa urológica de esta^{16,27}.

Algoritmo diagnóstico en EPOC y enfermedad renal crónica (ERC).





Albu/Cru: cociente albúmina urinaria/creatinina urinaria; Crs: creatinina sérica; FG: filtrado glomerular; HTA: hipertensión arterial; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño. ^aHacer siempre ecografía renal para descartar causa urológica. ^bEn muestra aislada de orina (mg/g). ^cAnemia, HTA refractaria, proteinuria nefrótica. ^dHematuria no urológica y/o aumento de Crs > 1 mg/dl en menos de 1 mes.

Bibliografía

1. Fabbri LM, Luppi F, Beghè B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2008;31:204-12.
2. 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;20:101-6.
3. De Miguel Díez J, García TG, Maestu LP. Comorbilidades de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2010;46 Supl 11:S20-5.
4. Corsonello A, Antonelli Incalzi R, Pistelli R, Pedone C, Bustacchini S, Lattanzio F. Comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17 Suppl 1:S21-8.
5. Almagro P, López F, Cabrera FJ, Portillo J, Fernández-Ruiz, Zubilaga E, et al; Grupos de trabajo de EPOC y Paciente Pluripatológico y Edad Avanzada de la Sociedad Española de Medicina Interna. Comorbilidades en pacientes hospitalizados por enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Análisis comparativo de los estudios ECCO y ESMI. *Rev Clin Esp*. 2012;212:281-6.
6. 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.
7. Tsiligianni IG, Kosmas E, Van der Molen T, Tzanakis N. Managing comorbidity in COPD: a difficult task. *Current Drug Targets*. 2013;14:158-76.
8. Díez Manglano J, Bernabeu-Wittel M, Escalera-Zalvide A, Sánchez-Ledesma M, Mora-Rufete A, Nieto-Martín D, et al; investigadores del proyecto PROFUND. Comorbilidad, discapacidad y mortalidad en pacientes pluripatológicos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Estudio PROFUND. *Rev Clin Esp*. 2011;211:504-10.
9. Chandra D, Stamm JA, Palevsky PM, Leader JK, Fuhrman CR, Zhang Y, et al. The relationship between pulmonary emphysema and kidney function in smokers. *Chest*. 2012;142:655-62.
10. Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23:932-46.

11. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Hernandez P, Marciniuk DD, Balter M, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2007 update. *Can Respir J*. 2007;14 Suppl B:4B-32B.
12. Guía EPOC 2009. Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. SEPAR-ALAT; 2009
13. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update) [consultado 27-10-2013]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13029/49397/49397.pdf>
14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2013) [consultado 27 Oct 2013]. Disponible en: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>
15. Grupo de Trabajo GesEPOC. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) - Guía Española de la EPOC (GesEPOC). *Arch Bronconeumol*. 2012;48 Supl 1:S2-58.
16. Alcázar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, González Parra E, Álvarez Guisasaola F, et al. Documento de consenso SEN-semFYC sobre la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2008;28:273-82.
17. Van Gestel YR, Chonchol M, Hoeks SE, Welten GM, Stam H, Mertens FW, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and chronic kidney disease in vascular surgery patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:2763-7.
18. Incalzi RA, Corsonello A, Pedone C, Battaglia S, Paglino G, Bellia V; Extrapulmonary Consequences of COPD in the Elderly Study Investigators. Chronic renal failure. A neglected comorbidity of COPD. *Chest*. 2010;137:831-7.
19. Terzano C, Conti V, Di Stefano F, Petroianni A, Ceccarelli D, Graziani E, et al. Comorbidity, hospitalization, and mortality in COPD: results from a longitudinal study. *Lung*. 2010;188:321-9.
20. Gjerde B, Bakke PS, Ueland T, Hardie JA, Eagan TM. The prevalence of undiagnosed renal failure in a cohort of COPD patients in western Norway. *Respir Med*. 2012;106:361-6.
21. Mapel DW, Marton JP. Prevalence of renal and hepatobiliary disease, laboratory abnormalities, and potentially toxic medication exposures among

- persons with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013;8:127-34.
22. Casanova C, De Torres JP, Navarro J, Aguirre-Jaíme A, Toledo P, Córdoba E, et al. Microalbuminuria and hypoxemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:1004-10.
 23. Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, Dordelly LJ, Celli B. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J.* 2007;29:923-9.
 24. Funakoshi Y, Omori H, Mihara S, Onoue A, Ogata Y, Aizawa H, et al. C-reactive protein level, airflow obstruction and chronic kidney disease. *Environ Health Prev Med.* 2012;17:18-26.
 25. Corsonello A, Pedone C, Corica F, Mussi C, Carbonin P, Antonelli Incalzi R; Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'Anziano (GIFA) Investigators. Concealed renal insufficiency and adverse drug reactions in elderly hospitalized patients. *Arch Intern Med.* 2005;165:790-5.
 26. Hanly P. Sleep apnea and daytime sleepiness in end-stage renal disease. *Semin Dial.* 2004;17:109-14.
 27. Díez Manglano J, López García F. Algoritmos de manejo de las comorbilidades en la EPOC. Madrid: Jarpyo; 2013. p. 18-9.

Anemia

J. Díez Manglano, J. Nieto López-Guerrero
y B. Alonso Ortiz

Prevalencia

La anemia es una condición frecuente en las enfermedades crónicas y está considerada una de las comorbilidades asociadas a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En una revisión sistemática se encontró que entre un 7,5 y un 34% de los pacientes con EPOC tiene algún tipo de anemia¹. Sin embargo, también se observó una gran heterogeneidad en los estudios incluidos, tanto por las poblaciones estudiadas como por los criterios de diagnóstico de anemia utilizados. En los pacientes con exacerbación aguda, la anemia puede estar presente entre el 9,5 y el 33%, según se utilicen bases de datos² o cohortes de pacientes³, pero en situación de estabilidad clínica, la prevalencia es sensiblemente menor, del 6-17%^{4,5}.

Al comparar la EPOC con otras enfermedades crónicas se observa que la prevalencia de anemia en los pacientes con EPOC es inferior que en los pacientes con cáncer o insuficiencia renal, pero superior que en los pacientes con asma y similar a la observada en pacientes con insuficiencia cardíaca⁶.

El tipo de anemia más frecuente en los pacientes con EPOC es la anemia de proceso crónico, aunque hasta en un 25% la anemia es ferropénica⁷.

Importancia clínica

Los pacientes con EPOC y anemia tienen más disnea y una capacidad de esfuerzo menor. También una menor masa ósea⁸.

Conforme disminuye la hemoglobina, la disnea medida por la escala mMRC es mayor y la distancia recorrida en la prueba de los 6 min es inferior⁵. La presencia de anemia es un factor que contribuye a la prescripción de oxígeno domiciliario⁹. En un análisis *post-hoc* de un estudio con población adulta, en los pacientes con EPOC la anemia se asoció con una peor calidad de vida, medida con el cuestionario SF-36. La puntuación de funcionamiento físico fue $39,98 \pm 1,68$ en los pacientes con anemia frente a $45,36 \pm 0,48$ en los pacientes sin anemia ($p = 0,002$), aunque la existencia de otras comorbilidades podría explicar parte de esta asociación¹⁰.

La anemia se ha considerado un marcador de mortalidad independiente en la EPOC, tanto durante el ingreso hospitalario^{11,12} como a medio¹³ y largo plazo^{5,12}. La mortalidad puede ser hasta el doble que en los pacientes sin anemia¹⁴ y es mayor cuanto más intensa es la anemia¹⁵. Además, la asociación de anemia con mortalidad es mayor en los pacientes más jóvenes¹⁴.

La anemia también es un factor pronóstico de reingreso en los pacientes con EPOC. En el estudio de Barba et al², con una base de datos administrativa, la anemia se asoció con un incremento del 25% en el riesgo de reingreso (*odds ratio*: 1,249; intervalo de confianza del 95%, 1,212-1,287) en los pacientes con EPOC después de ajustar por edad, sexo, estancia media, índice de Charlson, malnutrición, cáncer, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus y fibrilación auricular.

La existencia de anemia también se ha asociado con mayor consumo de recursos sanitarios y con mayores costes. Los costes medios de la hospitalización son 261 euros (350 dólares) de media superiores en los pacientes con EPOC y anemia que en los pacientes sin esta². En un estudio retrospectivo¹⁶, los costes medios anuales en cuidados de salud referidos a 2005 fueron 23.263 dólares en los pacientes con EPOC y anemia y 9.311 dólares en los pacientes

sin anemia. Ershler et al¹⁷ estimaron el impacto económico de la anemia asociada a 6 enfermedades en una población hipotética de un millón de habitantes, y los costes de la anemia fueron superiores cuando estaba asociada a la EPOC que cuando lo estaba a la artritis reumatoide o a la enfermedad inflamatoria intestinal, y similares a si estaba asociada a la enfermedad renal crónica.

Factores asociados

En los pacientes con EPOC, la presencia de anemia se ha asociado con la edad, el sexo femenino, las comorbilidades, la delgadez, el enfisema, la oxigenoterapia domiciliaria y el número de ingresos en el año previo^{2,5,14}.

Varios estudios han buscado una relación entre la gravedad de la EPOC y la aparición de anemia. En ninguno de ellos se ha encontrado esta asociación. Portillo et al⁷ observaron que no hay relación entre los valores de hemoglobina y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo. John et al⁶ tampoco encontraron diferencias en las prevalencia de anemia ni en los valores de hemoglobina al estratificar a los pacientes por grados de gravedad de la GOLD.

Mecanismos de la anemia

Hay diferentes condiciones y comorbilidades que pueden provocar anemia en la EPOC como la inflamación, la deficiencia de hierro, los sangrados, la desnutrición, la insuficiencia renal crónica y la hemólisis. Portillo et al⁷, en una cohorte de 177 pacientes, presentaron el estudio etiológico básico de la anemia en 24 de ellos. La ferropenia y la inflamación crónica fueron los mecanis-

mos más frecuentes. El 41% de los casos eran anemias de proceso crónico y el 25% anemias ferropénicas. Además, un 16% de los pacientes con anemia de proceso crónico tenía ferropenia asociada. En un estudio preliminar de 50 pacientes con EPOC en situación estable, el déficit de hierro, definido como ferritina $< 100 \mu\text{g/ml}$ o ferritina $100\text{-}299 \mu\text{g/l}$ y saturación de transferrina $< 20\%$, estaba presente en el 40% de los pacientes sin anemia¹⁸.

La inflamación del parénquima pulmonar y la vía aérea da lugar a un vertido de citocinas, como la interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral, a la circulación sistémica, que aumenta los reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR), provocando inflamación sistémica. La inflamación sistémica conduce a las manifestaciones sistémicas de la EPOC, entre ellas la anemia normocítica de proceso crónico. En un estudio de 101 pacientes con EPOC en situación estable, la anemia estaba presente en el 13% y los pacientes anémicos mostraron un aumento de los valores de eritropoyetina ($41,8 \pm 25,4$ frente a $16,3 \pm 2,9 \text{ U/l}$; $p < 0,05$) y de PCR ($p < 0,001$)¹⁹. Además se observó una correlación inversa entre hemoglobina y eritropoyetina en los pacientes anémicos, pero no en los no anémicos. Otro pequeño estudio encontró que los valores de eritropoyetina en los pacientes con exacerbación de EPOC eran significativamente más bajos que en los pacientes con EPOC estable y que en los fumadores y no fumadores sin EPOC. Además, los valores de eritropoyetina se relacionaron con los valores de PCR y con el número de neutrófilos circulantes²⁰. Markoulaki et al²¹ midieron los valores de hemoglobina, eritropoyetina y marcadores de inflamación sistémica en 93 pacientes con exacerbación aguda de su EPOC al inicio de su hospitalización, tras la resolución de esta y a las 12 semanas. Al ingresar, los valores de hemoglobina fueron más bajos y los de eritropoyetina y marcadores inflamatorios más altos que en las fases de resolución y en la posterior fase estable de la enfermedad.

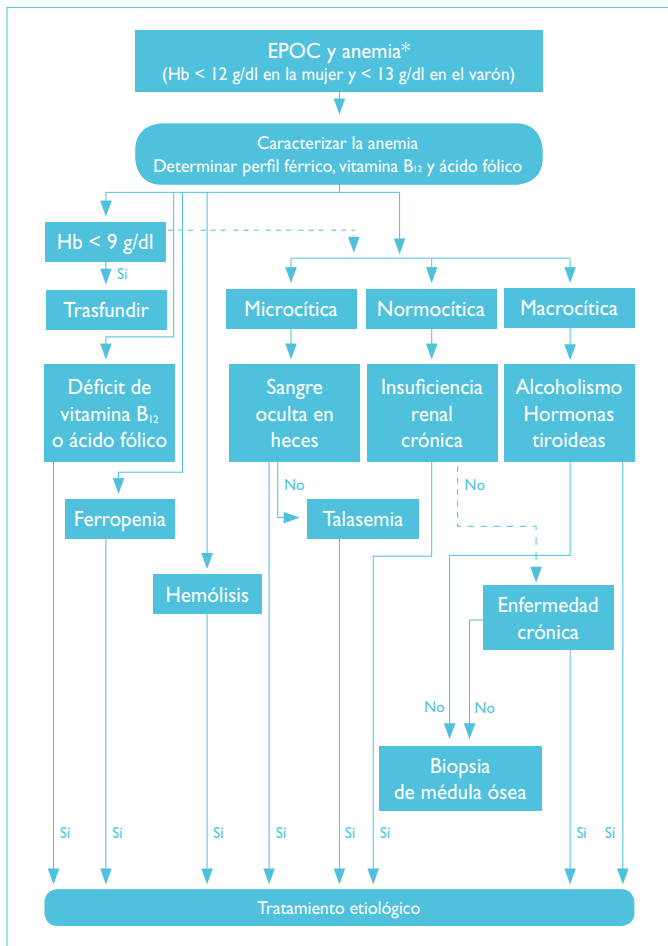
Durante la fase aguda se observó una asociación negativa entre los valores de hemoglobina e interleucina-6. También hubo una asociación negativa entre los valores de hemoglobina y eritropoyetina durante la fase aguda y una asociación positiva durante las fases de resolución y estable. Estos resultados sugieren que durante la fase aguda de las exacerbaciones puede existir una resistencia a la eritropoyetina mediada por la inflamación sistémica que induce la aparición de anemia y que disminuye al resolverse la agudización. Este mecanismo también puede explicar las diferencias observadas en la prevalencia de la anemia en los pacientes con EPOC en situación estable o en fase de exacerbación aguda.

Recientemente, en un estudio de casos y controles Boutou et al²² han encontrado que los pacientes con EPOC estable y anemia de proceso crónico tienen valores de eritropoyetina y de mediadores inflamatorios más elevados, indicando que la resistencia a la eritropoyetina medida por la inflamación está presente también en los pacientes con EPOC en situación estable.

Tratamiento

No hay estudios específicamente diseñados para conocer el efecto del tratamiento de la anemia en la EPOC. Sin embargo parece que su corrección puede asociarse con mejores resultados. En 1998, Schönhofer et al²³ presentaron una serie de 5 casos de pacientes con EPOC y anemia en los que los intentos de desconexión de la ventilación mecánica habían fracasado y tras recibir transfusión pudieron ser desconectados con éxito. En otro estudio, 10 pacientes con EPOC anémicos con ventilación mecánica, después de la transfusión presentaron una mejor ventilación minuto y un menor trabajo respiratorio, pero con un ligero aumento de $p\text{CO}_2$ por hipoventilación²⁴.

Algoritmo de manejo de la anemia en la EPOC.



Hb: hemoglobina.

*Valorar la existencia de anemia en situación de estabilidad, no en una agudización.

Bibliografía

1. Yohannes AM, Ershler WB. Anemia in COPD: a systematic review of the prevalence, quality of life, and mortality. *Respir Care*. 2011;56:644-52.
2. Barba R, García de Casasola G, Marco J, Emilio Losa J, Plaza S, Canora J, et al. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: a readmission prognosis factor. *Curr Med Res Opin*. 2012;28:617-22.
3. Almagro P, López García F, Cabrera J, 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.
4. Comeche Casanova L, Echave-Sustaeta JM, García Luján R, Albarrán Lozano I, Alonso González P, Llorente Alonso MJ. Prevalencia de anemia asociada a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Estudio de las variables asociadas. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:383-7.
5. Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, Dordelly LJ, Celli B. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J*. 2007;29:923-9.
6. John M, Lange A, Hoerning S, Witt C, Anker SD. Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: comparison to other chronic diseases. *Int J Cardiol*. 2006;111:365-70.
7. Portillo K, Belda J, Antón P, Casan P. Alta frecuencia de anemia en pacientes con EPOC ingresados en un hospital de tercer nivel. *Rev Clin Esp*. 2007;207:383-7.
8. Rutten EPA, Franssen FME, Spruit MA, Wouters EF. Anemia is associated with bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*. 2013;10:286-92.
9. Copur AS, Fulambarker A, Molnar J, Nadeem R, McCormack C, Ganesh A, et al. Role of anemia in home oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am J Ther*. 2013. [Epub ahead of print].
10. Krishnan G, Grant BJ, Muti PC, Mishra A, Ochs-Balcom HM, Freudenheim JL, et al. Association between anemia and quality of life in a population sample of individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med*. 2006;6:23.
11. Mydin HH, Murphy S, Clague H, Sridharan K, Taylor IK. Anemia and performance status as prognostic markers in acute hypercapnic respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD*. 2013;8:151-7.

12. Martínez-Rivera C, Portillo K, Muñoz-Ferrer A, Martínez-Ortiz ML, Molins E, Serra P, et al. Anemia is a mortality predictor in hospitalized patients for COPD exacerbation. *COPD*. 2012;9:243-50.
13. Rasmussen L, Christensen S, Lenier-Petersen P, Johnsen SP. Anemia and 90-day mortality in COPD patients requiring invasive mechanical ventilation. *Clin Epidemiol*. 2011;3:1-5.
14. Halpern MT, Zilberberg MD, Schmier JK, Lau EC, Shorr AF. Anemia, costs and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Cost Eff Resour Alloc*. 2006;4:17.
15. Chambellan A, Chailleux E, Similowski T; and the ANTANDIR Observatory Group. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest*. 2005;128:1201-8.
16. Shorr AF, Doyle J, Stern L, Dolgitsers M, Zilberberg MD. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: epidemiology and economic implications. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:1123-30.
17. Ershler WB, Chen K, Reyes EB, Dubois R. Economic burden of patients with anemia in selected diseases. *Value Health*. 2005;8:629-38.
18. Rodríguez DA, Roca J, Ramírez-Sarmiento A, Gea J, et al. Déficit de hierro en pacientes con EPOC: ¿hacia la definición de una nueva diana terapéutica? *Arch Bronconeumol*. 2011;47 Supl:592.
19. John M, Hoerning S, Doehner W, Okonko DD, Witt C, Anker SD. Anemia and inflammation in COPD. *Chest*. 2005;127:825-9.
20. Sala E, Balaguer C, Villena C, Ríos A, Noguera A, Núñez B, et al. Low erythropoietin plasma levels during exacerbations of COPD. *Respiration*. 2010;80:190-7.
21. Markoulaki D, Kostikas K, Papatheodorou G, Koutsokera A, Alchanatis M, Bakakos P, et al. Hemoglobin, erythropoietin and systemic inflammation in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Intern Med*. 2011;22:103-7.
22. Boutou AK, Pitsiou GG, Stanopoulos I, Kontakiotis T, Kyriazis G, Argyropoulou P. Levels of inflammatory mediators in chronic obstructive pulmonary disease patients with anemia of chronic disease: a case-control study. *QMJ*. 2012;102:6537-63.
23. Schönhofer B, Böhrer H, Köhler D. Blood transfusion facilitating difficult weaning from the ventilator. *Anaesthesia*. 1998;53:181-4.
24. Schönhofer B, Wenzel M, Geibel M, Köhler D. Blood transfusion and lung function in chronically anemic patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med*. 1998;26:1824-8.

Ansiedad y depresión

P. ALMAGRO MENA, C. TRESCOLI SERRANO, O.H. TORRES BONAFONTE,
B. ALONSO ORTIZ Y J. DÍEZ MANGLANO

Introducción

La depresión y la ansiedad son las enfermedades psiquiátricas más frecuentes en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y generalmente están infradiagnosticadas e infratratadas.

Prevalencia de la depresión

La depresión es un problema frecuente entre los pacientes con EPOC, con importantes consecuencias en su estado de salud. Las revisiones sistemáticas estiman la prevalencia de los síntomas de depresión en los pacientes con EPOC en torno al 25%^{1,2}. Esta prevalencia aumenta con la gravedad de la enfermedad desde el 19,6% en pacientes con EPOC leve al 44% en pacientes hospitalizados y el 90% en pacientes ingresados con insuficiencia respiratoria hipercápnica³⁻⁵. El riesgo de depresión en los pacientes con EPOC respecto a la población general es 1,69 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,45-1,96) veces superior y 2,5 veces mayor si el paciente tiene una EPOC grave⁶.

Prevalencia de la ansiedad

La ansiedad también es muy frecuente. Los trastornos generalizados de ansiedad se presentan de media en el 16% de los pacientes

con EPOC, con una frecuencia que oscila entre el 6 y el 33%, encontrándose las frecuencias más altas en los pacientes hospitalizados o en los estudios realizados en pacientes con EPOC en un programa de rehabilitación pulmonar. La prevalencia de los ataques de pánico se estima en un 21%, con un rango que oscila entre el 0 y el 41% según los trabajos⁷.

Importancia de la ansiedad y la depresión en la EPOC

La presencia de depresión y/o ansiedad en la EPOC se ha relacionado con una menor adherencia a la rehabilitación y a los tratamientos respiratorios, una disminución de la capacidad de ejercicio, falta de adherencia al tratamiento, peor calidad de vida y mayor consumo de recursos sanitarios, incluida una mayor duración de las hospitalizaciones^{6,8-11}. Los cuestionarios de calidad de vida, tanto los específicos para la EPOC —SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) y CRQ (Chronic Respiratory Questionnaire)— como en los genéricos —Cuestionario de Salud SF36 y EQ-5D-3L— tienen ítems individuales para medir el impacto de la ansiedad en la calidad de vida de estos pacientes.

La presencia de depresión, se relaciona con un mayor número de exacerbaciones y con un incremento de la mortalidad a 3 años en pacientes hospitalizados por descompensación (*odds ratio* [OR]: 3,6; IC95%: 1,5-8,65)¹². En pacientes ambulatorios, la mortalidad en los fumadores con depresión y/o ansiedad respecto a los controles —con un seguimiento medio de 2 años— es superior, con una OR de 3,78 y 4,3 respectivamente⁹. Finalmente, los pacientes con EPOC autorreportada presentan en un 27% de los casos ideaciones suicidas con un 15% de intentos autolíticos frente al 19,6 y el 6,6%, respectivamente de los individuos sin EPOC⁸.

Causas de depresión y ansiedad en la EPOC

Las causas exactas de la alta prevalencia de ansiedad y depresión en la EPOC no están completamente esclarecidas. La hipótesis más obvia relaciona estas comorbilidades con el impacto de la enfermedad, las limitaciones funcionales, la disnea y el aislamiento social, entre otras. A favor de esta hipótesis cabe decir que su prevalencia aumenta con la gravedad de la EPOC⁴. Varios estudios señalan la estrecha relación entre el tabaquismo y la aparición de trastornos psicológicos en estos pacientes¹³. Finalmente, varios estudios han demostrado un mayor nivel de inflamación sistémica en los pacientes con depresión y, aunque con resultados no concluyentes, en pacientes con EPOC y depresión comparado con pacientes con EPOC sin depresión⁷.

Infradiagnóstico

Los estudios señalan que incluso en pacientes con EPOC y altos niveles de depresión, solo un 35% han sido diagnosticados y únicamente un 22% reciben antidepresivos, aunque el número de pacientes tratados en otros estudios es mayor^{8,9}. Las actuales guías de práctica clínica para el manejo de la EPOC inciden en la necesidad de efectuar de manera sistemática la detección precoz de la ansiedad y/o la depresión en los pacientes diagnosticados de EPOC¹. Para ello disponemos de diferentes escalas como la escala hospitalaria de ansiedad y depresión, la escala de Yesavage en su versión completa o en la versión reducida de 15 puntos, la escala de depresión de Beck, o el cuestionario de ansiedad en la EPOC entre muchos otros. Sin embargo, ninguno de ellos sustituye la entrevista estructurada realizada por un facultativo familiarizado con las enfermedades psicológicas.

Tratamiento de la ansiedad y la depresión en la EPOC

En cuanto al tratamiento, ante la falta de evidencia concluyente, algunas de las guías recomiendan que dichos trastornos sean tratados de la manera habitual, dado que no hay evidencia de que la ansiedad y la depresión deban ser tratadas de forma diferente en pacientes con EPOC¹. La evidencia acerca de la efectividad del tratamiento farmacológico en pacientes con EPOC y depresión está limitada por: el escaso número de estudios, las deficiencias metodológicas, el corto período de seguimiento y el pequeño tamaño muestral de los estudios. Además se observa una importante heterogeneidad entre estudios, tanto en los fármacos empleados, como en el tipo de pacientes incluidos y en las escalas utilizadas para medir los resultados. Otras guías resaltan la importancia de ofrecer intervenciones psicológicas antes de considerar el tratamiento farmacológico. No hemos identificado ningún ensayo clínico aleatorizado nuevo sobre el tratamiento farmacológico de la ansiedad y/o la depresión en pacientes con EPOC desde la publicación de la guía GesEPOC hasta la redacción de la presente guía, por lo que las recomendaciones siguientes se han adaptado de la revisión sistemática realizada por la Agencia Laín Entralgo para la guía GesEPOC¹.

Para el tratamiento de la depresión en la EPOC se han ensayado inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, paroxetina y citalopram)¹⁴⁻¹⁶ y antidepressivos tricíclicos (doxepina y nortriptilina)^{17,18}, en general con ligeras mejorías.

Existen también pocos estudios sobre el tratamiento farmacológico de la ansiedad en los pacientes con EPOC, que señalan una disminución de los síntomas de ansiedad a corto plazo (seguimiento de hasta 6 meses) con el uso de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. En los ensayos que evaluaron el uso de

antidepresivos tricíclicos o azapironas no se encontraron diferencias significativas en comparación con placebo.

Intervenciones psicológicas

La aplicación de diversas técnicas psicológicas (terapia cognitivo-conductual [TCC], intervenciones educativas basadas en TCC, psicoterapia y relajación muscular progresiva) en pacientes con EPOC y ansiedad o depresión muestra un pequeño, aunque significativo, efecto de las intervenciones psicológicas a la hora de reducir la ansiedad en comparación con la situación basal de los pacientes.

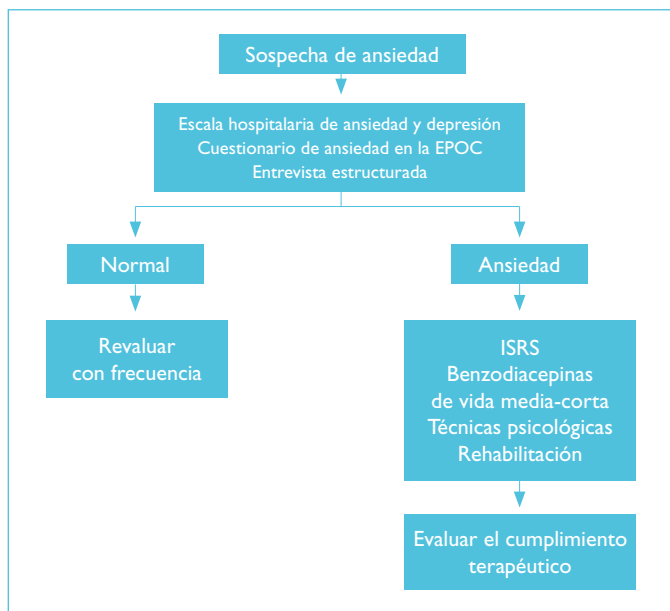
La rehabilitación respiratoria se ha asociado a un efecto beneficioso moderado en la reducción de los síntomas de depresión y ansiedad en comparación con los cuidados habituales. Posteriormente a la revisión de la guía GesEPOC se han publicado nuevos estudios que apoyan la utilidad de la rehabilitación respiratoria en el tratamiento de la ansiedad y la depresión en los pacientes con EPOC y una revisión sistemática en la que se demuestra que los tratamientos psicológicos acompañados de un programa de ejercicio mejoran los síntomas de ansiedad y depresión en los pacientes con EPOC^{19,20}.

Recomendaciones

- En pacientes con EPOC, la ansiedad y la depresión deben tratarse de la manera habitual, si bien hay que tener en cuenta la edad de los pacientes, los efectos adversos de los fármacos y las interacciones farmacológicas, sobre todo en pacientes polimedcados.
- En pacientes con EPOC que presenten síntomas de ansiedad y/o depresión y con escasa predisposición a seguir un tratamiento farmacológico, se sugiere ofrecer tratamiento psicológico basado en principios de la TCC.

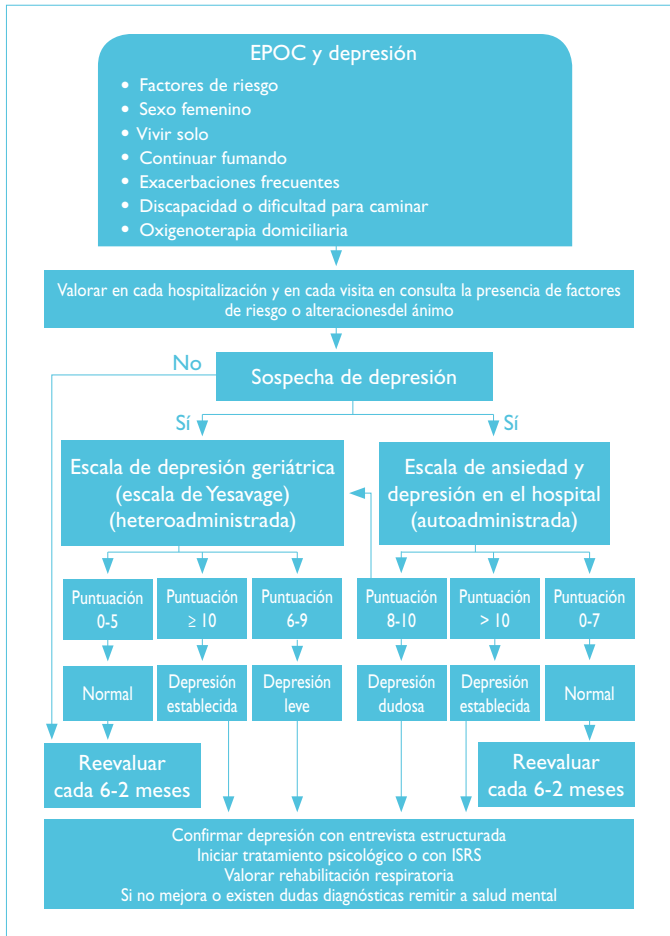
- En pacientes con EPOC y síntomas de ansiedad y/o depresión subsidiarios de rehabilitación respiratoria se sugiere utilizar un programa multidisciplinario de rehabilitación respiratoria.

Algoritmo de actuación frente a ansiedad y EPOC.



ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Algoritmo de actuación frente a depresión y EPOC.



ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

*Hay que tener un alto índice de sospecha.

Bibliografía

Con un asterisco* se señalan las citas bibliográficas fundamentales.

1. *Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Agencia Laín Entralgo; 2012. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N.º 2011/6.
2. *Zhang MW, Ho RC, Cheung MW, Fu E, Mak A. Prevalence of depressive symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Gen Hosp Psychiatry*. 2011;33:217-23.
3. Van Manen JG, Bindels PJ, Dekker FW, Ijzermans CJ, Van der Zee JS, Schadé E. Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax*. 2002;57:412-6.
4. Ng TP, Niti M, Tan WC, Cao Z, Ong KC, Eng P. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Arch Intern Med*. 2007;167:60-7.
5. Gore JM, Brophy CJ, Greenstone MA. How well do we care for patients with end stage chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? A comparison of palliative care and quality of life in COPD and lung cancer. *Thorax*. 2000;55:1000-6.
6. *Atlantis E, Fahey P, Cochrane B, Smith S. Bidirectional associations between clinically relevant depression or anxiety and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2013;144:766-77.
7. *Willgoss TG, Yohannes AM. Anxiety Disorders in Patients With COPD: A Systematic Review. *Respir Care*. 2013;58:858-66.
8. *Von Leupoldt A, Kenn K. The psychology of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Psychiatry*. 2013;26:458-63.
9. Qian J, Simoni-Wastila L, Rattinger GB, Zuckerman IH, Lehmann S, Wei YJ, et al. Association between depression and maintenance medication adherence among Medicare beneficiaries with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013. doi: 10.1002/gps.3968. [Epub ahead of print].

10. Papaioannou AI, Bartziokas K, Tsikrika S, Karakontaki F, Kastanakis E, Banya W, et al. The impact of depressive symptoms on recovery and outcome of hospitalised COPD exacerbations. *Eur Respir J*. 2013;41:815-23.
11. Laurin C, Moullec G, Bacon SL, Lavoie KL. Impact of anxiety and depression on chronic obstructive pulmonary disease exacerbation risk. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:918-23.
12. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echagüen A, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest*. 2002;121:1441-8.
13. Lou P, Chen P, Zhang P, Yu J, Wang Y, Chen N, et al. Interaction of smoking and depression or anxiety on the mortality of COPD patients: a prospective study. *Respir Care*. 2013. [Epub ahead of print].
14. Yohannes AM, Connolly MJ, Baldwin RC. A feasibility study of antidepressant drug therapy in depressed elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16:451-4.
15. Lacasse Y, Beaudoin L, Rousseau L, Maltais F. Randomized trial of paroxetine in end-stage COPD. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2004;61:140-7.
16. Eiser N, Harte R, Spiros K, Phillips C, Isaac MT. Effect of treating depression on quality-of-life and exercise tolerance in severe COPD. *COPD*. 2005;2:233-41.
17. Light RW, Merrill EJ, Despars J, Gordon GH, Mutalipassi LR. Doxepin treatment of depressed patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 1986;146:1377-80.
18. Borson S, McDonald GJ, Gayle T, Deffebach M, Lakshminarayan S, VanTuinen C. Improvement in mood, physical symptoms, and function with nortriptyline for depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Psychosomatics*. 1992;33:190-201.
19. Bhandari NJ, Jain T, Marolda C, ZuWallack RL. Comprehensive pulmonary rehabilitation results in clinically meaningful improvements in anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2013;33:123-7.
20. Coventry PA, Bower P, Keyworth C, Kenning C, Knopp J, Garrett C, et al. The effect of complex interventions on depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8:e60532.

Deterioro cognitivo

P. ALMAGRO MENA, B. ALONSO ORTIZ, C. TRESCOLI SERRANO,
O.H. TORRES BONAFONTE Y J. DÍEZ MANGLANO

Introducción

El deterioro cognitivo es un importante problema de salud pública en todo el mundo y su prevalencia va en aumento debido al envejecimiento de la población. La senectud se asocia con frecuencia con fallos de memoria, lo que no significa necesariamente un proceso patológico, ya que la frontera entre los llamados olvidos benignos del anciano, el deterioro cognitivo leve y la demencia no es dicotómica. Además, debe distinguirse entre el delirium o cuadro confusional agudo o subagudo y la demencia, si bien en muchas ocasiones pueden concurrir. En el delirium el curso clínico suele ser agudo o subagudo, con fluctuaciones importantes en el tiempo, y alteraciones del grado de atención y del nivel de conciencia. También algunos episodios de depresión con síntomas cognitivos pueden simular una demencia o ser un preludio de esta.

La demencia es un síndrome clínico caracterizado por un déficit adquirido en más de un dominio cognitivo (lenguaje, memoria, funciones ejecutivas, etc.), que representa una pérdida funcional respecto al nivel previo y que reduce de forma significativa la autonomía de los pacientes (actividades de la vida diaria básicas, instrumentales o avanzadas).

El estudio del deterioro cognitivo en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) viene mediatizado por la necesidad de realizar una espirometría de calidad para confirmar el diag-

nóstico de EPOC. Varios estudios demuestran que los pacientes con una puntuación en el MMSE (Mini Mental State Examination) inferior a 24 puntos (24/30), tendrán dificultades en realizar una espirometría de calidad, con una sensibilidad que oscila entre el 51 y el 81% y una especificidad del 90 al 94%, mientras que la imposibilidad para reproducir la figura de la intersección de los pentágonos del mismo test muestra una sensibilidad del 92% y una especificidad del 100%¹. La sustitución de la capacidad vital forzada por el volumen espiratorio forzado (FEV₃ o FEV₆) permite recuperar a parte de estos pacientes². En estos pacientes es también poco probable el uso correcto de los dispositivos de inhalación habituales.

Prevalencia de deterioro cognitivo

La evidencia científica sugiere un incremento de la prevalencia de demencia en los pacientes con EPOC. En un estudio caso-control realizado en pacientes con EPOC y una edad media de 58 años se encontró una prevalencia del 5,5% de demencia en los pacientes con EPOC y del 2% en los controles ($p = 0,005$), que se mantenía después de ajustar por edad, sexo, raza, nivel educacional e historial de tabaquismo (*odds ratio* [OR]: 2,42; intervalo de confianza (IC) del 95%: 1,043-6,640). En este estudio la presencia de una saturación de O₂ basal < 88% se relacionó con un aumento de la prevalencia de demencia (OR: 5,45; IC95%: 1,014-29,200; $p = 0,048$)³. En otro estudio con más de 25 años de seguimiento, haber sido diagnosticado de EPOC en edades medias de la vida se asociaba a un aumento del riesgo de demencia al envejecer (OR: 1,85; IC95%: 1,05-3,28)⁴. Finalmente, en una muestra de 1.441 pacientes con EPOC ingresados en una unidad de geriatría y con una edad media de 80 años, el 30% tenía demencia leve y el 22% demencia moderada-grave⁵.

En los pacientes hospitalizados por agudización de la EPOC el riesgo de deterioro cognitivo es significativamente mayor en los 3 años siguientes a su ingreso en comparación con el que presentan los pacientes hospitalizados por otras causas. Además, hasta un 50% de estos pacientes presentan déficits cognitivos que no mejoran en los 3 meses posteriores al alta^{6,7}. En otro estudio realizado en más de 4.000 sujetos y con un seguimiento de 6 años, los pacientes con EPOC grave autorreferida presentaron una pérdida de 2,6 puntos en el MMSE respecto a los pacientes sin EPOC (IC95%: 2,0-3,1; $p < 0,001$) aunque, tras ajustar por diferentes factores de confusión, la pérdida fue solo de un punto⁸. En otro estudio de casos y controles la presencia de deterioro cognitivo leve fue del 36% para los pacientes con EPOC frente al 12% en los controles, predominando el deterioro cognitivo de dominio único no amnésico con afectación predominante de las áreas de atención y la disfunción ejecutiva⁹. Estos resultados concuerdan con una revisión sistemática en la que se evidenció que la presencia de deterioro cognitivo fue mayor en los pacientes con EPOC grave. En esta revisión se concluye que el tipo de deterioro cognitivo que presentan los enfermos con EPOC se asemeja más al de los pacientes con demencia multiinfarto que al deterioro cognitivo de los pacientes que presentan enfermedad de Alzheimer¹⁰.

Consecuencias del deterioro cognitivo en la EPOC

Los pacientes con EPOC y demencia tienen un mayor riesgo de ingresos hospitalarios a medio plazo (3 años) tanto por causas respiratorias (OR: 4,10; IC95%: 1,86-9,05) como por todas las causas (OR: 1,34; IC95%: 1,00-1,80), así como una mayor posibilidad de fallecimiento (OR: 2,29; IC95%: 1,18-4,45)¹¹. Además, la presencia de demencia constituye un predictor de mortalidad a

los 3 meses en los pacientes hospitalizados por exacerbación de la EPOC¹².

Causas del deterioro cognitivo en la EPOC

Tanto la hipoxemia como la hipercapnia tienen efectos directos sobre la función cognitiva en los pacientes con EPOC. Las lesiones anóxicas agudas son una forma bien estudiada de daño cerebral con una vulnerabilidad selectiva de grupos celulares específicos, como las neuronas del hipocampo. Otros factores que pueden explicar la mayor prevalencia de deterioro cognitivo son la alta frecuencia de comorbilidades, el tabaquismo y la inflamación pulmonar y sistémica subyacente^{3,13,14}. La presencia de apnea del sueño, más frecuente en estos pacientes, se acompaña de déficits cognitivos en uno de cada 4 pacientes¹⁵. Estudios realizados con técnicas de perfusión y resonancia magnética demuestran una mayor afectación cerebral —tanto en la sustancia blanca como en la sustancia gris— en los pacientes con EPOC que sugiere lesiones isquémicas crónicas de pequeño vaso¹⁶.

Diagnóstico del deterioro cognitivo en la EPOC

El test más utilizado por su sencillez para el cribado del deterioro cognitivo en los pacientes con EPOC es el SPMSQ (Short Portable Mental Status Questionnaire) de Pfeiffer¹⁷. Tener más de 3 errores en este test se asocia a demencia con una sensibilidad del 86% y una especificidad del 79%. Una puntuación inferior a 24/30 en el MMSE junto a la pérdida de una actividad básica de la vida diaria puede predecir la posibilidad de demencia con una sensibilidad del 53% y una especificidad del 83%¹⁸. Algunos autores han sugerido que el uso de otro test cognitivo —el MoCA (Montreal Cognitive

Assessment)— es superior al MMSE en el diagnóstico del deterioro cognitivo leve, debido a que detecta mejor los problemas de atención y la disfunción ejecutiva previamente referidas⁹. En algunos casos puede ser necesario realizar una evaluación neuropsicológica detallada, especialmente cuando hay discrepancias entre la impresión clínica y las pruebas de cribado, dudas diagnósticas, o bien cuando las quejas se limitan a un solo dominio cognitivo o son de corta evolución.

Tratamiento del deterioro cognitivo en la EPOC

El tratamiento con oxigenoterapia crónica en los pacientes con EPOC que presentan hipoxemia se ha asociado a una disminución de la prevalencia de deterioro cognitivo, mientras que el tratamiento del síndrome apnea-hipopnea del sueño parece asociarse también a una mejoría de los niveles cognitivos^{3,19}. Por otra parte, el tratamiento de los factores de riesgo cardiovasculares parece disminuir también la progresión del deterioro cognitivo de causa vascular en estos pacientes¹⁸.

Finalmente, respecto a la recomendación del uso cauteloso de fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa por el posible riesgo de empeorar la obstrucción al flujo aéreo —por sus propiedades procolinérgicas— los estudios indican que el empleo de estos fármacos no parece empeorar la evolución de la EPOC²⁰. No obstante, en los pacientes con EPOC grave se debe evaluar de forma individualizada el riesgo/beneficio y monitorizar la aparición de síntomas respiratorios al inicio del tratamiento.

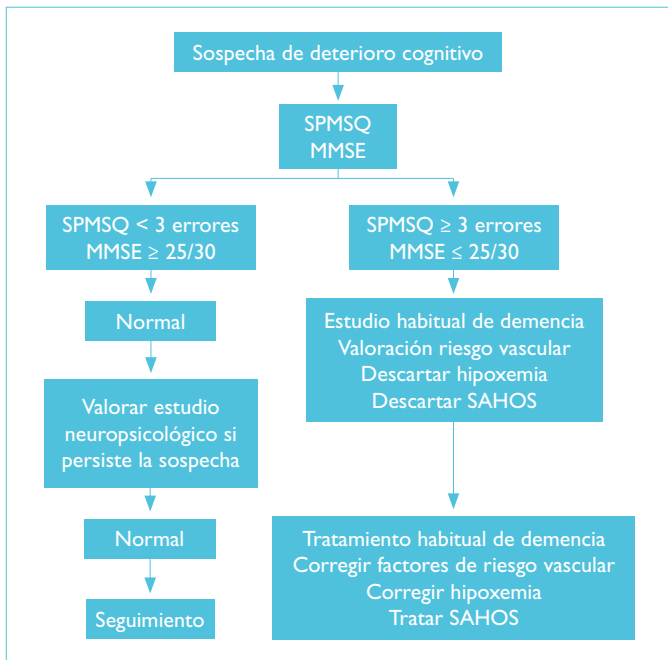
Recomendaciones

- Los pacientes con EPOC tienen mayor prevalencia de deterioro cognitivo que la población general, por lo que debe mante-

nerse un elevado grado de sospecha, especialmente en aquellos que no puedan realizar una espirometría correctamente o tengan dificultad en el uso de inhaladores.

- Los tests de cribado habituales de deterioro cognitivo (SPMSQ de Pfeiffer y MMSE) son también útiles en la EPOC.
- En los pacientes con EPOC y deterioro cognitivo debe investigarse la posibilidad de hipoxemia, apnea del sueño y otros factores de riesgo vascular e iniciar tratamiento en caso de estar presentes.
- Los fármacos utilizados para el tratamiento del deterioro cognitivo son seguros en los pacientes con EPOC.

Algoritmo de actuación frente a la sospecha de deterioro cognitivo.



MMSE: Mini Mental State Examination; SAHOS: síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño; SPMSQ: Short Portable Mental Status Questionnaire de Pfeiffer.

Bibliografía

Con un asterisco* se señalan las citas bibliográficas fundamentales.

1. Allen SC, Baxter M. A comparison of four tests of cognition as predictors of inability to perform spirometry in old age. *Age Ageing*. 2009;38:537-41.

2. Bellia V, Sorino C, Catalano F, Augugliaro G, Scichilone N, Pistelli R, et al. Validation of FEV6 in the elderly: correlates of performance and repeatability. *Thorax*. 2008;63:60-6.
3. *Thakur N, Blanc PD, Julian LJ, Yelin EH, Katz PP, Sidney S, et al. COPD and cognitive impairment: the role of hypoxemia and oxygen therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2010;5:263-9.
4. *Rusanen M, Ngandu T, Laatikainen T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Chronic obstructive pulmonary disease and asthma and the risk of mild cognitive impairment and dementia: a population based CAIDE study. *Curr Alzheimer Res*. 2013;10:549-55.
5. Frohnhofen H, Heuer HC, Willschrei HP, Falkenhahn C. Dementia among older in-hospital patients with obstructive airway disease: frequency and consequences. *Z Gerontol Geriatr*. 2011;44:240-4.
6. *Dodd JW, Charlton RA, Van den Broek MD, Jones PW. Cognitive dysfunction in patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Chest*. 2013;144:119-27.
7. Zhou G, Liu J, Sun F, Xin X, Duan L, Zhu X, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease with cognitive decline in very elderly men. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2012;2:219-28.
8. Hung WW, Wisnivesky JP, Siu AL, Ross JS. Cognitive decline among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:134-7.
9. *Villeneuve S, Pepin V, Rahayel S, Bertrand JA, De Lorimier M, Rizk A, et al. Mild cognitive impairment in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a preliminary study. *Chest*. 2012;142:1516-23.
10. Schou L, Østergaard B, Rasmussen LS, Rydahl-Hansen S, Phanareth K. Cognitive dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease--a systematic review. *Respir Med*. 2012;106:1071-81.
11. *Chang SS, Chen S, McAvay GJ, Tinetti ME. Effect of coexisting chronic obstructive pulmonary disease and cognitive impairment on health outcomes in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:1839-46.
12. Almagro P, Cabrera FJ, Diez J, Boixeda R, Alonso Ortiz MB, Murio C, et al; Working Group on COPD; Spanish Society of Internal Medicine. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: the EPOC en Servicios de medicina interna (ESMI) study. *Chest*. 2012;142:1126-33.
13. Farooq MU, Gorelick PB. Vascular cognitive impairment. *Curr Atheroscler Rep*. 2013;15:330-7.

14. Dodd JW, Getov SV, Jones PW. Cognitive function in COPD. *Eur Respir J* 2010;35:913-22.
15. Lal C, Strange C, Bachman D. Neurocognitive impairment in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2012;141:1601-10.
16. Dodd JW, Chung AW, Van den Broek MD, Barrick TR, Charlton RA, Jones PW. Brain structure and function in chronic obstructive pulmonary disease: a multimodal cranial magnetic resonance imaging study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:240-5.
17. Martínez de la Iglesia J, Dueñas Herrero R, Onís Vilches MC, Aguado Taberné C, Albert Colomer C, Luque Luque R. Adaptación y validación al castellano del Cuestionario de Pfeiffer (SPMSQ) para detectar la existencia de deterioro cognitivo en personas mayores de 65 años. *Med Clin (Barc)*. 2001;117:129-34.
18. Antonelli-Incalzi R, Corsonello A, Trojano L, Pedone C, Acanfora D, Spada A, et al. Screening of cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;23:264-70.
19. Bucks RS, Olaithe M, Eastwood P. Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: a meta-review. *Respirology*. 2013;18:61-70.
20. Stephenson A, Seitz DP, Fischer HD, Gruneir A, Bell CM, Gershon AS, et al. Cholinesterase inhibitors and adverse pulmonary events in older people with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant dementia: a population-based, cohort study. *Drugs Aging*. 2012;29:213-23.

Cáncer de pulmón

J. PORTILLO SÁNCHEZ, J.L. CÓRCOLES SATORRE
Y F. LÓPEZ GARCÍA

EPOC y cáncer de pulmón: prevalencia, factores de riesgo, patogenia

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el cáncer de pulmón (CP) comparten un agente etiológico común dominante que es el tabaco, y son entidades que generan elevada morbilidad y costes sanitarios¹. Múltiples estudios han demostrado que muchos pacientes con CP tienen una EPOC coexistente y es cada vez mayor la evidencia de que los pacientes con EPOC tienen más probabilidad de desarrollar un CP. En el primer caso se estima una prevalencia de EPOC en los pacientes con CP de entre el 50 y el 64% y en el segundo caso se ha estimado que hasta el 20-25% de los pacientes con EPOC desarrollarán un CP, siendo más común en los pacientes con obstrucción al flujo aéreo leve o moderada^{2,3}. Además de la fuerte evidencia de que la EPOC es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de CP, diferentes estudios han mostrado una asociación significativa entre la disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), la presencia de enfisema y el sexo femenino como subgrupos con mayor riesgo³⁻⁵.

El mayor riesgo de CP en los pacientes con EPOC se explica por el tabaquismo, aunque los mecanismos biológicos que subyacen a esta relación no se conocen. De hecho, la EPOC es una enfermedad inflamatoria y el CP un proceso neoplásico. Aunque ambas entidades clásicamente se han considerado como diferentes, cada

vez es mejor conocida la relación entre inflamación y cáncer, tal y como ocurre en el esófago de Barret y el cáncer de esófago, la colitis ulcerosa y la neoplasia de colon o la hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C y el cáncer de hígado⁶.

La asociación entre CP y EPOC parece ser diferente en el sexo masculino y femenino. En los varones es más frecuente el CP tipo escamoso y predominan las lesiones enfisematosas, una mayor obstrucción al flujo aéreo, la exposición al tabaco y una mejor respuesta a su abandono. En las mujeres, sin embargo, el tipo de CP más común es el adenocarcinoma, hay menos enfisema y obstrucción y la exposición al tabaco es menor, aunque su respuesta a la retirada también lo es, en relación con el sexo masculino. No cabe duda de que el aumento de la susceptibilidad a que las mujeres presenten CP, y también EPOC, tiene que ver con factores hormonales (estrógenos), que estimulan el aumento del depósito de partículas nocivas en el pulmón, disminuyen los fenómenos de reparación del ADN y aumentan la frecuencia de mutaciones prooncogénicas⁷.

Repercusión clínica

Varios estudios han demostrado que la mortalidad del paciente con EPOC varía en función del grado de obstrucción pulmonar, siendo la insuficiencia respiratoria la principal causa de fallecimiento en los casos más severos de obstrucción al flujo aéreo ($FEV_1 < 60\%$), y la enfermedad cardiovascular y el CP en los casos con obstrucción leve-moderada⁸. La presencia de EPOC también parece influir de forma negativa en el pronóstico del paciente con CP. El estudio prospectivo y multicéntrico de López-Encuentra et al⁹, analizó el valor pronóstico de la EPOC como comorbilidad en una muestra de casi 3.000 pacientes con

CP no microcítico intervenidos quirúrgicamente y mostró que la asociación con EPOC es deletérea, manteniéndose al cabo de 2 años de la cirugía y relacionada, además, con el FEV₁. Otro estudio más reciente, retrospectivo, con menor número de pacientes y realizado en un único centro hospitalario, no mostró una peor supervivencia de pacientes con CP que además tenían EPOC¹⁰.

Tipos de cáncer de pulmón: manifestaciones clínicas y diagnóstico

Hay 2 tipos de CP, el de células no pequeñas y el de células pequeñas o microcítico. Las manifestaciones clínicas del CP están resumidas en la tabla 1. El diagnóstico de CP necesita de la realización de varias pruebas de imagen antes de tener su confirmación histológica:

- Radiografía de tórax y comparación con las previas.
- Tomografía computarizada (TC) pulmonar: debe realizarse de forma sistemática y si hay sospecha clínica. Hay que considerarla en los pacientes con síntomas respiratorios persistentes, como tos o disnea, o con radiografía de tórax considerada “normal” (tumores centrales o apicales). Debe utilizarse TC con baja irradiación en las personas con alto riesgo¹¹.
- Tomografía por emisión de positrones (PET): está indicada en los nódulos pulmonares solitarios y para valorar la extensión de carcinomas no microcíticos considerados quirúrgicos. Tiene especial utilidad para la detección de lesiones a distancia y ganglionares mediastínicas (valor predictivo negativo del 90%).

En la tabla 2 se recogen el resto de pruebas para el diagnóstico del CP.

Tabla 1. Resumen de las manifestaciones clínicas del cáncer de pulmón

Manifestaciones locorregionales	Manifestaciones metastásicas	Manifestaciones paraneoplásicas
<ul style="list-style-type: none"> - Ausencia (hallazgo radiografía de tórax) - Tos - Disnea - Hemoptisis - Dolor torácico - Disfonía - Síndrome de Pancoast - Síndrome de vena cava superior - Disfagia y/o estridor - Signos de taponamiento cardiaco 	<ul style="list-style-type: none"> - Hepática: asintomática, detección analítica, prueba de imagen. Dolor en hipocondrio derecho, astenia, moléstias digestivas vagas. Ascitis o ictericia en enfermedad avanzada - Ósea: por metástasis en 20%, sintomáticas, afectación columna, lesiones líticas. Valorar pacientes con dolor, aumento fosfatasa alcalina o hipercalcemia, así como síntomas neurológicos que sugieran compresión medular - Suprarrenal: localización frecuente de metástasis, asintomáticas normalmente, detectadas por TC o RMN - Cerebro: presentes en 20-30% de los casos. Gran variedad de síntomas neurológicos como cefalea, alteraciones campo visual, crisis convulsiva, alteración de pares craneales. Afectación carcinomatosa meníngea 	<ul style="list-style-type: none"> - Síndrome caquexia-astenia-anorexia - Osteoartropatía hipertrófica, diabetes, polimiositis - Hiperqueratosis, <i>acantosis nigricans</i> - Hipercalcemia tumoral, síndrome de Cushing - Síndromes hematológicos: leucocitosis, síndrome leucoeritroblástico, eosinofilia, anemia - Síndrome de Eaton Lambert, degeneración cerebelosa, neuropatía periférica

RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

Tabla 2. Pruebas diagnósticas en el cáncer de pulmón

Prueba	Observaciones
Citología	Rendimiento 40-80%. Muestra de expectoración matutina (3)
Broncoscopia	Permite obtener muestras endobronquiales y citología por lavado y cepillado bronquial. Aporta datos para la estadificación por afectación o no de porción distal tráquea o carina, importante para tratamiento quirúrgico. Lesiones centrales permite diagnóstico en 80-85%, con poca rentabilidad en lesiones periféricas
PAAF	En lesiones periféricas
Ecografía endobronquial con biopsia transbronquial	Indicada especialmente en ganglios paratraqueales, subcarinales e hiliares
Ecoendoscopia	Con biopsia en ganglios posteriores o inferiores, subcarinal, mediastino inferior y aortopulmonar
Mediastinoscopia	Debe hacerse si su resultado puede condicionar el tratamiento
Toracocentesis-videotoracoscopia	Si derrame pleural

PAAF: punción aspiración con aguja fina.

Detección sistemática del cáncer de pulmón en el paciente con EPOC

Recientemente se ha publicado la guía de práctica clínica sobre el diagnóstico, manejo y tratamiento del paciente con CP (American College of Chest Physicians, Evidence-Based Clinical Practice Guidelines)¹². En los pacientes con EPOC, las recomendaciones con especial relevancia son:

- No se recomienda ninguna prueba sistemática de detección del CP, salvo que se inicien síntomas. Existe la posibilidad de la detección precoz con TC anual en personas de riesgo, no siendo un sustituto del abandono del tabaco. Es necesario el tratamiento del tabaquismo y la detección y control de las comorbilidades y la aparición de nuevos síntomas.
- La citología de esputo no está indicada (recomendación grado 2B), pero podría ser una buena opción en los pacientes con EPOC (prevención en fumadores de 40 paquetes-año, con células displásicas en esputo).
- En las personas que han acumulado menos de 30 paquetes-año de tabaco o están asintomáticos, tienen menos de 55 o más de 74 años, o personas que dejaron de fumar más de 15 años atrás, y para las personas con comorbilidades graves que impedirían potencialmente tratamiento curativo y/o esperanza de vida límite, se sugiere que la TC no debe realizarse (recomendación grado 2C).
- Para los fumadores y ex fumadores de 55 a 74 años y que han fumado durante 30 paquetes-año o más y siguen fumando o han dejado de fumar en los últimos 15 años, se indica cribado anual con TC de baja irradiación (recomendación grado 2B).

Implicaciones prácticas del diagnóstico de cáncer de pulmón en el paciente con EPOC

1. Demora diagnóstica: puede ser mayor en los pacientes con EPOC (estudiar si hay cambio de síntomas).
2. Pacientes de riesgo (cribado): antecedentes personales de CP o de cabeza y cuello, exposición profesional a carcinógenos y fumadores con historia familiar de CP, polimorfismo metabólico con EPOC. Se recomienda espirometría (reducción FEV₁, factor de riesgo independiente para el desarrollo de CP)¹.

Tabla 3. Cáncer de pulmón. Esquema de tratamiento general

Tratamiento	Datos complementarios	Observaciones
No células pequeñas (estadio I-II)	Cirugía radical y extracción ganglios mediastínicos	Radiación adyuvante o QT/ablación (radiofrecuencia) (inoperables, con nódulos < 3 cm periféricos en estadio clínico I)
No células pequeñas (estadio III)	La cirugía o la RT puede no ser suficiente en el IIIA. Terapia multimodal	Estadio III no resecable: 25%. QT concurrente
No células pequeñas (estadio IV)	QT (cisplatino, más activo, carboplatino, mejor tolerado)	Este estadio representa el 50%. La mediana de supervivencia sin tratamiento es de 4 meses
Células pequeñas	Los casos muy iniciales cirugía y QT. El resto QT con RT holocraneal profiláctica. En casos diseminados QT paliativa (cisplatino-etopósido o epirubicina son los esquemas más usados)	El 70% están diseminados al diagnóstico

QT: quimioterapia; RT: radioterapia.

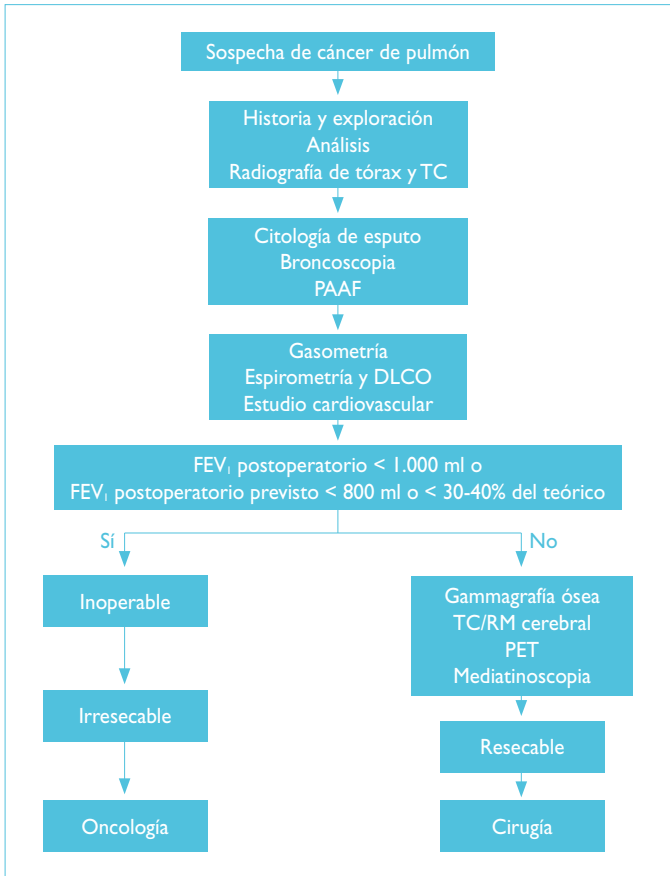
3. La estratificación del riesgo de CP, propuesta por Petty et al, se realiza en función del antecedente de tabaquismo, la sintomatología (tos, sibilancias y disnea) y la espirometría. Cada variable presenta un peso distinto, siendo mayor la del tabaquismo, seguida de la alteración de la espirometría y, en último lugar, la presencia de síntomas².
4. Prevención: fundamental el abandono de tabaco. El NLS trial EE.UU. da una ventaja del 20% de mortalidad sobre la radiografía de tórax a los participantes en el grupo de TC¹³.

Implicación del tratamiento del cáncer de pulmón en el paciente con EPOC.

Tratamiento paliativo

En principio, el tratamiento del CP en el paciente con EPOC no debe diferir del paciente sin EPOC (tabla 3). Sin embargo es evidente que el tratamiento de resección del CP puede suponer una pérdida de la función pulmonar, ya de por sí crítica en el paciente con EPOC, llegando a suponer una contraindicación. Esta suposición no debería ser así en los casos seleccionados. Por otra parte, el tratamiento paliativo del paciente con CP y EPOC también ha sido recientemente recomendado en forma de guía de práctica clínica por la American College of Chest Physicians. En líneas generales, las bases de actuación son reducir la angustia, la carga de síntomas, mejorar la calidad de vida y aumentar la supervivencia del paciente, pero evitando el tratamiento sin beneficios. La buena comunicación y la planificación anticipada de la atención son vitales para el proceso¹⁴.

Algoritmo del abordaje clínico frente a cáncer de pulmón.



DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PAAF: punción aspiración con aguja fina; PET: tomografía por emisión de positrones; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

Bibliografía

Con un asterisco* se señalan las citas bibliográficas fundamentales.

1. Barreiro E. EPOC y cáncer de pulmón. Arch Bronconeumol. 2008;44:399-401.
2. Díez Herranz A. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cáncer de pulmón: implicaciones prácticas. Arch Bronconeumol. 2001;37:240-7.
3. Wasswa-Kintu S, Gan WK, Man SF, Pare PD, Sin DD. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Thorax. 2005;60:570-5.
4. Maldonado F, Bartholmai BJ, Swensen SJ, Midthun DE, Decker PA, Jett JR. Are airflow obstruction and radiographic evidence of emphysema risk factors for lung cancer?. A nested case-control study using quantitative emphysema analysis. Chest. 2010;138:1295-302.
5. Loganathan RS, Stover DE, Shi W, Venkatraman E. Prevalence of COPD in women compared to men around the time of diagnosis of primary lung cancer. Chest. 2006;129:1305-12.
6. *Brody JS, Spira A. COPD, inflammation and lung cancer. Proc Am Thorac Soc. 2008;3:535-8.
7. Ben Zaken-Cohen S, Paré PD, Man P, Man SF, Sin DD. The growing burden of chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer in women. Am J Resp Crit Care Med. 2007;176:113-20.
8. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agustí AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. Eur Resp J. 2006;28:1245-57.
9. *López-Encuentra A, Astudillo J, Cerezal J, González-Aragoneses F, Novoa N, Sánchez-Palencia A; Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GCCB-S). Prognostic value of COPD in 2,994 cases of lung cancer. Eur J Cardiothoracic Surg. 2005;27:8-13.
10. Abal Arca J, Parente Lamelas I, Almazán Ortega R, Blanco Pérez J, Toubes Navarro ME, Marcos Velázquez P. Cáncer de pulmón y EPOC: una asociación frecuente. Arch Bronconeumol. 2009;45:502-7.
11. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011;365:395-409.

12. *Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Screening for lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143 5 Suppl:e78S-92S.
13. *Field JK, Oudkerk M, Pedersen JH, Duffy SW. Prospects for population screening and diagnosis of lung cancer. Lancet. 2013;382:732-41.
14. *Ford DW, Koch KA, Ray DE, Selecky PA. Palliative and end-of-life care in lung cancer: diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical. Chest. 2013;143 5 Suppl:e498S-512S.

Osteoporosis

N. GALOFRÉ ÁLVARO Y J. DÍEZ MANGLANO

Prevalencia

La osteoporosis se incluye en el grupo de manifestaciones sistémicas asociadas a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La presencia de osteoporosis en los pacientes con EPOC se asume que es de 2 a 5 veces más elevada que en la población sin EPOC ajustada por edad y sexo^{1,2}. Sin embargo, nos encontramos con una amplia variabilidad en la prevalencia, dependiendo de las series, que oscilaría entre el 9 y el 69%¹, siendo más elevada en las mujeres^{3,4}.

Si consideramos la presencia de fractura vertebral, las distintas series muestran más homogeneidad en la prevalencia, que se situaría entre el 26 y el 35%, ligeramente superior a la observada en la población general^{5,6}. La prevalencia de la fractura vertebral se incrementa en 2,6 veces si los pacientes han recibido corticoides^{7,8}.

Importancia clínica

La osteoporosis puede ser asintomática y sus manifestaciones clínicas se derivan de las fracturas: dolor, impotencia funcional y deformidad. La fractura vertebral es la forma de presentación más frecuente de la osteoporosis, aunque en un porcentaje no despreciable puede ser un hallazgo casual. Este hecho dificulta no solo el diagnóstico sino también el impacto clínico real. Ya se ha

mencionado anteriormente que, en los pacientes con EPOC, se estima que el diagnóstico de fractura vertebral no difiere de forma significativa respecto a la población general; sin embargo, sí hay una implicación clínica distinta. La fractura vertebral se asocia a un aumento en el ángulo de la cifosis torácica que causa una alteración restrictiva en la ventilación pulmonar⁹. En este sentido, Leech et al¹⁰ encontraron que por cada fractura vertebral severa descendía el volumen espiratorio en el primer segundo (FEV₁) y hasta un 9% la capacidad vital forzada (CVF), con efecto acumulativo del número de fracturas vertebrales sobre el declive de la CVF. Si añadimos que la fractura vertebral constituye un factor de riesgo de nuevas fracturas vertebrales, nos encontramos ante un círculo vicioso que magnifica y acelera el declive de la función pulmonar^{8,9}.

Además del impacto negativo en la capacidad pulmonar, el dolor, ya sea en el momento agudo de la fractura o como secuela de una fractura previa, limita la movilidad torácica y favorece la aparición de infecciones pulmonares que, como se sabe, es la principal causa de descompensación respiratoria e ingreso hospitalario⁸.

En estudios con población general se ha detectado un aumento en la mortalidad en mujeres con fracturas vertebrales de hasta un 25% en relación con mujeres sin fracturas, que se atribuye al deterioro de la función pulmonar atribuido a dichas fracturas¹¹. Este hecho sugiere que, en los pacientes con EPOC, el riesgo de mortalidad puede estar incrementado, aunque no hay estudios específicos sobre este tema que puedan corroborarlo⁷.

Otro tipo de fractura osteoporótica con impacto negativo en la morbimortalidad es la fractura de fémur. En la población general tiene una mortalidad en el primer año de hasta el 20-30% y más

de la mitad de los pacientes no recupera la autonomía para la deambulación, lo que constituye una importante carga económica. Un estudio hecho a partir de un registro con base de datos de población general danesa encontró que la fractura de fémur en pacientes con EPOC incrementaba entre 3-5 veces la mortalidad respecto a los pacientes con EPOC sin fractura¹².

Factores de riesgo

Es probable que la presencia de osteoporosis en los pacientes con EPOC se deba a varios factores, algunos relacionados con el estilo de vida del paciente, otros con la progresión de la enfermedad y otros con los tratamientos utilizados. La aparición de osteoporosis en estos pacientes se ha relacionado con el sexo femenino, el tabaco, el consumo excesivo de alcohol, la pérdida de peso, la debilidad muscular, la disnea, la peor función pulmonar, el enfisema, el uso de oxígeno domiciliario, los tratamientos con corticoides y el hipogonadismo^{6,13}.

Fumar es un factor de riesgo independiente para la pérdida de masa ósea. Aunque el mecanismo fisiopatológico es poco conocido, se ha observado un descenso en la absorción intestinal de calcio en los fumadores, lo que sugiere un efecto tóxico del tabaco sobre el hueso⁷. También se ha encontrado una clara relación entre el hábito tabáquico y la densidad mineral ósea.

En las fases avanzadas de la EPOC se observa una disminución de la actividad física derivada de la disfunción osteomuscular y del bajo peso. La pérdida de peso ligada a la disminución de la masa muscular forma un círculo vicioso que conlleva a la intolerancia al ejercicio y a la inactividad. Ambos efectos contribuyen a disminuir la masa ósea¹⁴.

Los corticoides son la causa más frecuente de osteoporosis secundaria y se acepta que una dosis ≥ 5 mg/día de prednisolona o equivalente durante más de 3 meses provoca una pérdida de hueso por un doble mecanismo: incremento de la reabsorción ósea y disminución de la formación¹⁵. Dentro del tratamiento básico de la EPOC se incluye el uso de corticoides, ya sea en forma inhalada u oral en pauta discontinua o continua. Sin embargo, en estos pacientes, la relación entre el uso de corticoides y la masa ósea es controvertida. Los trabajos publicados muestran resultados contradictorios entre el uso de los corticoides inhalados y la masa ósea. Hay autores que no encuentran efectos negativos sobre la masa ósea¹⁶ mientras que otros sí los encuentran¹⁷. Menos controvertida es la relación entre el uso corticoides inhalados y el riesgo de fractura vertebral, y se acepta que altas dosis de corticoides inhalados incrementan el riesgo de fractura¹⁸.

En relación con el tratamiento con corticoides orales hay consenso en aceptar que el uso crónico de corticoides orales es un factor de riesgo de fractura¹⁵. Esta pauta no es la habitual en los pacientes con EPOC, que suelen recibir pautas discontinuas de corticoides orales. Sin embargo, Dubois et al¹⁹, en un estudio con pacientes diagnosticados de EPOC, observaron que la dosis acumulada de corticoides era la que mejor se correlacionaba con un descenso de la masa ósea.

Otro factor que se ha relacionado con un aumento en el riesgo de osteoporosis en esos pacientes es el déficit de vitamina D, ya sea por una menor exposición solar o por una alteración en la nutrición. Los valores bajos de vitamina D comprometen la mineralización ósea y contribuyen a una disminución de la masa ósea. En un estudio reciente, la presencia de déficit de vitamina D se relacionó con un elevado riesgo de desarrollar osteoporosis en los pacientes con EPOC tras un seguimiento de 3 años²⁰.

Mecanismos

Además de lo comentado en el apartado anterior, la inflamación sistémica presente en los pacientes con EPOC contribuiría a la aparición de osteoporosis mediante la liberación de diversas citoquinas, como el factor de necrosis tumoral o la interleucina-6, que activarían el sistema OPG/RANK. Este sistema interviene en el remodelado óseo activando la reabsorción ósea²¹.

El hipogonadismo se considera una causa de pérdida de masa ósea, tanto en mujeres como en varones. Sin embargo se acepta que su impacto negativo sobre el hueso en los pacientes con EPOC se debe a un efecto sumatorio con otros factores de riesgo más que una causa independiente¹³.

Diagnóstico y prevención (tabla 1)

La variabilidad de datos sobre la prevalencia de la osteoporosis en los pacientes con EPOC y la importancia clínica derivada de sus complicaciones hace necesario buscar la forma de prevenir la aparición de fracturas vertebrales²⁰. La prueba considerada *gold standard* para el diagnóstico de osteoporosis es la densitometría tipo DXA (absorciometría radiológica dual). Sin embargo, la poca

Tabla 1. Recomendaciones diagnósticas en pacientes con EPOC

Recomendaciones diagnósticas	Calidad de evidencia	Fuerza de la recomendación
Realizar radiografía tórax lateral	Alta	Fuerte
Uso del FRAX®	Moderada	Fuerte
Realizar DXA en varones	Moderada	Moderada
Realizar DXA en mujeres > 50 años	Alta	Fuerte

DXA: absorciometría radiológica dual.

disponibilidad para realizar esta técnica y el hecho de que la densidad mineral ósea no se correlaciona perfectamente con el riesgo de fractura han favorecido la búsqueda de otros métodos que aporten con mayor precisión el riesgo de fractura²². Una de las herramientas más conocidas para medir este riesgo es el FRAX[®] (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>), que permite calcular la probabilidad a 10 años de padecer una fractura mayor o una fractura de fémur incluso sin datos densitométricos. A partir de este cálculo se ha determinado el umbral coste-efectivo para iniciar un tratamiento específico: > 20% en el caso de fractura mayor y > 3% en el caso de fractura de cadera¹⁴. Utilizando esta herramienta, más de la mitad de los pacientes con EPOC tiene un riesgo alto de fractura de cadera²³ pero, sin embargo, no está claro que pueda predecir la aparición de fracturas, dado que inicialmente se desarrolló para mujeres posmenopáusicas⁵.

Algunos autores han propuesto algoritmos de riesgo de fractura para el manejo de la osteoporosis en pacientes con EPOC, en los que también se incluyen las medidas terapéuticas más coste-efectivas; sin embargo, en todos ellos es necesario conocer la densidad de masa ósea²¹.

Para el diagnóstico de fractura vertebral es aconsejable realizar siempre una radiografía lateral de tórax, que nos permitirá conocer no sólo el número de fracturas sino también el grado de gravedad de estas. El reconocimiento de fracturas vertebrales es primordial como predictor de nuevas fracturas, como cribado en el inicio de tratamiento específico y, al mismo tiempo, como estimación de morbimortalidad.

Estrategia terapéutica

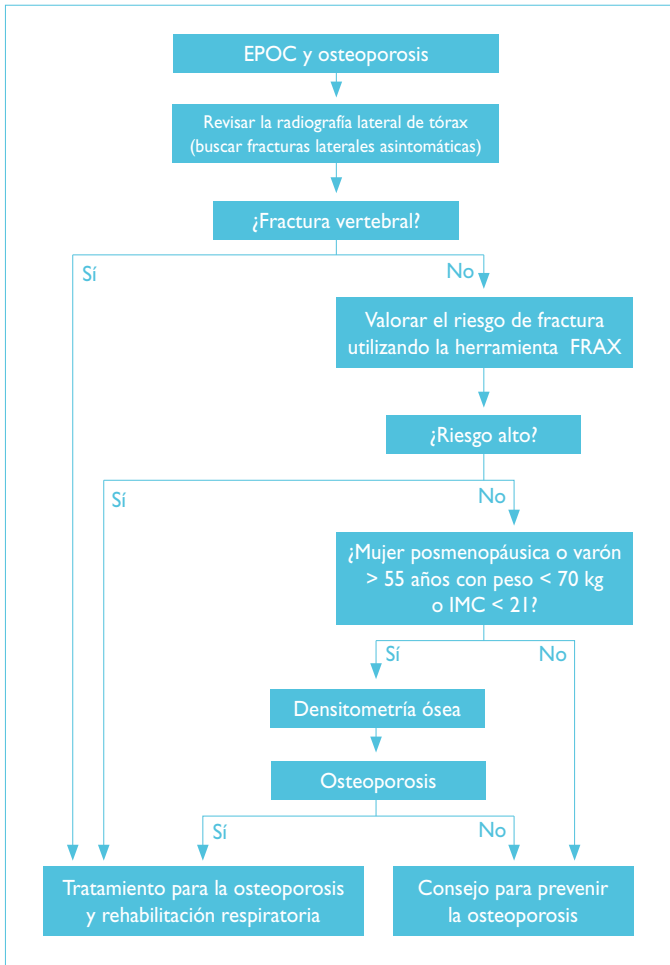
La estrategia terapéutica de la osteoporosis en el paciente con EPOC no difiere de la recomendada para la población general:

medidas higienicodietéticas, suplementos de calcio y vitamina D y tratamiento farmacológico específico.

Las medidas generales incluyen el cese del hábito tabáquico, la realización de ejercicio físico para evitar caídas, la exposición solar y una ingesta adecuada de calcio en la dieta. Cuando la ingesta de calcio en la dieta no cubre la recomendación diaria de 1.000-1.200 mg es necesario pautar suplementos de calcio. Para normalizar los valores de vitamina D por encima de 30 ng/ml se deben pautar suplementos de 400-800 U/día o equivalente^{12,19}.

Las opciones de tratamiento farmacológico incluyen: los bifosfonatos, la teriparatida, el ranelato de estroncio, los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos y el denosumab. En ningún caso hay estudios que investiguen si estos fármacos reducen el riesgo de fractura en los pacientes con EPOC y las recomendaciones se harán siguiendo las guías elaboradas para la osteoporosis posmenopáusica, del varón o por corticoides.

Abordaje de la osteoporosis en el paciente con EPOC.



IMC: índice de masa corporal.

Bibliografía

1. Graat-Verboom L, Wouters EFM, Smeenk FW, Van den Borne BE, Lunde R, Spruit MA. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J.* 2009;34:209-18.
2. Sin DD, Man JP, Man P. The risk of osteoporosis in caucasian men and women with obstructive airways disease. *Am J Med.* 2003;114:10-4.
3. Silva DR, Coelho AC, Dumke A, Valentini JD, De Nunes JN, Stefani CL, et al. Osteoporosis prevalence and associated factors in patients with COPD: a cross-sectional study. *Respir Care.* 2011;56:961-8.
4. Almagro P, López García F, Cabrera J, 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.
5. Ogura-Tomomatsu H, Asano K, Tomomatsu K, Miyata J, Ohmori N, Kodama M, et al. Predictors of osteoporosis and vertebral fractures in patients presenting moderate-to-severe chronic obstructive lung disease. *COPD.* 2012;9:332-7.
6. Papaioannou A, Parkinson W, Ferko N, Probyn L, Ioannidis G, Jurriaans E, et al. Prevalence of fracture vertebral among patients with chronic obstructive disease in Canada. *Osteoporos Int.* 2003;14:913-7.
7. Biskobing DM. COPD and osteoporosis. *Chest.* 2002;121:609-20.
8. Jørgensen NR, Schwartz P, Holme I, Henriksen BM, Petersen LJ, Backer V. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive disease. A cross sectional study. *Respir Med.* 2007;101:177-85.
9. Carter JD, Patel A, Sultan FL, Thompson ZJ, Margaux H, Sterrett A, et al. The recognition and treatment of vertebral fractures in males with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2008;102:1165-72.
10. Leech JA, Dulberg C, Kellie S, Pattee L, Gay J. Relationship of lung function to severity of osteoporosis in women. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141:68-71.
11. Tanigawa N, Kariya S, Kojima H, Komemushi A, Shomura Y, Tokuda T, et al. Improvement in respiratory function by percutaneous vertebroplasty. *Acta Radiol.* 2008;6:638-43.
12. De Luise C, Brimacombe M, Pedersen L, Sørensen HT. Chronic obstructive pulmonary disease and mortality following hip fracture: a population-based cohort study. *Eur J Epidemiol.* 2008;23:115-22.

13. Ionescu AA, Schoon E. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003;22 Suppl 46:64s-75s.
14. Vrieze A, De Greef HG, Wokstra PJ, Wempe JB. Low bone density in COPD patients related to worse lung function, low weight and decreased fat-free mass. *Osteoporos Int.* 2007;18:197-202.
15. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteopor Int.* 2013;24:23-57.
16. Johnell O, Pauwels R, Löfdahl CG, Laitinen LA, Postma DS, Pride NB, et al. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler®. *Eur Respir J.* 2002; 19:1058-63.
17. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2000;343:1902-9.
18. Gonnelli S, Caffarelli C, Maggi S, Guglielmi G, Siviero P, Rossi S, et al; EOLO study group. Effect of inhaled glucocorticoids and beta(2) agonists on vertebral fracture risk in COPD patients: The EOLO study. *Calcif Tissues Int.* 2010;87:132-42.
19. Dubois EF, Röder E, Dekhuijzen R, Zwiderman AE, Schweitzer DH. Dual energy X-ray absorptiometry outcomes in male COPD patients after treatment with different glucocorticoid regimens. *Chest.* 2002;121:1456-63.
20. Graat-Verboom L, Smeenk FW, Ven der Borne BE, Spruit MA, Jansen FH, Van Enschoot JW, et al. Progression of osteoporosis in patients with COPD: A 3-year follow up study. *Respir Med.* 2012;106:861-70.
21. Lehouk A, Boonen S, Decramer M, Janssens W. COPD, bone metabolism, and osteoporosis. *Chest.* 2011;139:648-57.
22. Bolton CE, Cannings-John R, Edwards PH, Ionescu AA, Evans WD, Pettit RJ, et al. What community measurements can be used to predict bone disease in patients with COPD? *Respir Med.* 2008;102:651-7.
23. Díez-Manglano J, López-García F, Barquero-Romero J, Galofré-Álvaro N, Montero-Rivas L, Almagro-Mena P, et al; en nombre de los investigadores del estudio ECCO y del Grupo de Enfermedad Pulmonar Obstruccion Crónica de la Sociedad Española de Medicina Interna. Riesgo de fractura osteoporótica y de caídas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Clin Esp.* 2011;211:443-9.

Desnutrición y sarcopenia

S. RAGOZZINO Y F. DOMÍNGUEZ MORONTA

Introducción

La desnutrición se puede definir como un estado de deficiencia de energía, proteínas u otros nutrientes que produce efectos adversos medibles en la composición y función de tejidos y órganos¹.

Valoración del estado nutricional

No existe el marcador nutricional ideal, pero la combinación de varios parámetros permite identificar adecuadamente los casos de desnutrición. Las herramientas disponibles en la práctica clínica son las siguientes:

- Peso corporal, considerándose como indicativo de malnutrición un peso inferior al 90% del peso ideal o una pérdida ponderal significativa (> 5% en 1 mes; > 10% en 6 meses).
- Índice de masa corporal (IMC): es un marcador pronóstico independiente, incluido en el índice BODE (*body mass index, degree of airflow obstruction, functional dyspnea and exercise capacity*). El punto de corte para la definición de desnutrición es de 18,5 kg/m²; sin embargo, valores inferiores a 21 kg/m² se asocian a un aumento de la mortalidad.
- Valoración de la composición corporal: los parámetros antropométricos como el pliegue cutáneo y el perímetro del brazo permiten estimar respectivamente la masa grasa y la masa magra. Sin embargo, son medidas poco precisas que

presentan cierta variabilidad interobservador. La impedancia bioeléctrica permite una valoración más precisa de la composición corporal y hoy en día es una prueba relativamente sencilla y accesible. Con ella podemos determinar la denominada masa libre de grasa que comprende los compartimientos esquelético, intracelular y extracelular del organismo. Un índice de masa libre de grasa (IMLG) por debajo de 14 kg/m^2 en la mujer y de 17 kg/m^2 en el varón se puede considerar indicativo de depleción muscular. Algunos autores han propuesto una clasificación de la situación nutricional que deriva de la combinación de los valores de IMC e IMLG: a) caquexia, cuando ambos son bajos; b) sarcopenia o atrofia muscular, cuando el IMC es normal, pero el IMLG está disminuido, y c) semidesnutrición (*semistarvation*), cuando el IMC está bajo, pero el IMLG está preservado. Esta clasificación tiene cierto interés en la EPOC ya que se suele asociar a cambios en la composición corporal con pérdida sobre todo de la masa muscular. Por esta razón, resultan más prevalentes en la población con EPOC las 2 primeras categorías: la caquexia y la sarcopenia².

- Parámetros hematoquímicos como la albúmina, la transferrina, el colesterol o el recuento linfocitario tienen una utilidad limitada en los pacientes con EPOC en cuanto que sus valores pueden resultar alterados por enfermedades concomitantes o agudizaciones infecciosas intercurrentes.
- Cuestionarios de evaluación y cribado nutricional: el MNA (Mini Nutritional Assessment) es uno de los más utilizados. Consta de 18 preguntas y valora 3 esferas importantes del ámbito nutricional: la composición corporal, la ingesta dietética y la situación funcional. Según la puntuación obtenida, permite clasificar al paciente como malnutrido, en riesgo de malnutrición o adecuadamente nutrido. A pesar de los límites derivados de la valoración subjetiva, constituye una herramienta muy útil.

Prevalencia

La desnutrición es un problema relativamente frecuente entre los pacientes con EPOC y tiene una notable importancia pronóstica, ya que se asocia a un deterioro más acentuado de la función pulmonar y a una mayor tasa de mortalidad. Su prevalencia está entre el 20 y el 35% según los datos de series de países del norte de Europa²⁻⁴. Algunos estudios nacionales señalan una prevalencia significativamente inferior (alrededor del 5-10%⁵); sin poder descartar cierta influencia derivada de la heterogeneidad metodológica, es posible que los diversos estilos de vida y los hábitos alimentarios puedan justificar, al menos en parte, esta diferencia. La desnutrición resulta más frecuente entre los pacientes con fenotipo enfisema, entre las mujeres y en los estadios más avanzados de obstrucción de las vías aéreas⁶⁻⁸.

La prevalencia de depleción muscular o sarcopenia en los pacientes con EPOC es del 38%, superior a la observada en la población general de la misma edad⁹. Según varios estudios⁶, en estos pacientes es un predictor de mortalidad más fiable que el IMC.

Repercusión clínica

La desnutrición provoca cambios en el aparato respiratorio que se reflejan en una alteración de la dinámica respiratoria. Disminuye la capacidad glucolítica y oxidativa de las fibras musculares reduciéndose la contractilidad, la fuerza y la resistencia de la musculatura respiratoria, sobre todo del diafragma. Además, el aumento de la actividad proteolítica produce cambios en el parénquima pulmonar con elongación de los espacios aéreos, destrucción de septos y adelgazamientos de tabiques interalveolares, favoreciendo de esta manera cambios enfisematosos¹⁰. En conjunto, estos fenóme-

nos conllevan un aumento de la disnea y una peor tolerancia al ejercicio físico, y se asocian a una mayor tasa de mortalidad¹¹.

En un estudio con pacientes con EPOC, el IMC inferior a 25 kg/m², la sarcopenia y la hipoalbuminemia se asociaron con una disminución de la masa ósea¹².

Etiopatogenia

No se conocen con exactitud los mecanismos responsables de la desnutrición en los pacientes con EPOC: probablemente intervienen múltiples factores que generan un desequilibrio entre ingesta y gasto energético^{7,10,13,14}:

- Aumento del gasto energético basal: la obstrucción al flujo aéreo y la hiperinsuflación pulmonar crean una situación de desventaja en la mecánica respiratoria ocasionando un aumento del trabajo respiratorio y, por lo tanto, del consumo de oxígeno y nutrientes. De la misma forma, la mayor proporción de fibras tipo II que existe en el músculo esquelético del paciente con EPOC tiende a provocar un mayor consumo de oxígeno.
- Alteración en la regulación de la lipólisis y del recambio proteico muscular.
- Inflamación sistémica de bajo grado: en los pacientes con EPOC se ha observado un incremento en la liberación de mediadores proinflamatorios, especialmente citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa, con la consecuente activación del catabolismo proteico y la pérdida de masa muscular.
- Hipoxemia: su papel es controvertido. Se cree que puede aumentar el gasto energético a través de la producción de especies reactivas de oxígeno y/o de mediadores proinflamatorios.

- Atrofia muscular: en relación con su limitación respiratoria, los pacientes con EPOC realizan una escasa actividad física con la consecuente atrofia de la masa muscular.
- Ingesta dietética disminuida: puede ser secundaria a múltiples causas como la caída de la saturación de oxígeno con la deglución o la masticación, el aplanamiento diafragmático —que comprime el estómago determinando saciedad precoz— o, a la inversa, la distensión estomacal posprandial que determina disminución de la capacidad funcional residual al ejercer presión contra la caja torácica.

Tratamiento

Los datos disponibles en la literatura científica sobre el beneficio del soporte nutricional en los pacientes con EPOC son controvertidos. La mayoría de los estudios —si bien consiguen demostrar una ganancia de peso con mejoría de la fuerza y de la resistencia muscular, especialmente en los pacientes malnutridos— no permiten esclarecer la relación de estos efectos con la mejoría de la función pulmonar y de la calidad de la vida¹⁵. Un reciente metanálisis presenta resultados alentadores acerca de la eficacia del soporte nutricional¹⁶. Aunque son necesarios más estudios, hay consenso acerca de la conveniencia de establecer estrategias terapéuticas de apoyo nutricional en los pacientes con EPOC que se encuentren desnutridos o en riesgo de desnutrición¹⁷.

El primer objetivo es evitar el exceso de calorías no proteicas, con un aporte energético no superior al gasto energético basal multiplicado por un factor de 1,2. La dieta deberá ser rica en vegetales, frutas y pescado, evitando el consumo de carnes rojas que aumentan el estrés oxidativo.

En cuanto a la distribución de macronutrientes, el aporte de hidratos de carbono representará el 25-30% del aporte calórico: un exceso de hidratos de carbono estimula la lipogénesis y aumenta la producción de anhídrido carbónico; las grasas supondrán el 50-55% del aporte energético: los ácidos grasos poliinsaturados tienen un efecto beneficioso por su actividad inmunomoduladora; sin embargo habría que evitar el exceso de ácido linoleico que induce la síntesis excesiva de eicosanoides proinflamatorios.

En cuanto a los micronutrientes, es fundamental el aporte de potasio, fósforo y magnesio ya que su déficit compromete la efectividad de la musculatura respiratoria. Además la hipomagnesemia favorece la hiperreactividad bronquial. Las vitaminas A, C y E y el selenio son beneficiosos por su actividad antioxidante^{7,10}.

Los resultados obtenidos con suplementos nutricionales son discordantes. Algunos estudios apuntan a una ganancia de peso con aumento de la capacidad muscular; sin embargo, la evidencia no es sólida.

En los últimos años se han valorado otras estrategias para mejorar el estado nutricional: el uso de estimulantes del apetito como el acetato de megestrol; de fármacos antiinflamatorios como el infliximab, los corticoides inhalados y la N-acetilcisteína e incluso agentes anabolizantes (testosterona, corticoides, hormona del crecimiento, ghrelina). A pesar de ello, no existe evidencia suficiente para recomendar su utilización en la práctica clínica.

Recomendaciones

- Los pacientes con EPOC presentan un alto riesgo nutricional y es necesario realizar sistemáticamente una adecuada valoración de su estado de nutrición.

- Los pacientes con EPOC malnutridos deben recibir suplementos nutricionales.
- El tratamiento debe de ser individualizado y debería resultar en un abordaje integrado que comprenda un programa de rehabilitación tanto respiratoria como muscular¹⁸.

Bibliografía

1. Stratton RJ, Green CJ, Elia M. Disease-related malnutrition: an evidence based approach to treatment. Oxford: CABI Publishing; 2003.
2. Vermeeren MA, Creutzberg EC, Schols AM, Postma DS, Pieters WR, Roldán AC, et al; COSMIC Study Group. Prevalence of nutritional depletion in a large out-patient population of patients with COPD. *Respir Med.* 2006;100:1349-55.
3. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, et al. Body mass, fat-free body mass and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:79-83.
4. Lainscak M, Von Haehling S, Doehner W, Sarc I, Jeric T, Zihlerl K, et al. Body mass index and prognosis in patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2011;2:81-6.
5. Soler JJ, Sánchez L, Román P, Martínez MA, Perpiñá M. Prevalencia de la desnutrición en pacientes ambulatorios con enfermedad pulmonar obstructiva crónica estable. *Arch Bronconeumol.* 2004;40:250-8.
6. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CE, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:53-9.
7. Casanova Macario C, De Torres Tajés JP, Martín Palmero MA. EPOC y malnutrición. *Arch Bronconeumol.* 2009;45 Supl 4:S31-5.
8. Verhage TL, Heijdra Y, Molema J, Vercoulen J, Dekhuijzen R. Association of muscle depletion with health status. Another gender difference in COPD? *Clin Nutr.* 2011;30:332-8.
9. Sergi G, Coin A, Marin S, Vianello A, Manzan A, Peruzza S, et al. Body composition and resting energy expenditure in elderly male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2006;100:1918-24.

10. Alcolea Batres S, Villamor León J, Álvarez-Sala R. EPOC y estado nutricional. *Arch Bronconeumol.* 2007;43:283-8.
11. Cesari M, Pedone C, Chiurco D, Cortese L, Conte ME, Scarlata S, et al. Physical performance, sarcopenia and respiratory function in older patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Age Aging.* 2012; 41:327-41.
12. Coin A, Sergi G, Marin S, Vianello A, Perissinotto E, Sarti S, et al. Predictor of low bone mineral density in elderly males with chronic obstructive pulmonary disease: the role of body mass index. *Aging Male.* 2010;13:142-7.
13. Wagner PD. Possible mechanism underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J.* 2008;31:492-501.
14. Franssen FM, Sauerwein HP, Rutten EP, Wouters EF, Schols AM. Whole-body resting and exercise-induced lipolysis in sarcopenic [corrected] patients with COPD. *Eur Respir J.* 2008;32:1466-71.
15. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD000998.
16. Collins PF, Stratton RJ, Elia M. Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:1385-95.
17. King DA, Cordova F, Scharf SM. Nutritional aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:519-23.
18. Sugawara K, Takahashi H, Kasai C, Kiyokawa N, Watanabe T, Fujii S, et al. Effects of nutritional supplementation combined with low-intensity exercise in malnourished patients with COPD. *Respir Med.* 2010;104: 1883-9.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

J.L. CÓRCOLES SATORRE, N. LORENZO VILLALBA,
B. ALONSO ORTIZ Y F. LÓPEZ GARCÍA

Asociación entre la enfermedad por reflujo gastroesofágico y la EPOC: prevalencia

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) afecta al 20% de la población general y es probablemente la enfermedad más frecuente del aparato digestivo^{1,2}. Hasta hace unos años, la prevalencia y las consecuencias clínicas de la ERGE en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) no se conocían. Sin embargo, estudios recientes demuestran que los síntomas de la ERGE son más habituales en los pacientes con EPOC y que además se relacionan con la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones²⁻⁴. Un importante estudio longitudinal que investigó la relación entre la ERGE y la EPOC demostró que los pacientes con la enfermedad pulmonar tenían un riesgo significativamente mayor de presentar ERGE (riesgo relativo [RR]: 1,46; IC95%: 1,19-1,78)⁵. Por otra parte, un metanálisis muy reciente mostró una prevalencia significativamente aumentada de presentar síntomas de ERGE en los pacientes con EPOC en relación con la población general (RR: 13,06; IC95%: 3,64-46,87)⁶. En general, del análisis de estas publicaciones y otras se puede estimar una prevalencia de ERGE en los pacientes con EPOC entre el 28 y el 62%^{2,6-8}. La condición contraria no es tan evidente; en el estudio de García Rodríguez et al, los pacientes con un primer diagnóstico de ERGE no tenían una probabilidad significativa de presentar un segundo diagnóstico de EPOC^{4,5}. Algunos autores concluyen que la edad avanzada, el sexo femenino, el aumento en el índice

de masa corporal (IMC), el tipo de seguro de asistencia médica, la gravedad de la EPOC y la medicación utilizada —a excepción de los anticolinérgicos inhalados— se asocian con una mayor probabilidad de presentar ERGE. Otros autores no encontraron asociación con el sexo, la edad, el IMC, el hábito tabáquico o la medicación broncodilatadora^{5,7,9,10}.

Repercusión clínica

Es difícil determinar en qué medida la ERGE influye de forma directa en las exacerbaciones de los pacientes con EPOC, sobre todo en los que tienen afectación pulmonar grave en que la propia evolución de la enfermedad condiciona frecuentes agudizaciones⁴. Sin embargo, estudios bien diseñados demuestran que en el paciente con EPOC la presencia de síntomas de reflujo se relaciona con una mayor frecuencia y gravedad de las exacerbaciones^{2,3,6,9,11}. De hecho, la presencia de sintomatología de ERGE es un factor predictivo independiente del riesgo de exacerbación que, para algunos autores, puede llegar a ser de 3 a 7 veces más frecuente⁴. Por otra parte, los síntomas de ERGE son más graves conforme aumenta la gravedad de la EPOC. El estudio de Donaldson et al¹² demostró que la tasa de ERGE es significativamente mayor en los pacientes exacerbadores frecuentes (33%) en comparación con los exacerbadores infrecuentes (23%). De hecho, para Hurst et al¹³, la presencia de ERGE puede provocar que un paciente EPOC con un fenotipo exacerbador infrecuente se convierta en un fenotipo exacerbador frecuente. Hasta hace pocos años, no se conocía la influencia que tenía la ERGE en la función pulmonar del paciente EPOC. Estudios recientes muestran que los pacientes diagnosticados de EPOC y que presentan ERGE tienen peor función pulmonar medida por el volumen espiratorio forzado en el primer segundo y mayor atrapamiento aéreo^{10,14,15}.

Además del aumento en la frecuencia de las exacerbaciones, la confusión de los síntomas de reflujo (tos, pirosis, dolor torácico) con el diagnóstico de cardiopatía isquémica provoca que los pacientes con EPOC acudan con más frecuencia a los servicios de urgencias. Por tanto, la morbilidad, hospitalización, costes y gasto farmacéutico son más elevados. Sin embargo, no está bien establecida la influencia que tiene la ERGE en la EPOC sobre la mortalidad^{4,7}.

Síntomas, diagnóstico y patogenia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en la EPOC

Una dificultad importante en el diagnóstico de la ERGE en el paciente con EPOC es que varios síntomas de aquella coinciden con los de la exacerbación, sobre todo los denominados síntomas atípicos (tos y sibilancias). Esta situación puede derivar en un infra-diagnóstico de la ERGE al confundirse con una exacerbación^{2,8}.

La ERGE puede diagnosticarse mediante la utilización de cuestionarios específicos de síntomas o de pruebas diagnósticas como la pH-metría de 24 h^{1,4,8}. Aunque los síntomas clásicos de reflujo tienen la suficiente sensibilidad y especificidad para diagnosticar la ERGE², la prueba estándar en su diagnóstico es la pH-metría de 24 h^{1,8}. Evidentemente, las diferencias en la prevalencia de la ERGE en los estudios publicados en la EPOC resulta muy heterogénea en función del método diagnóstico utilizado (escasos estudios utilizan la pH-metría de 24 h y el diagnóstico de ERGE alcanza el 75% en relación con el 25% en los estudios que usan la implementación de cuestionarios)⁴. Por otra parte, como sucede en la población sin EPOC, la presencia de síntomas de alarma y la escasa respuesta sintomática a los inhibidores de la bomba de protones (IBP) obligan a realizar una endoscopia digestiva alta para descartar la presencia de esofagitis¹.

Los factores anatómicos no explican de forma exclusiva el aumento de la ERGE en el paciente con EPOC. Se han postulado varios

mecanismos patogénicos que influyen en esta asociación: irritación de la vía aérea por microaspiraciones bronquiales, reflejo de broncoconstricción vasovagal, colonización bacteriana y la propia hiperinsuflación pulmonar que presentan estos pacientes^{4,7}. Además, los fármacos beta-agonistas, la teofilina y los fármacos anti-H₂ —aunque es poco frecuente— relajan el esfínter esofágico inferior y pueden favorecer el reflujo^{4,5,7,15}. Por otra parte, el mecanismo patogénico común que relaciona EPOC, ERGE y exacerbación es la presencia de un reflujo anormal con la deglución⁴.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico en la EPOC: tratamiento

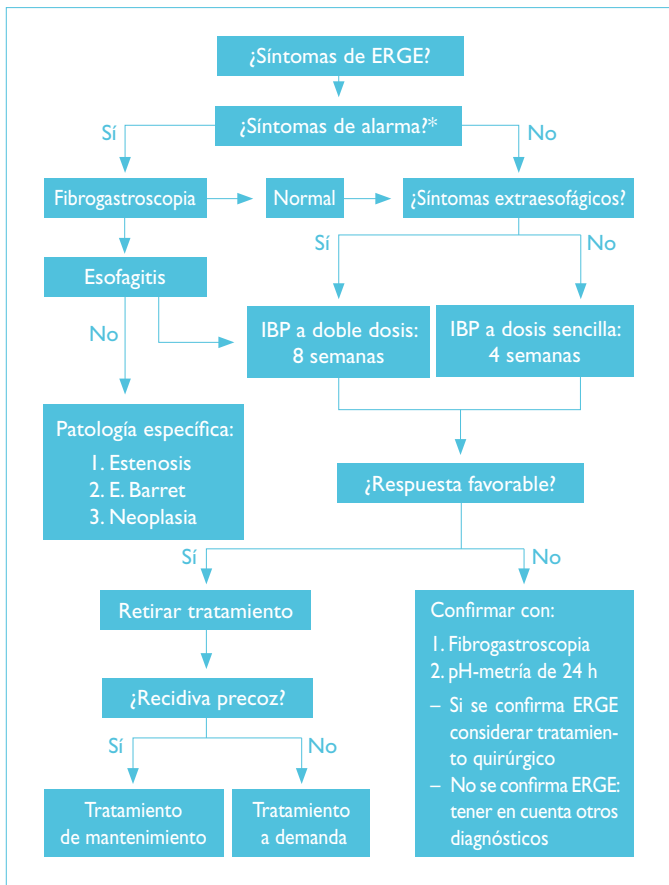
En la ERGE los fármacos que han demostrado mayor eficacia son los IBP^{1,15}. Estos fármacos disminuyen la tos crónica y los síntomas de reflujo en el paciente con EPOC¹⁶. En un pequeño estudio aleatorizado realizado en 36 pacientes, doble ciego y controlado con placebo —en el que se pautó omeprazol a dosis elevadas durante 3 meses— no mejoró la hiperreactividad bronquial ni la función pulmonar¹⁷. En un estudio sobre 50 pacientes con EPOC en el que utilizan un grupo control, la administración de lansoprazol en dosis de 15 mg/día redujo de forma significativa el número de exacerbaciones¹⁸.

Por otra parte, se ha postulado que el tiotropio puede reducir los síntomas de la ERGE al disminuir el broncoespasmo, producir una vasodilatación de la microcirculación alveolar y por su efecto antiinflamatorio^{5,19}.

Recomendaciones

- Está indicada la utilización de los IBP, dado que mejoran los síntomas de la ERGE.
- Lansoprazol y esomeprazol han mostrado una ligera mayor eficacia respecto a omeprazol en el tratamiento de la ERGE.

Algoritmo de diagnóstico de tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en la EPOC.



IBP: inhibidores de la bomba de protones.

*Síntomas de alarma: odinofagia, disfagia, pérdida de peso, hematemesis y/o melenas. Modificado de Katz et al' y Díez Manglano y López García²⁰.

Bibliografía

Con un asterisco* se señalan las citas bibliográficas fundamentales.

1. *Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:308-28.
2. *Casanova C, Baudet JS, Del Valle Velasco M, Martin JM, Aguirre-Jaime A, De Torres JP, et al. Increased gastro-oesophageal reflux disease in patients with severe COPD. *Eur Respir J*. 2004;23:841-5.
3. 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;130:1096-11.
4. *López García F, Pasquau Liaño F. Enfermedades digestivas y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Med Clin (Barc)*. 2010;11:13-6.
5. García Rodríguez LA, Ruigómez A, Martín-Merino E, Johansson S, Wallander MA. Relationship between gastroesophageal reflux disease and COPD in UK Primary Care. *Chest*. 2008;134:1223-30.
6. Sakae TM, Pizzichini MM, Teixeira PJ, Da Silva RM, Trevisol DJ, Pizzichini E. Exacerbations of COPD and symptoms of gastroesophageal reflux: a systematic review and meta-analysis. *J Bras Pneumol*. 2013;39:259-71.
7. *Kim J, Lee JH, Kim Y, Kim K, Oh YM, Yoo KH, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease: a national cross-sectional cohort study. *BMC Pulm Med*. 2013;13:51.
8. Kempainen RR, Savik K, Whelan TP, Dunitz JM, Herrington CS, Billings JL. High prevalence of proximal and distal gastroesophageal reflux disease in advanced COPD. *Chest*. 2007;131:1666-71.
9. Terada K, Muro S, Sato S, Ohara T, Haruna A, Marumo S, et al. Impact of gastro-esophageal reflux disease symptoms on COPD exacerbation. *Thorax*. 2008;63:951-5.
10. Liang BM, Feng YL. Association of gastroesophageal reflux disease symptoms with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*. 2012;190:277-82.
11. Takada K, Matsumoto S, Kojima E, Iwata S, Okachi S, Ninomiya K, et al. Prospective evaluation of the relationship between acute exacerbations of COPD and gastroesophageal reflux diagnosed by questionnaire. *Respir Med*. 2011;105:1531-6.

12. Donaldson GC, Müllerova H, Locantore N, Hurst JR, Calverley PM, Vestbo J, et al. Factors associated with change in exacerbations frequency in COPD. *Respir Res.* 2013;14:79.
13. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2010;363:1128-38.
14. Rogh M, Behraves B, Pourmoghaddas Z. Association of gastroesophageal reflux disease symptoms with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2010;19:253-6.
15. Fernández-Ruiz M, Guerra-Vales JM. Comorbilidad digestiva y hepática en la EPOC. *Rev Clin Esp.* 2007;207 Supl 1:S40-6.
16. 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.
17. Poe RH, Kally MC. Chronic cough and gastroesophageal reflux disease: experience with specific therapy for diagnosis and treatment. *Chest.* 2003;123:679-84.
18. *Sasaki T, Nakayama K, Yasuda H, Yoshida M, Asamura T, Ohru T, et al. A randomized, single-blind study of lansoprazole for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in older patients. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:1453-7.
19. Cui Y, Devillier P, Kuang X, Wang H, Zhu L, Xu Z, et al. Tiotropium reduction of lung inflammation in a model of chronic gastro-oesophageal reflux. *Eur Respir J.* 2010;35:1370-6.
20. Díez Manglano J, López García F. Algoritmos de manejo de las comorbilidades en la EPOC. Madrid: Jarpyo; 2013. p. 26-7.

Enfermedad tromboembólica

J. ALFONSO MEGIDO, J. PORTILLO SÁNCHEZ Y J. DÍEZ MANGLANO

Prevalencia

Muchas enfermedades cardiopulmonares como la tromboembolia pulmonar (TEP) se agravan o enmascaran por la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La prevalencia de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes hospitalizados por EPOC oscila entre el 8 y el 25%¹. La incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) en EPOC es del 10-12%, con programas de vigilancia que incluyen los casos asintomáticos. No es posible establecer con seguridad la prevalencia de TEP como causa de exacerbación de la EPOC. En una revisión sistemática la prevalencia se estimó en el 19,9% (intervalo de confianza del 95%: 6,7-33,0)². La prevalencia de TEP es 3 veces mayor en los pacientes con agudización de EPOC de causa desconocida³. En un estudio en China con pacientes con agudización de EPOC de causa desconocida a los que se realizó un angiografía pulmonar por tomografía computarizada se observó que hasta el 33% de los pacientes tenía TEP⁴.

Repercusión clínica

Los pacientes con exacerbación de la EPOC que presentan una TVP tienen una hospitalización más larga, tienen TEP con más frecuencia, ingresan más en la unidad de cuidados intensivos, y precisan con mayor frecuencia ventilación mecánica y colocación de filtros en la vena cava inferior⁵, presentando una mortalidad mayor al cabo de 1 año (el 61,9 frente al 31,8%; $p = 0,013$)³.

En el registro RIETE (Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica) la TEP fue la forma más frecuente de presentación de la ETV en los pacientes con EPOC y se asoció con más mortalidad, mayor hemorragia y más recurrencia a los 3 meses⁶.

Factores de riesgo

La asociación de EPOC y TVP suele darse en pacientes de edad avanzada, varones y con insuficiencia cardíaca⁷. También se asocia con mayor frecuencia a TEP⁷.

Los pacientes con EPOC inmovilizados durante más de 3 días, fumadores activos, con insuficiencia respiratoria tipo II o con neumonía concurrente, tienen más riesgo de presentar TVP⁵. La inmovilización durante más de 7 días y la presencia de TVP son factores de riesgo para tener TEP⁴.

Mecanismos

Las exacerbaciones de la EPOC pueden aumentar los episodios de ETV por varios mecanismos: infecciones agudas, edad avanzada, inmovilidad, condiciones sistémicas de inflamación y otras comorbilidades. En los pacientes con EPOC hay un aumento de los factores procoagulantes y fibrinolíticos⁸. La actividad procoagulante del factor tisular circulante está aumentada en los pacientes con EPOC⁹.

Manifestaciones clínicas

No existen manifestaciones específicas de la ETV en los pacientes con EPOC. En la tabla I se presentan las manifestaciones clínicas más frecuentes en caso de exacerbación de la EPOC con TEP asociada.

Tabla 1. Características clínicas

	Síntomas	Radiografía de tórax	Gases	Dímero-D
EPOC	Tos, disnea, esputo purulento, sibilantes	Alteraciones bronquiales	Inespecíficos hipoxemia, hipercapnia, elevación HCO ₃	
EPOC + TEP	Disnea, taquipnea, dolor torácico, taquicardia	Atelectasia, pequeño derrame pleural, signos de Westermark y de la joroba de Hampton	Hipocapnia (reducción 5 mmHg)	Probabilidad clínica baja y dímero-D (-) excluye TEP

TEP: tromboembolia pulmonar.

Diagnóstico

En los pacientes con EPOC y ETV las manifestaciones clínicas pueden ser sutiles, por lo que con frecuencia se produce un retraso en el diagnóstico. El dímero-D y los criterios de Wells son útiles³, aunque se ha observado que estos pacientes tienen con más frecuencia una baja probabilidad pretest de TEP¹⁰.

Profilaxis

El tratamiento con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) durante la exacerbación aguda de la EPOC ha demostrado ser útil en la prevención de la TVP¹¹. La prolongación de este tratamiento en el domicilio tras el alta hospitalaria no ha aportado un mayor beneficio¹².

Tratamiento

Las principales guías de tratamiento de la enfermedad tromboembólica no diferencian grupos de tratamiento en función de la presencia de EPOC. Tanto en el caso de la TEP aguda como de la TVP se debe iniciar el tratamiento con HBPM (preferentemente en dosis única diaria¹³), fondaparinux o heparina no fraccionada (recomendación grado IB), solapando dicho tratamiento desde el primer día con los anticoagulantes orales¹³⁻¹⁵. El tratamiento se mantendrá al menos 5 días solapado hasta que los controles de coagulación sean correctos, alcanzando un cociente internacional normalizado > 2 al menos durante 24 h (recomendación grado IB) y manteniendo posteriormente la anticoagulación oral durante 3 meses (recomendación grado IB) al final de los cuales se reevaluará la continuidad o no del tratamiento. Si el episodio fue motivado por un factor de riesgo transitorio ya solucionado, se retirará la anticoagulación al finalizar el tercer mes. Si el episodio es espontáneo y el riesgo de hemorragia es leve o moderado se recomienda continuar la anticoagulación (recomendación grado 2B) y, si el riesgo de hemorragia es alto, se recomienda la retirada de anticoagulación (recomendación grado IB). Si se presenta un segundo episodio tromboembólico, se mantendrá la anticoagulación de forma indefinida en caso de bajo riesgo de hemorragia (recomendación grado IB) o moderado (recomendación grado 2B), pero se retirará al tercer mes en caso de alto riesgo hemorrágico (recomendación grado IB).

Para el mantenimiento del tratamiento, la anticoagulación de elección será por vía oral con fármacos antivitaminas K (recomendación grado 2C). Si no se pueden administrar, se sustituyen por HBPM y si no es posible se podrá utilizar uno de los nuevos anticoagulantes —dabigatrán, rivaroxabán o apixabán— (recomendación grado 2C)¹⁶⁻¹⁹.

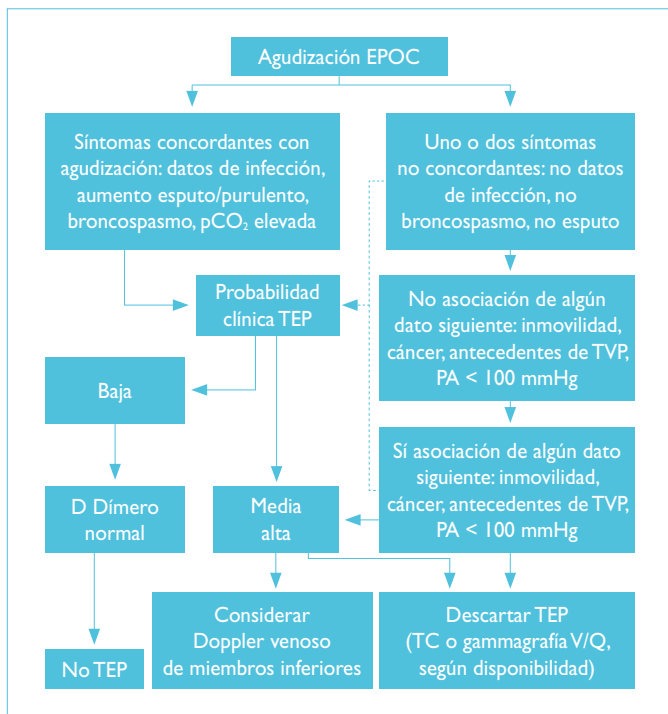
En caso de haber una neoplasia como factor de riesgo del cuadro tromboembólico se recomienda mantener HBPM en dosis única durante los 3 primeros meses y luego continuar si el riesgo es bajo, moderado (recomendación grado 1B) o alto (recomendación grado 2B). En caso de mala tolerancia a las HBPM se podrá utilizar antivitamina K.

En cuanto al uso de los nuevos anticoagulantes, en este grupo de pacientes no presentan indicaciones diferenciadas y tampoco hay interferencias descritas entre la medicación habitual de los pacientes con EPOC y los fármacos anticoagulantes (la posible interferencia de los macrólidos se ha considerado de escasa significación clínica)¹⁶⁻¹⁹.

En caso de embolia pulmonar, la fibrinólisis solo estará indicada si hay hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg) y bajo riesgo de hemorragia (recomendación grado 2C).

Durante los 3 primeros meses de tratamiento, los pacientes con EPOC que presentan TEP tienen mayor mortalidad en la fase aguda²⁰ y mayor riesgo de recurrencia de TEP y TEP fatal⁶ en comparación con los que presentan solo TVP. Pero a la vez presentan mayor número de hemorragias mayores⁶; por lo que algunos autores se inclinan por terapias más eficaces para este grupo sin que se incrementen los riesgos hemorrágicos, planteando otras terapias como los filtros temporales de vena cava^{6,21} que parecen demostrar ser más efectivas en los pacientes de mayor edad con EPOC y TEP aguda²¹. De todas formas, las guías no recogen ninguno de estos supuestos, manteniendo la contraindicación de anticoagulación o la persistencia de ETV como indicación para la colocación de filtro temporal en vena cava (recomendación grado 1B). En cuanto a la duración de la anticoagulación en los casos de ETV espontánea, no se recoge ningún hecho diferencial dado que, a pesar de la mayor tendencia a la repetición, parece haber un discreto aumento de las hemorragias²⁰.

Algoritmo de cribado de tromboembolia pulmonar (TEP), según los datos clínicos y los factores riesgo en pacientes con agudización de EPOC.



PA: presión arterial; PCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; TC: tomografía computarizada; TVP: trombosis venosa profunda.

Bibliografía

1. Pena X, van den Eynde E, Mena E, Recio J. EPOC y enfermedad cardiovascular. Rev Clin Esp. 2007;207 Supl 1:S14-21.

2. Rizkallah J, Man SF, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2009;135:786-93.
3. Gunen H, Gulbas G, In E, Yetkin O, Hacievliyagil SS. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2010;35:1243-8.
4. Wang TS, Mao YM, Sun YM, Lou YJ. [Pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbations of unknown origin: clinical characteristics and risk factors]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2012;35:259-63.
5. Duan SC, Yang YH, Li XY, Liang XN, Guo RJ, Xie WM, et al. Prevalence of deep venous thrombosis in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123:1510-4.
6. Bertoletti L, Quenet S, Laporte S, Sahuquillo JC, Conget F, Pedrajas JM, et al; RIETE Investigators. Pulmonary embolism and 3-month outcomes in 4036 patients with venous thromboembolism and chronic obstructive pulmonary disease: data from the RIETE registry. *Respir Res*. 2013;14:75.
7. Shetty R, Seddighzadeh A, Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic obstructive pulmonary disease and deep vein thrombosis: a prevalent combination. *J Thromb Thrombolysis*. 2008;26:35-40.
8. Ashitani J, Mukae H, Arimura Y, Matsukura S. Elevated plasma procoagulant and fibrinolytic markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Inter Med*. 2002;41:181-5.
9. Vaidyula VR, Criner GJ, Grabianowski C, Rao AK. Circulating tissue factor procoagulant activity is elevated in stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thromb Res*. 2009;124:259-61.
10. Fernández C, Jiménez D, De Miguel J, Martí D, Díaz G, Sueiro A. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes con tromboembolia de pulmón aguda sintomática. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:286-90.
11. Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, Simonneau G, Bedock B, Feissel M, et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(4 Pt 1):1109-14.
12. Modesto-Alapont M, Nauffal-Manzur D, Ansótegui-Barrera E, Menéndez-Villanueva R, Ballesta A, Touza R, et al. ¿Puede reducir la mortalidad de los pacientes con EPOC la profilaxis domiciliaria de la enfermedad tromboembólica venosa? *Arch Bronconeumol*. 2006;42:130-4.
13. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy

for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141 2 Suppl:e419S-94S.

14. National Institute for Health and Clinical Excellence. Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. NICE clinical guideline 144. London: Royal College of Physicians; 2012.
15. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet*. 2012;379:1835-46.
16. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al; RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:709-18.
17. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:699-708.
18. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:799-808.
19. EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366:1287-97.
20. Piazza G, Goldhaber SZ, Kroll A, Goldberg RJ, Emery C, Spencer FA. Venous thromboembolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*. 2012;125:1010-8.
21. Stein PD, Matta F. Vena cava filters in hospitalised patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2013;109:897-900.

Infección

I. MARTÍN GARRIDO Y R. BOIXEDA VIU

¿Tiene el paciente con EPOC más riesgo de infección?

Autores como Agustí¹ han relacionado la alteración en el número y la función de los leucocitos y la elevación sistémica de citocinas proinflamatorias, como el nexo de unión entre la inflamación local pulmonar y la inflamación sistémica. Si hay una alteración inflamatoria sistémica en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) cabría pensar que pudiese existir una mayor predisposición a presentar infecciones de cualquier órgano o sistema. Sin embargo, solo se ha demostrado una mayor frecuencia de infecciones en los pacientes con EPOC frente a los que no la presentan, tanto en el tracto respiratorio superior como en el inferior².

Microorganismos en la vía aérea del paciente con EPOC. Colonización, exacerbación

La microbiota de la vía aérea del paciente con EPOC ejerce un papel fundamental en la regulación del proceso fisiopatológico del daño tisular pulmonar. Numerosos estudios han comparado la microbiología en los pacientes con EPOC en fase estable y con agudización dibujando el mapa de la microbiología de estas fases. La etiología de la exacerbación es variada, y la de causa infecciosa está en torno al 50-70% de todas las causas. De las agudizaciones infecciosas, el 50-60% de los casos corresponde a etiología bac-

teriana, el 25-40% a virus y el 5-10% a microorganismos atípicos. Lo más aceptado recientemente es que la presencia de una nueva cepa bacteriana en el tracto respiratorio inferior produce un aumento de la inflamación, lo que se traduce en un incremento de los síntomas, ocasionando la expresión clínica de la exacerbación³. Sin embargo, también se ha encontrado una relación entre la colonización y el número de exacerbaciones, lo que demuestra que los pacientes colonizados presentaban más exacerbaciones e incremento de los parámetros inflamatorios⁴, y que la mayor carga bacteriana también se relaciona de forma directa con un mayor declive del volumen espirado forzado en el primer segundo (FEV₁), mayor recambio de microorganismos y una elevación de la IL-8⁵. En cuanto a los gérmenes aislados más frecuentemente en nuestro medio en la fase de exacerbación en pacientes hospitalizados, García-Vidal et al⁶ muestran un 54% de flora mixta, un 23% de *Pseudomonas aeruginosa*, un 10% de *Streptococcus pneumoniae*, un 9% de *Haemophilus influenzae*, y otros microorganismos. En este mismo estudio se encontró como factor de riesgo de cultivo de esputo positivo el FEV₁ < 50%. Igualmente se definieron factores de riesgo de aislamiento de *P. aeruginosa*, como el índice BODE (odds ratio [OR]: 2,18; IC95%: 1,26-3,78), el ingreso hospitalario previo (OR: 1,65; IC95%: 1,13-2,43), la corticoterapia sistémica (OR: 14,7; IC95%: 2,28-94,80) y el aislamiento previo de *P. aeruginosa* (OR: 23,1; IC95%: 5,7-94,3). En cuanto a pacientes ambulatorios, los datos de Miravittles et al⁷ encontraron que la microbiología difería en función del FEV₁, en el que los pacientes con FEV₁ > 50% presentan mayor presencia de *S. pneumoniae* y *Mycoplasma catharralis* respecto a los pacientes con el FEV₁ < 50%, donde son más frecuentes otros gérmenes como la *P. aeruginosa* y *H. influenzae*. En cuanto a la etiología viral se encuentran por orden de frecuencia rinovirus seguido del virus influenza, virus respiratorio sincitial y metaneumovirus. Entre los microorganismos atípicos destacan *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Coxiella burnettii* y

Legionella spp., entre otros. Ante un paciente con EPOC con una agudización que no responde adecuadamente al tratamiento convencional, hay que intentar descartar las infecciones oportunistas, entre las que hay que tener en cuenta: la infección por nocardia, *Pneumocystis jirovecii*, aspergilosis y micobacterias. Estas infecciones necesitan un alto nivel de sospecha por parte del clínico, ya que las pruebas diagnósticas de las que disponemos son menos sensibles.

Hasta la fecha, la purulencia del esputo sigue siendo el criterio clínico más importante para comenzar con los antibióticos en una exacerbación, hasta que tengamos otro parámetro más sensible⁸. La duración del tratamiento en las agudizaciones leves debe ser el menor tiempo posible (5 días)⁹ y en los pacientes graves y con comorbilidades hay que ser más agresivos. La elección del antibiótico dependerá de la epidemiología de la zona; en España puede guiarnos la revisión de Calle Rubio et al¹⁰.

Neumonía en el paciente con EPOC

La EPOC y la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) son enfermedades respiratorias frecuentes que contribuyen a la hospitalización y mortalidad de los pacientes. Los estudios publicados hasta el momento presentan resultados no consistentes respecto a la mortalidad, probablemente debido a la heterogeneidad de los estudios realizados¹¹.

El impacto de la coexistencia de las 2 enfermedades puede analizarse según 3 asociaciones distintas: a) el impacto de la NAC en los pacientes con EPOC en relación con las exacerbaciones agudas de la EPOC; b) el impacto de la EPOC como enfermedad comórbida en la NAC, y c) el uso de corticoides inhalados en la aparición de la NAC en los pacientes con EPOC.

Impacto de la NAC en pacientes con EPOC en relación con exacerbaciones agudas de la EPOC

Ante una infección respiratoria de vías bajas es importante la distinción entre una agudización y una NAC, al mostrar una mayor gravedad clínica, la neumonía, aunque sin un claro peor pronóstico en relación con la mortalidad o la estancia hospitalaria. Ante la dificultad del diagnóstico basado en el reconocimiento de una condensación radiológica, los marcadores biológicos, como la proteína C reactiva y la procalcitonina, pueden ayudarnos, tanto en el diagnóstico diferencial como en el seguimiento evolutivo del episodio. Huerta et al¹² confirman las características distintas entre la agudización y la neumonía en el paciente con EPOC, donde la segunda se caracteriza por un mayor aumento de los biomarcadores y una mayor presencia de fiebre, escalofríos, dolor pleurítico y crepitantes en el momento del ingreso.

Impacto de la EPOC como enfermedad comórbida en la NAC

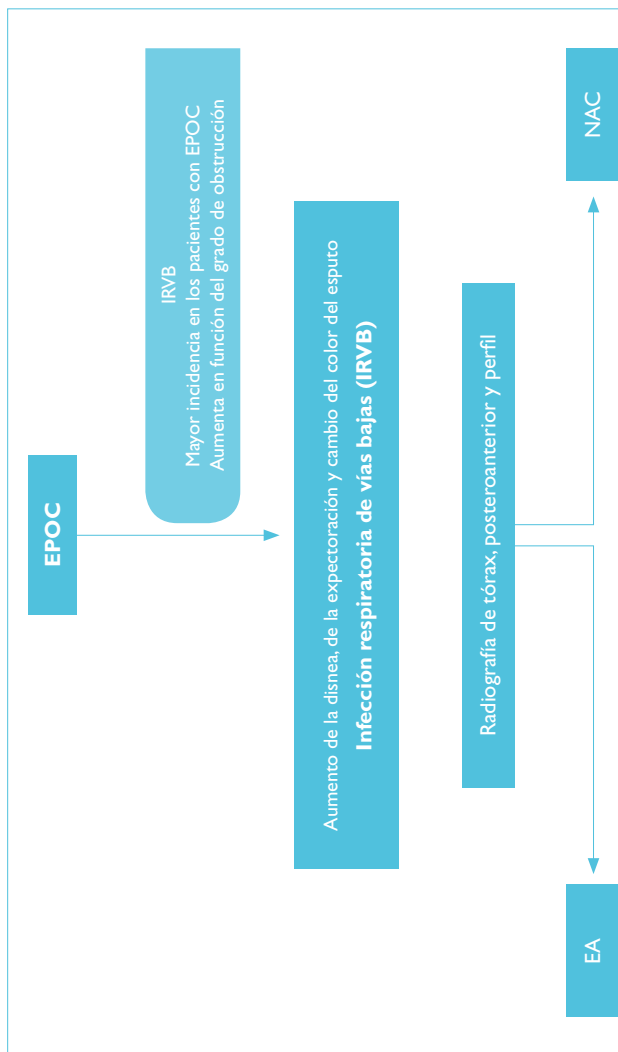
La EPOC es un factor de riesgo para presentar una NAC. La incidencia de NAC en los pacientes con EPOC es el doble que en la población general ajustada por edad. Esta incidencia aumenta con la edad y con una mayor obstrucción pulmonar¹³. Además, alrededor del 30% de los pacientes ingresados por una neumonía presenta EPOC¹⁴, pudiendo llegar a un 50% en los pacientes que precisan un ingreso en una UCI¹⁵. Hay factores que han justificado un manejo distinto ante una neumonía en un paciente con EPOC. Así, los pacientes con EPOC hospitalizados por una NAC presentan una mayor gravedad del episodio, por una mayor hipoxemia e hiper-capnia, y una mayor estancia hospitalaria¹⁶; hay una mayor necesidad de ingreso en UCI y de utilización de la ventilación mecánica¹⁷. Por esta razón, presentar EPOC como enfermedad de base debería incluirse en la valoración inicial del pronóstico de una NAC. Además, los pacientes con EPOC suelen mostrar mayor porcen-

taje de *H. influenzae* y *P. aeruginosa* respecto a otros microorganismos más frecuentes en los pacientes sin EPOC como *Legionella pneumophila*¹⁵⁻¹⁷. El aumento del aislamiento de *P. aeruginosa* en los pacientes con neumonía y EPOC podría justificar ampliar el tratamiento empírico en estos pacientes, incluso sin la presencia de otros factores de riesgo para *Pseudomonas*. Además, entre los factores de riesgo en los pacientes con EPOC para presentar una neumonía está el fracaso terapéutico ante una exacerbación previa¹⁸.

Uso de corticoides inhalados en la NAC en pacientes con EPOC

En el estudio TORCH, de forma inesperada se documentó una posible asociación entre el tratamiento con fluticasona y la aparición de neumonía¹⁹. Drummond et al²⁰ observaron un aumento de neumonía en un 34%, relacionada con dosis de corticoides más altas, duración más corta de los inhaladores (< 2 años), mayor gravedad de la EPOC según el FEV₁ (< 40%) y con la combinación con beta-agonistas de larga duración (LABA). Singh et al²¹ comunicaron un aumento del riesgo de neumonía (riesgo relativo [RR]: 1,6; IC95%: 1,33-1,92) y de neumonía grave (RR: 1,71; IC95%: 1,46-1,99). Estos dos metanálisis y uno reciente¹¹ no muestran una mayor mortalidad global asociada a neumonía. Igualmente, los estudios han mostrado que no todos los corticoides inhalados son iguales. Sin et al²² demostraron la seguridad del tratamiento con budesonida al no observar un incremento ni en el riesgo de neumonía ni en la mortalidad asociada a esta. Estos resultados se han confirmado según los datos de Janson et al²³, donde se comparan las 2 asociaciones, formeterol/budesonida y salmeterol/fluticasona, con mejores resultados con la primera asociación en relación con la aparición de neumonía y con el ingreso causado por esta. La ventaja de budesonida frente a fluticasona se atribuye a su eliminación más rápida de las vías aéreas y a la menor supresión de la producción de citocinas.

Abordaje de la infección en la EPOC.



- ↑ según la colonización, el FEV₁ y la inflamación sistémica
- Etiología: FEV₁ > 50% presencia de *S. pneumoniae* y *M. catharralis*; FEV₁ < 50% son más frecuentes *P. aeruginosa* y *H. influenzae*
- Factores de riesgo para *P. aeruginosa*: el índice BODE, ingreso hospitalario previo, corticoterapia y aislamiento previo
- Igualmente, se ha mostrado como factor pronóstico la presencia de *P. aeruginosa* en el esputo

Clínica
 NAC: fiebre, escalofríos, dolor pleurítico y crepitantes

Laboratorio
 NAC: mayor valor de leucocitos y biomarcadores (PCR y PCT)

Etiología
 NAC: *S. pneumoniae* y atípicos (*L. pneumophila*)
 EA: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *P. aeruginosa*

Evolución
 NAC: mayor necesidad ingreso UCI, VM

- ↑ incidencia en los pacientes con EPOC
- ↑ gravedad del episodio (hipoxemia e hipercapnia), mayor estancia hospitalaria, mayor necesidad de ventilación mecánica
- Mayor presencia de *P. aeruginosa*
- Corticoides inhalados como factor de riesgo de NAC, sobre todo la fluticasona

- La EPOC como enfermedad de base debe incluirse en la valoración inicial del pronóstico de una NAC
- Ampliar el tratamiento empírico con cobertura antiseudomónica
- En pacientes con tratamiento con corticoides inhalados (fluticasona) valorar la posibilidad de la progresión de un fracaso terapéutico a NAC

Ante fracaso terapéutico o lenta resolución en una NAC en paciente EPOC, descartar infecciones oportunistas: aspergilosis, nocardiosis, tuberculosis, micobacterias no TBC, *P. jirovecii*

Bibliografía

1. Agustí A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we don't know (but should). *Proc Am Thorac Soc.* 2007;4:522-5.
2. Benfield T, Lange P, Vestbo J. COPD stage and risk of hospitalization for infectious disease. *Chest.* 2008;134:46-53.
3. Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2002; 347:465-71.
4. Patel IS, Seemungal TA, Wilks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax.* 2002;57:759-64.
5. Wilkinson TM, Patel IS, Wilks M, Donaldson GC, Wedzicha JA. Airway bacterial load and FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1090-5.
6. García-Vidal C, Almagro P, Román V, Rodríguez-Carballeira M, Cuchi E, Canales L, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalised for COPD exacerbation: a prospective study. *Eur Respir J.* 2009;34:1072-8.
7. Miravittles M, Espinosa C, Fernández-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest.* 1999;116:40-6.
8. Soler N, Esperatti M, Ewig S, Huerta A, Agustí C, Torres A. Sputum purulence-guided antibiotic use in hospitalised patients with exacerbations of COPD. *Eur Respir J.* 2012;40:1344-53.
9. El Moussaoui R, Roede BM, Speelman P, Bresser P, Prins JM, Bossuyt PM. Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis of double-blind studies. *Thorax.* 2008;63:415-22.
10. Calle Rubio M, Chacón BM, Rodríguez Hermosa JL. Exacerbación de la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2010;46 Supl 7:S21-5.
11. Loke YK, Kowk CS, Wong JM, Sankaran P, Myint PK. Chronic obstructive pulmonary disease and mortality from pneumonia: meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2013;67:477-87.
12. Huerta A, Crisafulli E, Menéndez R, Martínez R, Soler N, Guerrero M, et al. Pneumonic and non-pneumonic exacerbations of COPD: Systemic inflammatory response and clinical characteristics. *Chest.* 2013;144:1134-42.

13. Merino-Sánchez M, Alfageme-Michavila I, Reyes-Núñez N, Lima-Álvarez J. Evaluación pronóstica de las neumonías en pacientes con EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2005;41:607-11.
14. Menéndez R, Ferrando D, Vallés JM, Martínez E, Perpiñá M. Initial risk class and length of hospital stay in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2001;18:151-6.
15. Rello J, Rodríguez A, Torres A, Roig J, Solé-Violán J, Garnacho-Montero J, et al. Implications of COPD in patients admitted to the intensive care unit by community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2006;27:1210-6.
16. Pifarré R, Falguera M, Vicente-de-Vera C, Nogués A. Characteristics of community acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2007;101:2139-44.
17. Restrepo MI, Mortensen EM, Pugh JA, Anzueto A. COPD is associated with increased mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2006;28:346-51.
18. File TM Jr, Monte SV, Schentag JJ, Paladino JA, Klugman KP, Lavin B, et al. A disease model descriptive of progression between chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and community-acquired pneumonia: roles for underlying lung disease and the pharmacokinetics/pharmacodynamics of the antibiotic. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;33:58-64.
19. Crim C, Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J.* 2009;34:641-7.
20. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2008;300:2407-16.
21. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2009;169:219-29.
22. Sin DD, Tashkin D, Zhang X, Radner F, Sjöbring U, Thorén A, et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2009;374:712-9.
23. Janson C, Larson K, Lisspers K, Ställberg B, Stratelis G, Goike H, et al. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting β_2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS). *BMJ.* 2013;346:f3306.

Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

R. SERRANO-HERANZ, C. DUEÑAS-GUTIÉRREZ, E. ZUBILLAGA-AZPIROZ
Y G. ZUBILLAGA-GARMENDIA

Introducción

En los comienzos de la epidemia relacionada con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los procesos pulmonares como la neumonía bacteriana o por *Pneumocystis* y la tuberculosis fueron las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad. La aplicación de la profilaxis frente a estos microorganismos y, sobre todo, la disponibilidad de un tratamiento antirretroviral (TAR) para controlar la replicación viral del VIH, han mejorado la supervivencia de nuestros pacientes y, como consecuencia, han favorecido el aumento de la prevalencia de neoplasias no definitivas de sida y procesos crónicos relacionados (cardiovasculares, neurológicos, metabólicos o renales), fundamentalmente a causa del envejecimiento de esta población.

Importancia y prevalencia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

En la actualidad, entre las enfermedades pulmonares emergentes como comorbilidades que hay que tener en cuenta entre la población VIH positiva cabe destacar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la hipertensión pulmonar y el cáncer de pulmón^{1,2}.

Esta última afirmación viene avalada por los resultados del estudio realizado por el Veterans Aging Cohort Study Virtual Cohort en 33.420 veteranos VIH positivos, frente a 66.840 personas VIH negativas, obtenidos de una gran encuesta de 1999 entre veteranos que autorreconocieron su hábito tabáquico (prevalencia del 14%) y donde el 16% de los pacientes VIH positivos fueron diagnosticados de EPOC. La EPOC se convirtió en la primera causa no infecciosa de enfermedad pulmonar y ocupó el segundo lugar en incidencia en cuanto a procesos pulmonares (20,3 casos por 1.000 personas/año), después de la neumonía bacteriana (28 casos por 1.000 personas/año) entre la población seropositiva; las infecciones oportunistas y el asma no fueron más frecuentes. Las cifras absolutas de todos estos procesos aumentaron con la edad, aunque la diferencia relativa entre las personas con y sin VIH fue algo mayor entre los más jóvenes. De igual manera, la prevalencia de dichas enfermedades fue menor cuanto más baja fue la replicación viral del VIH y mejor fue el TAR de base³.

Estudios epidemiológicos señalan que la infección por el VIH debe considerarse un factor de riesgo independiente para desarrollar EPOC (*odds ratio*: 1,58; intervalo de confianza del 95%: 1,14-2,18) tras ajustar con otras variables con tendencia potencial a la confusión⁴. Además, la muerte por EPOC ha aumentado hasta en 3 veces en el paciente VIH⁵.

Las alteraciones espirométricas en pacientes con VIH son más frecuentes de lo esperado. Así, según diferentes estudios, la prevalencia de que un paciente seropositivo para el VIH tenga una espirometría compatible con un patrón obstructivo (relación volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada $[FEV_1/FVC] < 0,7$) es variable y oscila entre el 6,8 y el 21%^{1,2}. Esta disminución del cociente FEV_1/FVC se relaciona con la edad, historia de tabaquismo, antecedentes de neumonía (bacte-

riana, *Pneumocystis*), consumo de drogas por vía intravenosa y el uso de TAR.

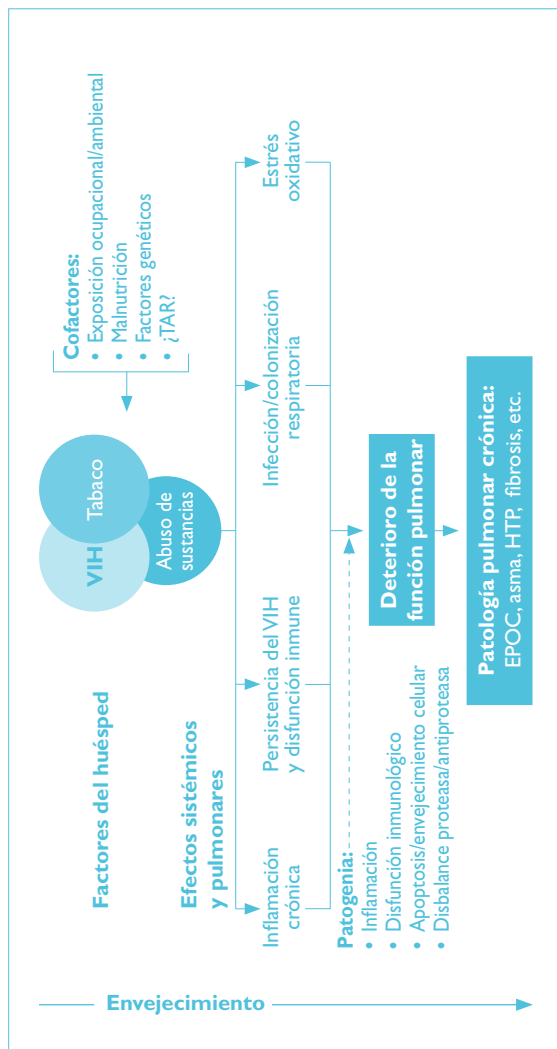
Los pacientes con infección por el VIH también presentan alteraciones en la difusión (difusión de monóxido de carbono < 80% de lo predicho) hasta en el 64% de los casos, incluso cuando nunca han fumado (47% con difusión disminuida)⁶. Se ha visto que la infección por el VIH se asocia independientemente con una capacidad de difusión alterada y predice de manera significativa la mortalidad¹ con independencia de la edad, historia de tabaquismo, el uso de TAR y el recuento de linfocitos CD4+.

Asociación entre EPOC y virus de la inmunodeficiencia humana

El consumo de tabaco es el principal factor de riesgo para el desarrollo de la EPOC. Esta entidad aparece, en la mayoría de casos, en varones entre 40 y 50 años de edad, con una prevalencia de tabaquismo activo de hasta el 40-50%. Sin embargo, no todos los fumadores acaban teniendo EPOC, por lo que otros factores—entre los que se encuentran el consumo de drogas (por vía intravenosa o inhalada), los factores genéticos (déficit de alfa 1-antitripsina), los factores ocupacionales y/o ambientales, el bajo nivel socioeconómico, la malnutrición, el sexo, la raza o etnia—podrían estar implicados en su patogenia.

Se ha sugerido que la interrelación entre VIH, tabaco y otros múltiples factores desencadenaría una serie de potenciales y perjudiciales efectos sistémicos e inflamatorios pulmonares, con envejecimiento celular o del sistema inmunológico³, que incluirían: a) estrés oxidativo inducido por el tabaco, el propio VIH y otros factores que condiciona una disminución de la superóxido dismutasa

Figura 1. Factores relacionados con el deterioro de la función pulmonar en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).



HTP: hipertensión pulmonar; TAR: tratamiento antirretroviral.

y de glutatión y aumenta la concentración de productos lipídicos de peroxidación; b) infecciones pulmonares, neumonías y colonización, en el seno de un sistema inmunológico comprometido; c) disfunción del sistema inmunológico, caracterizada por una activación persistente y una inflamación crónica (citocinas, interleucinas, factor de necrosis tumoral alfa, interferón gamma, expresión de proteasas, perforina, elastasa leucocitaria); d) balance proteasas/antiproteasas, y e) apoptosis de células endoteliales alveolares^{7,8}.

Todo lo anterior, en mayor o menor medida, acelerará el deterioro longitudinal progresivo de la función pulmonar que finalizará con la aparición de las manifestaciones características de la EPOC y de otras enfermedades pulmonares crónicas relacionadas (p. ej, hipertensión pulmonar, asma, fibrosis pulmonar, etc.).

Tratamiento de la EPOC en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana

En líneas generales, como no hay trabajos que estudien específicamente el tratamiento de la EPOC o del asma en pacientes con infección por el VIH, las recomendaciones frente al VIH serán las mismas que para los pacientes seronegativos. El tratamiento estará dirigido a disminuir los síntomas, retrasar la aparición de exacerbaciones y mejorar la calidad de vida, incluyendo la capacidad de ejercicio (programas de fisioterapia respiratoria). Para retrasar la progresión, la piedra angular es abandonar el hábito tabáquico^{2,8,9}.

No existen condicionantes a la hora de utilizar el TAR en pacientes con EPOC. Como consideración particular, en aquellos pacientes que están recibiendo TAR que incluya inhibidores de la proteasa (inhiben el sistema CYP34A), la utilización de inhalado-

res que contengan fluticasona o salmeterol estaría contraindicada, ya que puede incrementarse su biodisponibilidad y, como consecuencia, aumentar el riesgo de efectos adversos graves como el síndrome de Cushing, la osteoporosis o la insuficiencia adrenal. También deben monitorizarse las concentraciones plasmáticas de teofilina.

Influencia del tratamiento para el virus de la inmunodeficiencia humana en la EPOC

Algunos autores han puesto de manifiesto que el mal control de la infección por VIH, o el hecho de estar ante una situación de inmunodepresión avanzada, también tiene un papel independiente en la progresión de la enfermedad pulmonar. En un trabajo reciente se comprobó que los pacientes con carga viral plasmática del VIH > 200.000 copias/ml tuvieron una probabilidad 3,4 veces mayor de desarrollar EPOC, frente a ausencia de progresión entre los pacientes con replicación viral controlada, cuando estos se compararon con pacientes seronegativos para el VIH¹⁰. De igual manera, los mismos autores¹¹ han demostrado que el mal control virológico de la infección por VIH en consumidores de drogas por vía intravenosa, entendido como tener una carga viral plasmática > 75.000 copias/ml, fue un factor de riesgo fuertemente independiente del deterioro anual de la función pulmonar (disminución del FEV₁ y de la FVC de 76 ml/año y de 86 ml/año, respectivamente). También han encontrado que, a mayor grado de inmunodepresión (linfocitos CD4+ < 100/mm³ frente a ≥ 200/mm³), el descenso longitudinal de la función pulmonar era más rápido, todo ello tras ajustar para infecciones bacterianas o por *Pneumocystis*.

En la mayoría de los pacientes tratados, el TAR consigue una considerable mejoría de la inmunodepresión y de la indetectabilidad

de la carga viral plasmática, por lo que se enlentecería el deterioro de la función pulmonar y la progresión a EPOC de estos pacientes.

Recomendaciones

- En los pacientes con infección por el VIH y EPOC debe evitarse el uso de salmeterol y fluticasona si están siendo tratados con inhibidores de la proteasa.
- En los pacientes con infección por el VIH y EPOC deben monitorizarse las concentraciones plasmáticas de teofilina.
- El buen control virológico con el TAR es esencial para evitar la progresión de la EPOC en el paciente con infección por el VIH.

Bibliografía

Con un asterisco* se señalan las citas bibliográficas fundamentales.

1. *Gingo MR, Morris A. Pathogenesis of HIV and the lung. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2013;10:42-50.
2. Gingo MR, Morris A, Crothers K. Human immunodeficiency virus associated obstructive lung diseases. *Clin Chest Med.* 2013;34:273-82.
3. *Crothers K, Huang L, Goulet JL, Goetz MB, Brown ST, Rodriguez-Barradas MC, et al. HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:388-95.
4. *Crothers K, Butt AA, Gibert CL, Rodriguez-Barradas MC, Crystal S, Justice AC; Veterans Aging Cohort 5 Project Team. Increased COPD among HIV-positive compared to HIV-negative veterans. *Chest.* 2006; 130:1326-33.
5. Louie JK, Hsu LC, Osmond DH, Katz MH, Schwarcz SK. Trends in causes of death among persons with acquired immunodeficiency syndrome in the era of highly active antiretroviral therapy, San Francisco, 1994-1998. *J Infect Dis.* 2002;186:1023-7.
6. *Gingo MR, George MP, Kessinger CJ, Lucht L, Rissler B, Weinman R, et al. Pulmonary function abnormalities in HIV-infected patients during the

- current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:790-6.
7. Fitzpatrick M, Crothers K, Morris A. Lung aging, inflammation, and Human Immunodeficiency Virus. *Clin Chest Med.* 2013;34:325-31.8.
 8. *Shirley DK, Kaner RJ, Glesby MJ. Effects of smoking on non-AIDS-related morbidity in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2013;57:275-82.
 9. Hirani A, Cavallazzi R, Vasu T, Pachinburavan M, Kraft WK, Leiby B, et al. Prevalence of obstructive lung disease in HIV population: a cross sectional study. *Respir Med.* 2011;105:1655-61.
 10. Drummond MB, Kirk GD, Astemborski J, Marshall MM, Mehta SH, McDyer JF, et al. Association between obstructive lung disease and markers of HIV infection in a high-risk cohort. *Thorax.* 2012;67:309-14.
 11. *Drummond MB, Merlo CA, Astemborski J, Kalmin MM, Kisalu A, Mcdyer JF, et al. The effect of HIV infection on longitudinal lung function decline among IDUs: a prospective cohort. *AIDS.* 2013;27:1303-11.

Tabaquismo

S. MOLINERO ABAD, B. ALONSO ORTIZ Y C. DUEÑAS GUTIÉRREZ

Prevalencia del tabaquismo en nuestro país

El tabaco es el principal agente causal de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y su abandono la única medida que se ha demostrado eficaz para detener su evolución¹. El número de fumadores estimados a nivel mundial es de 1.000 millones y el número de personas con EPOC de 210 millones². En los países occidentales, el tabaco es el responsable de más del 70% de los casos de EPOC³. A nivel nacional, el estudio IBERPOC⁴ reveló una prevalencia de EPOC en 1997 del 9,1% con un infradiagnóstico estimado del 78,2%. Posteriormente, el estudio EPI-SCAN⁵ —realizado en 2006-2007— objetivó un descenso de la prevalencia al 4,5%, manteniendo un porcentaje similar de infradiagnóstico (73%). Los datos del Instituto Nacional de Estadística de 2009, muestran que la prevalencia de fumadores diarios mayores de 15 años es del 24%⁶. Se prevé que para el año 2025 se alcanzarán los 1.600 millones de fumadores en el mundo siendo la EPOC la responsable del 7% de todas las muertes y del 27% de las muertes relacionadas con el tabaco⁷.

Importancia (en términos de mortalidad, ingresos, exacerbaciones, calidad de vida, función pulmonar, etc.)

Recientemente se han actualizado las recomendaciones de dos de las principales guías de esta enfermedad, la de la Global Initiative

for Chronic Obstructive Lung Disease⁸ y la del grupo de trabajo GesEPOC⁹ en España. La primera reconoce el tabaquismo como “el factor de riesgo de EPOC más frecuente en todo el mundo”. Por otro lado, GesEPOC mantiene que esta enfermedad está asociada principalmente al humo del tabaco y contempla la deshabituación tabáquica como la medida más eficaz para prevenirla y frenar su progresión. El tabaquismo incrementa el número de exacerbaciones y, por consiguiente, el de hospitalizaciones. El hábito tabáquico acelera el descenso del FEV₁ (volumen espiratorio forzado en el primer segundo); empeora los síntomas respiratorios y aumenta la mortalidad¹⁰. Además, incrementa el riesgo de infecciones virales y bacterianas.

¿Con qué se asocia la comorbilidad? (factores de riesgo y protectores en los pacientes con EPOC)

Existe una clara asociación entre la EPOC y las enfermedades cardiovasculares tales como la hipertensión arterial, la diabetes, el síndrome metabólico y la osteoporosis¹¹. El riesgo cardiovascular aumenta en los pacientes fumadores con EPOC, puesto que el tabaco se considera un factor de riesgo cardiovascular independiente¹² demostrándose que su abandono conlleva una reducción significativa del riesgo¹³.

Tratamiento específico del tabaquismo en los pacientes con EPOC

Antes de iniciar un tratamiento específico dirigido al abandono del tabaco, es preciso establecer un adecuado diagnóstico. La Sociedad Española de Neumología y Cirugía torácica¹⁴ ha publicado recientemente una normativa de tratamiento en la

EPOC, que resume el proceso diagnóstico en 5 pasos fundamentales:

1. Averiguar el número de paquetes/año (NPA). El NPA es un parámetro orientativo del pronóstico y probabilidades de éxito (más de 5 paquetes/año, más dificultades). Tabaquismo leve: 5 o menos; moderado: de 6 a 15, y grave: más de 15.

$$\text{NPA: } \frac{\text{N.º cigarrillos/día} \times \text{N.º años fumando}}{20}$$

2. Determinar el grado de motivación para dejar de fumar. Se establecen 2 grupos: el de los que están seguros de querer llevar a cabo un intento serio y el de los que quieren abandonar el tabaco pero todavía no están preparados.
3. Establecer el grado de dependencia física: el test de Fagerström es el que mejor define el grado de dependencia, y de éste, el tiempo que transcurre desde que el paciente se levanta hasta el primer cigarrillo es el dato que mejor refleja el grado de dependencia.
4. Analizar los intentos previos de abandono: se considera “intento previo” aquel en que el sujeto fue capaz de permanecer al menos 24 h sin fumar. Es importante conocer si ha habido intentos previos, cuántos y cuándo, con qué tratamientos y cuál fue la razón del fracaso.
5. Determinar los valores de monóxido de carbono en aire espirado (cooximetría): es una prueba objetiva de la abstinencia y orientativa de la cantidad de tabaco consumida. Se puede emplear como instrumento de motivación. Se establece el grado de tabaquismo como: leve (menos de 15 ppm), moderado (entre 15 y 20 ppm) o grave (> 20 ppm). Otra prueba objetiva que orienta al grado de abstinencia es la determinación de nicotina o cotinina (metabolito de la nicotina) en líquidos orgánicos (suero, orina o saliva).

Una vez analizados, la intervención sobre el tabaquismo se fundamentará en la combinación de una terapia cognitivo-conductual y el tratamiento farmacológico. Es importante valorar el grado de dependencia psíquica del paciente mostrando siempre una actitud de empatía, respeto y comprensión. Explicaremos e informaremos sobre la importancia del abandono, la evolución de la enfermedad en cada caso y los beneficios que obtendrían al dejar de fumar. Se debe apoyar al paciente que todavía no esté convencido de querer abandonar el tabaco e insistir en los beneficios del abandono. Con el paciente que quiere hacer un intento serio proseguiremos a elegir el “día D” —día en que dejará de fumar definitivamente— y a plantear una estrategia terapéutica y de seguimiento.

En aquellos casos de mayor dependencia y dificultades se asociará tratamiento antidepresivo o se derivará al especialista.

El tratamiento farmacológico es obligado en todo paciente fumador diagnosticado de EPOC y la elección dependerá del grado de dependencia y de la motivación. En la tabla I se resumen las distintas posibilidades de tratamiento farmacológico.

En los pacientes que no quieren realizar un intento serio de abandono, la terapia sustitutiva con nicotina (TSN) es la única que ha mostrado ser eficaz y segura con alta calidad de evidencia.

Recomendación

- El tratamiento del tabaquismo se fundamenta en la combinación de una terapia cognitivo-conductual y el tratamiento farmacológico.
- El tratamiento farmacológico es obligado en todo paciente fumador con EPOC.

Tabla 1. Tratamiento farmacológico en pacientes fumadores diagnosticados de EPOC en función del grado de dependencia y la motivación

TSN^a

Presentación: chicles, comprimidos y parches de 16 y 24 h de liberación^b

Pautas:

1. Fumadores de menos de 20 cigarrillos al día, que fuman su primer cigarrillo después de los 30 min de levantarse o tienen ≤ 5 puntos en el test de Fagerström:
 - Parche de 16 h de liberación: dosis de 25 mg al día durante 6 semanas; reducir a 15 mg/día durante 4 semanas; reducir a 10 mg/día durante 4 semanas y finalizar con 5 mg/día durante 2 semanas más
 - Parche de 24 h de liberación: dosis de 21 mg/día durante 6 semanas; reducir a 14 mg/día durante 4 semanas y finalizar con 7 mg/día durante 1 semana más
2. Fumadores de más de 20 cigarrillos al día, que fuman en los primeros 30 min tras levantarse, con ≥ 5 puntos en el test de Fagerström o emplearon TSN a dosis estándar previamente sin éxito o sin control sintomático:
 - Parche de 16 h de liberación: dosis de 30 mg/día durante 6 semanas; reducir a 25 mg/día durante 4 semanas; reducir a 15 mg al día durante 4 semanas y finalizar con 10 mg/día durante 2 semanas más
 - Parche de 24 h de liberación: dosis de 42 mg/día durante 6 semanas; reducir a 21 mg/día durante 4 semanas; reducir a 14 mg/día durante 4 semanas y finalizar con 7 mg/día durante 2 semanas más

Bupropión^c

Presentación: comprimidos de 150 y 300 mg

Pautas:

1. Fumadores de menos de 20 cigarrillos al día, que fuman su primer cigarrillo después de los 30 min de levantarse o tienen ≤ 5 puntos en el test de Fagerström:
 - 150 mg cada 24 h la primera semana y continuar con 150 mg cada 12 h hasta completar 12 semanas
2. Fumadores de más de 20 cigarrillos al día, que fuman en los primeros 30 min tras levantarse, con ≥ 5 puntos en el test de Fagerström o emplearon bupropión a dosis estándar previamente sin éxito o sin control sintomático:
 - Prolongar pauta hasta cumplir 6 meses pudiéndose combinar con parches y/o chicles de nicotina

Tabla 1. (Continuación)

Vareniclina^d

Presentación: comprimidos de 0,5 y 1 mg

Pauta:

1. Fumadores de menos de 20 cigarrillos al día, que fuman su primer cigarrillo después de los 30 min de levantarse o tienen ≤ 5 puntos en el test de Fagerström:
 - Aumento progresivo la primera semana: 0,5 mg al día los 3 primeros días, 0,5 mg cada 12 h los 4 días siguientes y continuar con 1 mg cada 12 h hasta completar las 12 semanas
2. Fumadores de más de 20 cigarrillos al día, que fuman en los primeros 30 min tras levantarse, con ≥ 5 puntos en el test de Fagerström o que previamente emplearon bupropión a dosis estándar sin éxito o sin control sintomático:
 - Prolongar el tratamiento hasta los 6 meses pudiéndose combinar con chicles y/o parches

TSN: terapia sustitutiva con nicotina.

^aTodos los tipos de TSN se han mostrado eficaces y seguros.

^bEn ambos casos se pueden asociar chicles de 2 mg o comprimidos de 1 mg empleados a demanda (para evitar el craving o previo a situaciones de alto riesgo). La liberación de nicotina en ambos preparados es más rápida y el paciente nota alivio sintomático rápidamente.

^cPrimera medicación no nicotínica que se ha mostrado eficaz.

^dEn pacientes con alta dependencia y utilización previa de vareniclina a dosis estándar y sin éxito se puede iniciar 4 semanas antes del "día D".

- Todos los tipos de TSN se han mostrado seguros y eficaces.
- En sujetos con mayor grado de dependencia se aconseja uso de TSN previo al abandono.
- La utilización de bupropión en fumadores con EPOC se ha demostrado eficaz.
- En pacientes con alto grado de dependencia podemos asociar al tratamiento con bupropión, parches y/o chicles de nicotina.
- La vareniclina ha demostrado ser eficaz y segura en pacientes fumadores con EPOC.

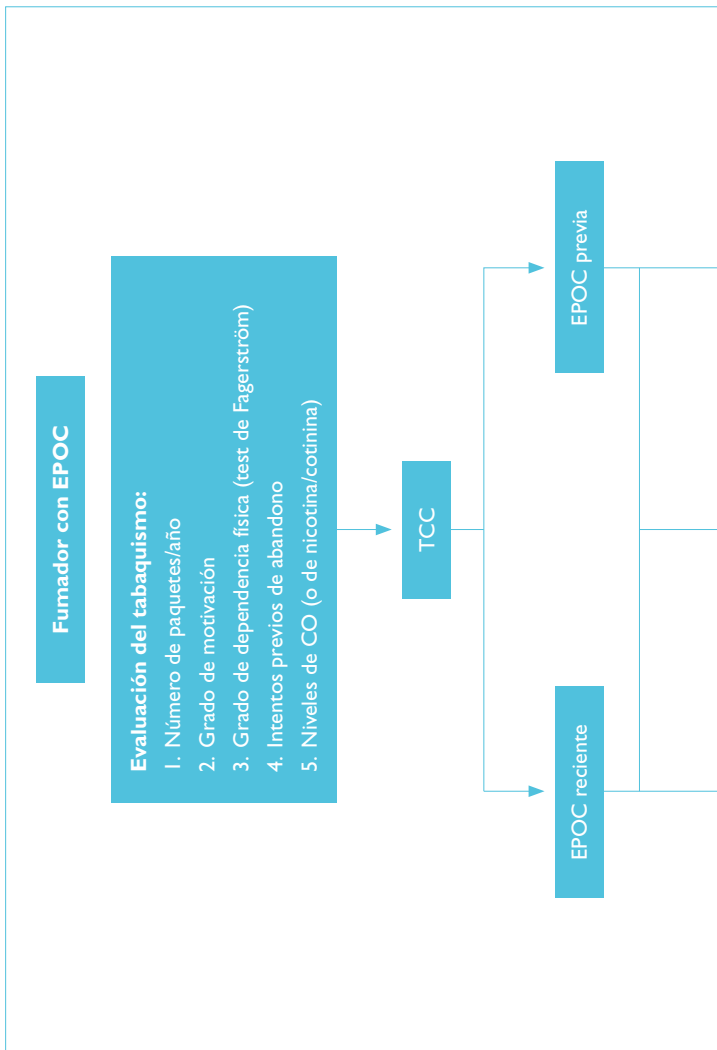
- En pacientes con alto grado de dependencia se pueden asociar al tratamiento con vareniclina parches y/o chicles de nicotina.
- En pacientes con alto grado de dependencia se puede asociar bupropión y vareniclina.
- En pacientes con alto grado de dependencia en los que la vareniclina a dosis estándar no fue eficaz, se puede volver a emplear iniciándose 4 semanas antes del “día D” y continuando hasta 12 semanas después.
- En pacientes fumadores con EPOC que no quieren dejar de fumar, la TSN se ha mostrado eficaz y segura.
- La vareniclina se puede utilizar como tratamiento para la reducción progresiva del consumo de tabaco en pacientes fumadores con EPOC.

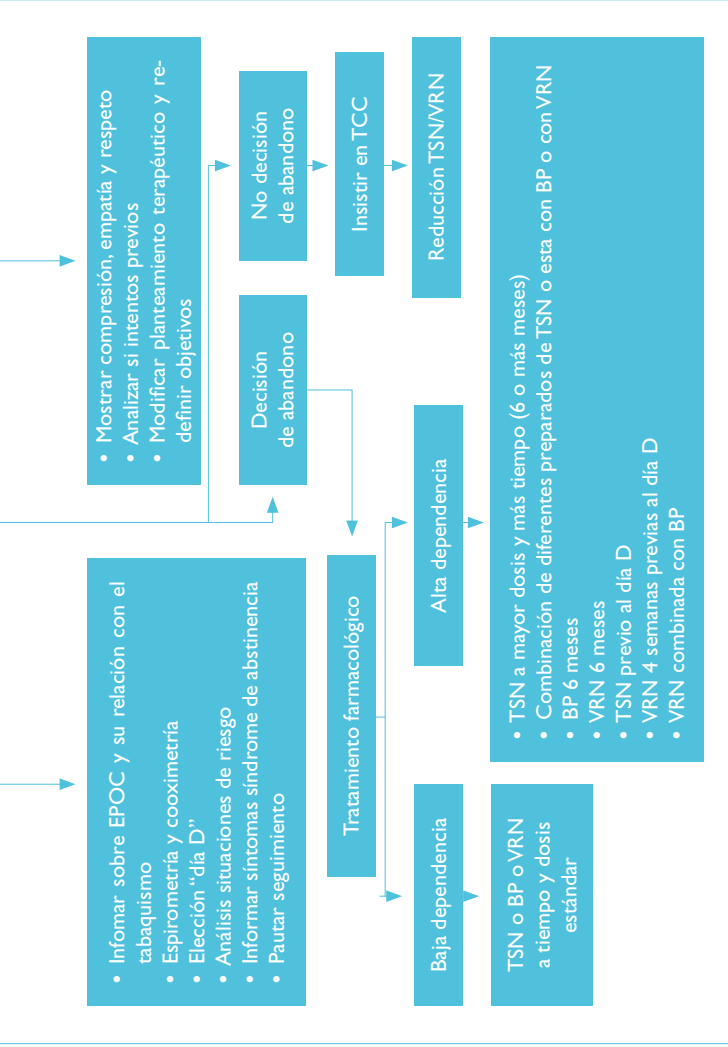
Influencia de los tratamientos de la EPOC en el tabaquismo y de los tratamientos del tabaquismo en la EPOC

Hasta el momento, no se han descrito interacciones medicamentosas entre estos 3 grupos y los diferentes fármacos para la EPOC. Tampoco se ha demostrado cuál es exactamente la influencia del tratamiento antitabaco en la enfermedad, pero lo que sí se ha demostrado es el beneficio en cuanto a pronóstico, calidad de vida y función respiratoria en aquellos pacientes que abandonan el hábito. Quizás sea importante resaltar algunos efectos adversos. La Food and Drug Administration publicó en 2009 una advertencia en la que se relacionaba la toma de vareniclina y bupropión con cambios en el comportamiento y estado de ánimo de algunos pacientes. En estudios posteriores (con 12 y 6 meses de seguimiento respectivamente) se ha demostrado la eficacia y

seguridad de ambos fármacos como tratamiento para el abandono del hábito tabáquico, confirmando el éxito en los afectados por EPOC.

Abordaje del fumador con EPOC.





BP: bupropión; CO: monóxido de carbono; TCC: terapia cognitivo conductual; TSN: terapia de sustitución con nicotina; VRN: varenicilina.

Bibliografía

Con un asterisco* se señalan las citas bibliográficas fundamentales.

1. *Shahab L, Jarvis MJ, Britton J, West R. Prevalence, diagnosis and relation to tobacco Dependence of chronic obstructive pulmonary disease in a nationally representative population sample. *Thorax*. 2006;61:1043-7.
2. The global burden of disease: 2004 update. Geneva: World Health Organization; 2008.
3. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J*. 2006;27:397-412.
4. Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000;118:981-9.
5. Ancochea J, Badiola C, Duran-Tauleria E, Garcia Rio F, Miravittles M, Muñoz L, et al. Estudio EPI-SCAN: resumen del protocolo de un estudio para estimar la prevalencia de EPOC en personas de 40 a 80 años en España. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:41-7.
6. *Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Europea de Salud en España 2009. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?L=0&type=pcaxis&path=/t15/p420&file=inebase>
7. Mathers CD, Roncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLOS Medicine*. 2006;3:2011-30.
8. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2011). Disponible en: <http://www.goldcopd.org/>
9. *Grupo de trabajo GesEPOC. Hacia un nuevo enfoque en el tratamiento de la EPOC. La Guía Española de EPOC (GesEPOC). *Arch Bronconeumol*. 2011;47:379-81.
10. Tamimi A, Serdarevic D, Hanania NA. The effects of cigarette smoke on airway inflammation in asthma and COPD: therapeutic implications. *Respir Med*. 2012;106:319-28.
11. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax*. 2010;65:956-62.

12. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by the use of multiple-risk-factor assessment equations. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College for Cardiology. *Circulation*. 1999;100:1481-92.
13. Ockene JK, Kuller LH, Svendsen KH, Meilahn E. The relationship of smoking cessation to coronary heart disease and lung cancer in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Am J Public Health*. 1990;80:954-8.
14. *Jiménez-Ruiz CA, Riesco Miranda JA, Altet Gómez N, Lorza Blasco JJ, Signes-Costa Miñana J, Solano Reina S, et al. Tratamiento del tabaquismo en fumadores con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:354-63.

Dolor

B. ALONSO ORTIZ, F. LÓPEZ GARCÍA Y J. DÍEZ MANGLANO

Prevalencia del dolor

Existen pocos estudios centrados en el dolor y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)¹⁻⁷. Estos estudios muestran que los pacientes con EPOC en fase estable tienen dolor significativo con más frecuencia que las personas sanas del mismo sexo y edad, llegando a ser hasta 2,6 veces más frecuente y más común en relación con los pacientes que presentan otras enfermedades crónicas^{3,4,6,7}. La prevalencia de dolor en los pacientes con EPOC varía entre el 45 y el 60%^{5,6} y en fases avanzadas de la enfermedad puede presentarse hasta en el 70% de los individuos⁸. Roberts et al⁶, en un estudio con más de 20.000 pacientes, observaron que los pacientes con EPOC presentaban dolor crónico con más frecuencia (*odds ratio* [OR]: 1,56; IC95%: 1,43-1,71), con mayor consumo de analgésicos (OR: 1,60; IC95%: 1,46-1,74) y de opiáceos (OR: 1,74; IC95%: 1,57-1,92).

Por otra parte, la prevalencia de dolor inflamatorio puede alcanzar hasta el 70% mientras que el dolor mecánico o compresivo en cuello y espalda puede variar entre el 9 y el 17%⁶. Según el estudio de Borge et al⁴, hasta el 72% de los pacientes con EPOC y dolor pueden representarlo en un esquema corporal. Sin embargo, a pesar de su alta prevalencia, el abordaje del dolor apenas se menciona en las guías nacionales e internacionales de práctica clínica de manejo de la EPOC^{6,9}. Así, la iniciativa GOLD no hace referencia al dolor y solo menciona el uso de opiáceos en el contexto del manejo de la disnea en los pacientes con EPOC en estadio terminal⁹.

Importancia del dolor en la EPOC. Infradiagnóstico

Es bien conocido que el dolor es un determinante importante del estado de salud general que interfiere en la realización de las actividades básicas diarias y que por tanto tiene repercusión en la calidad de vida de los pacientes con EPOC^{1,2,7}.

En el trabajo de Hajghanbari et al⁷ la severidad del dolor medida mediante la utilización de los cuestionarios abreviados MPQ (McGill Pain Questionnaire) y BPI (Brief Pain Inventory) se correlacionó negativamente con los cuestionarios de calidad de vida tipo SF-36 o PCS (Physical Component Score). Además, el dolor en estos pacientes se relacionó positivamente con una menor capacidad en el ejercicio, disminución de la actividad física y un aumento del índice de masa corporal⁷. Por su parte, Mapel et al¹⁰, en una encuesta realizada en los Estados Unidos a pacientes con EPOC, observaron un mayor uso de medicación analgésica frente al uso de betabloqueantes y corticosteroides. De igual forma, en otra amplia cohorte de pacientes con EPOC y dolor se comprobó que de forma significativa empleaban con mayor frecuencia medicación analgésica tanto opiáceos de acción corta como de acción más prolongada. Sin embargo, no se encontró ninguna relación entre el FEV₁ predicho y la presencia de dolor⁶.

En general, nos encontramos en una situación de infradiagnóstico, al no haberse estudiado en profundidad el síntoma de dolor y su tratamiento en el paciente con EPOC^{2,6}.

Características del dolor

Roberts et al⁶ observaron que el dolor referido más frecuente en pacientes con EPOC fue el inflamatorio (70%), seguido del

dolor comprensivo de otra localización distinta a cuello y espalda (49,1%). El dolor neuropático se presentó en el 26,5% y el dolor muscular en el 15,3%. En esa misma serie, la prevalencia de dolor crónico fue del 48,4%. En el estudio de Lohne et al², el 38% de los pacientes con EPOC grave que ingresaron para manejo de la EPOC comunicaron una puntuación media de dolor > 6 según una escala numérica del 1 al 10. En cuanto a la localización del dolor, el 50% indicó su localización en los hombros, el cuello y la parte superior de los brazos, mientras que el 38% señaló el tórax. Bentsen et al³ describen las mismas localizaciones.

Causas del dolor en la EPOC

Los mecanismos exactos del dolor en la EPOC son poco conocidos, aunque según algunos autores puede estar relacionado con la enfermedad^{2,6}. En este sentido, Lohne et al² acuñaron en el año 2010 el término *circulo vicioso de la EPOC*, por el cual el dolor grave se relaciona con alteraciones del sueño, ansiedad, depresión, insomnio e impotencia, lo que conlleva un empeoramiento de la disnea asociado a dolor del hemicuerpo superior. Además, la presencia de dolor conlleva inactividad, encamamiento progresivo y escaso deseo de salir del domicilio con aislamiento social del paciente. De hecho, un estudio publicado en el año 2001 ya sugiere que la disnea y el dolor comparten características, derivadas de mecanismos y estructuras comunes en el sistema nervioso central¹¹.

Una razón que puede explicar el alto riesgo de dolor en estos pacientes es la elevada prevalencia de otras enfermedades crónicas como la osteoartritis, que también se asocia con dolor físico^{6,12}. La obesidad también se ha relacionado como causa de dolor, encontrando una alta prevalencia de esta en la EPOC (28-54%)^{13,14}.

Se ha postulado que la obesidad aumenta la prevalencia del dolor por elevación de citocinas proinflamatorias, que aumentan el riesgo de osteoartritis y dolor lumbar¹⁵. Asimismo, el dolor puede aumentar el riesgo de obesidad por la reducción de la actividad física o por cambios hormonales¹⁶. Además, la disminución de la actividad física provoca un desacondicionamiento que produce un aumento del dolor con el paso del tiempo¹⁷.

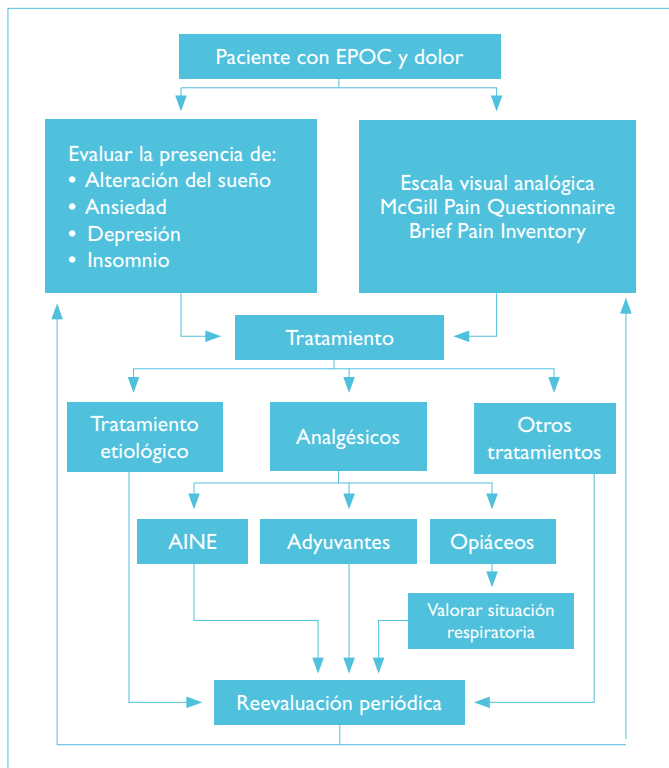
Tratamiento del dolor en la EPOC

Como ya se mencionó previamente, los pacientes con EPOC que presentan dolor consumen con mayor frecuencia medicación analgésica (tanto los opiáceos de acción corta como los de acción más prolongada) frente a los pacientes sin EPOC y con dolor⁶. El uso de opiáceos, especialmente en la EPOC, conlleva un mayor riesgo de depresión respiratoria. En caso de que su uso sea necesario, se debe reducir un 50% la dosis estándar en pacientes mayores diagnosticados de EPOC siempre y cuando se mantenga un nivel adecuado de analgesia. A diferencia de otros opiáceos, el tramadol a las dosis habituales no presenta efectos cardiorrespiratorios de consideración. Este fármaco resulta especialmente útil en pacientes con pobre función cardiopulmonar, como es el caso de las personas mayores y obesas con EPOC¹⁸.

Los antiinflamatorios no esteroideos constituyen una opción terapéutica válida al reducir el dolor y la inflamación. Entre los beneficios clínicos de estos fármacos se incluye la menor somnolencia y la ausencia de efectos respiratorios negativos¹⁸.

Bentsen et al³ observaron que la acupuntura y la neuroestimulación eléctrica se usan con mayor frecuencia en los pacientes con EPOC.

Abordaje del paciente con EPOC y dolor.



AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

Bibliografía

- Blinderman CD, Homel P, Billings JA, Tennstedt S, Portenoy RK. Symptom distress and quality of life in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease. *J Pain Symptom Manage.* 2009;38:115-23.

2. Lohne V, Heer HC, Andersen M, Miaskowski C, Kongerud J, Rustøen T. Qualitative study of pain of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Lung*. 2010;39:226-34.
3. Bentsen SB, Rustøen T, Miaskowski C. Prevalence and characteristics of pain in patients with chronic obstructive pulmonary disease compared to the Norwegian general population. *J Pain*. 2011;12:539-45.
4. Borge CR, Wahl AK, Moum T. Pain and quality of life with chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Lung*. 2011;40:e90-101.
5. Bentsen SB, Rustøen T, Miaskowski C. Differences in subjective and objective respiratory parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease with and without pain. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:137-43.
6. Roberts MH, Mapel DW, Hartry A, Von Worley A, Thomson H. Chronic pain and pain medication use in chronic obstructive pulmonary disease. A cross-sectional study. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10:290-8.
7. Hajghanbari B, Garland SJ, Road JD, Reid WD. Pain and physical performance in people with COPD. *Respir Med*. 2013;107:1692-9.
8. Elkington H, White P, Addington-Hall J, Higgs R, Edmonds P. The health-care needs of chronic obstructive pulmonary disease patients in the last year of life. *Palliat Med*. 2005;19:485-91.
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2013) [consultado 27-10-2013]. Disponible en: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>
10. Mapel DW, Dutro MP, Marton JP, Woodruff K, Make B. Identifying and characterizing COPD patients in US managed care. A retrospective, cross-sectional analysis of administrative claims data. *BMC Health Serv Res*. 2011;11:43.
11. Banzett RB, Moosavi SH. Dyspnea and pain: similarities and contrasts between two very unpleasant sensations. *APS Bulletin*. 2001;11:1-8.
12. Mapel DW, Hurley JS, Frost FJ, Petersen HV, Picchi MA, Coultas DB. Health care utilization in chronic obstructive pulmonary disease. A case-control study in a health maintenance organization. *Arch Intern Med*. 2000;160:2653-8.
13. Eisner MD, Blanc PD, Sidney S, Yelin EH, Lathon PV, Katz PP, et al. Body composition and functional limitation in COPD. *Respir Res*. 2007;8:7.

14. Monteiro F, Camillo CA, Vitorasso R, Sant'Anna T, Hernandes NA, Probst VS, et al. Obesity and physical activity in the daily life of patients with COPD. *Lung*. 2012;190:403-10.
15. Nadler SF, Malanga GA, Feinberg JH, Prybicien M, Stitik TP, DePrince M. Relationship between hip muscle imbalance and occurrence of low back pain in collegiate athletes: a prospective study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2001;80:572-7.
16. McCarthy LH, Bigal ME, Katz M, Derby C, Lipton RB. Chronic pain and obesity in elderly people: results from the Einstein aging study. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:115-9.
17. Wagner PD. Skeletal muscles in chronic obstructive pulmonary disease: deconditioning, or myopathy? *Respirology*. 2006;11:681-6.
18. Gruber EM, Tschernko EM. Anaesthesia and postoperative analgesia in older patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs Aging*. 2003;20:347-60.

Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño

F.J. SÁNCHEZ LORA Y C. LÓPEZ CALDERÓN

Prevalencia

La prevalencia del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) en la población general es del 2 al 14% y del 21 al 90% en los pacientes remitidos para evaluación a unidades específicas de trastornos del sueño. La prevalencia varía en función del punto de corte empleado en el índice de apnea-hipopnea (IAH), definido como el número de episodios de apneas-hipopneas por hora de sueño: en el caso de un IAH ≥ 5 episodios/h, la prevalencia es del 9-17% y en el supuesto de un IAH ≥ 15 episodios/h, alcanza el 6%. Si en la definición se incluyen síntomas asociados a la presencia de un IAH ≥ 5 episodios/h, la prevalencia es del 2-4%, con claro predominio en varones¹.

Por otra parte, la coexistencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y SAHOS (síndrome de *overlap*) tiene una prevalencia de alrededor del 1% de los adultos en la población general². La prevalencia del SAHOS diagnosticado en pacientes con EPOC grave es de hasta un 20%³, mientras que en los pacientes con EPOC ligera-moderada no varía de la población general adulta⁴. La prevalencia de EPOC en pacientes con SAHOS es de un 10-40% y suelen ser varones, generalmente de mayor edad, con mayor valor de presión arterial de anhídrido carbónico (PaCO_2) y de presión arterial pulmonar, y un valor de presión arterial de oxígeno (PaO_2) menor⁵.

Más del 40% de los pacientes con EPOC refiere alteraciones del patrón de sueño, que es de mala calidad y con reducción de su eficiencia, y dificultades en iniciarlo y mantenerlo⁶. Además de estas alteraciones del patrón de sueño, más de una cuarta parte de pacientes EPOC con hipoxemia ligera ($\text{PaO}_2 > 60$ mmHg) durante la vigilia, sin indicación para empleo de oxigenoterapia domiciliaria, experimenta episodios de desaturación nocturna, sobre todo durante las fases REM del sueño, aun sin evidencia de SAHOS. Hay una correlación entre la saturación de oxígeno nocturna y el valor de PaO_2 diurno: a mayor hipoxemia diurna, más grave es la hipoxemia nocturna⁷. El incremento del riesgo de hipoxemia nocturna se asocia con un descenso progresivo del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) y del cociente $\text{FEV}_1/\text{capacidad vital forzada} < 65\%$ ⁴. El empeoramiento de la hipoxemia se debe a una combinación variable de hipoventilación alveolar y desequilibrio entre ventilación-perfusión, siendo el primero el mecanismo predominante, sobre todo en las fases REM del sueño⁸. En general, los pacientes con EPOC y SAHOS presentan mayores valores de hipercapnia, más frecuentes desaturaciones nocturnas de oxígeno y mayor riesgo de hipertensión pulmonar que los pacientes con EPOC o SAHOS aisladamente⁹.

La EPOC y el SAHOS comparten características fisiopatológicas y factores de riesgo, incluyendo hiperinsuflación con destrucción del parénquima pulmonar e incremento de la tracción sobre la vía aérea superior, presencia de inflamación sistémica (sobre todo factor de necrosis tumoral alfa, interleucinas 6 y 8) y estrés oxidativo. Su coexistencia parece ser casual, fruto de la elevada prevalencia de ambas entidades⁹.

El cribado del SAHOS en los pacientes con EPOC está indicado ante la detección de una semiología indicativa de SAHOS y/o hipoxemia nocturna (tabla I). La pulsioximetría basal nocturna es

Tabla 1. Semiología indicativa del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño y/o hipoxemia nocturna asociada a EPOC

Ronquido estruendoso	Hipercapnia durante la vigilia ($FEV_1 \geq 50\%$)
Apneas presenciadas	Hipoxemia diurna moderada-grave
Hipersomnia diurna	Hipertensión arterial pulmonar
Sueño no reparador	Insuficiencia cardíaca congestiva
Despertares frecuentes	Poliglobulia
Episodios asfícticos nocturnos	Taquiarritmias nocturnas
Cefalea matutina	
Nicturia	
Hipertensión arterial sistémica	
Rigidez arterial	
Hiperactividad simpática	

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

Modificada de Lloberes et al¹⁰.

válida como cribado de posible síndrome de *overlap*, previo a confirmar la sospecha con un estudio polisomnográfico¹¹.

Repercusión clínica

Además de la influencia sobre la calidad de vida y de las consecuencias clínicas derivadas de la hipoxemia e hipercapnia, el SAHOS posee relevancia clínica por su fuerte asociación con la hipertensión arterial, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arritmias, ictus, hipertensión pulmonar y trastornos cognitivos y del ánimo¹².

La ausencia de tratamiento del componente SAHOS en pacientes con EPOC es un factor de riesgo de peor calidad de vida, desarrollo

de exacerbaciones, insuficiencia cardíaca e incremento de la mortalidad por todas las causas^{9,13}.

Mecanismos de producción

El SAHOS se asocia con la presencia de varios factores anatómicos como hipertrofia amigdalar y macroglosia, retrognatia y desplazamiento inferior del hueso hioides, mayor longitud de la faringe y obesidad que puede ocasionar aumento del perímetro del cuello y acumulación grasa en los tejidos perifaríngeos, facilitando el colapso faríngeo¹⁴. Por otra parte, el FEV₁ predicho no se ha correlacionado con el IAH total, el índice de desaturación de oxígeno ni el porcentaje de tiempo bajo una saturación de oxígeno (SatO₂) del 90% (CT90), ni la media de SatO₂¹⁵.

Tratamiento

Las medidas terapéuticas no farmacológicas recomendadas para reducir las consecuencias del SAHOS son elevar el cabecero de la cama y evitar el decúbito supino (reducir el edema rostral y los efectos mecánicos linguales y laríngeos), evitar el consumo de tabaco (inflamación local de las vías aéreas superiores), de corticoides (retención de líquidos y obesidad troncal, trastornos ventilatorios y desequilibrio de ventilación-perfusión) y de alcohol e hipnóticos. Se debe tender a índices de masa corporal bajos y reducir el sueño REM, corregir anomalías anatómicas asociadas (obstrucción nasal, hipertrofia amigdalar y adenoidea, malformaciones mandibulares) y los trastornos metabólicos asociados como hipotiroidismo y acromegalia¹⁰.

Los pacientes con síndrome de *overlap* no tratados durante el sueño con dispositivos de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) tienen un mayor riesgo de muerte (riesgo relativo

[RR]: 1,79; IC95%: 1,16-2,77) y de presentar una exacerbación grave de EPOC que conduzca a hospitalización (RR: 1,70; IC95%: 1,21-2,38)¹⁶. El empleo de CPAP durante 3 meses ha demostrado, en un estudio con pacientes con EPOC ligera-moderada y SAHOS grave, una mejoría y estabilización de los valores gasométricos arteriales y de la presión media de arteria pulmonar, así como unas mejorías más destacables en la puntuación del cuestionario de Epworth (somnolencia diurna), en el porcentaje de CT90 y la fuerza inspiratoria máxima, que se mantuvieron tras 12 meses de seguimiento¹⁷. En otro estudio realizado en pacientes con EPOC hipoxémicos y SAHOS moderado-grave, el uso de CPAP nasal nocturna mejoró la supervivencia a los 5 años (*hazard ratio*: 0,19; IC95%: 0,08-0,48, tras ajuste de factores de confusión)¹⁸.

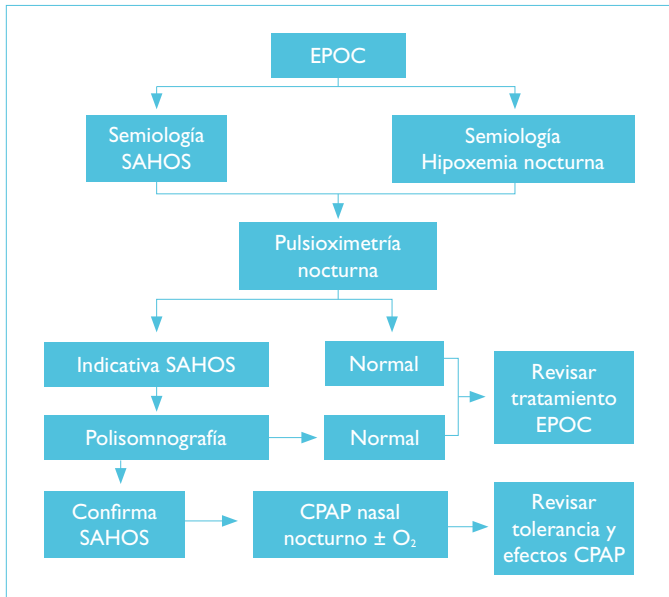
El empleo de oxigenoterapia solo se ha mostrado beneficioso en los pacientes con EPOC que muestran hipoxemia marcada y persistente a lo largo del día, que son los más susceptibles a mostrar empeoramiento de las desaturaciones de oxígeno nocturnas relacionadas con el sueño. No se ha demostrado concluyentemente el beneficio de la oxigenoterapia nocturna aislada sobre el desarrollo de hipertensión pulmonar o la supervivencia⁸. Tampoco se conoce el efecto de la oxigenoterapia a largo plazo sobre la calidad del sueño¹⁹.

Algunos fármacos que mejoran la hiperinsuflación, como la teofilina, el tiotropio y el salmeterol, han demostrado mejorar la SatO₂ nocturna, aunque en algunos pacientes la teofilina puede deteriorar la calidad del sueño²⁰.

En conclusión, debe adoptarse una actitud proactiva para reconocer precozmente y tratar de forma apropiada el síndrome de *overlap*, para reducir su morbilidad y mortalidad asociadas. Sin embargo son necesarios estudios científicos rigurosos para

determinar la frecuencia de la hipoxemia nocturna en pacientes con EPOC sin hipoxemia diurna o con hipoxemia diurna ligera (PaO_2 : 60-75 mmHg), y el efecto a corto y largo plazo de la oxigenoterapia en pacientes con EPOC sin indicación convencional de esta.

Algoritmo de diagnóstico y tratamiento del síndrome de overlap.



CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; SAHOS: síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño.

Bibliografía

1. Myers KA, Mrkobrada M, Simel DL. Does this patient have obstructive sleep apnea? JAMA. 2013;310:731-41.

2. Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R, Canuet M, Hirschi S. The overlap syndrome: association of COPD and obstructive sleep apnoea. *Rev Mal Respir.* 2010;27:329-40.
3. Brander PE, Kuitunen T, Salmi T, Partinen M. Nocturnal oxygen saturation in advanced chronic obstructive pulmonary disease after a moderate dose of ethanol. *Eur Respir J.* 1992;5:308-12.
4. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, Redline S, Lebowitz M, Samet J, et al; Sleep Heart Health Study. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:7-14.
5. López-Acevedo M, Torres-Palacios A, Elena Ocasio-Tascón M, Campos-Santiago Z, Rodríguez-Cintrón W. Overlap syndrome: an indication for sleep studies? *Sleep Breath.* 2009;13:409-13.
6. Kinsman RA, Yaroush RA, Fernández E, Dirks JF, Schocket M, Fukuhara J. Symptoms and experiences in chronic bronchitis and emphysema. *Chest.* 1983;83:755-61.
7. Fletcher EC, Miller J, Divine GW, Fletcher JG, Miller T. Nocturnal oxyhemoglobin desaturation in COPD patients with arterial oxygen tensions above 60 mmHg. *Chest.* 1987;92:604-8.
8. Weitzenblum E, Chaouat A. Sleep and chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Medicine Reviews.* 2004;8:281-94.
9. Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R, Canuet M. Overlap syndrome: obstructive sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:237-41.
10. Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MA, Marín JM, Ferrer A, Corral J, et al. Normativa SEPAR: Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol.* 2011;47:143-56.
11. Jelic S. Diagnostic and therapeutic approach to coexistent chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea. *Int J COPD.* 2008;3:269-75.
12. Marrone O, Salvaggio A, Insalaco G. Respiratory disorders during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD.* 2006;1:363-72.
13. Mermigkis C, Kopanakis A, Foldvary-Schaefer N, Golish J, Polychronopoulos V, Schiza S, et al. Health-related quality of life in patients with obstructive sleep apnoea and chronic obstructive pulmonary disease (overlap syndrome). *Int J Clin Pract.* 2007;61:207-11.

14. Mannarino MR, Di Filippo F, Pirro M. Obstructive sleep apnea syndrome. *Eur J Intern Med.* 2012;23:586-93.
15. Sharma B, Feinsilver S, Owens R, Malhotra A, McSharry D, Karbowitz S. Obstructive airway disease and obstructive sleep apnea: effect of pulmonary function. *Lung.* 2011;189:37-41.
16. Marín JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:325-31.
17. Toraldo D, De Nuccio F, Nicolardi G. Fixed-pressure nCPAP in patients with obstructive sleep apnea (OSA) syndrome and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a 24-month follow-up study. *Sleep Breath.* 2010;14:115-23.
18. Machado MCL, Vollmer WM, Togeiro SM, Bilderback AL, Oliveira MV, Leitão FS, et al. CPAP and survival in moderate-to-severe obstructive sleep apnoea syndrome and hypoxaemic COPD. *Eur Respir J.* 2010;35:132-7.
19. Douglas NJ, Flenley DC. Breathing during sleep in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141:1055-70.
20. Lee R, McNicholas WT. Obstructive sleep apnea in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med.* 2011;17:79-83.

CAPÍTULO III

Interacciones farmacológicas en el tratamiento de la EPOC

S. ALONSO CASTELLANOS, M. UBEIRA IGLESIAS, C. PÉREZ TÁRRAGO,
C.J. DUEÑAS GUTIÉRREZ Y J. MONTES SANTIAGO

Introducción

Los problemas relacionados con los medicamentos (PRM) se definen como “eventos o circunstancias que involucran a la farmacoterapia, que real o potencialmente interfieren con los resultados esperados en salud”. Los PRM se asocian con morbilidad significativa, disminución de calidad de vida, mortalidad y son una causa importante de ingresos hospitalarios y costes sanitarios. Entre los PRM encontramos las interacciones farmacológicas.

Una interacción farmacológica se produce cuando la actividad o el efecto de un fármaco se ve alterada por la presencia o por la acción de otro. La frecuencia con que aparece y la intensidad del efecto van a determinar la importancia clínica de la interacción. El efecto de un medicamento puede alterarse además por alimentos, plantas medicinales, la enfermedad o las características propias del paciente. En este sentido, el paciente con EPOC es un paciente de gran complejidad debido a la gran cantidad de comorbilidades que presenta, lo que incrementa la probabilidad de interacciones farmacológicas potencialmente graves.

Los fármacos cuyo fracaso terapéutico o toxicidad pueda suponer un riesgo vital para el paciente son los que pueden presentar

interacciones graves, más aún si tienen un intervalo terapéutico (margen entre eficacia y toxicidad) estrecho.

Los ensayos clínicos frecuentemente excluyen a pacientes con EPOC, por lo que la mayoría de la información se obtiene de estudios observacionales. A esto hay que sumar que los datos sobre interacciones varían ampliamente en cuanto a su calidad y fiabilidad, y la gran mayoría se obtienen a partir de estudios observacionales o de casos clínicos. Todo esto impide la realización de recomendaciones con alto grado de evidencia, por lo que se ha preferido realizar recomendaciones de utilización. Así se establece:

- X: evitar la asociación. Hay datos que demuestran que la interacción tiene una importante significación clínica. El balance beneficio/riesgo es negativo para esa asociación.
- D: modificar tratamiento. Hay datos que demuestran que la interacción tiene una importante significación clínica. Habrá que considerar las características específicas de cada paciente para conocer el balance beneficio/riesgo del uso concomitante de los fármacos. Será necesario hacer modificaciones del tratamiento como cambios de dosis o cambio de fármacos, así como una monitorización estrecha del paciente.
- C: monitorizar estrechamente al paciente. Los datos demuestran que hay una interacción, pero habitualmente el balance beneficio/riesgo es positivo. Es necesario un estrecho seguimiento del paciente para identificar potenciales efectos negativos. Los ajustes de dosis para 1 o los 2 fármacos serán necesarios en una minoría de pacientes.

En cualquier caso es preciso tener en cuenta que cada individuo puede responder de forma distinta a cada fármaco o combinación de fármacos, por lo que un enfoque inicial conservador es, a menudo, el más seguro.

A continuación se presentan a modo de resumen las posibles interacciones de estos fármacos con la terapéutica del resto de comorbilidades descritas en capítulos anteriores (en algún caso se han comentado interacciones con fármacos no incluidos en anteriores capítulos por su especial interés). Solo se han considerado las interacciones de especial relevancia clínica.

Interacciones de los agonistas beta 2

La primera consideración a tener en cuenta es evitar la asociación de 2 fármacos agonistas beta 2 de acción larga, por un posible riesgo de sobredosificación que se ha visto asociado a episodios cardiovasculares e incluso muertes. Las principales interacciones son las siguientes:

Bloqueadores beta-agonistas beta 2

Los bloqueadores beta (bloqueadores alfa-beta, bloqueadores beta y bloqueadores beta cardiosselectivos) presentan una gran cantidad de interacciones medicamentosas. En general van a antagonizar el efecto de los agonistas beta 2. En el caso de los bloqueadores alfa-beta (carvedilol, labetalol) se debe considerar un cambio de tratamiento y, si no es posible, monitorizar al paciente esperando una reducción del efecto broncodilatador. Los bloqueadores beta no selectivos están totalmente contraindicados tanto en administración sistémica como oftálmica (aunque la cantidad de bloqueador beta que pasa a la circulación sistémica tras la instilación ocular es muy escasa, persiste el riesgo de interacción farmacológica). En casos excepcionales se podría recurrir a los bloqueadores beta cardiosselectivos, evitando altas dosis. El celiprolol (bloqueador beta de tercera generación) puede ser de

especial utilidad por su efecto agonista beta 2, aunque sigue siendo necesario tomar precauciones.

Betahistina-agonistas beta 2

La betahistina (agonista H1) puede provocar broncoconstricción y otros efectos sobre el músculo liso, con la posible disminución del efecto terapéutico de los agonistas beta 2.

Inhibidores de la monoaminoxidasa-agonistas beta 2

Los fármacos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) pueden potenciar los efectos tóxicos cardiovasculares de los agonistas beta 2.

Simpaticomiméticos-agonistas beta 2

La asociación de 2 simpaticomiméticos puede incrementar la aparición de efectos adversos relacionados con el sistema cardiovascular (aumento de la presión arterial, taquicardia, etc.), por lo que será necesaria una monitorización del paciente.

Antidepresivos tricíclicos-agonistas beta 2

Los efectos adversos de los agonistas beta 2 pueden verse potenciados con esta asociación, principalmente los relacionados con el sistema cardiovascular.

El salmeterol se metaboliza fundamentalmente por el citocromo P450 (CYP) 3A4, por lo que los inhibidores de este CYP podrían incrementar sus concentraciones séricas, con un riesgo poten-

cial de toxicidad. Es necesario evitar su asociación con inhibidores potentes y monitorizar al paciente en inhibidores moderados de esta enzima (anexo 1).

El tratamiento con agonistas beta 2 puede producir una hipopotasemia potencialmente grave, principalmente en tratamiento concomitante con derivados de la xantina, corticoides o diuréticos no ahorradores de potasio, lo que hace necesario monitorizar los efectos cardiacos asociados a esta.

Los agonistas beta 2 de acción larga son prolongadores del intervalo QT. Es difícil determinar el riesgo que tienen los fármacos de producir este efecto, puesto que la mayoría de los datos provienen de casos clínicos o estudios observacionales con series pequeñas de pacientes. En cualquier caso, las recomendaciones incluyen evitar la asociación de formoterol e indacaterol con fármacos de alto riesgo de prolongar el intervalo QT, o modificar el tratamiento si la asociación es con un fármaco de riesgo moderado (anexo 1). En el caso del salmeterol se debe evitar la asociación si es posible y, en casos estrictamente necesarios, se podría utilizar bajo una estrecha monitorización del ritmo cardíaco. En la tabla 1 se resumen las principales interacciones.

Interacciones de los inhibidores de la 4-fosfodiesterasa

Roflumilast es el único miembro de una nueva clase de fármacos, los inhibidores de la 4-fosfodiesterasa. Debido a su reciente comercialización, los datos disponibles sobre efectos adversos e interacciones son limitados, por lo que es necesaria una especial monitorización de los pacientes en tratamiento con este medicamento.

En el metabolismo de roflumilast intervienen las isoenzimas CYP3A4 y CYP1A2. Cualquier medicamento que modifique cual-

quiera de estas isoenzimas podrá dar lugar a una interacción farmacológica (anexo I).

En este sentido, la coadministración de inductores potentes del CYP3A4 y roflumilast induce una disminución en la exposición sistémica de este y de su metabolito activo, pudiendo reducir el efecto terapéutico del fármaco. Las recomendaciones incluyen evitar la asociación de roflumilast con inductores potentes de la isoenzima (como rifampicina, carbamazepina, fenitoína y fenobarbital) y extremar las precauciones con inhibidores moderados de este, pudiendo ser necesario, en estos casos, el aumento de dosis en función de la respuesta clínica. Se debe advertir al paciente que comunique la aparición de síntomas indicativos de un mal control de la EPOC. De especial consideración es el hipérico o hierba de San Juan (inductor del CYP3A4) puesto que, al ser un principio activo que aparece tanto en medicamentos sin receta como en productos de fitoterapia, a menudo no se tiene presente en la aparición de potenciales interacciones. Es importante insistir a los pacientes en la notificación de todos los medicamentos que estén utilizando.

En el sentido contrario, la asociación de un inhibidor de esta isoenzima (cimetidina, fluvoxamina o ciprofloxacino) con roflumilast conllevará un aumento de las concentraciones séricas de este último, incrementando las posibilidades de aparición de efectos adversos causados por roflumilast. Se debe monitorizar la aparición o empeoramiento de síntomas depresivos, pérdida de peso, diarrea, náuseas o cefalea.

Inmunosupresores-roflumilast

Roflumilast y su metabolito podrían potenciar el efecto inmunosupresor de estos fármacos. Debido a la falta de experiencia clínica se recomienda extremar las precauciones en el uso concomitante

Tabla 1. Interacciones de los agonistas beta 2

	Acción corta		Acción larga ^a		Acción larga ^b	
	Salbutamol	Terbutalina	Formoterol	Salmeterol	Indacaterol	
Bloqueadores alfa-beta	D	D	D	D	D	D
Bloqueadores beta I selectivos	C	C	C	C	C	C
Bloqueadores beta no selectivos	X	X	X	X	X	X
Betahistina	C	C	C	C	C	C
Derivados de la xantina			C			C
Corticoides sistémicos			C			C
Diuréticos de asa y tiazídicos	C	C	C	C	C	C
Fármacos que prolongan el intervalo QT			X/D	D/C	X/D	X/D
IMAO	C	C	C	C	C	C
Inhibidores del CYP 3A4				X/C		
Simpatomiméticos	C	C	C	C	C	C
Antidepresivos tricíclicos	C	C	C	C	C	C

CYP: citocromo P450; IMAO: inhibidores de la monoaminoxidasa.

^aCada 12 h.

^bCada 24 h.

(esta recomendación no se aplica a corticoides inhalados ni al uso a corto plazo de corticoides sistémicos).

En la tabla 2 se resumen las principales interacciones con significación clínica.

Interacciones de los anticolinérgicos

En la tabla 3 se muestran las interacciones de los anticolinérgicos.

Anticolinérgicos

La administración de bromuro de aclidinio, ipratropio, glicopirronio o tiotropio junto a otros fármacos anticolinérgicos (antiparkinsonianos, antidepresivos tricíclicos, IMAO, neurolépticos, toxina botulínica) puede potenciar los efectos anticolinérgicos (retención urinaria, estreñimiento, boca seca, taquicardia, aumento de riesgo de glaucoma, etc.) y puesto que no se ha evaluado la posible interacción, la recomendación es de no asociación. En caso de no tener alternativa terapéutica se recomienda monitorizar al paciente.

Atenolol

El glicopirrolato puede aumentar la concentración sérica de atenolol haciendo necesaria una reducción de la dosis así como una estrecha monitorización del paciente buscando signos de un bloqueo beta excesivo.

Diuréticos tiazídicos

Los anticolinérgicos pueden aumentar las concentraciones séricas de los diuréticos tiazídicos, por lo que se debe monitorizar un exceso de respuesta al diurético.

Tabla 2. Interacciones de los inhibidores de la 4 fosfodiesterasa

	Roflumilast
Cimetidina	C
Ciprofloxacino	C
Inductores potentes del CYP 3A4	X
Fluvoxamina	C
Hipérico (inductor del CYP 3A4)	D
Inmunosupresores	D

CYP: citocromo P450.

Tabla 3. Interacciones de los anticolinérgicos

	Aclidinio, bromuro	Ipratropio	Glicopirronio	Tiotropio
Anticolinérgicos	X	X	C	X
Atenolol			C	
Diuréticos tiazídicos	C	C	C	C
Haloperidol			D	
Inhibidores de la acetilcolinesterasa (centrales)	C	C	C	C
Levodopa			C	
Metformina			C	
Cloruro de potasio	X	X	X	X
Topiramato	C	C	C	C

Haloperidol

El glicopirrolato puede disminuir la concentración sérica de haloperidol, con una probable disminución de la respuesta a este. Se monitorizará al paciente en caso de uso concomitante.

Inhibidores centrales de acetilcolinesterasa

Los anticolinérgicos se oponen al efecto terapéutico de los inhibidores centrales de la acetilcolinesterasa (donepezilo, rivastigmina, galantamina) utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Se debe monitorizar el efecto terapéutico de ambos grupos durante el uso concomitante.

Levodopa

El glicopirrolato puede disminuir la concentración sérica de levodopa con una probable disminución del efecto terapéutico, pudiendo ser necesario un aumento de dosis de esta.

Metformina

El glicopirrolato puede aumentar la concentración sérica de metformina pudiendo aparecer signos/síntomas de hipoglucemia. Monitorizar estrechamente al paciente y disminuir dosis de metformina en caso necesario.

Potasio

Se ha descrito que las formas orales de potasio pueden provocar ulceración intestinal. Se ha notificado que los fármacos anticolinérgicos pueden potenciar este efecto ulcerogénico del cloruro de potasio, por lo que se recomienda evitar la asociación. En caso necesario, las formas efervescentes podrían ser una alternativa.

Topiramato

Según la ficha técnica de la Food and Drug Administration (FDA), los fármacos anticolinérgicos pueden potenciar los efectos adversos/

tóxicos del topiramato, principalmente el riesgo de hipertermia y oligohidrosis. Este efecto no está descrito en la ficha técnica española.

Indicaciones de los corticoides inhalados

Los corticoides inhalados presentan un efecto sistémico menor que los administrados por vía oral, incluso a dosis altas. La mayoría de las interacciones farmacológicas (tabla 4) han sido descritas tras el uso sistémico de los corticoides, pero no se puede despreciar el riesgo de aparición de alguna interacción tras su utilización por vía inhalatoria.

Agonistas betaadrenérgicos, anfotericina B, diuréticos no ahorradores de potasio o teofilina

El uso concomitante de corticoides puede potenciar el efecto hipopotasemiante de estos fármacos, con la consiguiente apari-

Tabla 4. Interacciones de los corticoides inhalados

	Beclometasona	Budesónida	Fluticasona
Anfotericina B	C	C	C
Antidiabéticos	C	C	C
Cobicistat			X
Deferasirox	C	C	C
Denosumab	C	C	C
Equinácea	D	D	D
Inhibidores CYP 3A4		D	D
Leflunomida	D	D	D
Diuréticos de asa y tiazídicos	C	C	C
Quinolonas	C	C	C
Telaprevir	D	D	D

CYP: citocromo P450.

ción de cardiotoxicidad, por lo que se deben monitorizar periódicamente los valores de potasio en estos pacientes.

Antidiabéticos orales

El efecto hiperglucemiante de los corticoides puede contrarrestar el efecto hipoglucemiante de los antidiabéticos orales, lo que hará necesario, en ocasiones, ajustar el tratamiento antidiabético así como una monitorización más estrecha de los valores de glucosa.

Deferasirox

Los corticoides pueden potenciar los efectos adversos o tóxicos de este fármaco, principalmente el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal.

Denosumab

Puede potenciar los efectos adversos o tóxicos de inmunosupresores, incrementando el riesgo de sufrir infecciones graves.

Equinácea

Planta medicinal utilizada para combatir infecciones del tracto respiratorio superior, especialmente el resfriado común. Se comporta como un inmunoestimulante, por lo que puede disminuir el efecto terapéutico de los inmunosupresores.

El metabolismo de budesonida y fluticasona está mediado principalmente por CYP3A4. Los inhibidores de esta enzima pueden, en consecuencia, aumentar varias veces la exposición sistémica a estos corticoides. En este sentido está descrito en ficha técnica de la FDA que el cobicistat (un nuevo antirretroviral pendiente

de comercializar en España), que se comporta como inhibidor del CYP3A4, no debe utilizarse concomitantemente con fluticasona inhalada. Se debe buscar un corticoide inhalado alternativo, especialmente en uso crónico. El resto de inhibidores de la proteasa, como inhibidores potentes del CYP3A4, deberán ser utilizados con precaución.

Leflunomida

El efecto inmunosupresor de los corticoides puede potenciar los efectos adversos o tóxicos de este fármaco utilizado en artritis reumatoide, principalmente el riesgo de toxicidad hematológica (pancitopenia, agranulocitosis y trombopenia).

Quinolonas

Pueden potenciar los efectos adversos/tóxicos de los corticoides inhalados, principalmente tendinopatías. El riesgo parece ser mayor en pacientes mayores de 60 años y en uso crónico de corticoides.

Telaprevir

Los corticoides pueden disminuir la concentración sérica de telaprevir. A su vez, telaprevir puede inhibir el metabolismo de corticoides y, así, incrementar la concentración sérica de estos. El uso concomitante no está recomendado, por lo que se deben considerar alternativas, siempre que sea posible.

Interacciones de la teofilina

La teofilina es un fármaco cada vez menos utilizado en el tratamiento de la EPOC, por lo que se describen únicamente las interacciones de mayor relevancia clínica (D, X).

Adenosina-teofilina

Esta asociación puede disminuir la vasodilatación inducida por adenosina. Se recomienda suspender las metilxantinas previo a la administración de adenosina, siempre que sea posible, o considerar un incremento en la dosis de adenosina.

Benzodiazepinas-teofilina

La teofilina puede disminuir el efecto ansiolítico de las benzodiazepinas, principalmente alprazolam y diazepam.

Bloqueadores beta-teofilina

Todos los bloqueadores beta (principalmente los no selectivos) pueden antagonizar los efectos broncodilatadores de la teofilina.

Deferasirox-teofilina

Se recomienda evitar esta asociación siempre que sea posible, o considerar reducir la dosis de teofilina y monitorizar estrechamente los posibles signos o síntomas de toxicidad, ya que pueden incrementarse las concentraciones séricas de teofilina.

Fluvoxamina-teofilina

La fluvoxamina puede disminuir el metabolismo de los derivados de teofilina. Los efectos de máxima toxicidad (agitación, dolor de cabeza, taquicardia, etc.) se presentan a los 7 días tras iniciar tratamiento con fluvoxamina. Se recomienda utilizar otro inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, puesto que fluvoxamina parece ser el único implicado en dicha interacción.

Hipérico-teofilina

El hipérico o hierba de San Juan (inductor del CYP3A4) puede incrementar el metabolismo de los sustratos de dicho CYP, con el consecuente fallo terapéutico, por lo que se debería evitar el uso concomitante.

Linezolid-teofilina

El linezolid puede potenciar los efectos hipertensivos de los simpaticomiméticos, por lo que se debería reducir la dosis inicial de teofilina y monitorizar estrechamente los incrementos de presión sanguínea.

Antibióticos-teofilina

Los macrólidos, principalmente eritromicina, pueden disminuir el metabolismo de los derivados de teofilina, por lo que se recomienda considerar el uso de otro macrólido. Por otro lado, las quinolonas, principalmente ciprofloxacino, pueden disminuir el metabolismo de los derivados de teofilina e incrementar el riesgo de aparición de crisis convulsivas. Se debe considerar una reducción de la dosis de teofilina del 25-50% si iniciamos tratamiento con ciprofloxacino, aunque es preferible considerar el uso de otra quinolona.

Pancuronio-teofilina

Los derivados de teofilina pueden potenciar los efectos adversos/tóxicos y disminuir el bloqueo neuromuscular de pancuronio, por lo que es necesario ajuste de dosis.

Debemos tener en cuenta que la teofilina es un simpaticomimético, sustrato del CYP1A2, por lo que cualquier inductor o inhibidor de dicho CYP puede alterar sus concentraciones en sangre (anexo I).

Tabla 5. Interacciones de la teofilina

	Teofilina
Adenosina	D
Benzodiazepinas	D
Bloqueadores beta no selectivos	D
Inductores/inhibidores CYP 1A2 (fuertes)	D
Deferasirox	X
Fluvoxamina	D
Hipérico (inductor CYP 3A4)	D
Linezolid	D
Macrólidos	D
Pancuronio	D
Quinolonas	D

CYP: citocromo P450.

En la tabla 5 se muestran las principales interacciones de la teofilina.

Anexo I. Miscelánea

Inhibidores de la monoaminoxidasa: azul de metileno, linezolid, moclobemida, procarbazona, rasagilina, selegilina, tranilcipromina.

Medicamentos bloqueadores alfa y beta: labetalol, carvedilol.

Fármacos con alto riesgo de prolongar el intervalo QT: amiodarona, astemizol, ciprofloxacino, cisaprida, citalopram, disopiramida, dronedarona, escitalopram, fluoxetina, flupentixol, ivabradina, mifepristona, nilotinib, paliperidona, pimozida, procainamida, quetiapina, quinina, quinidina, sotalol, sulpirida, terfenadina, tetrabenazina, tioridazina, vandetanib, vemurafenib, ziprasidona, zuclopentixol.

Fármacos con riesgo moderado de prolongar el intervalo QT: alfuzosina, amisulprida, apomorfina, azitromicina, cloroquina, clorpromazina, claritromicina, clozapina, crizotinib, domperidona, droperidol, eribulina, eritromicina, fingolimod, flecainida, fluconazol, formoterol, granisetron, haloperidol, indacaterol, lapatinib, levofloxacino, metadona, moxifloxacino, ofloxacino, ondansetrón, pazopanib, pentamidina, propafenona, ranolazina, rilpivirina, saquinavir, sorafenib, sunitinib, telitromicina, trazodona, voriconazol.

Fármacos inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4: atazanavir, boceprevir, cobicistat, darunavir, eritromicina, fosamprenavir, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, nelfinavir, nicardipino, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol.

Fármacos inhibidores moderados del CYP 3A4: abiraterona, amiodarona, aprepitant, bicalutamida, cimetidina, clotrimazol, crizotinib, ciclosporina, diltiazem, dronedarona, efavirenz, eritromicina, fluconazol, fosaprepitant, haloperidol, imatinib, metronidazol, norfloxacino, sertralina, tetraciclina, verapamilo, zumo de pomelo.

Fármacos inductores potentes del CYP 3A4: bosentán, carbamazepina, dexametasona, efavirenz, etravirina, fenitoína, fenobarbital, nevirapina, oxcarbazepina, primidona, rifabutin, rifampicina.

Fármacos inductores potentes del CYP 1A2: carbamazepina, fenobarbital, primidona, rifampicina.

Fármacos inhibidores potentes del CYP 1A2: ciprofloxacino (sistémico), fluvoxamina, ketoconazol (sistémico), metoxaleno (sistémico), mexiletina, norfloxacino, ofloxacino (sistémico).

Bibliografía recomendada

- BOT plus 2.0. Base de Datos de Medicamentos del Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Disponible en: <http://www.portalfarma.com/inicio/botplus20/Paginas/Bot-PLUS-2-0.aspx>
- DRUGDEX® System [Internet database]. Greenwood Village: Thomson Healthcare.
- Fichas técnicas de medicamentos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (internet). Disponible en: <http://www.aemps.es>
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2013). Disponible en: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>
- Lexi-Comp Online, Lexi-Interact™ Online, Hudson, Ohio: Lexi-Comp, Inc. Disponible en: <http://www.uptodate.com/crsql/interact/frameset.jsp>
- Stockley I. Interacciones Farmacológicas: Fuente bibliográfica sobre interacciones, sus mecanismos, importancia clínica y orientación terapéutica. 2.ª ed. Barcelona: Ars Médica; 2006.
- U.S. Food and Drug Administration (FDA). Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/default.htm>