

Diagnóstico y tratamiento de las COMORBILIDADES

EN LA EPOC



Editores:

Jesús Díez Manglano
M. Belén Alonso Ortiz



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA
La visión global de la persona enferma

ISBN: 978-84-09-47403-5
Depósito Legal: M-31052-2022

Edita:
Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).

Diseño y maquetación:
Suscríbete Creaciones Gráficas, S.L.

Reservados todos los derechos. Está prohibido, bajo las sanciones penales y el resarcimiento civil previstos en las leyes, reproducir, registrar o transmitir esta publicación, íntegra o parcialmente, por cualquier sistema de recuperación y por cualquier medio, sea mecánico, electrónico, magnético, electroóptico, por fotocopia o por cualquier otro sistema.







**Diagnóstico y tratamiento
de las comorbilidades
en la EPOC**



Autores

Editores

M. Belén Alonso Ortiz

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

Jesús Díez Manglano

Servicio de Medicina Interna, Hospital Royo Villanova, Zaragoza.

Autores

Elena Alfaro García

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

Joaquín Alfonso-Megido

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

Pere Almagro Mena

Servicio de Medicina Interna, Mutua de Terrassa, Barcelona.

M^a Belén Alonso Ortiz

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

José Carlos Asenjo Monedero

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

Manuel Anselmo Bahamonde García

Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

Francisco Javier Cabrera Aguilar

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

María Luz Calero Bernal

Servicio de Medicina Interna, Hospital San Juan de Dios del Aljarafe, Bormujos, Sevilla

Jesús Castiella Herrero

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

Jesús Cívico Ortega

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

Alicia Conde Martel

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

Begoña Cortés Rodríguez

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Anxela Crestelo Vieitez

Servicio de Medicina Interna, Hospital Royo Villanova, Zaragoza.

Elena de la Sen

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

José Antonio Díaz Peromingo

Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario, Santiago de Compostela, A Coruña.

Jesús Díez Manglano

Servicio de Medicina Interna, Hospital Royo Villanova, Zaragoza.

Carolina Ding Lin

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

Sara Fuente-Cosío

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

Nuria Galofré Álvaro

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

Martín Gericó Aseguinolaza

Servicio de Medicina Interna, Hospital Royo Villanova, Zaragoza.

Rosalía Gil Bernal

Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

Aída Gil Díaz

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

Luis Giménez Miranda

Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

Sabina Gimeno Minguenza

Servicio de Medicina Interna, Hospital Royo Villanova, Zaragoza.

María Gómez Antúnez

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Roberto Hurtado García

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

Magdalena León Mazorra

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

Cristina López Calderón

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

Francisco López García

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

Aquiles Lozano Rodríguez-Mancheño

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

María del Carmen López Ríos

Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

Komal Malik.

Servicio de Medicina Interna, Mutua de Terrassa, Barcelona.

Alfredo Martín Armas

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

Salvador Martín Cortés

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

Isabel Martín Garrido

Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

María Teresa Martínez Rísquez

Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

Francisco Javier Medrano Ortega

Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

María Mirabet Guijarro

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

Lorena Montero Rivas

Servicio de Medicina Interna, Hospital Infanta margarita, Cabra, Córdoba.

Javier Muiño Miguez

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

María Alicia Navarro Hermoso

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

Xoel Pena Pérez

Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.

Antía Pérez Piñeiro

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

José Portillo Sánchez

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

Margarida Ramón-Rotger

Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

Fernando Roque Rojas

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Infanta Cristina, Parla, Madrid.

Meritxell Salvadó

Servicio de Medicina Interna. Hospital de Mollet, Barcelona.

Pablo Sampietro Buil

Servicio de Medicina Interna, Hospital Royo Villanova, Zaragoza.

Fernando Javier Sánchez Lora

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

Carlos Santiago Díaz

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Silvia Suárez Díaz

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

Juan Valdés-Bécares

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

José Manuel Varela Aguilar

Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.



Prólogo

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC o epoc) es una enfermedad prevalente, prevenible y tratable que afecta tanto a hombres como mujeres de todo el mundo. En nuestro país, según los resultados del estudio EPISCAN II, la prevalencia de la EPOC entre la población de 40 a 80 años es del 11,8%, siendo el infradiagnóstico medio superior al 80%. Sólo en el año 2019, fallecieron en España 13.808 personas a causa de esta enfermedad y a nivel mundial alrededor de 3 millones de muertes. A pesar de estas desalentadoras cifras, en las últimas dos décadas hemos asistido a un cambio de paradigma de esta enfermedad, pasando de ser una enfermedad exclusivamente pulmonar de curso progresivo, irreversible y con escasas opciones terapéuticas a convertirse en un icono de enfermedad sistémica, compleja y heterogénea. La EPOC, tiene, además, un importante impacto en términos de costes económicos y de deterioro de la calidad de vida, tanto de la persona que la padece como de sus familiares. Actualmente, esta enfermedad constituye un problema de salud pública y la propia OMS la ha incluido dentro del Plan de Acción Mundial para la Prevención y Control de las Enfermedades No Trasmisibles, estableciendo entre sus principales objetivos, mejorar el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.

Por su parte, las comorbilidades en la EPOC son aquellas enfermedades concurrentes que ocurren con una mayor prevalencia que en la población general, que conllevan un peor pronóstico y se asocian con una mayor mortalidad en las que su correcto tratamiento mejora el manejo y pronóstico del paciente. Se han descrito hasta un total de 73 comorbilidades asociadas a la EPOC. Según los estudios ECCO y ESMI, ambos realizados por el Grupo de Trabajo EPOC, las comorbilidades más frecuentes en este grupo de pacientes fueron: hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular y cardiopatía isquémica; y otras, aunque menos frecuentes - como la enfermedad por reflujo gastroesofágico, la hepatopatía crónica, la neoplasia pulmonar, o la depresión - no son menos importantes y, por supuesto, no deben ser ignoradas. Conviene reseñar que el abordaje y tratamiento correcto de las comorbilidades asociadas a la EPOC es clave para mejorar la calidad de vida del paciente, disminuir el número de exacerbaciones, la morbimortalidad y evitar los re-ingresos hospitalarios. Por ello, resulta fundamental hacer una búsqueda activa de las comorbilidades tanto en fase aguda como en fase estable de la enfermedad.

Por todo lo expuesto previamente, nace esta segunda edición del Protocolo de Comorbilidades en la EPOC del Grupo de Trabajo EPOC de la Sociedad Española de Medicina Interna. Entendemos que esta guía tiene un enorme interés para todos los clínicos que atienden a pacientes con esta patología. Concebida y diseñada desde su primera edición por médicos internistas, ofrece en cada uno de sus capítulos herramientas y recomendaciones prácticas para guiarse mejor en el manejo del paciente EPOC con comorbilidades. Con un lenguaje sencillo y un enfoque práctico, se revisan las evidencias disponibles sobre la EPOC y sus comorbilidades más frecuentes.

En cada capítulo se realiza un análisis de la prevalencia, los mecanismos etiopatogénicos, las manifestaciones clínicas y se proponen pautas de actuación que faciliten tanto el manejo terapéutico en las salas de urgencias, plantas de hospitalización como en el seguimiento ambulatorio tras el alta hospitalaria. Muchos de los capítulos se acompañan además de esquemas sencillos para guiar al clínico en el correcto manejo de cada comorbilidad.

Además, y como colofón incluimos un capítulo especial sobre el tratamiento de la EPOC en fase estable con el fin de proporcionar al lector una visión global sobre la evidencia actual disponible de los diferentes grupos terapéuticos, así como las diferentes pautas de tratamiento recomendadas en las guías de práctica clínica.

Esperamos que este protocolo resulte a todas luces útil y práctico para todos los clínicos que atienden pacientes con EPOC. El objetivo principal, conseguir una mejor asistencia médica de este grupo de pacientes y quien sabe si a lo mejor esta segunda edición contribuye a poner en marcha otras iniciativas e incluso algún proyecto de investigación que ayuden a mejorar el conocimiento y el manejo de las distintas comorbilidades asociadas a esta prevalente e invalidante enfermedad.

M. Belén Alonso Ortiz

Coordinadora del GT EPOC de SEMI

Jesús Díez Manglano

Presidente saliente de SEMI



Índice

Comorbilidades en la EPOC	14
La EPOC como enfermedad sistémica. Comorbilidades más frecuentes y su importancia pronóstica	14
Hipertensión arterial	26
Diabetes mellitus	35
Obesidad	44
Dislipemia	50
Cardiopatía isquémica	58
Insuficiencia cardíaca	67
Fibrilación auricular	84
Enfermedad arterial periférica	93
Enfermedad renal crónica	102
Anemia	111
Ansiedad	119
Depresión	127
Deterioro cognitivo	135
Trastornos del sueño	145
Cáncer de pulmón	162
Osteoporosis	175
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	186
Enfermedad tromboembólica venosa	193
Dolor	204
Tratamiento farmacológico de la EPOC estable	212



La EPOC como enfermedad sistémica. Comorbilidades más frecuentes y su importancia pronóstica

María Gómez Antúnez^a, Antonio Muiño Míguez^a, Francisco Javier Cabrera Aguilar^a, M. Belén Alonso Ortiz^b

^a Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

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

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se define por la presencia de síntomas respiratorios persistentes como disnea, tos y/o expectoración y una limitación crónica al flujo aéreo, debido a anomalías de la vía aérea y/o alveolares. A menudo, estas alteraciones están causadas por una exposición significativa a partículas nocivas y gases volátiles, siendo en nuestro entorno el humo del tabaco el principal agente causal. Sin embargo, la EPOC no se limita a provocar un daño pulmonar, sino que tiene también una afectación sistémica y, asimismo, en los pacientes con EPOC existe una mayor prevalencia de otras enfermedades crónicas. Se estima que aproximadamente más del 80% de las personas con EPOC presentan al menos una comorbilidad¹⁻⁵.

La afectación sistémica en pacientes con EPOC y los vínculos entre esta enfermedad y sus comorbilidades se explican por factores de riesgo comunes como el tabaquismo y el sedentarismo, una susceptibilidad genética y la presencia de un síndrome sistémico crónico de bajo grado de inflamación. Como consecuencia del intenso proceso inflamatorio que sucede en la vía aérea, en el parénquima pulmonar y en la circulación pulmonar de los pacientes con EPOC se produce un vertido de mediadores a la circulación sistémica, provocando una inflamación sistémica persistente. En estos pacientes se detectan niveles más elevados de biomarcadores como la interleucina 1 β (IL-1 β), la interleucina 6 (IL-6), el factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α) y la proteína C reactiva (PCR). Se ha documentado la relación entre los biomarcadores de inflamación sistémica y las comorbilidades en la EPOC. Los niveles elevados en sangre de leucocitos, PCR y fibrinógeno se asocian con un riesgo de dos a cuatro veces mayor de cardiopatía isquémica, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, diabetes tipo II y cáncer de pulmón en los pacientes con

EPOC. En una cohorte de pacientes con múltiples enfermedades cardiovasculares, se detectaron niveles elevados de leucocitos, fibrinógeno, IL-6 e IL-8, teniendo peor supervivencia a los 3 años con respecto a pacientes sin EPOC⁶⁻⁷.

En ocasiones, se puede diferenciar la sintomatología de las comorbilidades de las manifestaciones sistémicas de la EPOC, aunque este límite no es nítido. Las manifestaciones extrapulmonares serían las alteraciones relacionadas directamente con la enfermedad pulmonar, como la caquexia o la miopatía. Las comorbilidades en la EPOC son aquellas enfermedades concurrentes que ocurren con mayor prevalencia que en la población general, que conllevan peor pronóstico y mayor mortalidad en los pacientes con EPOC que en los que no la presentan y que su correcto tratamiento mejora el manejo y pronóstico del paciente.

El hecho de que la EPOC y las comorbilidades compartan factores de riesgo comunes, tengan sintomatología superponible, el infradiagnóstico de la EPOC y de las comorbilidades así como la falta de un protocolo estandarizado para su detección en la EPOC impiden conocer la verdadera prevalencia de las comorbilidades en esta enfermedad⁸⁻¹⁰.

Las comorbilidades en los pacientes con EPOC son más frecuentes sobre todo en aquellos con una enfermedad más avanzada, y en los hospitalizados por una exacerbación aguda. Asimismo, conllevan un deterioro significativo de la calidad de vida de estos pacientes, un mayor riesgo de exacerbaciones y de hospitalización, con un aumento de la morbimortalidad^{6,11-14}.

La presencia de comorbilidades en los pacientes con EPOC implica un desafío en la evaluación y el tratamiento integral que debemos buscar y abordar activamente desde el inicio de la enfermedad.

Comorbilidades más frecuentes

Los pacientes con EPOC presentan una mayor prevalencia de otras enfermedades crónicas que la población general. Dal Negro y colaboradores encontraron una comorbilidad de relevancia clínica en el 78,6% de los pacientes con EPOC, en el 68,8% había al menos dos comorbilidades y en el 47,9% tres o más⁴⁻⁵.



Comorbilidades en la EPOC

Vanfleteren et al, observaron en 213 pacientes con EPOC que un 97,7% tenían una o más comorbilidades mientras que el 53,5% de los pacientes presentaban cuatro o más comorbilidades. Identificaron 5 clusters de comorbilidades, sin diferencias en el grado de obstrucción al flujo aéreo. Un primer grupo estaría formado por pacientes más jóvenes con menos comorbilidades. En el segundo grupo denominado “cardiovascular”, hay mayor prevalencia de hipertensión arterial (HTA) y arteriosclerosis. El tercer grupo o “caquéctico” se caracteriza por el bajo peso, la pérdida de masa muscular, la osteoporosis y el deterioro de la función renal. El cuarto grupo es el “metabólico”, con predominancia de la obesidad, dislipemia hiperglucemia e HTA. El último cluster es el “psicológico”, con ansiedad y depresión y mayor prevalencia de infarto de miocardio¹⁵.

El estudio ECCO realizado en pacientes con EPOC que ingresaban en los servicios de medicina interna españoles por una agudización desveló la gran comorbilidad que presentan estos pacientes. Las comorbilidades más frecuentes fueron la HTA, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, las neoplasias y osteoporosis, con una media de 3,6 enfermedades crónicas. Además, puso de relieve otras comorbilidades no claramente asociadas hasta entonces con la EPOC como la ansiedad o anemia. La frecuencia de estas comorbilidades aumentó en el estudio ESMI realizado posteriormente¹¹⁻¹³ (Tabla 1).

La mayoría de los trabajos coinciden en que las comorbilidades más prevalentes incluyen: HTA, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, cardiopatía isquémica, enfermedad renal crónica, enfermedad arterial periférica, diabetes mellitus, osteoporosis, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), ansiedad, depresión, anemia y afecciones respiratorias como asma, bronquiectasias y cáncer de pulmón^{6,10-12,16}.

La incidencia de las comorbilidades aumenta con la gravedad de la EPOC. En un estudio se observó la presencia de diabetes en el 4% de los pacientes del grupo GOLD A, el 16% de los del GOLD B y el 29% de los del GOLD D; hipertensión arterial el 38% de los pacientes GOLD A, el 5% de los GOLD B y el 65% de los GOLD D; e hiperlipidemia el 13% de los pacientes GOLD A, el 30% de los de GOLD B y el 37% de los de GOLD D¹⁷. También sabemos que las comorbilidades son más frecuentes en los pacientes de más edad y en los pacientes hospitalizados por una exacerbación^{11,12,16}.

Para un manejo adecuado del paciente EPOC debemos identificar las comorbilidades que le acompañan. A día de hoy, existe un infradiagnóstico de las comorbilidades asociadas a la EPOC, en el que influyen diferentes factores, como la superposición de síntomas con los de la EPOC, las dificultades para el diagnóstico en el paciente con EPOC grave o la falta de protocolos estandarizados para su detección.

Proponemos una lista con las patologías más frecuentes asociadas a la EPOC, así como la aproximación inicial para el diagnóstico de las mismas (Tabla 2). La sospecha diagnóstica debe estar fundamentada en la anamnesis y exploración física, y sólo en esos casos pasar a realizar pruebas complementarias.

Sin duda, el abordaje integral del paciente EPOC redundará en un beneficio para nuestros pacientes, con una mejor calidad de vida y una disminución de la morbimortalidad.

Importancia pronóstica de las comorbilidades

Las comorbilidades empeoran el pronóstico de los pacientes con EPOC y viceversa, la EPOC empeora el pronóstico de las otras patologías¹¹.

Las comorbilidades en los pacientes con EPOC empeoran la calidad de vida, aumentan las hospitalizaciones, la estancia media y los reingresos, y se asocian con una disminución de la supervivencia a corto, medio y largo plazo. Muchas veces, el pronóstico del paciente EPOC depende más de estas comorbilidades que de la propia limitación al flujo aéreo¹⁶.

Varias comorbilidades se asocian con un aumento de las exacerbaciones. Entre ellas, cabe destacar: enfermedades cardiovasculares, asma, cáncer, patología neuropsiquiátrica y la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Las comorbilidades pueden precipitar una exacerbación, presentar los mismos síntomas que una agudización, dificultar el manejo la exacerbación y aumentar la gravedad de la misma^{11,12,16}.

Las comorbilidades se relacionan con el riesgo de hospitalización y la duración de la estancia hospitalaria. Almagro et al demostraron que una alta comorbili-



Comorbilidades en la EPOC

dad, definida por una puntuación ≥ 2 en el índice de Charlson, se asoció con la duración de la estancia hospitalaria y los reingresos¹¹⁻¹².

La insuficiencia respiratoria es la causa más frecuente de mortalidad en el paciente con EPOC grave, mientras que en los estadios más tempranos de la EPOC las causas más frecuentes son las enfermedades cardiovasculares y el cáncer de pulmón. En el estudio TORCH sólo el 40% de las muertes estaban relacionadas con la EPOC. En el estudio ECLIPSE se asociaron con un aumento significativo de la mortalidad la insuficiencia cardíaca, la cardiopatía isquémica y diabetes¹⁸.

En este estudio los pacientes con tres comorbilidades tenían un odds ratio de mortalidad de 2, que subía a 4-5 para los que tenían cuatro comorbilidades frente a ninguna. Estos datos también se ven en un estudio en vida real del impacto de las comorbilidades en la mortalidad en EPOC en atención primaria. Los autores encontraron que la insuficiencia cardíaca (HR: 1,88, IC 95%), el ictus (HR: 1,52, IC 95%) y el infarto de miocardio (HR: 1,40, IC 95%) fueron las patologías que se asociaron con mayor riesgo de muerte^{18,19}.

El comorbidoma es una representación gráfica en forma de sistema solar de la relación entre la prevalencia de comorbilidades y la fuerza de su asociación con el riesgo de muerte en pacientes con EPOC. Las comorbilidades con prevalencia mayor del 10% y con un aumento significativo del riesgo de muerte fueron: la insuficiencia cardíaca, las arritmias, la cardiopatía isquémica, la enfermedad vascular periférica, la enfermedad renal crónica, la enfermedad cerebrovascular y la depresión y ansiedad²⁰.

Se han utilizado diferentes índices multicomponentes pronósticos en la EPOC. En el estudio COCOMICS, se comparan varios, siendo los índices BODE y ADO los que mejor se correlacionan con la mortalidad²¹. Sin embargo, ninguno de ellos incluye las comorbilidades y, como se ha descrito previamente hasta dos tercios de los pacientes con EPOC mueren por comorbilidades.

Actualmente, disponemos de varios índices pronósticos en la EPOC que sí incluyen la comorbilidad. El índice de comorbilidad de Charlson es posiblemente el más utilizado en la práctica clínica. Incluye diferentes enfermedades crónicas clasificadas según su gravedad. Los pacientes EPOC que tenían una puntuación

de 3 o más puntos tenían más del doble de probabilidades de fallecer que las personas con una menor carga de comorbilidades. Su principal limitación es que al no ser un índice desarrollado específicamente para la EPOC no recoge algunas de las comorbilidades más comunes, como la hipertensión arterial, la fibrilación auricular o la ansiedad y depresión^{6,14}.

Divo et al, diseñaron el índice COTE que incluía las comorbilidades que aumentan el riesgo de mortalidad en pacientes con EPOC. Es un índice específico para la EPOC. La mortalidad por todas las causas aumentó con las puntuaciones más altas. Una puntuación ≥ 4 puntos se asociaron con un aumento de 2,2 veces en el riesgo de muerte^{6,22}.

Almagro et al, desarrollaron el índice CODEx, para evaluar el pronóstico a medio y largo plazo de pacientes con EPOC tras la hospitalización por una agudización. Incluye: la Comorbilidad, la Obstrucción de la vía aérea, la Disnea y la EXacerbación en los últimos 12 meses (Tabla 3). Este índice se asoció con la mortalidad a los 3 meses (HR: 1,5; IC 95% 1,2-1,8; $p < 0,0001$), al año (HR: 1,3; IC 95% 1,2-1,5; $p < 0,0001$), y con los reingresos hospitalarios en los mismos períodos, y su combinación. Mostró una mejor capacidad predictiva de mortalidad a los 3 y 12 meses después del alta hospitalaria que los índices BODEx y DOSE. Recientemente, el mismo grupo han publicado un consenso para el manejo de los pacientes EPOC según el índice CODEx, con recomendaciones dirigidas a las diferentes comorbilidades^{23,24}.

El índice COMCOLD mide el impacto combinado de la depresión, ansiedad, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular y enfermedad cardíaca sintomática en el estado de salud percibido por el paciente^{6,14}.

El índice DECAF es una herramienta desarrollada para predecir la mortalidad hospitalaria en pacientes hospitalizados por exacerbaciones agudas de la EPOC. Incluye: Disnea según la escala modificada MRC, Eosinopenia, Consolidación neumónica, Acidemia y Fibrilación auricular. La puntuación tiene una discriminación excelente para la mortalidad hospitalaria (AUC de 0,86). Es el primer índice pronóstico que incorpora biomarcadores y variables clínicas^{6,14}.

La comorbilidad en el paciente EPOC nos plantea muchos retos: su diagnóstico, la sintomatología común con otras comorbilidades, la influencia en la progre-



Comorbilidades en la EPOC

sión y las complicaciones de la enfermedad pulmonar, así como el abordaje terapéutico integral. El tratamiento de las comorbilidades puede influir en el pronóstico de la EPOC y, viceversa. Resulta fundamental tener en cuenta la polifarmacia y la complejidad del régimen de tratamiento, con un mayor potencial de interacciones farmacológicas, efectos secundarios, errores de prescripción y falta de adherencia por parte de estos pacientes. En el Reino Unido, el 52% de pacientes con EPOC tenían más de cinco medicamentos y más de diez fármacos el 15,3%. Los pacientes con EPOC que tomaban más de tres medicamentos tenían más probabilidades de sufrir efectos secundarios, como caídas, estreñimiento, retención de orina, depresión, hemorragia o lesión renal. En el estudio ECCO el 78,5% de los pacientes presentaron polifarmacia y el 11,7% polifarmacia excesiva. La polifarmacia se relacionó con la comorbilidad y la severidad de la EPOC²⁵.

El manejo del paciente EPOC no debe centrarse sólo en la enfermedad pulmonar. Para la correcta atención de nuestros pacientes, debemos hacer una búsqueda activa y tratamiento óptimo de las comorbilidades, con un abordaje integral e individualizado, que sin duda les ofrecerá el cuidado real que necesitan.

Bibliografía

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report. GOLD Executive Summary. Disponible en: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> [último acceso, 4 de diciembre de 2022].
2. López-Campos JL, Almagro P, Gómez TM, et al; en nombre del equipo de trabajo de GesEPOC 2021. Actualización de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC): comorbilidades, automanejo y cuidados paliativos. Arch Bronconeumol. 2022;58:334-44.
3. Gómez Antúnez M, Cabrera Aguilar FJ, Muiño Míguez A, et al. La EPOC como enfermedad sistémica: comorbilidades más frecuentes. En: Díez Manglano J, López García F. Protocolos. Manejo diagnóstico y terapéutico de las comorbilidades en la EPOC. Sociedad Española de Medicina Interna. Elsevier. Barcelona, 2014. p.1-5.
4. Dal Negro RW, Bonadiman L, Turco P. Prevalence of different comorbidities in COPD patients by gender and GOLD stage. Multidiscip Respir Med. 2015;10:24.
5. Putcha N, Drummond MB, Wise RA, et al. Comorbidities and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, influence on outcomes, and management. Semin Respir Crit Care Med. 2015;36:575-91.
6. Negewo NA, Gibson PG, McDonald VM. COPD and its comorbidities: impact, measurement and mechanisms Respirology. 2015;20:1160-71.
7. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? Lancet. 2007;370:797-9.
8. Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014; 9:871-88.
9. Almagro P, Boixeda R, Díez-Manglano J, et al. Insights into chronic obstructive pulmonary disease as critical risk factor for cardiovascular disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020;15:755-764.
10. Recio Iglesias J, Díez-Manglano J, López García F, et al. Management of the COPD patient with comorbidities: an experts recommendation document. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020;15:1015-37.
11. Almagro P, López García F, Cabrera FJ, 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.
12. Almagro P, Cabrera FJ, Díez J, et al; Working Group on, COPD, Spanish Society of Internal Medicine. Comorbidities and short-term prognosis in



Comorbilidades en la EPOC

- patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: the EPOC en Servicios de medicina interna (ESMI) study. *Chest*. 2012;142:1126-33.
13. Almagro P, López F, Cabrera FJ, et al. y 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.
 14. Corlateanu A, Covantev S, Mathioudakis AG, et al. Prevalence and burden of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Investig*. 2016;54:387-96.
 15. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:728-35.
 16. Argano C, Scichilone N, Natoli G, et al. REPOSI Investigators. Pattern of comorbidities and 1-year mortality in elderly patients with COPD hospitalized in internal medicine wards: data from the RePoSI Registry. *Intern Emerg Med*. 2021;16:389-400.
 17. Jones PW, Nadeau G, Small M, et al. Characteristics of a COPD population categorised using the GOLD framework by health status and exacerbations. *Respir Med*. 2014;108:129-35.
 18. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, et al. Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate end-points (ECLIPSE). *Eur Respir J*. 2008;31:869-73.
 19. Ellingsen J, Johansson G, Larsson K, et al. Impact of comorbidities and commonly used drugs on mortality in COPD - real-world data from a primary care setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:235-45.
 20. Almagro P, Cabrera FJ, Diez-Manglano J, et al; Working Group on COPD, Spanish Society of Internal Medicine. Comorbidity and short-term prognosis in hospitalised COPD patients: the ESMI study. *Eur Respir J*. 2015;46:850-3.
 21. Marin JM, Alfageme I, Almagro P, et al. Multicomponent indices to predict survival in COPD: the COCOMICS study. *Eur Respir J*. 2013;42:323-32.
 22. Divo M, Cote C, de Torres JP, 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.



23. Almagro P, Soriano JB, Cabrera FJ, 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*. 2014;145:972-80.
24. Boixeda R, Díez-Manglano J, Gómez-Antúnez M, et al. Consenso para el manejo de pacientes con EPOC según el índice CODEX. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2019;219:494-504.
25. Díez-Manglano J, Barquero-Romero J, Almagro Mena P, et al, and the ECCO Study researchers. Polypharmacy in patients hospitalised for acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J*. 2014;44:791-4.



Tabla 1. Comorbilidades más frecuentes en los pacientes con EPOC

	ECCO (%)	ESMI (%)
Hipertensión arterial	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

Tabla 2. Abordaje inicial de las comorbilidades en el paciente EPOC

	Patologías	Pruebas complementarias
Cardiovascular	Hipertensión arterial	Toma de presión arterial
	Fibrilación auricular	Electrocardiograma
	Insuficiencia cardíaca	Pro-BNP. Ecocardiograma transtorácico
	Cardiopatía isquémica	Troponinas. Prueba de esfuerzo
	Enfermedad arterial periférica	Cuestionario de claudicación Edimburgo Índice tobillo-brazo
Pulmonar	Cáncer de pulmón	TC de Tórax
	SAHS	Poligrafía
	Hipertensión pulmonar	Ecocardiograma transtorácico
Psiquiátrica	Ansiedad	Cuestionario/escala de ansiedad
	Depresión	Cuestionario/escala de depresión

	Patologías	Pruebas complementarias
Metabólico	Diabetes Mellitus	Glucemia capilar. HbA1c
	Dislipemia	Determinación de lípidos
	Déficit de vitamina D	Niveles plasmáticos vitamina D
	Obesidad	Índice de masa corporal
	Sarcopenia	Evaluación nutricional multidimensional Bioimpedancia
Renal	Enfermedad renal crónica	Creatinina plasma, filtrado glomerular
Neurológica	Deterioro cognitivo	MMSE. SPMSQ
Digestiva	Reflujo gastroesofágico	pHmetría Manometría esofágica
	Enfermedad péptica ulcerosa	Endoscopia digestiva alta
Hematológica	Anemia	Hemograma
Aparato locomotor	Osteoporosis	Radiografía lateral de tórax Calculadora FRAX Densitometría ósea

MMSE: Mini Mental State Examination; SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño; SPMSQ: Short Portable Mental Status Questionnaire de Pfeiffer, TC: tomografía axial computarizada

Tabla 3. Índice CODEx

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

PBD: postbroncodilatación

mMRC: Escala de disnea modificada Medical Research Council

^a Índice de Charlson añadiendo 1 punto por cada década a partir de los 50 años

^b Exacerbaciones graves en el último año (ingreso hospitalario o visita al servicio de Urgencias por exacerbación de EPOC)



Hipertensión arterial

Jesús Castiella Herrero.

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

Prevalencia de la hipertensión arterial en la EPOC

La hipertensión arterial (HTA) es una de las enfermedades más prevalentes en el mundo occidental afectando al 30-45% de la población adulta. Se considera un poderoso factor de riesgo para las enfermedades vasculares, con importantes consecuencias socio-sanitarias, y es la responsable de una de cada dos muertes cardiovasculares en nuestro país¹. En este contexto, se comprende que, además, sea la comorbilidad más frecuente entre los pacientes con EPOC de ambos géneros atendidos en los Servicios de Medicina Interna². Según datos internacionales recogidos por la Sociedad Europea de Hipertensión, la prevalencia de la EPOC entre los pacientes hipertensos sería similar a la de la población general, que en España se estima en un 11,8%, y la coincidencia de ambas enfermedades pueda afectar al 2,5% de la población adulta^{3,4}.

Relación entre la HTA y la EPOC. Factores de riesgo

A diferencia de lo que sucede en el síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS), no están suficientemente explicados en la literatura los mecanismos patogénicos que relacionan la EPOC con la HTA. No obstante, la hipoxia con el consiguiente incremento de radicales libres de oxígeno, el daño endotelial y la estimulación de los ejes simpático y renina-angiotensina-aldosterona (RAA), además de los factores inmunológicos e inflamatorios que rodean a la EPOC, pueden contribuir a incrementar la prevalencia de la HTA en este grupo de pacientes⁵. Todo lo descrito previamente contribuye a un control más difícil de la HTA y a favorecer el desarrollo y la progresión de la enfermedad vascular aterosclerótica.

La estrecha relación que existe entre la HTA y la morbimortalidad cardiovascular y renal en la población hipertensa general, se mantiene de igual forma en los pacientes con EPOC e HTA. Resulta muy probable que la HTA influya, de

forma negativa, en la presencia de insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica o enfermedad renal crónica entre los pacientes con EPOC.

Mientras no exista una guía de actuación conjunta, debemos apoyarnos en las guías que están actualmente disponibles para cada enfermedad⁶⁻⁸. En todos los pacientes con EPOC e HTA debemos hacer un estudio integral que nos permita conocer los factores de riesgo asociados (antecedentes familiares, tabaquismo, dislipemias, alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, obesidad), la presencia del daño orgánico asintomático (electrocardiograma, ecocardiograma, filtrado glomerular estimado y microalbuminuria, grosor íntima media, índice tobillo-brazo, y velocidad de la onda de pulso, cuando esté disponible). Asimismo, debemos realizar el estudio de la enfermedad vascular y renal establecida (enfermedad cerebro-vascular, cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardíaca y retinopatía), con vistas a estratificar su riesgo vascular usando las escalas de riesgo SCORE-2 y SCORE-OP y tomar las decisiones terapéuticas más oportunas^{6,8}. Tampoco debemos olvidar la búsqueda sistémica de otras entidades que, como el SAHS, pueden tener un significativo impacto pronóstico y terapéutico en este grupo de pacientes.

Tratamiento específico de la HTA en los pacientes con EPOC

El manejo y control adecuado de la HTA en el paciente con EPOC requiere un conocimiento de todas las opciones terapéuticas disponibles, así como de las diferentes comorbilidades que acompañan la EPOC y de las interacciones farmacológicas, considerando que, en la actualidad, los datos que disponemos de los efectos pulmonares de los diferentes antihipertensivos es limitado⁵.

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 evento de origen vascular o renal. Para ello, es necesario normalizar las cifras de presión arterial (PA), hasta niveles menores de 140/90 mm de Hg, además de corregir los restantes factores de riesgo que pudieran estar asociados. La búsqueda de objetivos de PA más agresivos, estará siempre modulado por la edad del paciente, su tolerancia al tratamiento antihipertensivo, su estado de salud mental o psíquica, además de la presencia de otros factores de riesgo, en especial, la diabetes mellitus tipo 2, y de otras enfermedades



Comorbilidades en la EPOC

vasculares clínicamente evidentes. La PA tratada debe alcanzar el objetivo de 130/80 mmHg o menos en la mayoría de los pacientes (evidencia IA). Otros objetivos (120-129 mm Hg de PAS para la mayoría de pacientes menores de 65 años, 130-139 mm Hg para aquellos mayores de 65 años y <80 mmHg de PAD para la mayoría) han sido revisados en la GPC de HTA del año 2018 de la Sociedad Europea de Hipertensión Arterial (ESH) y Sociedad Europea de Cardiología (SEC)⁶ y en la GPC 2021 de la SEC para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular⁸.

Para conseguir estos objetivos hemos de basarnos en la corrección de los hábitos de vida que no fueran saludables, y el uso de fármacos antihipertensivos (Tabla 1, Figura 1)^{3,6,8}.

Entre las modificaciones del estilo de vida (nivel de evidencia I A/B), en el paciente EPOC tendremos en especial consideración: abandono completo e indefinido del tabaco, la restricción de la sal a 5-6 gr/día, el ejercicio físico ajustado a su estado funcional respiratorio, 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, así como reducir el consumo de alcohol a 25-30 gr/día.

En líneas generales, el uso de los fármacos antihipertensivos se recomienda de forma precoz en los pacientes hipertensos grado 2 y 3 con cualquier grado de riesgo (nivel de recomendación IA), en hipertensos en grado 1 con un riesgo vascular alto o muy alto (nivel de recomendación IB), y en ancianos con PAS igual o superior a 160 mmHg (nivel de recomendación IA)⁶.

Las GPC referidas previamente recomiendan el uso de los diuréticos, beta-bloqueantes, calcio-antagonistas e inhibidores del eje RAA, para iniciar y/o mantener el tratamiento antihipertensivo, bien en monoterapia o terapia combinada^{6,8}. Ni en los meta-análisis ni en los ensayos clínicos aleatorizados hay datos específicamente dirigidos a conocer si el tratamiento anti-hipertensivo en general es capaz de reducir la morbimortalidad vascular entre los pacientes con EPOC. Ahora bien, si que disponemos de evidencias de que los inhibidores del eje RAA⁹, pueden tener un efecto favorable sobre el riesgo vascular en la población EPOC (especialmente si se asocia a ICC o cardiopatía isquémica), e incluso reducir las hospitalizaciones por exacerbación de la EPOC, al reducir la

hipertensión pulmonar, mejorar su tolerancia al esfuerzo, bloquear el efecto de la hipoxemia sobre el eje RAA y simpático, e incluso mejorar la hipokaliemia que pudiera producirse con el uso de los Beta-2 agonistas y diuréticos⁹. Si bien parece que la tos inducida por los inhibidores de la enzima convertidora 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 decidirnos por éstos o por los antagonistas del receptor de la angiotensina-II (ARA-II), cuyo perfil de seguridad y adherencia es el mejor de todos los antihipertensivos⁵.

Los beta-bloqueantes (BB) pueden afectar negativamente a la función pulmonar basal, que ya está disminuida en los pacientes con EPOC, reducir la eficacia de la administración urgente de agonistas beta, reducir el beneficio del tratamiento con agonistas beta de acción prolongada y dificultar la discriminación entre asma y EPOC. Aparte de esto, el uso de BB cardioselectivos y aquellos con propiedades agonistas beta 2 y vasodilatadoras, no están contraindicados en los pacientes con EPOC, mientras que debemos evitar el uso de los no cardio-selectivos por su mayor riesgo de provocar reagudizaciones¹⁰. De igual forma otros trabajos demuestran beneficios en cuanto a menor mortalidad total y vascular, además de menor riesgo de hospitalizaciones por exacerbación de la EPOC¹¹. Su uso estaría plenamente justificado sobre todo si coexiste con insuficiencia cardiaca con disfunción sistólica, cardiopatía isquémica o fibrilación auricular¹². Tampoco es recomendable suspenderlos de forma brusca y completa cuando el paciente EPOC es hospitalizado, ni iniciar su tratamiento en situaciones de inestabilidad clínica.

Los diuréticos tiazídicos pueden disminuir la concentración plasmática de potasio (junto al efecto de los glucocorticoides y los agonistas adrenérgicos beta 2 en la reducción de los niveles de potasio en sangre), empeorar la retención de dióxido de carbono (incluida la hipoxia relacionada con alcalosis metabólica en pacientes hipoventilados), aumentar el hematocrito y disminuir la secreción de mucosidad bronquial. Por lo tanto, no se recomienda su uso en monoterapia, pero pueden ser una buena alternativa cuando se usan en combinación con los IECA o ARA-II para alcanzar los objetivos de control⁶. Sin embargo, las tiazidas pueden reducir los ingresos por insuficiencia cardíaca. La indapamida tiene la ventaja de sus menores efectos metabólicos. Por su parte, la espironolactona puede utilizarse en formas de HTA refractaria o resistente.



Comorbilidades en la EPOC

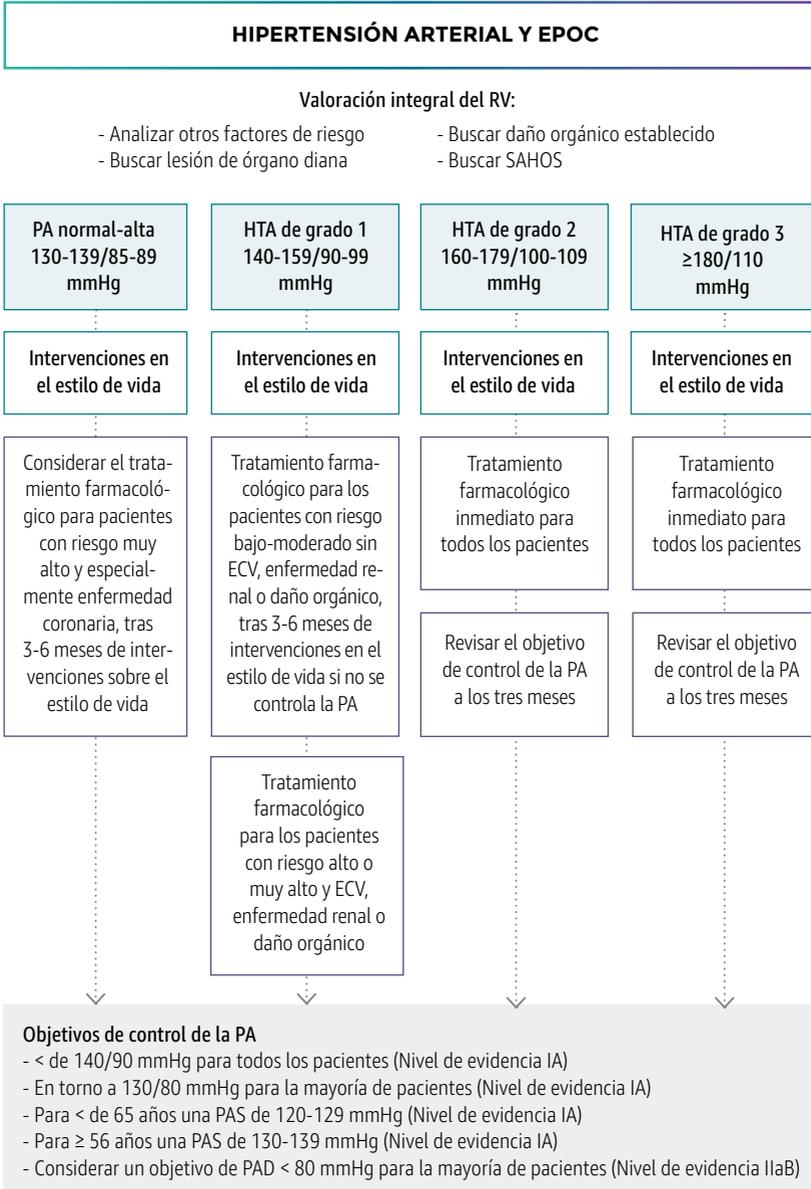
Los antagonistas del calcio inducen una relajación de la musculatura bronquial y retrasan la caída de la FEV₁, pudiendo mejorar el efecto broncodilatador de los beta-2 agonistas. La experiencia clínica demuestra que sus efectos negativos sobre la vía aérea en los pacientes con EPOC son mínimos. No obstante, a su inicio, parece aconsejable monitorizar durante 1-3 meses la saturación de oxígeno por si empeoran la relación ventilación-perfusión y la hipoxemia basal.

Influencia de los tratamientos de la EPOC en la presión arterial

Si bien potencialmente cualquier broncodilatador puede elevar la frecuencia cardíaca y la presión arterial, en base al análisis de los estudios publicados sobre los efectos cardiovasculares de los broncodilatadores de acción prolongada - antagonistas de receptores muscarínicos de larga duración (LAMA) y agonistas β 2-adrenérgicos de larga duración (LABA) - o los antiinflamatorios (roflumilast, corticoides inhalados), no se dispone de evidencia suficiente para concluir si pueden o no alterar el control de la presión arterial en el paciente EPOC. Según los resultados de los diferentes estudios, parece probable que la respuesta sea negativa¹³⁻¹⁵. Lo que sí parece seguro es que ninguno de estos fármacos puede considerarse como causa de HTA en un EPOC previamente normotenso. La seguridad cardiovascular de los LABA y los LAMA, en monoterapia o en terapia combinada, está bien establecida^{14,15}.



Figura 1. Algoritmo de control y manejo terapéutico de la HTA en el paciente EPOC





RECOMENDACIONES

- Realizar una valoración integral del riesgo vascular y clasificarlo conforme a las tablas de riesgo disponibles.
- Insistir en modificaciones en el estilo de vida: abandono del tabaco, control del peso corporal y aumento del ejercicio físico aeróbico regular.
- Iniciar de forma precoz del tratamiento farmacológico para todos los pacientes con EPOC hipertensos con cifras $>140/90$ mmHg.
- Considerar el tratamiento farmacológico en pacientes EPOC hipertensos de alto o muy alto riesgo vascular con PA $>130/85$ mmHg, si las medidas higiénico-dietéticas no han sido suficientes.
- Se recomienda iniciar el tratamiento antihipertensivo con un IECA o ARA-II.
- Cuando haya que usar un segundo fármaco se recomienda el uso en dosis fijas de un antagonista del calcio dihidropiridínico.
- En los pacientes con EPOC hipertensos con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o fibrilación auricular se recomienda el uso de los betabloqueantes cardioselectivos.
- Los betabloqueantes cardioselectivos no deben suspenderse completamente y tampoco hacerlo por sistema en las exacerbaciones agudas de la EPOC.

Bibliografía

1. Graciani A, Zuloaga MC, Banegas JR, et al. Mortalidad cardiovascular atribuible a la presión arterial elevada en población española de 50 años o más. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:125-9.
2. Almagro P, López F, Cabrera FJ, et al. Comorbidities in patients hospitalized due to chronic obstructive pulmonary disease. A comparative analysis of the ECCO and ESMI studies. *Rev Clín Esp*. 2012;212:281-6.
3. Farsang C, Kiss I, Tykarski A, et al. Treatment of hypertension in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management*, 2012;13: nº 51. Disponible en: https://www.eshonline.org/esh-content/uploads/2014/12/51_Newsletter-Treatment-of-Hypertension-in-Patients-With-Chronic-Obstructive-Pulmonary-Disease-COPD.pdf [último acceso, 4 de diciembre de 2022].
4. Soriano JB, Alfageme I, Miravittles M, et al. Prevalence and determinants of COPD in Spain: EPISCAN II; *Arch Bronconeumol*. 2021;57:61-9.
5. Finks SW, Rumback MJ and Self TH. Treating hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*, 2020;382:353-63.
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol*, 2019;72:e1-e78.
7. Miravittles M, Calle M, Molina J, et al. Actualización 2021 de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Arch Bronconeumol*. 2022;58:69-81..
8. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227-337.
9. Mancini GJB, Etmann M, Zhang B, et al. 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.
10. Baou K, Katsi V, Makris T et al. Beta Blockers and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Sum of Evidence. *Curr Hypertens Rev*. 2020; 17: 196-201.
11. Rutten FH, Nicolaas PA, Zuithoff MS, et al. B-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2010;170:880-7.



Comorbilidades en la EPOC

12. Recio Iglesias J, Díez Manglano J, López García F, et al. Management of COPD Patient with Comorbidities. An Experts Recommendation Document. *Int J Chron Obst Pulmon Dis.* 2020;15:1015-37.
13. Worth H, Chung KF, Felser JM, et al. Cardio and cerebrovascular safety of indacaterol, salmeterol, tiotropium and placebo in COPD. *Respir Med.* 2011;105:571-79.
14. Rogliani P, Matera MG, Ora J, et al. The impact of dual bronchodilation on cardiovascular serious adverse events and mortality in COPD: a quantitative synthesis. *Inter J COPD.* 2017;12:3469-85.
15. Andre S, Conde B, Fragoso E, et al, on behalf of the GI DOPC-Grupo de interesse na Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica. COPD and Cardiovascular Disease. *Pulmonology.* 2019;25:168-76.

Diabetes mellitus

José Manuel Varela Aguilera, María Luz Calero Bernal^b, María Teresa Martínez-Rísquez^a, Rosalía Gil-Bernal^b, Isabel Martín-Garrido^a.

^a *Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.*

^b *Servicio de Medicina Interna. Hospital San Juan de Dios del Aljarafe, Bormujos (Sevilla).*

Prevalencia

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la diabetes mellitus (DM) son dos enfermedades crónicas muy frecuentes. Ambas entidades están infra-diagnosticadas en nuestro país (un 74,7% en el caso de la EPOC, según datos del estudio EPISCAN II¹, y un 43% en el caso de la DM, según el estudio DI@BETES²) a pesar de que el diagnóstico es sencillo con la realización de una espirometría forzada o la determinación de glucemia en ayunas respectivamente.

La prevalencia de la DM tipo 2 varía según diversos estudios, con un rango muy amplio dependiendo del ámbito estudiado (atención primaria o especializada, pacientes ambulatorios u hospitalizados). Globalmente, los pacientes con EPOC tienden a tener una mayor probabilidad de desarrollar DM tipo 2. En España, según dos trabajos multicéntricos que analizaron las comorbilidades en pacientes con EPOC hospitalizados en los servicios de medicina interna por una exacerbación, se identificó una prevalencia de DM2 del 29,4% en el estudio ECCO y del 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 con diagnóstico de EPOC mayores de 40 años atendidos en esa área de salud⁴.

Factores asociados

Se ha observado que la prevalencia aumenta al mismo tiempo que se deteriora la función pulmonar, como ya demostró 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 DM tipo 2 (odds ratio [OR]: 1,5; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,1-1,9)⁵ (Tabla 1).



Tabla 1. Prevalencia de diabetes en pacientes con EPOC según el grado de obstrucción del flujo aéreo

	Grado de obstrucción al flujo aéreo según GOLD			
	GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4
Prevalencia de DM	13,9%	25,1%	33,7%	34%

Otro estudio determinó que la DM es más frecuente entre pacientes con EPOC no enfisematosa que en los que padecen enfisema (14,5% frente a 8,7%; $p < 0,0001$)⁶.

En cuanto a las diferencias de género, la DM tipo 2 es 1,8 veces más común entre las mujeres con EPOC que sin EPOC, tras ajustar el análisis por edad, índice de masa corporal, historia familiar, hábito tabáquico, dieta y ejercicio (RR: 1,8; IC 95%: 1,1-2,8), sin encontrarse asociación en mujeres asmáticas⁷.

Otro estudio que comparó las comorbilidades en función del sexo observó mayor prevalencia de DM2 sin complicaciones en las mujeres con EPOC⁸.

Repercusión clínica

La presencia de DM en pacientes con EPOC influye notablemente en el pronóstico. En primer lugar, se ha asociado con una menor calidad de vida. Esta asociación se podría justificar en gran medida como consecuencia de una disminución de la función pulmonar con la consiguiente disminución de la tolerancia al ejercicio⁹. La DM en pacientes con EPOC reduce el tiempo hasta la primera hospitalización por exacerbación, prolonga la estancia hospitalaria y aumenta la mortalidad por agudizaciones¹⁰, tanto por el mayor número de agudizaciones de origen infeccioso como por los peores resultados de la ventilación mecánica no invasiva durante estos eventos¹¹. Además, en los 24 meses posteriores a la hospitalización de los pacientes con EPOC y DM2 por agudizaciones, el riesgo de mortalidad es el doble que el de los sujetos que no tienen DM¹². Otro estudio demostró que la DM en la EPOC se asocia con cambios restrictivos en la función respiratoria que pueden conducir a un aumento de la disnea y una mayor predisposición a las exacerbaciones¹³. Se ha observado también que los pacientes con EPOC que realizan un programa de

rehabilitación respiratoria tienen peores resultados en caso de padecer un síndrome metabólico comparado con los que no lo tienen¹⁴. Como dato final hay que resaltar la influencia pronóstica de la DM sobre la supervivencia en los pacientes con EPOC. Según datos del estudio ECLIPSE la supervivencia fue superior en los individuos con EPOC que no tenían DM comparado con los diabéticos (HR: 1,7; IC 95 %: 1,2-2,4)¹⁵.

En base a toda esta evidencia, es recomendable hacer un despistaje de DM en todos los pacientes con EPOC y mantener un grado óptimo de control glucémico.

Mecanismos etiopatogénicos

La evidencia experimental ha demostrado que la inflamación de las vías respiratorias mitiga las acciones metabólicas de la insulina tanto en el hígado (suprime la producción de glucosa) y los tejidos periféricos (captación de glucosa), como en los músculos y el tejido adiposo, lo que provoca un deterioro del metabolismo de la glucosa.

Además, patogénicamente parece existir una relación causal entre el consumo del tabaco y la DM. En una revisión sistemática sobre tabaquismo y riesgo de DM tipo 2, se observó un incremento del riesgo de DM en los fumadores comparado con los no fumadores, así como un mayor riesgo cuanto mayor es el consumo de tabaco¹⁶. Se postula que el tabaco favorece la resistencia a la insulina a través del aumento de la respuesta inflamatoria mediada por citoquinas proinflamatorias como PCR, ICAM-1, IL-6 y TNF-alfa, y junto a un descenso de los niveles de adiponectina y colesterol HDL. 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 corticoides.

Tratamiento farmacológico

Actualmente, no hay recomendaciones específicas disponibles para el tratamiento de la DM en pacientes con EPOC. Por tanto, el abordaje terapéutico se realizará conforme a las guías de práctica clínica (GPC) actuales.



Comorbilidades en la EPOC

- **Corticoides:** Según la evidencia disponible, el uso de corticoides sistémicos para las exacerbaciones agudas de la EPOC se asocia con un mayor riesgo de hiperglucemia (OR: 5,48; IC 95%: 1,58-18,96)¹⁷, un efecto que no ocurre con los corticosteroides inhalados (ICS)¹⁸. El empleo de altas dosis de corticoides en pacientes con EPOC y DM puede conllevar un aumento de las hospitalizaciones relacionadas con la DM¹⁹.
- **Roflumilast:** este fármaco es un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) indicado para el tratamiento de los pacientes con EPOC tipo bronquitis crónica y exacerbaciones frecuentes. Favorece la pérdida de peso, por lo que puede ser de utilidad en pacientes con EPOC que además tengan DM y obesidad. Se postula que todas estas acciones del roflumilast estarían relacionadas con un incremento de los niveles de péptido similar al glucagón (GLP-1)²⁰.
- **Metformina:** estudios observacionales han mostrado que en pacientes con EPOC y DM mejora la disnea y el estado de salud²¹. En el análisis pareado de un estudio de cohortes se comprobó que metformina reducía el riesgo de EPOC con una HR de 0,64 (IC 95%: 0,605-0,682)²².
- **Glitazonas:** estudios experimentales in vivo e in vitro han objetivado una nueva vía antiinflamatoria en el músculo liso de las vías respiratorias a través de la activación de los receptores activados por el proliferador de peroxisoma gamma (PPAR γ). Un estudio observacional retrospectivo también observó que el uso de pioglitazona se asociaba a un menor riesgo de desarrollar EPOC (HR 0,778, IC 95% (0,667-0,908)²³.

En conclusión, hay múltiples evidencias que correlacionan una vinculación entre EPOC y DM a nivel patogénico²⁰.

Manejo terapéutico de la hiperglucemia en la EPOC

No se dispone de GPC específicas para el tratamiento de la DM en pacientes con EPOC. El tratamiento de la DM durante las fases estables de la enfermedad pulmonar, sin tratamiento con corticoides, puede realizarse siguiendo las

recomendaciones convencionales de las guías clínicas para el tratamiento de la DM²⁴. Además, hay publicadas recomendaciones sobre el abordaje de la hiperglucemia inducida por corticoides que se pueden aplicar a los pacientes con EPOC que se encuentren en situación de estabilidad clínica²⁵.

El patrón de la hiperglucemia inducida por los corticoides 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 tipo de 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 (Figura 1; perfil A)²⁵. Este patrón queda amortiguado cuando los corticoides de acción intermedia se administran en 2 o más dosis, se usan fármacos de acción prolongada o se administran vía intraarticular. En estas situaciones los picos de hiperglucemias serán habituales a lo largo de todo el día, aunque con un predominio posprandial (Figura 1; perfil B)²⁵. 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 a lo largo del día y orientar el tratamiento adecuado para su corrección. El efecto hiperglucemiante de los corticoides puede detectarse con dosis medias diarias de prednisona a partir de las 48 horas de iniciado el tratamiento.

Está indicado realizar un cribado de hiperglucemia por corticoides en los casos recogidos en la tabla 2, y seguir las recomendaciones terapéuticas establecidas en el algoritmo que se muestra en la figura 2²⁵. Tras una monitorización glucémica durante los 2-3 primeros días de tratamiento con corticoides, si las glucemias preprandiales son <140 mg/dl con corticoides de acción intermedia y/o larga, puede emplearse tratamiento con antidiabéticos orales. Con glucemias ≥ 200 mg/dl es aconsejable tratamiento con insulina en pautas bolo-basal, basal-plus o 2 dosis de premezcla (Figura 2)²⁵. Por su parte, la insulina de acción intermedia lispro-protamina (SILP/NPL) es de elección para contrarrestar el efecto hiperglucemiante de los corticoides de acción intermedia en dosis única matutina, por su adecuación a la curva hiperglucémica corticoidea y menor variabilidad de biodisponibilidad que la insulina NPH (Figura 3).



Tabla 2. Pautas a seguir en los pacientes con EPOC cuando se usan corticoides sistémicos (CS)

Situaciones clínicas en las que se recomienda el cribado de hiperglucemia inducida por el uso de CS

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

Monitorización de glucemia capilar al inicio del tratamiento con CS durante 3 días.

- CS de acción intermedia en dosis matutina: glucemia capilar post-almuerzo y/o pre-cena, 3 días
- CS de acción prolongada, o más de 2 dosis de CS de acción intermedia: glucemia pre-desayuno y pre-cena, 3 días

Figura 1. Abordaje de la diabetes esteroidea: objetivos, criterios diagnósticos y perfiles de hiperglucemia²⁵

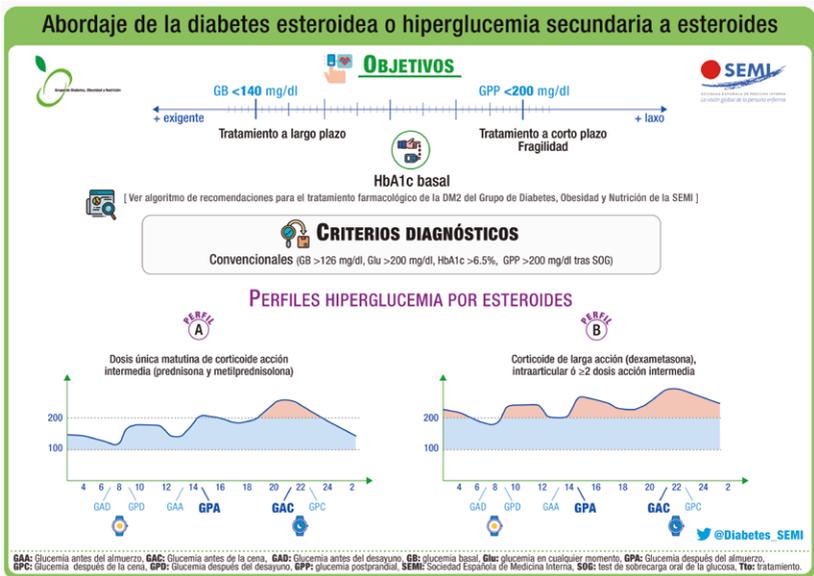




Figura 2. Abordaje de la diabetes esteroidea: algoritmo de manejo²⁵

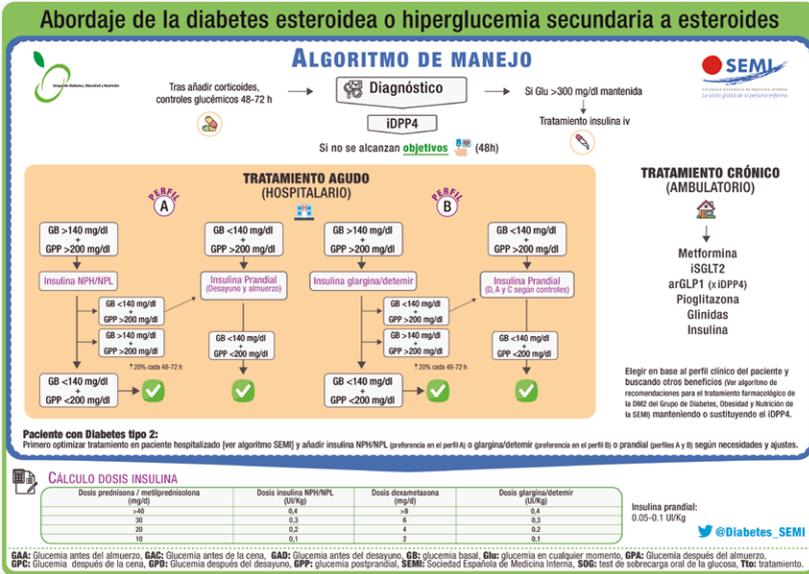
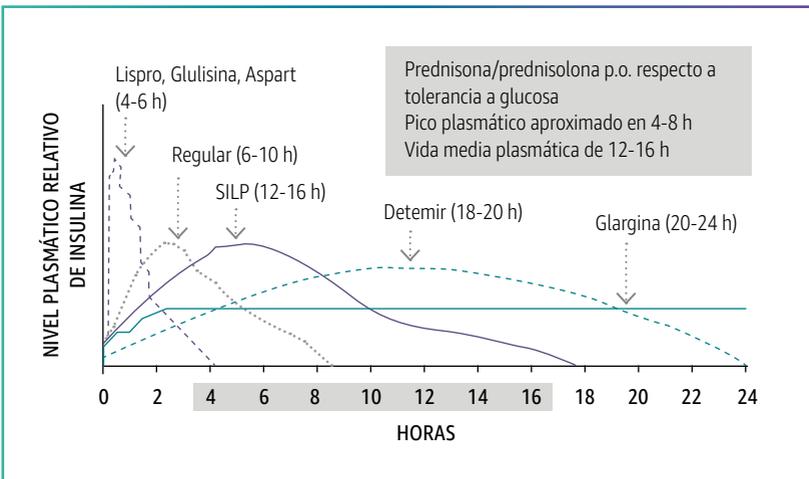


Figura 3. Perfiles farmacocinéticos de la insulina humana y los análogos. SILP: Suspensión de insulina lispro-protamina (NPL)





Bibliografía

1. Soriano JB, Alfageme I, Miravittles M, et al. Prevalence and determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2021;57:61-9.
2. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88-93.
3. Almagro P, López F, Cabrera FJ, 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.
4. García-Olmos L, Alberquilla A, Ayala V, et al. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study. *BMC Fam Pract*. 2013;14:11.
5. Echave-Sustaeta JM, Comeche Casanova L, Cosio BG, et al. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease. Related to disease severity?. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:1307-14.
6. Hersh CP, Make BJ, Lynch DA, et al. Non-emphysematous chronic obstructive pulmonary disease is associated with diabetes mellitus. *BMC Pulm Med*. 2014;14:164.
7. Rana JS, Mittleman MA, Sheikh J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*. 2004;27:2478-84.
8. Almagro P, López García F, Cabrera FJ, 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.
9. Kinney GL, Black-Shinn JL, Wan ES, et al. Pulmonary function reduction in diabetes with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Diabetes Care*. 2014;37:389-95.
10. Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, 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. Chakrabarti B, Angus RM, Agarwal S, et al. Hyperglycaemia as a predictor of outcome during non-invasive ventilation in decompensated COPD. *Thorax*. 2009;64:857-62.



12. Wakabayashi K, Gonzalez MA, Delhaye C, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on acute-phase outcome of myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2010;106:305-9.
13. van den Borst B, Gosker HR, Zeegers MP, et al. Pulmonary function in diabetes: a metaanalysis. *Chest*. 2010;138:393-406.
14. Crisafulli E, Costi S, Luppi F, et al. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. *Thorax*. 2008;63:487-92.
15. Miller J, Edwards LD, Agustí A, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med*. 2013;107:1376-84.
16. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, et al. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298:2654-64.
17. Wood-Baker RR, Gibson PG, Hannay M, et al. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;1:CD001288.
18. O'Byrne PM, Rennard S, Gerstein H, et al. Risk of new onset diabetes mellitus in patients with asthma or COPD taking inhaled corticosteroids. *Respir Med*. 2012;106:1487-93.
19. Caughey GE, Preiss AK, Vitry AI, et al. Comorbid diabetes and COPD: impact of corticosteroid use on diabetes complications. *Diabetes Care*. 2013;36:3009-14.
20. Wedzicha JA, Calverley PM, et al. Roflumilast: a review of its use in the treatment of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:81-90.
21. Sexton P, Metcalf P, Kolbe J. Respiratory effects of insulin sensitisation with metformin: a prospective observational study. *COPD*. 2014;11:133-42.
22. Tseng CH. Metformin and risk of chronic obstructive pulmonary disease in diabetes patients. *Diabetes Metab*. 2019;45:184-90.
23. Tseng CH. Pioglitazone and risk of chronic obstructive pulmonary disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:285-95.
24. Actualización 2022 para el tratamiento de la DM2 del Grupo de Diabetes, Obesidad y Nutrición de la Sociedad Española de Medicina Interna. Disponible en: [https://www.fesemi.org/algorithm o-diabetes-semi-2022](https://www.fesemi.org/algorithm-o-diabetes-semi-2022) [último acceso, 4 de diciembre de 2022].
25. Abordaje de la diabetes esteroidea o hiperglucemia secundaria a esteroides. Disponible en: <https://www.fesemi.org/algorithmo-sobre-el-abordaje-de-la-diabetes-esteroidea-o-hiperglucemia-secundaria-esteroides> [último acceso, 4 de diciembre de 2022].



Obesidad

José Manuel Varela Aguilar, Isabel Martín-Garrido, Carmen López-Ríos, Luis Giménez-Miranda, María Teresa Martínez-Rísquez.

Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

Prevalencia

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la obesidad son dos grandes problemas de salud pública a nivel mundial; con frecuencia, suelen coexistir y existe una compleja interacción entre ellos. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prevalencia de obesidad [índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m²] se ha duplicado desde el año 1980, alcanzando los 650 millones de personas obesas en 2016¹. La prevalencia de la obesidad entre pacientes con EPOC se ha analizado en múltiples estudios con resultados variables dependiendo del país y de las características de la población estudiada. Sin embargo, hay pocos estudios en los que se haya realizado una comparación directa entre pacientes con y sin EPOC con respecto a las tasas de prevalencia de obesidad²⁻⁴.

En el estudio de la Encuesta Nacional de Salud de Canadá se analizaron los datos autocomunicados de 95.707 personas para comparar la prevalencia de obesidad entre pacientes con (n= 3470) y sin EPOC³. La obesidad fue significativamente más frecuente en los individuos con diagnóstico de EPOC (24,6% vs. 17,1%, respectivamente, $p < 0,0001$).

En España, en el estudio EPISCAN realizado en población general la prevalencia de obesidad o sobrepeso fue mayor en los 382 pacientes con EPOC que en los 3.412 sujetos sin limitación al flujo aéreo (29,4%, [IC: 95% 24,8-33,9%] vs. 24,3, [IC: 95% 22,9-25,8]; y 44,7%, [IC: 95% 39,7-49,6 %] vs 43,0%, [IC: 95% 41,3-44,6], respectivamente, $p = 0,020$)⁴.

En pacientes ingresados por agudización de EPOC correspondientes a 26 servicios de Medicina Interna de nuestro país la prevalencia fue del 22.1%⁵. Hay estudios realizados en Estados Unidos donde la prevalencia fue aún más elevada: 35% en la cohorte COPDGene⁶ y 54% en un estudio llevado a cabo en el norte de California⁷.

Factores asociados

Algunos factores asociados podrían explicar la variabilidad de los resultados en los diferentes estudios publicados. En primer lugar, parece existir una relación entre el grado de limitación del flujo aéreo y la prevalencia de la obesidad. Así, se ha observado que la obesidad es más frecuente en los pacientes con menor deterioro de la función pulmonar⁸. La obesidad fue significativamente menos frecuente en el estadio GOLD IV (10,1%) en comparación con GOLD I (20,5%), II (27,8%) y III (18,9%)⁹ (Tabla 1). Por tanto, idealmente los estudios sobre obesidad y EPOC deberían incluir grandes cohortes de pacientes con todos los niveles de obstrucción del flujo de aire (GOLD I–IV). En segundo lugar, el género puede desempeñar un papel importante siendo la obesidad más prevalente en mujeres^{2,3,10}. Finalmente, la obesidad también se ha puesto en relación con la inactividad física evidenciada en los pacientes con esta enfermedad pulmonar¹¹.

Tabla 1. Prevalencia de obesidad en pacientes con EPOC según el grado de obstrucción al flujo aéreo

Grado de obstrucción al flujo aéreo según GOLD				
	GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4
Obesidad	20,5%	27,8%	18,9%	10,1%

Las comorbilidades cardiovasculares y metabólicas, especialmente hipertensión, diabetes mellitus, fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca congestiva fueron significativamente más prevalentes en pacientes con EPOC y obesidad en comparación con los no obesos⁹.

Repercusión clínica

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 además de causar alteraciones en el intercambio gaseoso y el rendimiento cardíaco.



Comorbilidades en la EPOC

Estos factores condicionan que la obesidad afecte a las manifestaciones clínicas, calidad de vida y tolerancia al ejercicio de los pacientes con EPOC, y puede contribuir al desarrollo de un fenotipo caracterizado por un aumento de la inflamación sistémica y una mayor frecuencia de comorbilidad cardiovascular^{4,9}.

A los pacientes con EPOC y obesidad se les atribuye más disnea⁴, peor calidad de vida⁴ y puntuación en las escalas multidimensionales⁴, mayor uso de medicamentos inhalados⁸ y mayor consumo de recursos sanitarios³.

La disnea es uno de los principales síntomas de esta enfermedad pulmonar. Sin embargo, hay que matizar que no hay consenso sobre cómo la obesidad influye en la disnea de estos pacientes. Se supone que los individuos obesos con EPOC podrían beneficiarse de una mecánica respiratoria más favorable al tener menos hiperinsuflación pulmonar y, por tanto, experimentar relativamente menos sensación de disnea. En contraposición a lo expuesto previamente, están surgiendo evidencias que indican peores resultados, incluyendo entre otros hallazgos mayor disnea en los pacientes obesos con esta patología respiratoria¹².

En algunos estudios, la obesidad se asoció con mejor supervivencia hospitalaria y menor riesgo de reingreso precoz después de una hospitalización por exacerbación de la EPOC¹³. Sin embargo, en otros estudios hay indicios de que los pacientes obesos experimentan exacerbaciones más graves, con mayor necesidad de ventilación mecánica invasiva y no invasiva y una mayor estancia hospitalaria¹⁴. El papel exacto de la obesidad en el riesgo de las agudizaciones respiratorias sigue siendo discutible¹².

Combinar la obesidad con la EPOC conduce a una paradoja interesante. Mientras que, por un lado, la obesidad parece estar asociada con una mayor morbilidad¹⁵, los pacientes con EPOC obesos y con sobrepeso tienden a tener tasas de mortalidad más bajas en comparación con sus contrapartes de peso normal¹⁶. Algunas explicaciones fisiológicas y metabólicas pueden contribuir a este fenómeno, pero el mecanismo exacto sigue sin estar claro¹⁷. Según diferentes autores, existe una compleja interacción entre estas condiciones con importantes lagunas de conocimiento y cuestiones no reveladas¹⁸, lo que limita a día de hoy nuestra comprensión global. Actualmente, estos vacíos impiden establecer recomendaciones concluyentes en las guías de práctica clínica¹⁹.

En conclusión, los volúmenes pulmonares estáticos de los pacientes obesos con EPOC están alterados. El aumento del IMC da como resultado una hiperinsuflación relativamente menor. Dado que la hiperinsuflación es un marcador de mortalidad y síntomas, aumentar el IMC parece dar varias ventajas en los pacientes con EPOC. En parte, este efecto sobre la hiperinsuflación puede explicar la mejor supervivencia de los sujetos obesos con EPOC (“paradoja de la obesidad”). Apoyando esta hipótesis un estudio reciente mostró que la obesidad se asoció con una mortalidad reducida al año y seis meses después de una exacerbación de la EPOC²⁰.

Mecanismos

El riesgo de desarrollar obesidad es mayor en los pacientes con EPOC como resultado de un menor nivel de actividad física en su vida cotidiana en comparación con los sanos emparejados por edad²¹. Asimismo, la osteoporosis y la insuficiencia cardíaca que con frecuencia se asocian a la EPOC son enfermedades que limitan la capacidad de esfuerzo y conducen a un sedentarismo progresivo con la consiguiente reducción de la actividad física, lo que podrían favorecer el aumento de peso y la aparición de síndrome metabólico. Al igual que ocurre en la EPOC, en la obesidad se observa un estado inflamatorio. Diversos estudios han mostrado un aumento de la proteína C reactiva, de la interleucina-6 y del factor de necrosis tumoral alfa^{22,23}. Junto a una mayor resistencia insulínica, en los pacientes con EPOC y obesidad se ha observado una alteración de las hormonas del tejido adiposo, con mayores valores de la leptina y menores de la adiponectina²².

Tratamiento

El aumento de la disnea y el empeoramiento de la calidad de vida en los pacientes obesos con EPOC junto con su mejor función pulmonar y disminución de la mortalidad, obligan a plantearse hasta qué punto el uso de medicamentos en este grupo de pacientes puede distorsionar la relación beneficio-riesgo. Se ha observado que los pacientes con EPOC obesos mejoran igual que los no obesos en los programas de rehabilitación²⁴. Por ello, se han recomendado estrategias dirigidas al control de peso y la rehabilitación pulmonar, con un aumento de la actividad física en lugar de una escalada en las terapias broncodilatadoras inhaladas²⁵.



Bibliografía

1. World Health Organization. Fact sheet obesity and overweight. 2016. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> [último acceso, 4 de diciembre de 2022].
2. Montes de Oca M, Tálamo C, Pérez-Padilla R, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and body mass index in five Latin America cities: the PLATINO study. *Respir Med*. 2008;102:642-50.
3. Vozoris NT, O'Donnell DE. 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-e24.
4. García-Río F, Soriano JB, Miravittles M, et al. Impact of obesity on the clinical profile of a population-based sample with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2014;9:e105220.
5. Díez-Manglano J, Barquero-Romero J, Almagro P, 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*. 2014;9:419-25.
6. Lambert AA, Putchá N, Drummond MB, et al. Obesity is associated with increased morbidity in moderate to severe COPD. *Chest*. 2017;151:68-77.
7. Eisner MD, Blanc PD, Sidney S, et al. Body composition and functional limitation in COPD. *Respir Res*. 2007;8:7.
8. Cecere LM, Littman AJ, Slatore CG, et al. Obesity and COPD: associated symptoms, health related quality of life, and medication use. *COPD*. 2011;8:275-84.
9. Zewari S, Hadi L, van den Elshout F, et al. Obesity in COPD: comorbidities with practical consequences?. *COPD*. 2018;15:464-71.
10. Choi HS, Rhee CK, Park YB, et al. Metabolic syndrome in early chronic obstructive pulmonary disease: gender differences and impact on exacerbation and medical costs. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:2873-83.
11. Monteiro F, Camillo CA, Vitorasso R, et al. Obesity and physical activity in the daily life of patients with COPD. *Lung*. 2012;190:403-10.
12. Zewari S, Vos P, van den Elshout F, et al. Obesity in COPD: Revealed and unrevealed issues. *COPD*. 2017;14:663-73.
13. Zapatero A, Barba R, Ruiz J, et al. Malnutrition and obesity: influence in mortality and readmissions in chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Hum Nutr Diet*. 2013;26 Suppl 1:16-22.

14. Goto T, Hirayama A, Faridi MK, et al. Obesity and severity of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15:184-91.
15. Lambert AA, Putcha N, Drummond MB, et al. Obesity is associated with increased morbidity in moderate to severe COPD. *Chest*. 2017;151:68-77.
16. Cao C, Wang R, Wang J, et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a metaanalysis. *PLoS One*. 2012;7:92-9:e43892.
17. Blum A, Simsoló C, Sirchan R, et al. "Obesity paradox" in chronic obstructive pulmonary disease. *Isr Med Assoc J*. 2011;13:672-5.
18. Donnell DEO, Ciavaglia CE, Neder JA. When obesity and COPD collide: physiological and clinical consequences. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014:1-35.
19. McDonald VM, Gibson PG, Scott HA, et al. Should we treat obesity in COPD? The effects of diet and resistance exercise training. *Respiology*. 2016;21:875-82.
20. DeLapp DA, Glick C, Furmanek S, et al. Patients with obesity have better long-term outcomes after hospitalization for COPD exacerbation. *COPD*. 2020;17:373-7.
21. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, et al. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:972-7.
22. Poulain M, Doucet M, Drapeau V, et al. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis*. 2008;5:35-41.
23. Breyer MK, Spruit MA, Celis AP, et al; CIRO network. Highly elevated C-reactive protein levels in obese patients with COPD: a fat chance? *Clin Nutr*. 2009;28:642-7.
24. Sava F, Lavolette L, Bernard S, et al. The impact of obesity on walking and cycling performance and response to pulmonary rehabilitation in COPD. *BMC Pulm Med*. 2010;10:55.
25. Franssen FM, O'Donnell DE, Goossens GH, et al. Obesity and the lung: 5. Obesity and COPD. *Thorax*. 2008;63:1110-7.



Dislipemia

Xoel Pena-Pérez.

Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona.

Importancia de la dislipemia en la EPOC

La dislipemia es un factor de riesgo cardiovascular importante en nuestro medio, con una prevalencia elevada en los estudios poblacionales. En nuestro país varía entre el 35 y el 50% en diversos estudios¹, con diferencias geográficas dentro del territorio nacional².

En los pacientes con EPOC, la prevalencia de la dislipemia en los estudios realizados en la última década, muestran que ésta ronda entre el 28% y el 73%³⁻⁵. Esta disparidad de cifras se puede deber tanto a los diferentes criterios diagnósticos como a las diferencias entre las poblaciones escogidas.

En la mayoría de los trabajos, la dislipemia se asocia con mayor frecuencia a los pacientes con EPOC que a la población general, aunque esta asociación no parece repercutir en la posibilidad de ingresar por una agudización de EPOC⁶ y tampoco se relaciona con la mortalidad⁷.

Es bien conocido que el metabolismo del colesterol tiene importancia en la generación del factor surfactante a nivel de los alveolos pulmonares. Asimismo, la lesión de los macrófagos alveolares produce cambios en el metabolismo lipídico, presenta influencia en la respuesta inflamatoria del pulmón en los pacientes con EPOC e interviene en la actividad oxidativa e inflamatoria sistémica y endotelial. Se ha observado en modelos animales experimentales que el restablecimiento de la actividad de transporte reverso del colesterol, por ejemplo, con licopeno, protege tanto de la aparición de EPOC por efecto del humo de tabaco como del desarrollo de neoplasia de pulmón⁸.

El metabolismo del colesterol es diferente en las distintas células del pulmón como respuesta a los efectos nocivos del humo del tabaco. Nuestro conocimiento sobre su comportamiento es limitado, por lo que son necesarios más estudios básicos para elucidar estos hallazgos.

Perfil clínico y lipídico en el paciente con EPOC y dislipemia

No se puede establecer un perfil lipídico general para todos los pacientes con EPOC. Los diversos estudios muestran pequeños cambios que no siempre se mantienen constantes en el tiempo.

La única característica que se repite en los diferentes trabajos desde hace más de 30 años, es que los pacientes con EPOC tienden a presentar niveles más elevados de lipoproteínas de colesterol de alta densidad (HDL-c) conforme empeora el grado de obstrucción pulmonar⁹. Se cree que este cambio lipídico no genera protección cardiovascular como sí ocurre con los niveles elevados de HDL-c de manera espontánea. Este hecho pudiera tener relación con la inflamación que se produce a nivel pulmonar, ya que existen trabajos que observan una reducción de los valores de estas lipoproteínas tras la realización de un trasplante pulmonar¹⁰.

Un metaanálisis reciente que incluía 615 pacientes con EPOC y 471 controles, de diferentes países y continentes, concluyó que ambos grupos presentaban un perfil lipídico similar¹¹, y únicamente objetivó que los niveles de triglicéridos (TG) en sangre eran ligeramente más elevados en los pacientes con EPOC que no recibían tratamiento hipolipemiante. En otros estudios unicéntricos llevados a cabo en Europa, se ha observado que los pacientes con EPOC parecen presentar niveles plasmáticos más bajos de lipoproteínas de colesterol de baja densidad (LDL-c) y triglicéridos que los pacientes sin EPOC¹². Este descenso parece ser también más evidente conforme empeora el grado de obstrucción pulmonar, y es independiente del uso de estatinas.

Existen pocos trabajos que hayan valorado la presencia de dislipemia en función del fenotipo de los pacientes con EPOC. En un estudio realizado en pacientes ambulatorios con EPOC, los que presentaban dislipemia y otros factores de riesgo cardiovascular se asociaban a una EPOC GOLD B, mientras que en los pacientes con EPOC GOLD A y D, no se objetivaba esta asociación¹³. Se ha postulado que esta diferencia podría deberse a un sesgo de supervivencia, ya que los pacientes con una enfermedad más avanzada (GOLD D), probablemente han sobrevivido o no han presentado enfermedad cardiovascular o neoplásica, mientras que los pacientes más leves (GOLD A) aún no han tenido tiempo de desarrollar estas patologías¹⁴.



Comorbilidades en la EPOC

En resumen, la dislipemia y la comorbilidad cardiovascular se observan principalmente en pacientes con EPOC GOLD B, y el perfil lipídico se caracteriza globalmente por unos niveles de HDL-c en sangre elevados que aumentan conforme empeora la obstrucción pulmonar. En algunos casos, se han objetivado niveles de LDL y TG más bajos con independencia del uso de estatinas, siendo más evidentes en pacientes con mayor obstrucción medida por FEV₁. Estos cambios no se asocian a una mejoría del riesgo cardiovascular. Todos estos hallazgos pueden deberse a alteraciones secundarias a la enfermedad, ya que se han objetivado reversiones del perfil lipídico tras la realización de trasplante pulmonar.

Efectos de las estatinas en el paciente con EPOC

Muchos pacientes con EPOC presentan un riesgo cardiovascular elevado, por lo que reciben estatinas como estrategia de prevención primaria o secundaria con el objetivo de evitar nuevos eventos cardiovasculares. Múltiples estudios observacionales retrospectivos han descrito mejoría de los parámetros funcionales respiratorios y de evolución clínica asociado al uso de estatinas¹⁵.

Se cree que estos resultados podrían tener relación con el efecto antiinflamatorio de las estatinas, descrito desde hace casi dos décadas, por lo que se ha llegado a plantear como tratamiento específico en la inflamación asociada a la EPOC¹⁶. Algunos autores incluso han relacionado el uso de estatinas con la protección de la lesión por humo de tabaco¹⁷.

En la última década se han realizado varios ensayos clínicos prospectivos con resultados variables. Mientras que, algunos estudios muestran que el tratamiento con simvastatina en pacientes con EPOC se relaciona con una menor mortalidad global¹⁸ o aumento el tiempo hasta la primera agudización de EPOC¹⁹, otros no observan estos hechos²⁰.

En un amplio metanálisis²¹, se relacionó el uso de estatinas con mejoría en los resultados del test de la marcha de 6 minutos, el FEV₁, y en el cuestionario respiratorio de Saint George. Estos hallazgos se producían en los grupos de pacientes con diagnóstico de enfermedad cardiovascular previa, dislipemia o proteína C reactiva (PCR) elevada. Otros autores han observado diferencias entre la estatina utilizada²², presentando mejores resultados para atorvastatina y fluvastatina que para simvastatina.

Efecto de los tratamientos de la EPOC sobre el perfil lipídico

En cuanto a los broncodilatadores, los agonistas de receptores $\beta 2$ adrenérgicos inhalados de corta duración se han relacionado con ligeras elevaciones de los niveles de HDL-c o de LDL-c en sangre en función de la molécula (terbutalina o salbutamol, respectivamente). No se ha observado que el uso habitual de fármacos inhalados como es el caso de anticolinérgicos, agonistas de receptores $\beta 2$ adrenérgicos de larga duración o corticoides se relacionen con una modificación del perfil lipídico en este grupo de pacientes.

Los corticoides sistémicos a dosis bajas, como se suelen utilizar en los pacientes con EPOC, no se relacionan tampoco con cambios significativos del perfil lipídico a largo plazo. Estudios realizados en pacientes EPOC con toma de prednisona 15mg cada 24 horas durante 3 semanas han objetivado elevaciones de las cifras de HDL-c²³.

Roflumilast - antiinflamatorio oral con indicación en pacientes con EPOC moderado-grave - se ha asociado a una mejoría de las cifras de LDL-c en sangre así como a una reducción de la ingesta en pacientes con sobrepeso; concomitantemente con la pérdida de peso conocida como efecto secundario de esta molécula, pero únicamente en pacientes con obesidad. Desconocemos su efecto concreto sobre pacientes con EPOC²⁴.

Conclusiones

La dislipemia y la EPOC presentan una elevada asociación. En nuestro país parece observarse con más frecuencia en los pacientes con fenotipo GOLD B. La presencia de EPOC se relaciona con cifras de HDL-c más elevadas, LDL-c y TG más bajos. Estos hallazgos son más evidentes cuanto mayor es la obstrucción de la vía aérea. Además, esta alteración del perfil lipídico no se relaciona con una mejoría del riesgo cardiovascular.

El tratamiento con estatinas podría tener efectos beneficiosos, más allá de su objetivo hipolipemiente, modulando la inflamación secundaria que se produce en la EPOC. Sin embargo, no se ha demostrado su eficacia en los diferentes ensayos clínicos publicados. Únicamente existe evidencia de beneficio en los



Comorbilidades en la EPOC

pacientes que ya tienen indicación para recibir estatinas por otro motivo, como ocurre en aquellos pacientes con enfermedad cardiovascular previa, riesgo cardiovascular elevado o dislipemia diagnosticada.

Por lo tanto, no se recomienda iniciar tratamiento con estatinas en un paciente con EPOC únicamente por esta condición, y debe plantearse su indicación de manera similar a la población general en función de su riesgo cardiovascular (Tabla 1).

Los tratamientos farmacológicos empleados habitualmente en los pacientes con EPOC no alteran el perfil lipídico de manera significativa, por lo que no deben ser modificados por la presencia de dislipemia.

Tabla 1. Adaptación de las guías EAS/ESC 2019 para el tratamiento de la dislipemia²⁵

Entre las recomendaciones generales cabe incluir: realizar consejo sobre estilo de vida siempre, así como valorar cambiar el tratamiento hipolipemiante o modificarlo directamente en función de las siguientes recomendaciones:

Riesgo cardiovascular SCORE (%)	Concentración LDL-c (mg/dL) [mmol/L] Puntuación				
	>190 [>4,9]	116-189 [3,0-4,8]	100-115 [2,6-2,9]	70-99 [1,8-2,5]	55-69 [1,4-1,9]
Prevencción primaria					
Bajo (<1)	Ajustar	Valorar cambios			
Moderado (1-4)	Ajustar	Valorar cambios	Valorar cambios		
Elevado (5-9)	Ajustar	Ajustar	Ajustar	Valorar cambios	
Muy Elevado (>10)	Ajustar	Ajustar	Ajustar	Ajustar	Ajustar
Prevencción secundaria					
Riesgo muy elevado	Ajustar				

Bibliografía

1. Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, et al. Cardiovascular risk factors in Spain in the first decade of the 21st century, a pooled analysis with individual data from 11 population-based studies: the DARIOS study. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:295-304.
2. Gabriel R, Alonso M, Segura A, et al. Prevalence, geographic distribution and geographic variability of major cardiovascular risk factors in Spain. Pooled analysis of data from population-based epidemiological studies: the ERICE Study. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:1030-40.
3. García-Olmos L, Alberquilla A, Ayala V, et al. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study. *BMC Fam Pract.* 2013;14:11.
4. Díez Manglano J, Bernabeu-Wittel M, Escalera-Zalvide A, et al. Comorbidity, incapacity and mortality in patients with multiple conditions and chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Clin Esp.* 2011;211:504-10.
5. de Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-Gonzalez Moro JM, et al. 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.
6. Figueira-Gonçalves JM, Hernández-Pérez JM, Cabrera-López C, et al. Characteristics of patients referred to Canary Island pneumology outpatient services for chronic obstructive pulmonary disease: the EPOCan study. *BMC Res Notes.* 2022;15:36.
7. Almagro P, Cabrera FJ, Díez-Manglano J, et al. Comorbidity and short-term prognosis in hospitalised COPD patients: the ESMI study. *Eur Respir J.* 2015;46:850-53.
8. Mustra Rakic J, Liu C, Veeramachaneni S, et al. Lycopene inhibits smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease and lung carcinogenesis by modulating reverse cholesterol transport in ferrets. *Cancer Prev Res Phila Pa.* 2019;12:421-32.
9. Tisi GM, Conrique A, Barrett-Connor E, et al. Increased high density lipoprotein cholesterol in obstructive pulmonary disease (predominant emphysematous type). *Metabolism.* 1981;30:340-46.
10. Reed RM, Hashmi S, Eberlein M, et al. Impact of lung transplantation on serum lipids in COPD. *Respir Med.* 2011;105:1961-8.



Comorbilidades en la EPOC

11. Xuan L, Han F, Gong L, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and serum lipid levels: a meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2018;17:263.
12. Almagro P, Lapuente A, Pareja J, et al. Underdiagnosis and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease after percutaneous coronary intervention: a prospective study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1353-61.
13. Figueira Gonçalves JM, García Bello MA, Martín Martínez MD, et al. Dyslipidaemia and other cardiovascular risk factors in relation to manifest cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the Canary Islands. *Rev Clin Esp.* 2020;220:267-74.
14. Soriano Ortiz JB, Almagro P, Sauleda Roig J. Causes of mortality in COPD. *Arch Bronconeumol.* 2009;45 (Suppl 4):8-13.
15. Xue X, Cai H, Chai Z, et al. Efficacy of statin therapy in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis from 2008-2019. *Panminerva Med.* 2020. doi:10.23736/S0031-0808.20.03932-4.
16. Hothersall E, McSharry C, Thomson NC. Potential therapeutic role for statins in respiratory disease. *Thorax.* 2006;61:729-34.
17. Davis BB, Zeki AA, Bratt JM, et al. Simvastatin inhibits smoke-induced airway epithelial injury: implications for COPD therapy. *Eur Respir J.* 2013;42:350-61.
18. Lahousse L, Loth DW, Joos GF, et al. Statins, systemic inflammation and risk of death in COPD: the Rotterdam study. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013;26:212-7.
19. Schenk P, Spiel AO, Hüttinger F, et al. Can simvastatin reduce COPD exacerbations? A randomised double-blind controlled study. *Eur Respir J.* 2021;58:2001798.
20. Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med.* 2014;370:2201-10.
21. Zhang W, Zhang Y, Li CW, et al. Effect of statins on COPD: a meta-Analysis of randomized controlled trials. *Chest.* 2017;152:1159-68.
22. Lu Y, Chang R, Yao J, et al. Effectiveness of long-term using statins in COPD - a network meta-analysis. *Respir Res.* 2019;20:17.
23. Ettinger WH, Klinefelter HF, Kwiterovitch PO. Effect of short-term, low-dose corticosteroids on plasma lipoprotein lipids. *Atherosclerosis.* 1987;63:167-72.



24. Muo IM, MacDonald SD, Madan R, et al. Early effects of roflumilast on insulin sensitivity in adults with prediabetes and overweight/obesity involve age-associated fat mass loss - results of an exploratory study. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2019;12:743-59.
25. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2019;290:140-205.



Cardiopatía isquémica

Meritxel Salvadó.

Servicio de Medicina Interna. Hospital de Mollet, Barcelona.

Prevalencia e importancia de la asociación

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) está fuertemente asociada a la patología cardiovascular y especialmente a la cardiopatía isquémica (CI). Casi un tercio de las muertes de pacientes con EPOC, se pueden atribuir a causa cardiovascular, lo que traduce el impacto de esta comorbilidad¹.

Los estudios multicéntricos ECCO y ESMI muestran una prevalencia de CI del 17-22% en pacientes EPOC², mientras que en el estudio ARCE, la prevalencia de enfermedad coronaria fue del 16,4%³. Por otra parte, la prevalencia de EPOC en pacientes con enfermedad coronaria oscila entre el 7 y el 30% según distintos trabajos, lo que posiblemente sea una subestimación debido al infradiagnóstico de la EPOC en general. Esta asociación epidemiológica se explica por los factores de riesgo compartidos (tabaquismo y edad como principales) y los procesos fisiopatológicos comunes (inflamación sistémica, estrés oxidativo, hipoxemia y disfunción endotelial).

La asociación de ambas patologías condiciona peores resultados clínicos, menor calidad de vida, mayor estancia hospitalaria y, en última instancia, mayor mortalidad; por lo que es importante mejorar el infradiagnóstico de la EPOC en pacientes con CI conocida, y viceversa.

Tras un episodio agudo de exacerbación (EAEPOC), los pacientes con EPOC tienen un mayor riesgo de mortalidad, de presentar insuficiencia cardíaca o arritmias en el seguimiento posterior. El riesgo de presentar un evento coronario isquémico también aumenta en las semanas posteriores a una EAEPOC⁴. Incluso en la población general, tras una infección respiratoria aguda, se ha descrito un periodo de aumento de riesgo de eventos cardíacos⁵.

El riesgo de un evento isquémico cardíaco es mayor tras una EAEPOC grave, en aquellos pacientes que tienen una limitación al flujo aéreo más grave (GOLD 3-4), en los pacientes de edad avanzada y en los exacerbadores infrecuentes⁶.

Otro factor identificado como de mal pronóstico es la elevación de troponina plasmática. Los pacientes ingresados por EAEPOC, con niveles de troponina elevados triplican el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) no mortal y duplican el riesgo de muerte cardiovascular en comparación con los pacientes sin niveles elevados de troponina⁷.

En general, los pacientes con EPOC, tienen un riesgo de muerte por CI de 2 a 3 veces mayor que la población sin EPOC⁸. De hecho, la mortalidad debida a patología cardíaca en pacientes con EPOC moderada es mayor que la mortalidad relacionada con la insuficiencia respiratoria⁹.

Infradiagnóstico de EPOC y cardiopatía isquémica

La identificación de la EPOC en pacientes con CI conocida requiere la realización de una espirometría para detectar la presencia de limitación del flujo aéreo. La espirometría debería evitarse tras un evento cardiovascular agudo, por lo que se recomienda esperar aproximadamente un mes para realizarla¹⁰. A pesar de este enfoque sencillo, la EPOC está infradiagnosticada e infratratada en los pacientes con CI establecida. Soriano et al. encontraron que la EPOC estaba infradiagnosticada en el 60% de los pacientes con enfermedad cardiovascular y en un 87% de los que tenían CI¹¹. En la misma línea, Almagro et al, objetivaron un infradiagnóstico del 81,8% en pacientes hospitalizados por CI a los que se les había realizado un cateterismo¹².

Por otro lado, las dificultades para reconocer un infarto agudo de miocardio en pacientes con EPOC son habituales en la práctica clínica habitual y han sido reconocidas en múltiples estudios.

Se considera que los episodios de exacerbación pueden estar asociados a un cierto daño miocárdico por un desbalance entre la oferta y demanda de oxígeno y nutrientes por parte del miocardio, inducidos por la taquicardia, la hipoxia y un aumento de la poscarga. El reto consiste en identificar en cada paciente, si este daño se debe a un desajuste entre la oferta y la demanda en un paciente respiratorio agudo o a un evento coronario primario.

Los pacientes con EPOC se presentan con más frecuencia con dolor torácico atípico o disnea en los servicios de urgencias. Un estudio realizado en Suecia



Comorbilidades en la EPOC

que incluía pacientes con IAM ingresados en unidades coronarias, evidenció que un 22,5% de los pacientes con EPOC presentaron disnea como síntoma inicial del IAM comparado con el 7,1% de los pacientes no EPOC¹³.

Además, estudios previos han demostrado alteraciones electrocardiográficas y niveles elevados de troponina en pacientes EPOC (tanto en fase de estabilidad como durante una exacerbación), lo que dificulta aún más el diagnóstico de CI⁷. Se han propuesto niveles de troponinas substancialmente más elevados para diagnosticar la CI en pacientes EPOC¹⁴, pero el punto de corte no ha sido validado en trabajos posteriores.

Todos estos aspectos pueden implicar un retraso en el diagnóstico y en el inicio de tratamiento. Algunos estudios han demostrado que a los pacientes con EPOC se les realizan menos angiografías diagnósticas o intervenciones coronarias percutáneas en comparación con los pacientes sin EPOC. No se han establecido los motivos para estas diferencias, aunque una posible explicación sea las dudas que plantea un tratamiento agresivo en pacientes de edad avanzada y alta fragilidad clínica como son los pacientes EPOC.

En los trabajos en donde se ha incluido la realización de estudios intervencionistas ante la sospecha de CI en pacientes EPOC, se ha demostrado un alto porcentaje de enfermedad arterial coronaria significativa (67%) y un índice de intervencionismo coronario cercano al 40%¹⁵.

Los resultados a corto y largo plazo de los pacientes con CI aguda y EPOC son peores en general: tienen un curso clínico hospitalario más complicado, mayor mortalidad intrahospitalaria, mayores tasas de reingreso y mayor mortalidad a largo plazo¹⁶.

Implicaciones en el tratamiento

Desde la publicación de las guías GOLD de 2013, se hace especial énfasis y mención a la importancia de las comorbilidades cardíacas de los pacientes EPOC.

El miedo a utilizar los beta-2 agonistas en pacientes cardíacos o los betabloqueantes en pacientes respiratorios son unas de las razones del infratratamiento en pacientes con ambas condiciones.



Las últimas guías de práctica clínica publicadas refuerzan la idea de que el control de las comorbilidades tiene un claro beneficio que sobrepasa los potenciales miedos de efectos secundarios de estos fármacos.

En general, en el paciente con EPOC, el tratamiento de la cardiopatía isquémica no debe diferir del tratamiento del paciente sin EPOC, por lo que se deberán seguir las guías y recomendaciones vigentes de las sociedades científicas.

A pesar de que está bien establecido que los betabloqueantes reducen la mortalidad en pacientes después de un infarto agudo de miocardio, históricamente se han infraprescrito en pacientes con EPOC, principalmente por el supuesto riesgo de broncoconstricción secundario a la inhibición de los receptores B-2 adrenérgicos. Estudios observacionales y metanálisis han demostrado que son seguros y no producen cambios en el FEV₁ ni en los síntomas respiratorios comparado con placebo en los pacientes EPOC¹⁷. En algunos trabajos han mostrado que disminuyen el número de exacerbaciones y aumentan la supervivencia en el paciente EPOC. Las guías, recomiendan la utilización de betabloqueantes cardioselectivos si coexiste enfermedad cardiovascular concomitante (por ejemplo, CI)¹⁸.

Un trabajo realizado en 2014 demostró que la trombocitosis en pacientes ingresados por EAEPOC se relacionaba con una mayor mortalidad intrahospitalaria y al año del alta hospitalaria y el uso de antiagregantes plaquetarios se asoció de forma significativa a un descenso de mortalidad al año¹⁹. Un metanálisis de 5 estudios publicado en 2016 y que incluyó a 11.117 pacientes concluyó que la terapia antiagregante disminuye de forma significativa la mortalidad por todas las causas tanto en pacientes con EPOC estable como aquellos con EAEPOC²⁰.

Algunos estudios retrospectivos sugieren que las estatinas, a través de sus propiedades antiinflamatorias, son beneficiosas en los pacientes con EPOC y disminuyen las EAEPOC. Un ensayo clínico multicéntrico y randomizado que incluyó 885 pacientes, concluyó que el uso de estatinas a dosis de 40mg/día no producía un beneficio clínico en los pacientes EPOC respecto a número de exacerbaciones o tiempo hasta la primera exacerbación²¹. En la misma línea, una revisión de la Cochrane publicada en 2019 encontró que, si bien las estatinas redujeron los niveles de proteína C reactiva e interleucina 6 en los pacientes



Comorbilidades en la EPOC

EPOC, esta disminución no tuvo una traducción clínica, no se detectó mejoría clara de las exacerbaciones, ni de la mortalidad, ni de la capacidad funcional o calidad de vida²².

Respecto al tratamiento de la EPOC en pacientes con CI, existen pruebas contradictorias sobre la seguridad cardiovascular de los broncodilatadores. Cualquier broncodilatador es potencialmente arritmogénico, pero la seguridad cardiovascular en general del tratamiento con beta-adrenérgicos de larga duración (LABA), antimuscarínicos de larga duración (LAMA), combinaciones de corticosteroides inhalados (CSI) y LABA o combinaciones LAMA/LABA ha sido bien establecida.

La combinación LABA/ICS ha demostrado un buen perfil de seguridad en pacientes asmáticos, pero en los pacientes con EPOC las pruebas son menos concluyentes. Los LABA por la estimulación del impulso simpático se han asociado a mayor riesgo cardiovascular, aumento de arritmias e isquemia miocárdica. Se ha demostrado en ensayos clínicos que los B2agonistas aumentan la frecuencia cardíaca, reducen las concentraciones de potasio y aumentan el riesgo de eventos cardiovasculares frente al placebo. El inicio reciente de un LABA se asocia a una tasa elevada de arritmias cardíacas en pacientes con EPOC. Sin embargo, parece que no hay un aumento del riesgo a largo plazo. En el ensayo SUMMIT, realizado en pacientes con un riesgo cardiovascular elevado, no hubo exceso de trastornos cardíacos o arritmias entre los pacientes tratados con vilanterol en comparación con placebo²³.

También hay datos que sugieren que los B2-agonistas pueden tener efectos que conlleven un impacto positivo en el riesgo cardiovascular. Por ejemplo, han demostrado mejoras significativas en la capacidad inspiratoria (CI), mejoras en la "desinflamación pulmonar" y en la cinética del QT, mejoras en los índices de distensibilidad del ventrículo derecho y se han demostrado efectos beneficiosos directos sobre la hemodinámica pulmonar (por ejemplo de la presión arterial pulmonar).

Los resultados de los diferentes estudios realizados con los B2-agonistas de acción corta son también muy variados. Se consideran también muy arritmogénicos. Sin embargo, si están clínicamente indicados, deben utilizarse como medicación de rescate.

Aunque algunos estudios informaron de un aumento del riesgo de taquiarritmias en pacientes tratados con LAMA (especialmente tiotropio), ensayos posteriores no mostraron un aumento de incidencia de eventos cardíacos mayores²⁴. Los distintos estudios realizados han mostrado un perfil de seguridad muy similar entre los distintos LAMA.

Aunque hay ciertas discrepancias entre estudios, un metanálisis realizado en el año 2018 no encontró ninguna asociación consistente entre el tratamiento con corticoides inhalados y los eventos cardiovasculares en pacientes con EPOC, ni en monoterapia ni en combinación con LABA, si se comparaba con los controles de placebo, LABA y LABA/LAMA²⁵.

Figura 1. Propuesta para mejora del infradiagnóstico de EPOC en pacientes con cardiopatía isquémica (CI)

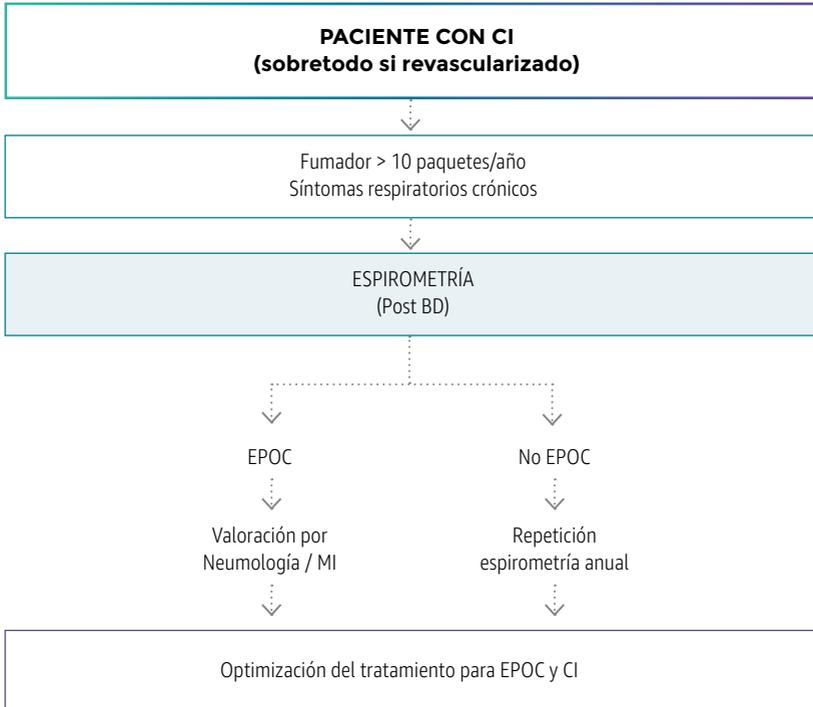




Figura 2. Algoritmo de diagnóstico del paciente agudo



Bibliografía

1. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015;3:631-39.
2. Almagro P, López F, Cabrera FJ, 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.
3. De Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-González, et al. Asociación de factores de riesgo vascular y EPOC. Resultados de un estudio epidemiológico (ARCE). *Arch Bronconeumol.* 2008;238:233-8.
4. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest.* 2010;137:1091-7.
5. Clayton TC, Thompson M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of cardiovascular disease: case-control study through a general practice database. *Eur Heart J.* 2008;29:96-103.
6. Rothnie KJ, Connell O, Müllerová H, et al. Myocardial infarction and ischemic stroke after exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15:935-46.
7. Campo G, Pavasini R, Malagù M, et al. Relationship between troponin elevation, cardiovascular history and adverse events in patients with acute exacerbation of COPD. *COPD.* 2015;12:560-7.
8. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015;3:631-9.
9. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, et al. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J.* 2006;28:1245-57.
10. Cooper BG. An update on contraindications for lung function testing. *Thorax.* 2011;66:714-23.
11. Soriano JB, Rigo F, Guerrero D, et al. High prevalence of undiagnosed airflow limitation in patients with cardiovascular disease. *Chest.* 2010;137:333-40.
12. Almagro P, Lapuente A, Pareja J, et al. Underdiagnosis and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease after percutaneous coronary intervention: a prospective study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1353-61.



Comorbilidades en la EPOC

13. Andell P, Koul S, Martinsson A, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on morbidity and mortality after myocardial infarction. *Open Heart*. 2014;1:e000002.
14. Wang WQ, Huang HL, Zhu S, et al. High-sensitivity cardiac troponin T in patients with acute myocardial infarction in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Lab*. 2015;61:1083-93.
15. Pizarro C, Herweg-Steffens N, Buchenroth M, et al. Invasive coronary angiography in patients with acute exacerbated COPD and elevated plasma troponin. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2081-89.
16. Rothnie KJ, Smeeth L, Herrett E, et al. Closing the mortality gap after a myocardial infarction in people with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Heart*. 2015;101:1103-1110.
17. Lacasse Y. Review: cardioselective betablockers do not produce adverse respiratory effects in COPD. *Evid based Med*. 2006;11:84.
18. Dransfield MT. Metoprolol for the prevention of acute exacerbations of COPD. *New Eng J Med*. 2019;38:2304-14.
19. Harrison MT, Short P, Williamson PA, et al, Thrombocytosis is associated with increased short and long term mortality after exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a role for antiplatelet therapy? *Thorax*. 2014;69:609-15.
20. Pavasini R, Biscaglia S, d'Ascenzo F, et al., Antiplatelet treatment reduces all- cause mortality in COPD patients: a systematic review and meta-analysis, *COPD*. 2016;13:509-14.
21. Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med*. 2014;370:2201-10.
22. Walsh A, Perrem L, Khashan AS, et al Statins versus placebo for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7:Cd011959.
23. Vestbo, J. SUMMIT Investigators. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1817-26.
24. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med*. 2013;369:1491-501.
25. Jing X, Li Y, Xu J. Risk of cardiovascular events associated with inhaled corticosteroid treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Can Respir J*. 2018;2018:7097540.

Insuficiencia cardiaca

María del Carmen López-Ríos, Rosalía Gil-Bernal, Manuel Anselmo Bahamonde-García, Margarida Ramón-Rotger, Francisco Javier Medrano-Ortega.
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Actualmente la EPOC se considera una enfermedad compleja, multidimensional, que no se limita al pulmón, sino que se acompaña de manifestaciones y comorbilidades extrapulmonares, la mayoría de las cuales parecen estar relacionadas vascularmente.

Prevalencia

Resulta difícil determinar la prevalencia combinada de EPOC e insuficiencia cardiaca (IC) dado que los factores de riesgo, como el tabaquismo o la obesidad, y los síntomas y signos de ambas enfermedades se superponen. Además, la hiperinsuflación en la EPOC dificulta una adecuada técnica ecocardiográfica para la valoración de la IC, y en la descompensación aguda pueden existir episodios de sibilancias (asma cardial) que pueden mimetizar a la EPOC.

Los resultados de los estudios ECCO¹ y ESMI² del Grupo de EPOC de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) mostraron una prevalencia de IC en pacientes hospitalizados por exacerbaciones de la EPOC del 27-32%. En otros trabajos se han descrito prevalencias que varían entre el 20 y el 70%, según características de los pacientes incluidos en las distintas series³.

Por otra parte, la prevalencia de EPOC en los pacientes con IC se estima que es del 20-30%^{4,5}, y también tiene un gran impacto en los síntomas y la evolución clínica⁶.

En un metanálisis se estima que los pacientes con EPOC tienen un riesgo cardiovascular 2,5 veces superior al existente en la población general, presentando un riesgo de 2,57 mayor [IC al 95% 1,90-3,47] de IC, y un tercio adicional de circunstancias de riesgo cardiovasculares tradicionales como hipertensión y diabetes mellitus⁷.



Fisiopatología

Existe controversia sobre si la asociación entre EPOC y IC se debe simplemente a la mayor prevalencia en los pacientes con EPOC de factores de riesgo cardiovascular (diabetes, hipertensión arterial, dislipemia, sedentarismo, etc.) o existe una conexión fisiopatológica específica, ya que la relación anatómica y funcional existente entre el corazón y el pulmón es tan estrecha, que la disfunción de uno de estos órganos debe tener consecuencias en el otro.

Además, se ha propuesto que la inflamación sistémica asociada a la EPOC podría ser la posible vía etiopatogénica para el desarrollo acelerado de aterosclerosis y, por tanto, un posible desencadenante de la IC. En este sentido, dos revisiones sistemáticas, han documentado asociaciones significativas entre la EPOC y diversos parámetros indicativos de enfermedad cardiovascular subclínica como el grosor íntima-media carotídea, la disfunción endotelial, el aumento del calcio de la arteria coronaria, y la alteración del índice tobillo-brazo^{8,9}. Por otra parte, se ha confirmado que la EPOC se asocia de forma independiente con el aumento de todos estos marcadores vasculares, tras ser controlados en el análisis posibles factores de confusión¹⁰, lo que apoya el concepto novedoso de que la EPOC es un factor de riesgo vascular independiente¹⁰ como la diabetes o el tabaquismo, planteado ya en un comentario editorial de la revista *Hypertension*¹¹.

Por otra parte, la hipoxia persistente o intermitente en la EPOC, incrementa la inflamación vascular y el estrés oxidativo e induce además un estrés hemodinámico (por incremento de la frecuencia cardíaca y la activación del sistema nervioso simpático), que se involucra en cambios de remodelado vascular pulmonar incrementando su resistencia. Estos fenómenos acaban produciendo una disfunción ventricular derecha e hipertensión pulmonar, frecuentes en la EPOC incluso en fases tempranas de la enfermedad^{8,9}. La sobrecarga de presión del ventrículo derecho produce un desplazamiento del septo interventricular hacia el ventrículo izquierdo y puede aumentar el efecto constrictivo del pericardio, modificando la geometría del corazón izquierdo (lo que se conoce como dependencia interventricular). Todo esto se suma al hecho de que los pacientes diagnosticados de EPOC presentan mayor sedentarismo, lo cual aumenta el riesgo cardiovascular.

Por tanto, hay unos mecanismos complejos que podrían explicar esta frecuente asociación más allá de un factor etiológico común a ambas patologías como es el tabaquismo, existiendo factores biológicos (hipoxemia, disfunción endotelial, rigidez arterial), factores mecánicos y/o funcionales (deterioro del volumen espiratorio forzado en el primer segundo, enfisema, hiperinsuflación), factores neurohumorales (exceso de actividad nerviosa simpática) y factores genéticos (acortamiento telomérico) que influyen en esta relación EPOC-IC¹².

Impacto clínico

Dada la elevada prevalencia de IC en los pacientes con EPOC, una de las cuestiones más importantes es identificar el impacto clínico y pronóstico que tiene esta asociación.

En el ensayo clínico TORCH se evidenció una mortalidad por enfermedades cardiovasculares en pacientes EPOC en torno al 26%¹³, mientras que en el ensayo clínico UPLIFT se evidenció una mortalidad por causas cardiovasculares en pacientes con EPOC del 18,8%¹⁴. Actualmente se considera que la principal causa de mortalidad en los pacientes con EPOC es la enfermedad cardiovascular, sobre todo en pacientes con EPOC en estadios leves-moderados^{15,16}.

Un metanálisis reciente⁶ indica que la IC aumenta la rehospitalización relacionada con la EPOC y la mortalidad por todas las causas de los pacientes con EPOC. El efecto puede diferir según el fenotipo de la EPOC, el tipo o la gravedad de la IC y debe ser tema de investigación futura. Se estima que los pacientes EPOC con IC tienen el doble de tasa de mortalidad que aquellos sin esta enfermedad, así como peor calidad de vida y menor tolerancia al ejercicio¹⁷. El peor pronóstico es independiente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y, por tanto, del tipo fisiopatológico de disfunción cardiaca. Por todo ello, en las últimas guías clínicas de la GOLD se considera que la presencia de IC es un factor predictor significativo e independiente de mortalidad por cualquier causa en los pacientes con EPOC³.

Por otro lado, un número importante de las exacerbaciones de la EPOC son ocasionadas por problemas cardiovasculares, estimándose que hasta un 20% de ellas



Comorbilidades en la EPOC

podrían estar desencadenadas por descompensaciones de IC y arritmias¹⁵. Esta cuestión es importante porque las exacerbaciones aumentan el riesgo de mortalidad en los pacientes con EPOC y, además, el riesgo se multiplica si las exacerbaciones están producidas por enfermedades cardiovasculares. En este sentido, se han realizado una gran cantidad de estudios para valorar la mortalidad en pacientes con EPOC-IC tras un episodio de exacerbación de EPOC (Tabla 1)¹⁵.

Finalmente, también se ha comprobado que el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) es un factor de riesgo independiente para la aparición de enfermedades cardiovasculares (incluida la IC), lo cual vuelve a confirmar lo interrelacionadas que están ambas patologías¹⁶.

En definitiva, la presencia simultánea de EPOC e IC en un paciente, potencia y multiplica los efectos deletéreos de cada una de estas enfermedades cuando se presenta de forma independiente.

Tabla 1. Mortalidad por IC tras exacerbación de EPOC (Modificada de MacDonald et al.¹⁵)

Estudio	Tipo de estudio	Población (n)	Hallazgos clave
Almagro et al, 2002	Cohorte prospectiva	135	33% con I. Cardíaca, OR de mortalidad a 3 meses de 2,31 (IC 95%: 1,05-5,10)
McGhan et al, 2007	Cohorte retrospectiva	51.353	20% con I. Cardíaca, HR de mortalidad a los 5 años de 1,36 (IC 95%: 1,32-1,40)
Agabiti et al, 2010	Cohorte retrospectiva	12.576	10% con I. Cardíaca, RR de mortalidad a 30 días de 1,7 (IC 95% 1,4-2,0)
Roberts et al, 2011	Cohorte retrospectiva	9.201	7% con I. Cardíaca, RR de mortalidad a los 3 meses de 1,61 (IC 95%: 1,37-1,89)



Estudio	Tipo de estudio	Población (n)	Hallazgos clave
Lainscak et al, 2011	Cohorte retrospectiva	968	27% con I. Cardiaca, HR de mortalidad a los 4 años de 1,72 (IC 95%: 1,39-2,14)
Lindenauer et al, 2013	Cohorte retrospectiva	150.035	42% con I. Cardiaca, OR de mortalidad a los 30 días de 1,34 (IC 95%: 1,28-1,39)
Slenter et al, 2013	Cohorte retrospectiva	260	22% con I. Cardiaca, HR de mortalidad 1 año de 1,75 (IC 95%: 1,03-2,97)
Tabak et al, 2013	Cohorte retrospectiva	102.626	28% con I. Cardiaca, OR de mortalidad intrahospitalaria de 1,46 (IC 95%: 1,33-1,61)
Escande et al, 2014	Cohorte prospectiva	29	52% con I. Cardiaca, HR de mortalidad a 5 años 3,37%; (IC 95%: 1,19-9,56)
Harrison et al, 2014	Cohorte prospectiva	1.343	OR de mortalidad a 1 año de 1,52 (IC 95%: 1,11-21)
Hasegawa et al, 2014	Cohorte retrospectiva	177.207	18% con I. Cardiaca, OR de mortalidad intrahospitalaria de 1,31 (IC 95%: 1,23-1,40)
Almagro et al, 2015	Cohorte prospectiva	606	33% con I. Cardiaca, HR de mortalidad a 2 años de 2,3;(IC 95%: 1,39-2,83)

RR, riesgo relativo; OR, razón de riesgo (odds ratio); HR, hazard ratio, IC95%, intervalo de confianza 95%



Implicaciones en el diagnóstico

El diagnóstico de IC en los pacientes con EPOC y viceversa puede ser complejo, dada la superposición de síntomas y signos (fundamentalmente la disnea), y las limitaciones de las pruebas complementarias utilizadas en su evaluación clínica. En este sentido, por ejemplo, las anomalías electrocardiográficas, y la elevación de péptidos natriuréticos y de troponinas son frecuentes en los pacientes con exacerbaciones de EPOC y dificultan el diagnóstico de la enfermedad cardíaca en este contexto. También la evaluación del índice cardiotorácico y el edema intersticial es más difícil en pacientes con enfisema¹⁶.

Para el diagnóstico de la IC en pacientes con EPOC son útiles los péptidos natriuréticos, fundamentalmente el péptido natriurético cerebral (BNP) y el fragmento N-terminal del pro-péptido natriurético cerebral (NT-proBNP). Valores de BNP < 100 pg/ml y NT-proBNP < 300 pg/ml tienen un elevado valor predictivo negativo en la EPOC estable o exacerbada (0,80-0,98)¹⁷, y están incluidas como primer escalón para descartar IC en las guías clínicas sobre esta enfermedad^{4,5}. Sin embargo, el umbral para considerar el diagnóstico de IC en la EPOC es más controvertido, ya que pueden estar elevados tanto en las exacerbaciones como en la EPOC estable en los que su valor predictivo positivo es de 0,4-0,47¹⁷, por lo que ante una elevación de los péptidos natriuréticos en un paciente con EPOC se recomienda realizar una prueba de imagen.

Entre las pruebas de imagen, la ecocardiografía transtorácica es la técnica más utilizada. Es simple, no comporta riesgos para el paciente y puede realizarse a pie de cama. En los pacientes con enfisema que tienen una peor ventana acústica su rendimiento es menor. La resonancia magnética cardíaca probablemente se convierta en breve en el patrón oro para la evaluación de la función cardíaca (particularmente del ventrículo derecho)¹⁶. Sin embargo, actualmente su disponibilidad continúa siendo limitada en la mayoría de los centros.

Para el diagnóstico de EPOC en la IC tendríamos que realizar una espirometría que sólo tiene valor cuando el paciente se encuentre en una situación clínica estable, teniendo en cuenta además que la IC puede asociarse a la presencia de un componente restrictivo en la espirometría.

Algunos escenarios en donde la realización de la espirometría está especialmente indicada en pacientes con IC son los siguientes: (i) persistencia de disnea a pesar de haber optimizado el tratamiento de la IC¹⁸; (ii) presencia de signos sugestivos llamativos de hiperreactividad bronquial (roncus/sibilancias); (iii) enfermedad coronaria con disnea “desproporcionada”¹⁶.

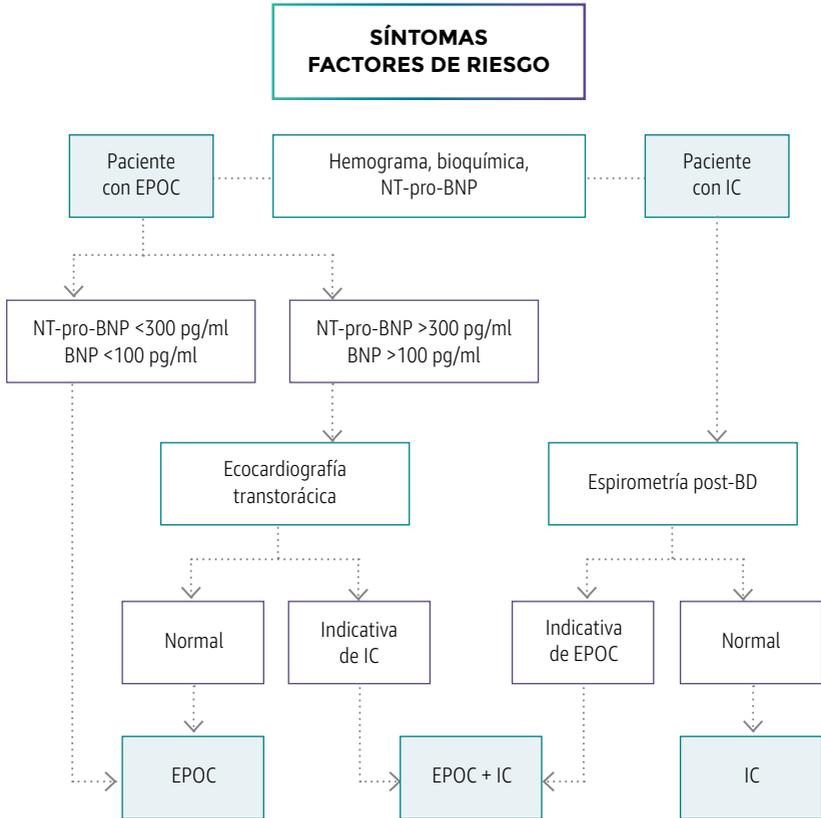
No obstante, dada la elevada prevalencia de la EPOC en pacientes con enfermedades cardiovasculares la posibilidad del cribado sistemático de esta enfermedad es una alternativa (sobre todo en pacientes fumadores), cuya rentabilidad se está analizando en la actualidad.

Por otra parte, deberíamos descartar la presencia de IC en los pacientes con EPOC en las siguientes situaciones: (i) signos clínicos de IC como los edemas, (ii) pacientes con un patrón espirométrico mixto; (iii) paciente persistentemente mal controlados a pesar de haber optimizado el tratamiento broncodilatador^{18,19}.

En las Figuras 1 y 2 se proponen dos algoritmos muy simples del diagnóstico de EPOC/IC en pacientes con disnea aguda y crónica, respectivamente.



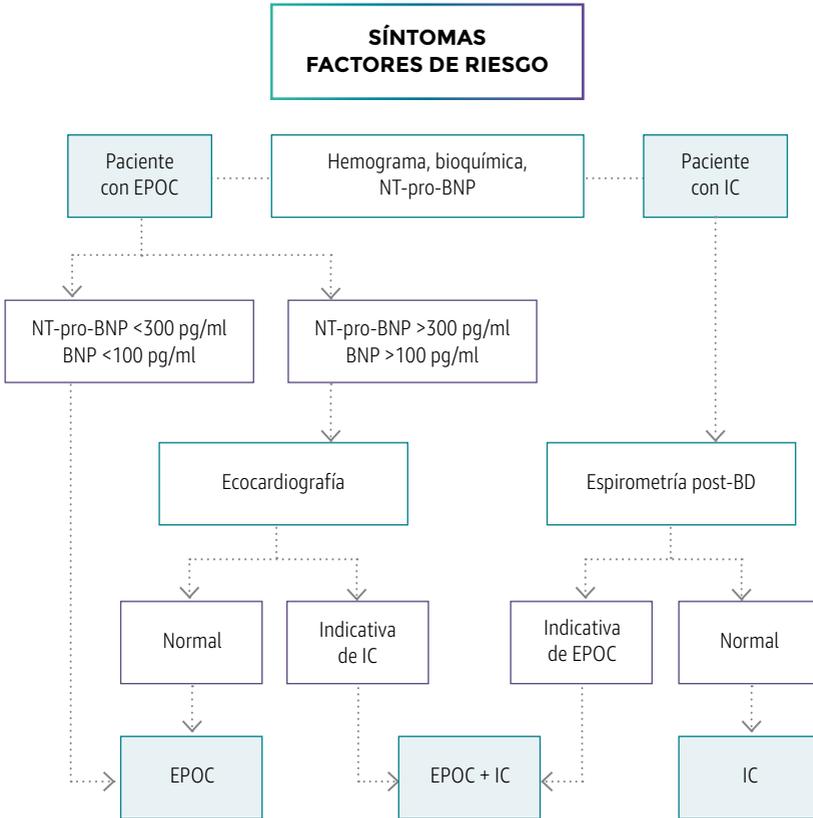
Figura 1. Manejo de la disnea aguda en pacientes con EPOC (modificada de André et al¹⁶)



NT-pro-BNP, fragmento amino terminal del péptido natriurético cerebral, post-BD, post-broncodilatación



Figura 2. Manejo de la disnea crónica en pacientes con EPOC e IC (modificada de André et al¹⁶)



NT-pro-BNP, fragmento amino terminal del péptido natriurético cerebral, post-BD, post-broncodilatación



Consideraciones sobre el tratamiento

En líneas generales, el tratamiento farmacológico de la IC en pacientes con EPOC es el mismo que en pacientes sin EPOC, excepto por algunas consideraciones específicas que detallaremos a continuación, por lo que deben seguirse las recomendaciones presentes en las guías clínicas^{4,5}. Por otra parte, el tratamiento farmacológico de primera línea de la EPOC es similar en pacientes con y sin IC, salvo por algunas precauciones referidas al uso de broncodilatadores β -2 de corta duración y de esteroides sistémicos.

En pacientes con EPOC que tienen IC debemos de utilizar beta-bloqueantes β -1 cardioselectivos (atenolol, bisoprolol, metropolol, nebivolol y esmolol) que han demostrado disminuir las exacerbaciones de la EPOC y la mortalidad, mejorando la calidad de vida de los pacientes sin producir (salvo el propranolol), un deterioro de la función pulmonar²⁰. Sin embargo, estudios recientes como un sub-análisis del PARADIG-HF²¹ en pacientes con IC y FEVI reducida ponen de manifiesto que aún en la actualidad la EPOC se asocia con un menor uso de bloqueadores beta. No se han demostrado efectos positivos de los beta-bloqueantes en pacientes con EPOC sin IC²². En la práctica clínica, se debe recomendar comenzar con dosis bajas de betabloqueantes cardioselectivos combinados con una estrecha vigilancia de los signos de obstrucción de las vías respiratorias⁴.

Por otra parte, los fármacos broncodilatadores han demostrado ser seguros desde el punto de vista cardiovascular²³, por lo que pueden usarse en pacientes con EPOC e IC. El aumento de la frecuencia cardíaca es uno de los efectos adversos más frecuentes, sobre todo con los broncodilatadores de acción corta, por lo que parece razonable tratar de evitar su uso excesivo, y asegurar la utilización de una dosis correcta en los de acción prolongada¹⁸.

Finalmente, aunque los corticoides sistémicos sólo están aconsejados en la agudización de la EPOC, conviene recordar que los principales efectos adversos de los glucocorticoides en el sistema cardiovascular incluyen dislipemia, hipertensión y retención de volumen²⁴.

Estos efectos pueden predisponer a la enfermedad de las arterias coronarias y al desarrollo de IC si se utilizan dosis altas y cursos prolongados.



En la tabla 2 se detallan las características más relevantes del tratamiento de la IC en los pacientes con EPOC y en la tabla 3 se muestran los posibles efectos cardiovasculares del tratamiento de la EPOC en pacientes con IC.

En cuando al soporte ventilatorio, la oxigenoterapia crónica domiciliaria ha demostrado un incremento de la supervivencia en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica e hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$ o $\text{SaO}_2 < 88\%$). También está indicado en pacientes con hipertensión pulmonar, IC o policitemia con $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ ³.

Por otra parte, en pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica secundaria a exacerbación EPOC o IC, la ventilación mecánica no invasiva ha demostrado beneficio junto al tratamiento farmacológico, reduciendo la necesidad de intubación, la estancia hospitalaria y la mortalidad^{3,25}.



Tabla 2. Efecto del tratamiento de la insuficiencia cardiaca (IC) en los pacientes con EPOC

Fármaco	Indicaciones	Efectos sobre IC	Efectos sobre EPOC
Beta-bloqueantes	Tratamiento de primera línea en IC con FEVI reducida. Usar β -1 cardioselectivos	Disminuyen nº de ingresos y mortalidad, mejoran capacidad funcional	Reducen la mortalidad, exacerbaciones y calidad de vida. No producen modificación significativa de la FEV ₁ ni de la respuesta a tratamiento con β -agonistas. Los pacientes EPOC se encuentran infra-tratados
IECAs	Tratamiento de primera línea en IC con FEVI reducida	Aumentan supervivencia y mejoran los síntomas y la capacidad funcional	No aumentan el riesgo de broncoespasmo, tos ni angioedema; riesgo similar al de la población general
ARA-II	Similar a IECAs (alternativa si intolerancia a IECAs)		
Diuréticos	Tratamiento sintomático en IC	Mejoría sintomática	Producen alivio de congestión pulmonar y reducción de trabajo respiratorio. Pueden causar alcalosis metabólica e hipercapnia
Vasodilatadores (hidralazina y nitratos)	Tratamiento de segunda línea en IC con FEVI reducida	Reducción de precarga y postcarga, vasodilatación pulmonar	En pacientes con EPOC, precisa monitorización de la presión arterial parcial de oxígeno
Ivabradina	IC con FEVI reducida con FC > 70 lpm y en ritmo sinusal	Reducción de frecuencia cardiaca y mortalidad	Ensayo SHIFT*: Buen perfil de seguridad en pacientes con IC y EPOC, disminuyen la mortalidad

FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECAs, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARAII, antagonistas de los receptores de la angiotensina II; *Tavazzi L, et al. Int J Cardiol. 2013;170:182-8.



Tabla 3. Efectos cardiovasculares del tratamiento de la EPOC en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC)

Fármaco	Consideraciones en la IC
Agonistas de los receptores β -2	Efecto cronotrope e inotropo positivo, aumentando la demanda miocárdica de oxígeno, pudiendo precipitar arritmias cardíacas No existe evidencia para contraindicar su uso. Evitar siempre que sea posible los de acción rápida
Anticolinérgicos	Buen perfil de seguridad
Esteroides inhalados	Presentan menor riesgo de congestión que los esteroides orales y pueden usarse cuando exista indicación
Esteroides orales e inhalados	Su uso está desaconsejado como tratamiento crónico, causan retención salina, con la consecuente sobrecarga de volumen. Tienen un efecto dosis dependiente (mayor riesgo de congestión con dosis de prednisona >20 mg/24 horas)
Antibióticos	Debe evitarse en pacientes con IC por el riesgo de QT largo
Roflumilast	No resulta perjudicial en pacientes con IC
Metilxantinas	Alto riesgo de arritmias en pacientes con IC



Conclusiones

La prevalencia de insuficiencia cardiaca (IC) en pacientes con EPOC es 2,6 veces mayor a la existente en población general. La prevalencia de la EPOC en pacientes con IC también es elevada (20-30%). La IC es un predictor significativo e independiente de mortalidad en pacientes con EPOC.

Puede mimetizar o acompañar a la EPOC aguda. Valores de NT-pro-BNP < 300 pg/ml ó BNP < 100 pg/ml tienen un elevado valor predictivo negativo para descartar la IC.

En líneas generales, en pacientes con EPOC debe ser tratada de acuerdo con las recomendaciones actuales de las guías de práctica clínica de IC, sin que existan actualmente evidencias que soporten una estrategia terapéutica alternativa. El tratamiento con beta-bloqueantes cardiosselectivos (β -1) mejora la supervivencia en pacientes con IC que también tienen un EPOC y disminuye el riesgo de exacerbaciones.

El 40% de los pacientes con EPOC sometidos a ventilación mecánica por insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica tienen evidencia de disfunción ventricular izquierda. La ventilación mecánica no invasiva mejora el pronóstico tanto de la insuficiencia respiratoria hipercápnica en las exacerbaciones agudas de la EPOC como el edema pulmonar en los casos de IC.

Bibliografía

1. Almagro P, López García F, Cabrera FJ; 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.
2. Almagro P, Cabrera FJ, Díez J, 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.
3. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report. GOLD Executive Summary. Disponible en: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> [último acceso, 4 de diciembre de 2022].
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42:3599-726.
5. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *Circulation.* 2022;145:e895-e1032.
6. Axson EL, Ragutheeswaran K, Sundaram V, et al. Hospitalisation and mortality in patients with comorbid COPD and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2020;21:54.
7. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015;3:631-9.
8. Ye C, Younus A, Malik R, et al. Subclinical cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *QJM.* 2017;110:341-9.
9. Wang LY, Zhu YN, Cui JJ, H et al. Subclinical atherosclerosis risk markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med.* 2017;123:18-27.
10. Fisk M, McEnery CM, Gale N, et al. Surrogate markers of cardiovascular risk and chronic obstructive pulmonary disease: a large case-controlled study. *Hypertension.* 2018;71:499-506.



Comorbilidades en la EPOC

11. Mancini GBJ, Fleetham JA. Does COPD cause cardiovascular disease? Hypertension. 2018;71:409-41.
12. Almagro P, Boixeda R, Diez-Manglano J, et al. Insights into chronic obstructive pulmonary disease as critical risk factor for cardiovascular disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:755-64.
13. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al; TORCH Investigators. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax*. 2010; 65:719-25.
14. McGarvey LP, Magder S, Burkhart D, et al. Cause-specific mortality adjudication in the UPLIFT® COPD trial: findings and recommendations. *Respir Med*. 2012;106:515-21.
15. MacDonald MI, Shafuddin E, King PT, et al. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med*. 2016;4:138-48.
16. André S, Conde B, Fragoso E, et al. COPD and cardiovascular disease. *Pulmonology*. 2019;25:168-76.
17. Hawkins NM, Khosla A, Virani SA, et al. B-type natriuretic peptides in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *BMC Pulm Med*. 2017;17:11.
18. López-Campos JL, Almagro P, Gómez JT, et al; en nombre del equipo de trabajo de GesEPOC 2021. Spanish COPD Guideline (GesEPOC) update: comorbidities, self-management and palliative care. *Arch Bronconeumol*. 2022;58:334-44.
19. Alter P, Mayerhofer BA, Kahnert K, et al. Prevalence of cardiac comorbidities, and their underdetection and contribution to exertional symptoms in COPD: Results from the COSYCONET cohort. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:2163-72.
20. Gulea C, Zakeri R, Alderman V, et al. Beta-blocker therapy in patients with COPD: a systematic literature review and meta-analysis with multiple treatment comparison. *Respir Res*. 2021;22:64.
21. Ehteshami-Afshar S, Mooney L, Dewan P, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with heart failure with reduced ejection fraction and chronic obstructive pulmonary disease: insights from PARADIGM-HF. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e019238.
22. Dransfield MT, Voelker H, Bhatt SP, et al; BLOCK COPD Trial Group. Metoprolol for the prevention of acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2019;381:2304-14.

23. Li C, Cheng W, Guo J, Guan W. Relationship of inhaled long-acting broncho-dilators with cardiovascular outcomes among patients with stable COPD: A meta-analysis and systematic review of 43 randomized trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:799-808.
24. Sholter DE, Armstrong PW. Adverse effects of corticosteroids on the cardiovascular system. *Can J Cardiol*. 2000;16:505-11.
25. Masa JF, Utrabo I, Gomez de Terreros J, et al. Noninvasive ventilation for severely acidotic patients in respiratory intermediate care units: precision medicine in intermediate care units. *BMC Pulm Med*. 2016;16:97.



Fibrilación auricular

Elena Alfaro García^a, María Mirabet Guijarro^a, José Carlos Asenjo Monedero^b, Carolina Ding Lin^b, Francisco López García^b.

^a Servicio de Medicina Intensiva. Hospital General Universitario de Elche, Alicante.

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

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

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) afecta en torno al 11,3% de la población general y supone una de las principales causas de muerte en todo el mundo, representando hasta 3 millones de muertes al año. Por su parte, la fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca sostenida más común en adultos con una prevalencia que oscila entre el 2 al 4% de la población general¹. Las arritmias cardíacas son muy comunes en los pacientes con EPOC y viceversa, y con frecuencia la FA está presente en pacientes con EPOC y mala función pulmonar. En los individuos con EPOC que presentan un empeoramiento grave de su disnea, la FA es frecuente y puede ser un desencadenante o una consecuencia de un episodio de exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar².

La coexistencia de FA y EPOC está presente en el 13% de los pacientes y se asocia con un aumento de la probabilidad de desarrollo de insuficiencia cardíaca y de otras comorbilidades, así como de un incremento del riesgo hemorrágico. También se ha relacionado con una disminución en la prescripción de betabloqueantes (BB), pese a que los últimos estudios han demostrado que los pacientes con EPOC y enfermedad cardiovascular tratados con dichos fármacos tienen una disminución significativa de las exacerbaciones y una menor mortalidad hospitalaria y mortalidad en general³. Según datos recientes de la Sociedad Europea de Cardiología, del total de los pacientes hospitalizados por agudización de su EPOC el 21% tenía una FA como diagnóstico secundario. Por su parte, la coexistencia de FA se correlaciona con mayor carga de síntomas, peor calidad de vida y peores resultados cardiovasculares¹.

En los últimos años se han desarrollado diferentes escalas que evalúan la probabilidad de desarrollar FA en pacientes sin diagnóstico previo, principalmente

aquellos asintomáticos o con síntomas inespecíficos. La puntuación C₂HES_T permite estratificar el riesgo y establecer qué pacientes se beneficiarían de ser incluidos en programas de detección más intensivos y de estrategias de prevención primaria⁴.

Relación entre la FA y la EPOC. Factores de riesgo

Lejos de tratarse de una asociación casual debida a la elevada prevalencia e incidencia de ambas enfermedades, en la patogenia de estas disritmias, sobre todo la taquicardia auricular multifocal y la FA, intervienen factores morfofuncionales cardíacos (dilatación de la aurícula derecha e izquierda, hipertensión pulmonar o disfunción diastólica), modificaciones celulares y sistémicas (hipoxia crónica, hipercapnia, desequilibrio ácido/base), inflamación y un estado preoxidativo³. La incidencia de estas arritmias es mayor en los grados más severos de la EPOC (aumentando conforme disminuye el FEV₁) y cuando coexisten con otras comorbilidades (hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica o síndrome de apnea obstructiva del sueño)¹.

En este sentido, recientes estudios están mostrando especial interés en relacionar la inflamación sistémica presente en la EPOC con la aparición y evolución de la FA. El aumento de interleucina 6 (IL-6), proteína C reactiva (PCR) y fibrinógeno abre la puerta al estudio de nuevas opciones terapéuticas para su prevención como pueden ser las estatinas, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), dosis bajas de corticoesteroides, o incluso nuevas terapias dirigidas contra la IL-6. Sin embargo, se ha documentado que la administración de dosis altas de corticoides orales para las exacerbaciones graves de la EPOC se asocia con un mayor riesgo de FA⁵. No se conoce con seguridad la causa de este efecto arritmogénico, pero se ha relacionado con la retención hidrosalina o el efecto mineralcorticoide, las alteraciones en el metabolismo del potasio y la aparición de potenciales tardíos¹.

Tratamiento específico de la FA 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



Comorbilidades en la EPOC

de las Guías de Práctica Clínica (GPC) (Tabla 1). Éstas insisten en el tratamiento de los factores desencadenantes como son la corrección de la hipoxemia y de 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. También debemos descartar siempre la coexistencia de anemia o infección. La corrección de estos factores es necesaria si se persigue el éxito de la cardioversión, es decir una estrategia de control del ritmo. Si el paciente está hemodinámicamente inestable puede recurrirse a la cardioversión directa, recordando que la hipertensión pulmonar, junto con la hipoxemia y la acidosis ya comentadas, pueden condicionar el fracaso de la misma, además de ser un factor independiente para la recaída^{1,3}.

Si se persigue el control de la frecuencia en la FA, ésta se debe realizar con BB, aconsejándose los beta1 cardio-selectivos (bisoprolol, metoprolol) o bien con una actividad alfa-antagonista (carvedilol, nebivolol), siempre comenzando con dosis bajas y titulando al alza de forma progresiva. Los BB están especialmente indicados cuando la EPOC se asocia a insuficiencia cardíaca con función sistólica deprimida, hipertensión arterial o cardiopatía isquémica. Como alternativas, se pueden utilizar los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (verapamil o diltiazem) o la amiodarona^{1,6}. No están indicados otros antiarrítmicos como la propafenona, sotalol, adenosina, o flecainida, salvo constancia expresa de que no coexiste una cardiopatía estructural o una disfunción sistólica, en cuyo caso se podrían utilizar.

Por otra parte, hay que tener en cuenta que uno de los principales factores riesgo de recurrencia de la FA tras la cardioversión es la coexistencia de la EPOC además de otros factores como la edad, el sexo femenino, la cardioversión previa, la enfermedad renal crónica o la cardiopatía estructural. Por tanto, previamente a plantearnos una cardioversión se debe considerar el tratamiento de las entidades potencialmente modificables para facilitar el mantenimiento del ritmo sinusal. En caso de recurrencia de la FA tras la cardioversión en pacientes con fibrilación auricular persistente, se podría repetir precozmente el procedimiento para intentar prolongar el mantenimiento del ritmo sinusal¹.

Una situación particularmente arritmogénica en los pacientes con EPOC es la que sucede después de la implantación de un injerto aorto-coronario. En este caso, el inicio de una FA puede convertirse en permanente, conllevando el ries-

go de producir embolizaciones sistémicas, insuficiencia cardíaca y ansiedad, así como prolongar la hospitalización post-procedimiento. Además de tratar específicamente estas patologías, se ha demostrado que la profilaxis con amiodarona reduce significativamente tanto la incidencia de taquicardia supraventricular y FA como la duración de la estancia hospitalaria⁷.

Diversos estudios han demostrado que la profilaxis con corticoides sistémicos a dosis medias es segura y eficaz para evitar la aparición de FA postoperatoria. El mecanismo que hay detrás de estos efectos no se conoce bien, aunque se cree que esté relacionado con su efecto antiinflamatorio. Otro posible efecto es que estos corticoides sistémicos reducen las náuseas, los vómitos y la anorexia posoperatoria. Además, también podrían mejorar la absorción de ciertos medicamentos orales como los betabloqueantes^{8,9}.

En lo referente a la prevención primaria del embolismo sistémico, especialmente del ictus cardioembólico mediante el uso de fármacos antitrombóticos, de nuevo hay que referirse a lo dispuesto en las GPC para los pacientes con FA. Se aconseja (nivel de recomendación IA) utilizar las escalas de estratificación del riesgo embólico (CHA₂-DS₂-VASc) y hemorrágico (p. ej, HAS-BLED). Como en el resto de los pacientes con diagnóstico de FA no valvular, decidiremos iniciar tratamiento con antiagregantes o anticoagulantes orales en función de dichas escalas¹. En la actualidad, se está estudiando la incorporación de otras escalas más complejas (ATRIA, Intermountain Risk Score, ABC, etc) que incluyen biomarcadores y parecen mejorar la predicción del riesgo de ictus de forma modesta, pero estadísticamente significativa. En el caso de la escala ABC, ésta ofrece un enfoque específico en el control de los síntomas y el manejo de enfermedades concomitantes, incluidas comorbilidades no cardiovasculares^{4,10}. Por otra parte, en relación a los anticoagulantes orales de acción directa comercializados en nuestro país (dabigatrán, rivaroxabán, apixaban y edoxaban), no existen, por el momento, ningún sub-análisis específico en los pacientes con EPOC. A la vista de los estudios publicados 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 los estudios principales, tampoco deberían esperarse diferencias en los pacientes con EPOC. Su uso racional y las dosis administradas deben ajustarse a las pautas indicadas en las GPC¹¹. Cuando un paciente EPOC con FA no valvular y en tratamiento con un nuevo anticoagulante oral ingresa



Comorbilidades en la EPOC

por descompensación respiratoria, debe evitarse la suspensión del fármaco o su cambio por heparinas de bajo peso molecular, salvo que sea estrictamente necesario (p. ej, pérdida de la vía oral). Si el motivo de la descompensación es una infección respiratoria aguda evitaremos el uso de rifampicina, ketoconazol, voriconazol o itraconazol, mientras que habrá que tomar precauciones (bajar la dosis) con macrólidos como la claritromicina o la eritromicina¹. En estos casos, también está contraindicado el uso de la dronedarona como fármaco antiarrítmico en la estrategia de control del ritmo.

Influencia de los tratamientos de la EPOC en la FA

La presencia de fibrilación auricular no valvular no altera el tratamiento de la EPOC². Clásicamente, los broncodilatadores se habían descrito como agentes potencialmente arritmogénicos¹². Sin embargo, la evidencia disponible sugiere un perfil de seguridad general aceptable para los agonistas beta-2 de acción prolongada, los fármacos anticolinérgicos y los corticoides inhalados². No obstante, se recomienda precaución al utilizar agonistas beta-2 de acción corta y teofilina, ya que pueden precipitar la aparición de FA y dificultar el control de la tasa de respuesta ventricular^{13,14}.

Como se ha especificado anteriormente, se debería acortar o evitar al máximo el empleo de corticoides orales a dosis altas en los pacientes con EPOC que ingresan por una agudización. No está contraindicado el uso de betabloqueantes, aconsejándose siempre que sea posible los cardioselectivos².

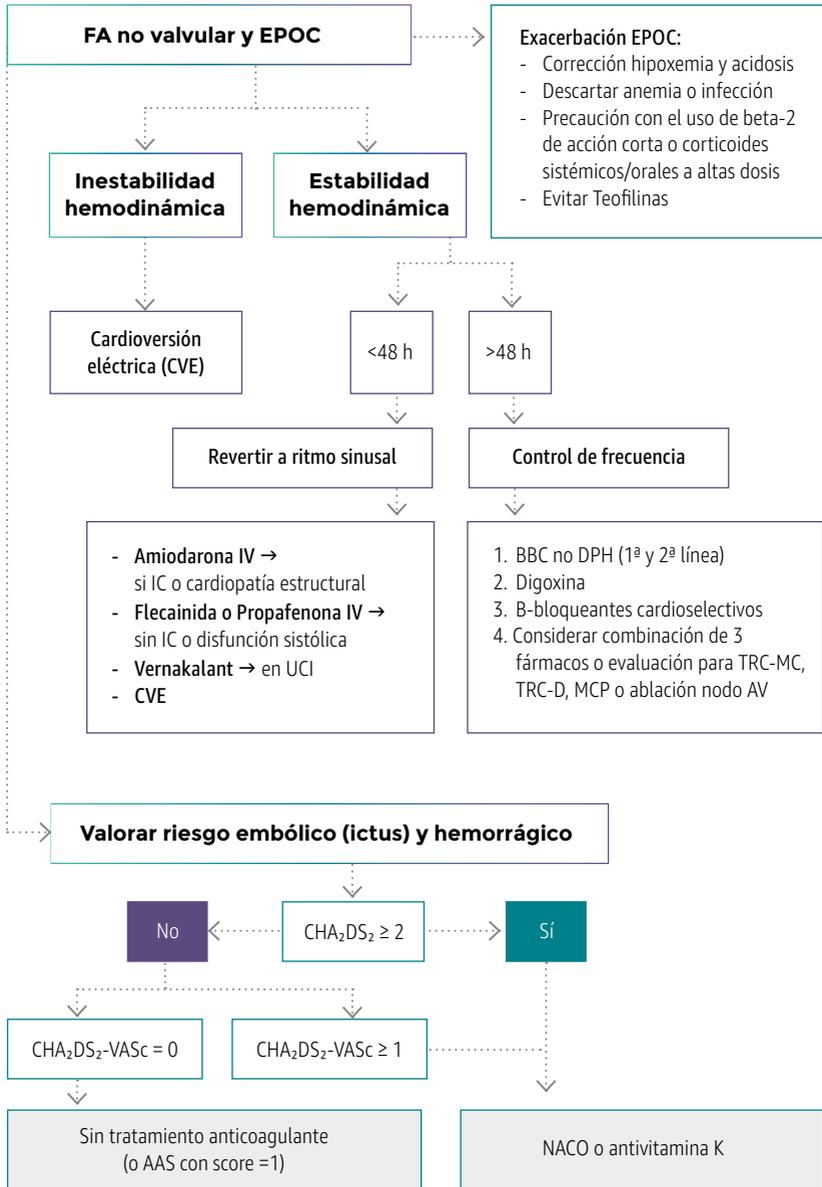
El uso de tiotropio tampoco parece incrementar el riesgo de padecer una FA, cuando se compara frente a placebo y con independencia del sistema de administración utilizado¹⁰. Con el resto de los nuevos anticolinérgicos de acción prolongada (bromuro de aclidinio y bromuro de glicopirronio), no hay suficiente información, pero parece previsible que tampoco exista una relación determinante.

Tabla 1. Recomendaciones para la FA en la enfermedad pulmonar¹

Recomendación	Clase	Nivel
Se recomienda la corrección de la hipoxemia y la acidosis como estrategia de manejo inicial en pacientes que sufran FA durante una enfermedad pulmonar aguda o que presenten exacerbación de EPOC	I	C
Se debe intentar cardioversión eléctrica en pacientes con enfermedad pulmonar que se vuelvan hemodinámicamente inestables como consecuencia de la FA	I	B
Se recomienda la cardioversión eléctrica o farmacológica como parte del tratamiento del control del ritmo cardiaco para pacientes sintomáticos con FA persistente	I	B
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 siempre que FEV1≥40	I	B
Se deben considerar los bloqueadores selectivos β 1 (p. ej., bisoprolol) en pequeñas dosis como alternativa para el control de la frecuencia ventricular	I	B
No se recomienda la teofilina en pacientes con enfermedad pulmonar broncospástica que desarrollen FA	III	C
No se recomiendan los bloqueadores beta no selectivos, sotalol, propafenona y adenosina en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva que desarrollen FA	III	C



Figura 1. Manejo de la fibrilación auricular en el EPOC. Adaptado de Hindricks et al'



Bibliografía

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42:373-498.
2. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report. GOLD Executive Summary. Disponible en: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> [último acceso, 4 de diciembre de 2022].
3. Romiti GF, Corica B, Pipitone E, et al. Prevalence, management and impact of chronic obstructive pulmonary disease in atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis of 4,200,000 patients. *Eur Heart J.* 2021;42:3541-54.
4. Li YG, Bisson A, Bodin A, et al. C2HEST score and prediction of incident atrial fibrillation in poststroke patients: a french nationwide study. *J Amer Heart Assoc.* 2019;8:e012546.
5. Grymonprez M, Vakaet V, Kavousi M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and the development of atrial fibrillation. *Inter J Cardiol.* 2019;276:118-24.
6. Tsiligianni IG, Kosmas E, Van der Molen T, et al. Managing comorbidity in COPD: A difficult task. *Curr Drug Targets.* 2013;14:158-76.
7. Camm J, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2101 focused update of the ESC Guidelines for the Management of atrial fibrillation. *Europace.* 2012;14:1385-413.
8. Lu L, Fu-Yu J, Xiao-Wen W, et al. Effects of corticosteroids on new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2021;100:e25130.
9. Gómez Polo JC, Vilacosta I, Gómez-Álvarez Z, et al. Short term use of corticosteroids in the prophylaxis of atrial fibrillation after cardiac surgery and impact on the levels of acute phase proteins in this context. *Eur Heart J.* 2018; 39(Suppl_1):ehy563.3275.
10. Chan You S, An MH, Yoon D, et al. Rate control and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and obstructive lung disease. *Heart Rhythm.* 2018;15:1825-32.



Comorbilidades en la EPOC

11. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated 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.
12. Sing S, Loke YK, Enright P, Furberg CD. Pro-arrhythmic and pro-ischaemic effects of inhaled anticholinergic medications. *Thorax*. 2013;68:114-6.
13. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, et al. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: Part 1: Saskatchewan cohort study. *Chest*. 2012;142:298-304.
14. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130:e199-267.

Enfermedad arterial periférica

*Martín Gericó Aseguinolaza, Pablo Sampietro Buil, Jesús Díez Manglano.
Servicio de Medicina Interna. Hospital Royo Villanova. Zaragoza.*

Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que tienen afecciones cardiovasculares tienen un riesgo de muerte entre dos y tres veces superior que aquellos que no las padecen. El tabaco es un factor común que contribuye tanto a la aparición y desarrollo de la EPOC como al desarrollo de la aterosclerosis.

La enfermedad arterial periférica (EAP) se considera una forma de enfermedad cardiovascular y sus factores de riesgo son los propios de la aterosclerosis. El sexo masculino y el tabaquismo se han relacionado con ella, y es frecuente que presente pocos síntomas y pase. Para su detección poblacional se han diseñado instrumentos como el cuestionario de Edimburgo¹ que, debe realizarse ante la mínima sospecha o la existencia de factores de riesgo para su detección. Una EAP silente se considera un factor predictivo de progresión de la arterioesclerosis y aumento de la mortalidad cardiovascular.

Prevalencia

La prevalencia de EAP en pacientes con EPOC es variable según los estudios, y se estima en un 8,8%, que asciende hasta el 13-16% en los pacientes ingresados por exacerbación de la EPOC²⁻⁴. Además, aumenta de forma directamente proporcional con el grado de obstrucción bronquial².

Otros estudios han mostrado prevalencias del 17-36%⁵⁻⁷. Cuando se ha realizado un índice tobillo-brazo (ITB) para su detección, la prevalencia ha sido muy superior llegando al 31-81%⁸⁻¹¹.

En un estudio transversal de 246 pacientes con EPOC hospitalizados el 36,8% tenía un ITB patológico (<0,9) y el 70% estaban asintomáticos¹¹. Probablemente, la limitación de la actividad física que tienen los pacientes con EPOC como consecuencia de la disnea, impide que aparezcan los síntomas clásicos de EAP como la claudicación intermitente.



Comorbilidades en la EPOC

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 fumadores⁹. En un estudio poblacional realizado en Taiwán se comparó a más de 50.000 pacientes con EPOC con personas sin EPOC, evidenciándose mayor riesgo de padecer EAP en los pacientes con EPOC (HR: 1,25, IC 95%: 1,17-1,29), y este riesgo aumentó con la comorbilidad, llegando a un HR de 4,9 en los pacientes con 3 o más comorbilidades concomitantes¹². Un metaanálisis de 7 bases de datos estableció un riesgo de 2,35 (IC 95% 1,48-3,4), aunque no contabilizó la EAP subclínica¹³.

La presencia de EAP en los pacientes con EPOC se ha asociado con la edad^{8,11}, el sexo masculino^{11,14}, la hipertensión arterial^{9,11,14}, la glucemia^{9,15}, el colesterol⁹, el consumo acumulado de tabaco⁹, la enfermedad cardiovascular previa¹¹, una peor función pulmonar^{8,9,11,14}, mayor grado de disnea¹⁴, menores valores de filtración glomerular estimada¹¹, aumento del fibrinógeno^{11,14}, anemia¹⁵, inflamación sistémica^{14,15} y menor índice de masa corporal⁸.

Otros estudios han demostrado que también la prevalencia de EPOC en los pacientes con EAP es alta, y alcanza al 39-46% de los pacientes¹⁵⁻¹⁷.

Consecuencias

En los pacientes con EPOC la presencia de EAP o de un ITB alterado 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 minutos⁹. En un estudio observacional, los pacientes con EPOC que tenían EAP asociada puntuaban más alto en el cuestionario COPD Assesment Test, lo que indica que presentaban más síntomas⁷. Un ITB <0,9 implica un aumento, entre dos y tres veces, de muerte por causa cardiovascular y de muerte en general^{10,18}.

Por otro lado, la EPOC también repercute sobre la EAP. En el estudio EUCLID, los pacientes con EAP y EPOC tuvieron más eventos cardiovasculares mayores, eventos respiratorios y baja adherencia al tratamiento que los pacientes con EAP sin EPOC, aunque no hubo diferencia en los eventos isquémicos de extremidades¹⁹. La presencia de EPOC también aumenta el riesgo de reingreso en los pacientes intervenidos como tratamiento de la EAP²⁰.



Causas de la EAP en la EPOC

No están claros los mecanismos que favorecen la coexistencia de EPOC y EAP. En ambas enfermedades, hay un aumento de los marcadores inflamatorios (citoquinas inflamatorias, activadores de la coagulación, proteína C reactiva, interleucinas y factor de necrosis tumoral) y de los marcadores de estrés oxidativo²¹. 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. Esto provoca mayor grado de hipoxia y de lesión endotelial, favoreciendo el desarrollo de la arterioesclerosis²¹. También el volumen de enfisema y el deterioro de la función pulmonar se han asociado con calcificación de las arterias sistémicas^{22,23}.

Tratamiento

No existen ensayos clínicos sobre el tratamiento de la EAP en pacientes con EPOC. Los pacientes deben tratarse conforme a las guías clínicas¹⁸. No obstante, estudios de cohortes han demostrado que las estatinas a dosis altas son beneficiosas en el tratamiento de los pacientes con EAP y EPOC, y que los betabloqueantes pueden utilizarse en estos pacientes sin efectos perjudiciales ni afectación de la calidad de vida^{16,24}.

En un metanálisis que incluyó 5 estudios y 11.117 pacientes con EPOC el uso de antiagregantes plaquetarios se asoció con un descenso de la mortalidad por todas las causas²⁵. 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 EPOC¹⁰.



RECOMENDACIONES

- Es recomendable realizar el cuestionario de Edimburgo a los pacientes con EPOC.
- Es recomendable hacer un ITB a todos los pacientes con EPOC grave y muy grave.
- El principal tratamiento de la EAP en los pacientes con EPOC son las medidas higiénico dietéticas destinadas controlar los factores de riesgo cardiovascular (abandono del hábito tabáquico, dieta baja en grasas, ejercicio físico, control tensional, lipídico y glucémico).
- 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 betabloqueantes son seguros y no debe interrumpirse su uso.
- Para tratar la E>AP en los pacientes con EPOC deben utilizarse antiagregantes plaquetarios, siendo clopidogrel el más recomendado.
- Cuando tienen EAP, los pacientes con EPOC deben seguir programas integrales de rehabilitación respiratoria y cardiovascular.

Bibliografía

1. Leng GC, Fowkes FG, et al. 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. Houben-Wilke S, Jörres RA, Bals R, et al. Peripheral artery disease and its clinical relevance in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the COPD and systemic consequences-comorbidities network study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:189-97.
3. Almagro P, López García F, Cabrera FJ, 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. Almagro P, Cabrera FJ, Díez J, 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.
5. 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;238:233-8.
6. Finkelstein J, Cha E, Scharf SM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular comorbidity. *Int J COPD* 2009;4:337-49.
7. Díez Manglano J, Gómez Antúnez M, Díaz Peromingo JA, e investigadores del estudio SEMI-EPOC. Enfermedad arterial periférica en pacientes con EPOC. *Rev Clin Esp.* 2015;215(Espec Congr):278.
8. Blum A, Simsolo C, Sirchan R, et al. "Obesity paradox" in chronic obstructive pulmonary disease. *IMAJ.* 2011;13:672-75.
9. Castagna O, Boussuges A, Nussbaum E, et al. Peripheral arterial disease: an underestimated aetiology of exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008;15:270-7.
10. Waschki B, Kirsten A, Holz O, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD. *Chest.* 2011;140:331-42.
11. Pecci R, de la Fuente Aguado J, Sanjurjo Rivo AB, et al. Peripheral arterial disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int Angiol.* 2012;31:444-53.



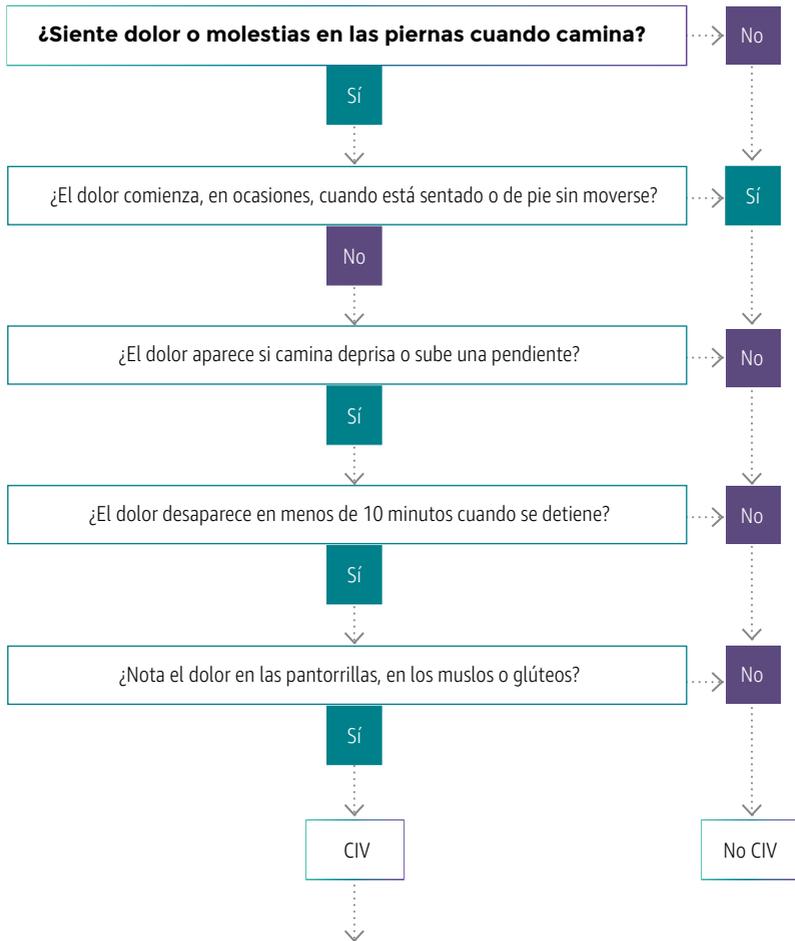
12. Liao KM, Kuo LT, Lu HY, et al. Increased risk of peripheral arterial occlusive diseases in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide study in Taiwan. *Int J COPD*. 2019;14:1455-64.
13. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015;3:631-9.
14. Kaszuba M, Śliwka A, Piliński R, et al. The comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and peripheral artery disease—a systematic review. *COPD*. 2019;16:292-302.
15. Tuleta I, Farrag T, Busse L, et al. High prevalence of COPD in atherosclerosis patients. *Int J Chron Obstr Pulmon Dis*. 2017;12:3047-53.
16. Van Gestel YRBM, Hoeks SE, Sin DD, 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.
17. Wozniak K, Sleszycka J, Safianowska A, et al. 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.
18. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MLEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39:763-816.
19. Galani J, Mulder H, Rockhold F, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease with morbidity and mortality in patients with peripheral artery disease: Insights from the EUCLID trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:841-51.
20. Aziz F, Lehman EB, et al. Preexisting conditions determine the occurrence of unplanned readmissions after procedures for treatment of peripheral arterial disease. *Ann Vasc Surg*. 2018;50:60-72.
21. Brassington K, Selemidis S, Bozinovski S, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis: common mechanisms and novel therapeutics. *Clini Sci (Lond)*. 2022;136:405-23.
22. Chae E, Seo J, Oh Y, et al. Severity of systemic calcified atherosclerosis is associated with airflow limitation and emphysema. *J Compur Assist Tomogr*. 2013;37:743-9.
23. Lahousse L, Bos D, Wijnant S, et al. Atherosclerotic calcification in major vessel beds in chronic obstructive pulmonary disease: The Rotterdam Study. *Atherosclerosis*. 2019;291:107-13.



24. Van Gestel YRBM, Hoeks SE, Sin DD, et al. Effect of statin therapy on mortality in patients with peripheral arterial disease and comparison of those with versus without associated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Cardiol* 2008;102:192-6.
25. Pavašini R, Biscaglia S, d'Ascenzo F, et al. Antiplatelet treatment reduces all-cause mortality in COPD patients: a systematic review and meta-analysis. *COPD*. 2016;13:509-14.



Figura 1. Cuestionario de Edimburgo



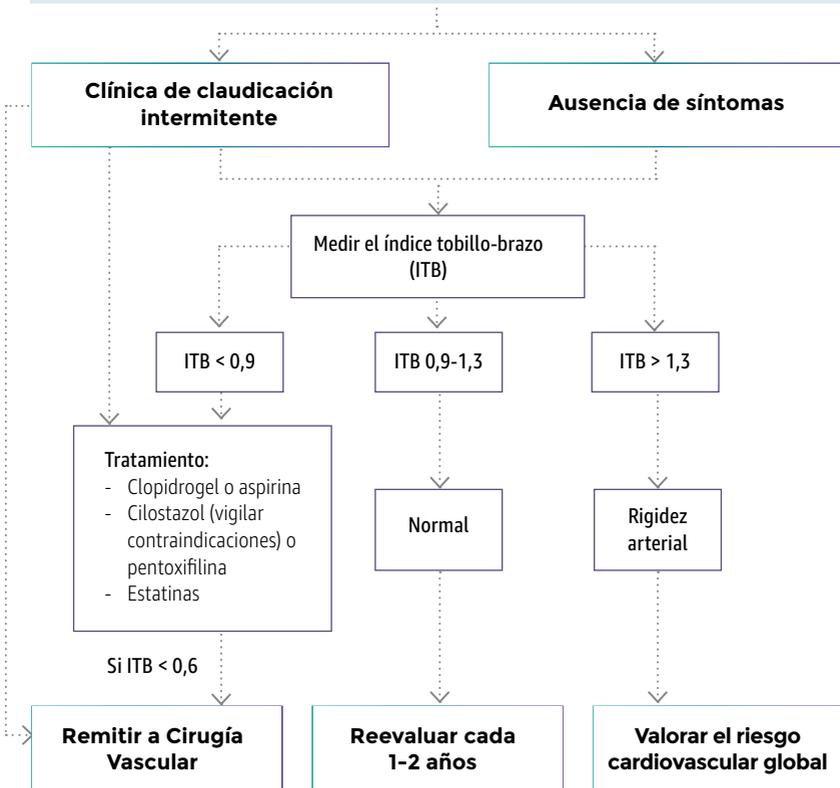
- Dolor en pantorrillas → CIV definida
- Dolor sólo en muslos o glúteos → CIV atípica



EPOC y ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA*

Buscar síntomas (cuestionario de Edimburgo):

- ¿Siente dolor o molestias en las piernas cuando camina? Sí
- ¿El dolor comienza a veces cuando está sentado o de pie sin moverse? No
- ¿El dolor aparece si camina deprisa o sube una pendiente? Sí
- ¿El dolor desaparece en menos de 10 minutos cuando se detiene? Sí
- ¿Nota el dolor en las pantorrillas, en los muslos o glúteos? Sí



En todos los casos dar consejo antibacno y recomendar ejercicio físico adaptado
 En pacientes con síntomas remitir a rehabilitación

*Hay que tener un alto índice de sospecha



Enfermedad renal crónica

M. Belén Alonso Ortiz^a, Begoña Cortes Rodríguez^b, Aquiles Lozano Rodríguez-Mancheño^b, Carlos Santiago Díaz^c, Fernando Roque Rojas^d.

^aServicio de Medicina Interna. H. Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas.

^bServicio de Medicina Interna. H. Universitario Reina Sofía. Córdoba.

^cServicio de Medicina Interna. H. Universitario Virgen de Las Nieves. Granada.

^dServicio de Medicina Interna. H. Universitario Infanta Cristina. Parla, Madrid.

Asociación entre la enfermedad renal crónica y la EPOC. Prevalencia

En los últimos años numerosos estudios han evaluado las comorbilidades en la EPOC¹⁻⁵. Sin embargo, son escasos los que hacen referencia a la enfermedad renal crónica (ERC) como enfermedad comórbida en este grupo de pacientes^{2,4,5}. Incluso, las guías y documentos de práctica clínica en la EPOC tanto a nivel nacional como internacional no consideran esta enfermedad crónica como una comorbilidad destacada⁶⁻¹⁰. La normativa GOLD, en su última actualización, reconoce que los mediadores inflamatorios presentes en la EPOC pueden contribuir al inicio o empeoramiento de patologías como la cardiopatía isquémica, el cáncer de pulmón, las alteraciones musculoesqueléticas o el síndrome metabólico, sin hacer ninguna referencia sobre la enfermedad renal¹⁰. En España, la última actualización de normativa GesEPOC, en el apartado sobre las comorbilidades de la EPOC sí menciona a la insuficiencia renal¹¹.

Por su parte, la ERC es un problema de salud pública que afecta a más del 10% de la población general y a más del 20% de los mayores de 60 años¹². Varios estudios han comunicado que la prevalencia de la ERC es mayor entre los pacientes con EPOC¹³⁻¹⁵.

Según varios autores, esta prevalencia varía entre el 16,8 y el 26,2%^{3,16,17}. Así, en el estudio ESMI llevado a cabo por el Grupo de Trabajo EPOC de la SEMI, la prevalencia de ERC fue del 16,8%³, mientras que el estudio multicéntrico español PROFUND que incluyó a 1.632 pacientes pluripatológicos hospitalizados mayores de 65 años, la prevalencia de ERC entre los pacien-

tes con EPOC fue del 22%⁶. En Italia, un estudio realizado con 288 pacientes hospitalizados por exacerbación de su EPOC mostró una prevalencia de insuficiencia renal crónica del 26,2%¹⁷. Por su parte, Mapel y cols. en un amplio estudio de casos y controles demuestran que la prevalencia de enfermedad renal es superior en los pacientes con EPOC, el doble en el caso del daño renal agudo y el triple para la ERC establecida¹⁸. En relación a la incidencia de ERC, el estudio ECCO observó una incidencia de insuficiencia renal moderada del 6,5%².

Con respecto a la enfermedad renal crónica oculta (filtrado glomerular estimado [FGE] <60 mL/min/1,73 m²), Incalzi et al. en una cohorte de 357 pacientes ambulatorios con EPOC observaron una prevalencia del 20,8%¹⁶, mientras que un estudio noruego de pacientes EPOC ambulatorios, se objetivó una prevalencia del 9,6% en mujeres frente al 5,1% en varones¹⁹.

Infradiagnóstico e importancia de la ERC en la EPOC

Al igual que en otras entidades crónicas como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, la prevalencia de ERC en la EPOC aumenta con la edad, asociándose con un aumento de la morbimortalidad, de ahí la importancia – como ocurre en otras patologías – de establecer un diagnóstico de la ERC lo más precozmente posible^{5,9,15}. Aún a día de hoy, un elemento de confusión habitual que contribuye al infradiagnóstico es la presencia de cifras plasmáticas de creatinina dentro del rango de la normalidad. No hay que olvidarse de que este biomarcador puede permanecer “normal” o con leves variaciones a pesar de haberse iniciado la ERC^{14,16}. Así es como en el estudio de Incalzi et al.¹⁶ un 52,5% de los pacientes con EPOC presentaba valores de creatinina sérica normales, de los cuales casi la mitad presentaba un FGE inferior a 60 mL/min/1,73 m².

La microalbuminuria (MAU) es un signo incipiente e indirecto de disfunción glomerular y túbulo-intersticial, así como un marcador de riesgo cardiovascular. Se acepta que su presencia pone de manifiesto una disfunción endotelial¹⁴. No obstante, existen pocos estudios en este sentido en pacientes con EPOC. Casanova et al. demostraron la presencia de MAU en el 24% de los pacientes con EPOC, siendo su presencia inversamente proporcional



Comorbilidades en la EPOC

a la pO₂, aunque no se asoció con el índice de BODE²⁰. Así, las mayores tasas de microalbuminuria (>50 mg/g) correspondieron a hipoxemias <70 mmHg. No obstante, en otros pacientes hipoxémicos no se detectaron niveles significativos de MAU, lo que sugiere la posibilidad de otros factores como una susceptibilidad genética al estrés oxidativo. Diversos estudios han relacionado la microalbuminuria como predictor de morbimortalidad tanto en pacientes diabéticos como en hipertensos, aunque esta misma relación no se ha podido establecer con la EPOC. Sin embargo, la presencia de MAU que se detecta en los pacientes EPOC con ERC es objeto de discrepancia. Algunos autores demuestran una relación directa, mientras que 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, infecciones o traumatismos²⁰.

Según Chandra, el deterioro de la función renal se relaciona con más frecuencia con el fenotipo enfisematoso y esta asociación es independiente de otros factores⁷. De igual forma, van Gestel en una cohorte de 3.358 individuos intervenidos de patología vascular demostró la independencia de esta asociación. Además, la mortalidad a largo plazo resultó ser mayor en los pacientes con EPOC moderada y severa¹⁵.

La afectación renal también puede explicar la mayor incidencia de anemia en los pacientes con EPOC^{16,21}. Cote et al. comunicaron una prevalencia entre el 10% y el 23% en función de la severidad de la obstrucción del flujo aéreo²¹. 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 ERC²¹.

Patogenia de la ERC en la EPOC

El consumo de tabaco está relacionado en el desarrollo de la EPOC y de la ERC, puesto que es un factor lesivo común en ambas entidades. Así, según el Documento de Consenso sobre la ERC elaborados por la SEMI 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 renal¹⁴. La nicotina presenta una relación directa con la progresión de la ERC. La disfunción

glomerular se encuentra condicionada por la presencia de plomo y cadmio, compuestos habituales del humo del tabaco. 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 stress oxidativo. También disminuye la actividad de la superoxidodismutasa y aumenta la de las catalasas. La nicotina de forma indirecta actúa elevando la tensión 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 un desbalance entre las proteinasas y antiproteiniasas, aumento de estress oxidativo, así como una estimulación de los neutrofilos, macrófagos y linfocitos T (CD8) que producen un gran daño tisular y celular^{1,22}.

Por su parte, la hipercapnia provoca un aumento de la resistencia arterio-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 norepinefrina circulante. Esto provoca una reducción del flujo plasmático renal con FG conservada, 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 explicada atribuible a un aumento de la arginina-vasopresina de origen mal conocido (probablemente debido a la estimulación directa por la angiotensina II). Se ha constatado además un aumento del péptido natriuretico atrial inversamente correlacionada con la pO₂.

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 endotelinas¹. Además según Incalzi, la hipoalbuminemia en los pacientes EPOC con ERC se relaciona con un descenso de la masa muscular. Según el mismo autor la limitación de la actividad física y la subsiguiente pérdida de masa muscular podrían constituir un nexo entre las enfermedades músculo-esqueléticas y la ERC oculta¹⁶.



ERC 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 existencia de 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 nos obligará ajustar de forma precisa el tipo de fármacos a utilizar y la dosis, 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 a la de los pacientes sin EPOC, siendo aconsejable seguir las recomendaciones de las guías habituales de práctica clínica^{14,16}. Por tanto, su cribado se debe realizar en el paciente EPOC se debe de realizar, como en la población general, de mayores de 60 años con factores de riesgo vascular¹⁴. Hay que tener en cuenta la presencia de síndrome de apnea obstructiva del sueño, pues ambas enfermedades asociadas aumentan de forma considerable el riesgo de tener ERC²⁴. En la EPOC, por la elevada prevalencia de ERC oculta, se debe de estimar siempre el filtrado glomerular¹⁶. En cuanto al diagnóstico y seguimiento de la ERC en la EPOC, requiere la clasificación en estadios de la ERC, la determinación de la proteinuria y sedimento de orina y, en todos los casos, excluir con ecografía renal causa urológica de la misma^{14,25}. En la Figura 1 se presenta un algoritmo con el manejo conjunto de ambas comorbilidades²⁵.

Bibliografía

1. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, et al. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2008;31:204-12.
2. Almagro P, López García F, Cabrera FJ, 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. Almagro P, López F, Cabrera FJ, 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. Divo M, Cote C, de Torres JP, 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.
5. Tsiligianni IG, Kosmas E, Van der Molen T, et al. Managing comorbidity in COPD: A difficult task. *Current Drug Targets*. 2013;14:158-76.
6. Díez Manglano J, Bernabeu-Wittel M, Escalera-Zalvide A, et al, en representación de los 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.
7. Chandra D, Stamm JA, Palevsky PM, et al. The relationship between pulmonary emphysema and kidney function in smokers. *Chest*. 2012;142:655-62.
8. Celli BR, MacNee W, and committee members. 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.
9. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2007 update. *Can Respir J*. 2007;14(Suppl B):4B-32B.
10. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Ministerio de Sanidad, Servicio Sociales e Igualdad, 2012. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_512_EPOC_Lain_Entr_compl.pdf [último acceso 4 de diciembre de 2022].



11. NICE clinical guideline 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update). Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13029/49397/49397.pdf> [último acceso 14 de octubre de 2022].
12. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report. GOLD Executive Summary. Disponible en: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> [último acceso, 4 de diciembre de 2022].
13. López-Campos JL, Almagro P, Gómez JT, et al. Actualización de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC): Comorbilidades, automanejo y cuidados paliativos. *Arch Bronconeumol.* 2022;58:334-44.
14. Alcázar R, Egocheaga MI, Orte L, et al. Documento de consenso sobre la enfermedad renal crónica. Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFiC) y Sociedad Española de Nefrología (SEN). *Nefrología* 2008;28:273-82.
15. Van Gestel YR, Chonchol M, Hoeks SE, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and chronic kidney disease in vascular surgery patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:2763-7.
16. Incalzi RA, Corsonello A, Pedone C, et al. Extrapulmonary consequences of COPD in the elderly study investigators. Chronic renal failure. A neglected comorbidity of COPD. *Chest.* 2010;137:831-7.
17. Terzano C, Conti V, Di Stefano F, et al. Comorbidity, hospitalization, and mortality in COPD: results from a longitudinal study. *Lung.* 2010;188:321-9.
18. 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.
19. Gjerde B, Bakke PS, Ueland T, et al. The prevalence of undiagnosed renal failure in a cohort of COPD patients in western Norway. *Respir Med.* 2012;106: 361-6.
20. Casanova C, de Torres JP, Navarro J, et al. Microalbuminuria and hypoxemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:1004-10.
21. Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, et al. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J.* 2007;29:923-9.

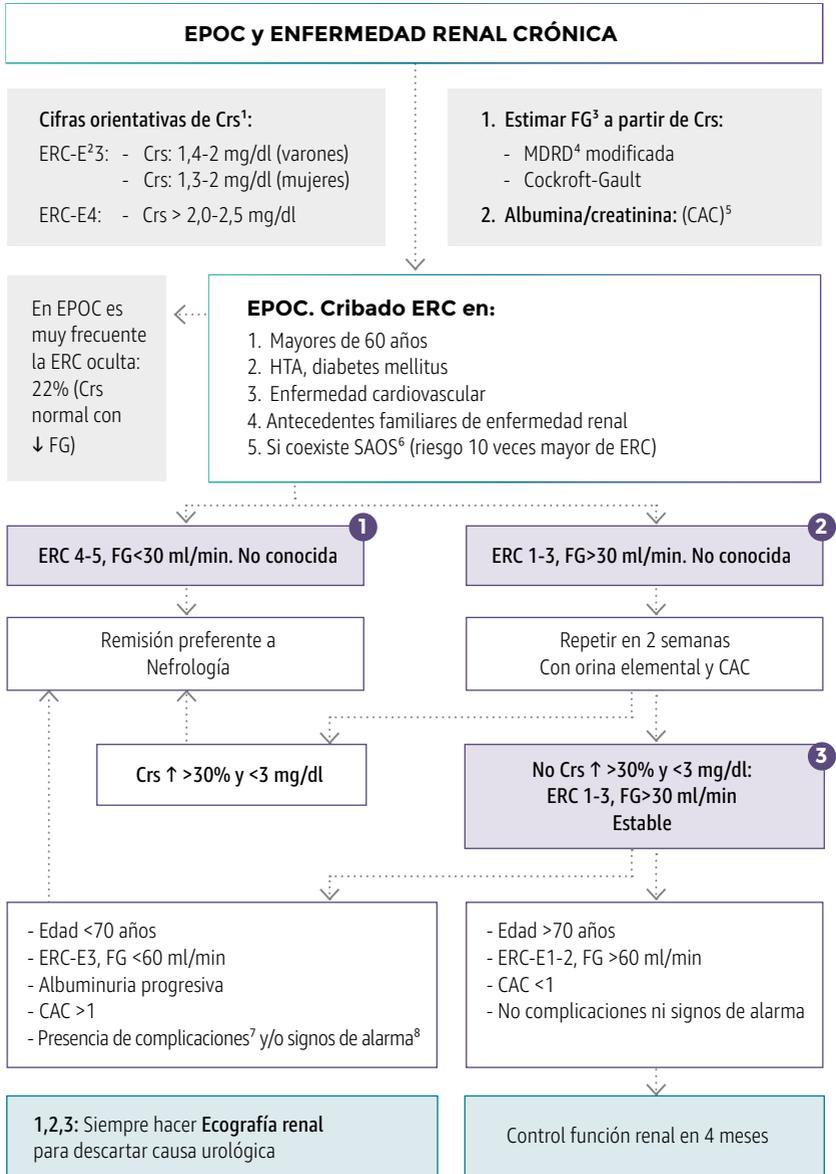


22. Funakoshi Y, Omori H, S Mihara, et al. C-reactive protein level, air-flow obstruction, and chronic kidney disease. *Environ Health Prev Med.* 2012;17:18-26.
23. Corsonello A, Pedone C, Corica F, et al. Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'Anziano (GIFA) Investigators. Concealed renal insufficiency and adverse drug reactions in elderly hospitalized patients. *Arch Intern Med.* 2005;165:790-5.
24. Hanly P. Sleep apnea and daytime sleepiness in end-renal stage disease. *Semin Dial.* 2004;17:109-14.
25. Díez Manglano J, López García F, et al. Algoritmo de manejo de las comorbilidades en la EPOC. Madrid. Jarpyo, 2013. pp.18-19.



Comorbilidades en la EPOC

Figura 1. EPOC y ERC. Algoritmo de diagnóstico



1. Crs: Creatinina sérica. 2. ERC-E: Enfermedad renal crónica-estadio. 3. FG: filtrado glomerular. 4. MDRD: modification of diet in renal disease. 5. En muestra aislada de orina y en mg/g. 6. SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño. 7. Complicaciones: anemia, HTA refractaria, proteinuria nefrótica. 8. Signos de alarma: hematuria no urológica y/o aumento de creatinina sérica > 1 mg/dl en menos de un mes.

Anemia

M. Belén Alonso Ortiz, Aída Gil Díaz, Magdalena León Mazorra, Alfredo Martín Armas, Alicia Conde Martel. Servicio de Medicina Interna. H. Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas.

Prevalencia

A nivel mundial, la anemia es el trastorno hematológico más frecuente asociándose con frecuencia a diversas enfermedades crónicas. En el caso de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica es una de las comorbilidades más prevalentes. En una revisión sistemática del año 2011 se encontró que entre el 7,5% y el 34% de los pacientes con diagnóstico previo de EPOC presentaban algún tipo anemia¹. La heterogeneidad de los estudios, tanto por los grupos poblacionales incluidos (ingresados por una agudización y pacientes ambulatorios en fase estable de su enfermedad pulmonar), como por los criterios empleados para el diagnóstico de anemia, justifica esta variabilidad en las cifras de prevalencia. Así, por ejemplo, en los pacientes hospitalizados por una exacerbación de su EPOC, la anemia puede estar presente entre el 9,5 y el 33%², mientras que en situación de estabilidad clínica esta prevalencia es significativamente inferior, del 6 al 17%³.

En cuanto al tipo de anemia, la más frecuentemente observada en los pacientes con EPOC es la anemia de trastornos crónicos, aunque hasta en el 25% de los casos la anemia puede ser ferropénica³.

No obstante, al comparar la EPOC con otras enfermedades crónicas, se objetiva que la prevalencia de anemia en los pacientes con EPOC es inferior que, en los pacientes con cáncer o enfermedad renal crónica, pero superior con respecto a los pacientes con diagnóstico de asma bronquial y similar a la observada en pacientes con insuficiencia cardiaca⁴.

Importancia clínica

Putchá et al, demostraron en una cohorte de 135 pacientes con EPOC y anemia una mayor disnea, peor capacidad al ejercicio y mayor gravedad de su



Comorbilidades en la EPOC

enfermedad pulmonar con respecto a los que no presentaban anemia y, especialmente entre aquellos que presentaban además enfermedades cardíacas y otras comorbilidades asociadas⁵. Conforme las cifras de hemoglobina eran más bajas, la disnea medida por la escala mMRC fue mayor y la distancia recorrida en el test de la marcha de 6 minutos, inferior. Asimismo, la anemia se asoció con peor calidad de vida, medida por el cuestionario SF-36⁵. Por otra parte, Copur et al. observaron que la existencia de anemia en los pacientes con EPOC es un factor que contribuye a la necesidad de oxigenoterapia domiciliaria⁶.

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 asociación⁷.

La anemia también se ha considerado un marcador de mortalidad independiente en los pacientes con EPOC, tanto durante el ingreso hospitalario^{8,9}, como a medio¹⁰ y largo plazo^{5,9}. La mortalidad puede ser hasta el doble que en los pacientes sin anemia¹¹ y es mayor cuanto más intensa es la anemia¹². Además, la asociación de anemia con mortalidad es mayor en los pacientes con EPOC más jóvenes¹¹.

La anemia también es un factor pronóstico de reingreso en los pacientes con EPOC. En el estudio de Barba et al.¹³ la anemia se asoció con un incremento del 25% en el riesgo de reingreso (OR: 1,249, IC 95%: 1,212-1,287) en los pacientes con EPOC tras ajuste de edad, sexo, estancia media, índice de Charlson, malnutrición, cáncer, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus y fibrilación auricular.

Cabe reseñar que 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 200 € (350 US \$) de media superiores en los pacientes con EPOC y anemia que en los pacientes sin la misma¹³. En un estudio retrospectivo¹⁴ los costes medios anuales en cuidados de salud referidos a 2005 fueron 23.263 \$ en los pacientes con EPOC y anemia y 9.311 \$ en los pacientes sin anemia.

Ersler et al.¹⁵ 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 a la artritis reumatoide o la enfermedad inflamatoria intestinal y similares a si estaba asociada a una enfermedad renal crónica.

Por su parte, Xu et al. en un reciente metanálisis que incluyó casi 430.000 pacientes con EPOC observaron que los pacientes con EPOC y anemia tienen un mayor índice de comorbilidad de Charlson, mayor estancia media hospitalaria y tasa de mortalidad que los pacientes EPOC sin anemia¹⁶.

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^{2,5,11}.

Varios estudios han buscado una relación entre la gravedad de la EPOC con la aparición de anemia. En ninguno de ellos se ha encontrado esta asociación. Portillo et al.¹⁷ observaron que no existe relación entre los niveles de hemoglobina y el FEV₁. John et al.⁴ tampoco encontraron diferencias en la 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 al.¹⁷, en una cohorte de 177 pacientes, presentaron el estudio etiológico básico de la anemia en 24 de ellos, de los cuales el 43% tenían anemia. La ferropenia y la inflamación crónica fueron los mecanismos 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



Comorbilidades en la EPOC

tenían ferropenia asociada. En un estudio preliminar con 50 pacientes 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 anemia¹⁹.

La inflamación del parénquima pulmonar y la vía aérea da lugar a un vertido de citoquinas 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 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 niveles de eritropoyetina ($41,8 \pm 25.4 \text{ U/L}$ vs $16,3 \pm 2.9 \text{ U/L}$, $p<0,05$) y de PCR ($p<0,001$)²⁰. 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 niveles 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 niveles de eritropoyetina se relacionaron con los niveles de proteína C reactiva y con el número de neutrófilos circulantes²¹. Markoulaki et al.²² midieron los niveles de hemoglobina, eritropoyetina, y marcadores de inflamación sistémica en 93 pacientes con exacerbación aguda de su EPOC al inicio de su hospitalización tras resolución de misma y a las 12 semanas. Al ingreso los niveles de hemoglobina eran más bajos, y los niveles de eritropoyetina y marcadores inflamatorios más altos que en las fases de resolución y o fase estable de la enfermedad. Durante la fase aguda se observaba una asociación negativa entre los niveles de hemoglobina e interleucina 6. Además, los niveles de hemoglobina y eritropoyetina se asociaban de forma negativa durante la fase aguda y positivamente durante las fases de resolución y estabilidad de la EPOC. 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 al.²³ han encontrado que los pacientes con EPOC estable y anemia de proceso crónico tienen



niveles 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, Schonhofer et al²⁴ presentaron una serie de 5 casos de pacientes con EPOC y anemia en los que los intentos de destete de la ventilación mecánica habían fracasado y tras recibir transfusión pudo realizarse el destete con éxito.

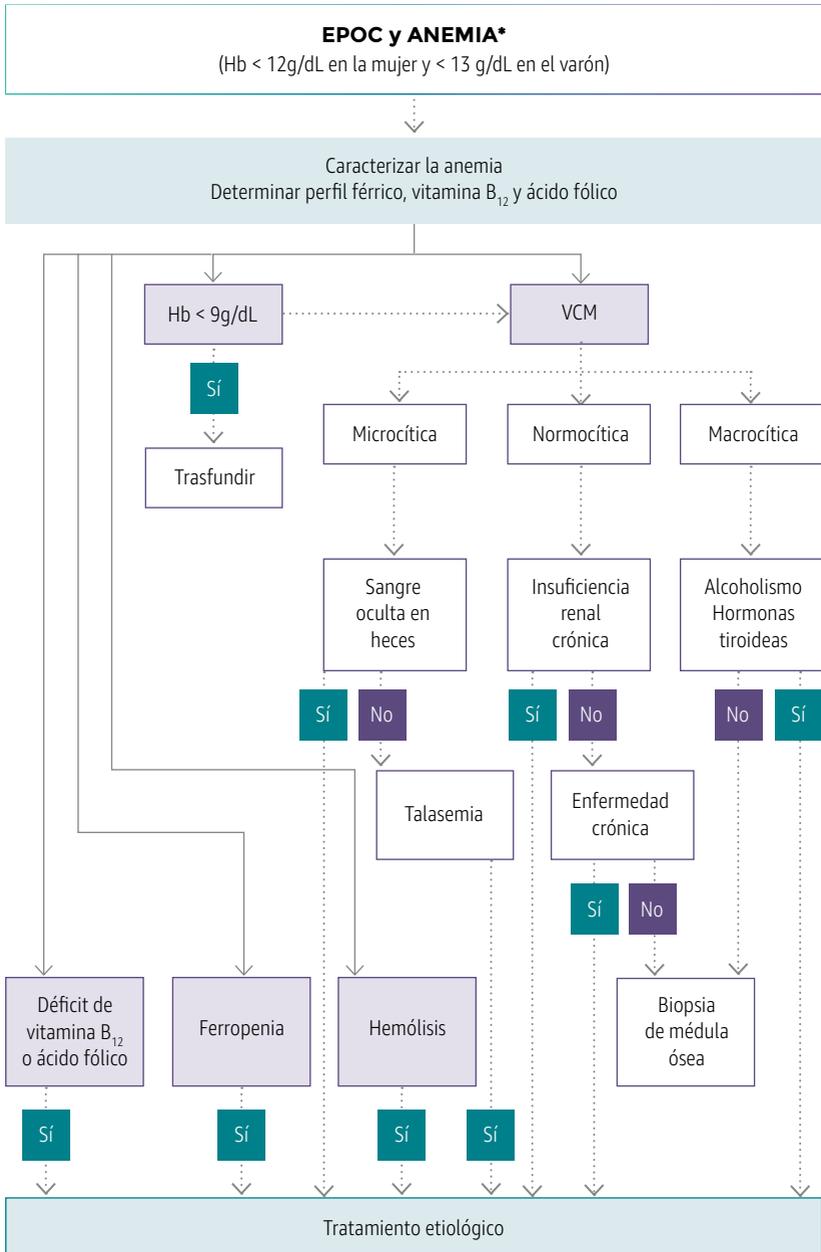
En otro estudio con 10 pacientes EPOC anémicos con ventilación mecánica después de la transfusión presentaron una mejor ventilación minuto y un menor trabajo respiratorio, pero con un ligero aumento de $p\text{CO}_2$ por hipoventilación²⁵.



Bibliografía

1. Yohannes AM, Ershler WB, et al. Anemia in COPD: a systematic review of the prevalence, quality of life, and mortality. *Respir Care*. 2011;56:644-52.
2. Almagro P, López García F, Cabrera 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. Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, et al. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J*. 2007;29:923-9.
4. John M, Lange A, Hoerning S, et al. Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: comparison to other chronic diseases. *Int J Cardiol*. 2006;111:365-70.
5. Putcha N, Fawzy A, Paul GG, et al. Anemia and adverse outcomes in a chronic obstructive pulmonary disease population with a high burden of comorbidities. An analysis from SPIROMICS. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15:710-7.
6. Copur AS, Fulambarker A, Molnar J, et al. Role of anemia in home oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am J Ther*. 2015;22:361-6.
7. Krishnan G, Grant BJ, Muti PC, 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.
8. Mydin HH, Murphy S, Clague H, et al. 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.
9. Martínez-Rivera C, Portillo K, Muñoz-Ferrer A, et al. Anemia is a mortality predictor in hospitalized patients for COPD exacerbation. *COPD*. 2012;9:243-50.
10. Rasmussen L, Christensen S, Lenier-Petersen P, et al. Anemia and 90-day mortality in COPD patients requiring invasive mechanical ventilation. *Clin Epidemiol*. 2011;3:1-5.
11. Halpern MT, Zilberberg MD, Schmier JK, et al. Anemia, costs and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Cost Eff Resour Alloc*. 2006;4:17.

12. 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.
13. Barba R, García de Casasola G, Marco J, et al. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: a readmission prognosis factor. *Curr Med Res Opin*. 2012;28:617-22.
14. Shorr AF, Doyle J, Stern L, et al. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: epidemiology and economic implications. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:1123-30.
15. Ershler WB, Chen K, Reyes EB, et al. Economic burden of patients with anemia in selected diseases. *Value Health*. 2005;8:629-38.
16. Xu Y, Hu Y, Ding H, et al. Effects of anemia on the survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14:1267-77.
17. Portillo K, Belda J, Antón P, Casan P, et al. Alta frecuencia de anemia en pacientes con EPOC ingresados en un hospital de tercer nivel. *Rev Clin Esp*. 2007;207:383-7.
18. Rodríguez DA, Roca J, Ramírez-Sarmiento A, et al. Déficit de hierro en pacientes con EPOC: ¿hacia la definición de una nueva diana terapéutica? *Arch Bronconeumol*. 2011;47(Supl):92.
19. John M, Hoerning S, Doehner W, et al. Anemia and inflammation in COPD. *Chest*. 2005;127:825-9.
20. Sala E, Balaguer C, Villena C, et al. Low erythropoietin plasma levels during exacerbations of COPD. *Respiration*. 2010;80:190-7.
21. Markoulaki D, Kostikas K, Papatheodorou G, 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, et al. 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, et al. Blood transfusion and lung function in chronically anemic patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med*. 1998;26:1824-8.



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

Ansiedad

Lorena Montero Rivas^a, María Belén Alonso Ortiz^b.

^aServicio de Medicina Interna. Hospital Infanta Margarita. Cabra. Córdoba.

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

Introducción

La ansiedad constituye uno de los trastornos psiquiátricos más frecuentes en los pacientes con EPOC, y aunque es una patología muy prevalente en este grupo de pacientes generalmente está infradiagnosticada e infratratada.

Es bien conocido que la ansiedad se relaciona negativamente con la evolución de la enfermedad, el control de los síntomas y la calidad de vida relacionada con la salud. Asimismo, se asocia de forma significativa con una mayor mortalidad, mayor duración de las hospitalizaciones y peor manejo de la enfermedad pulmonar.

Prevalencia de la ansiedad

La ansiedad es una comorbilidad muy prevalente entre los pacientes con EPOC, con importantes consecuencias para su estado de salud. Los trastornos generalizados de ansiedad se presentan de media en el 16% de los enfermos con EPOC, con una frecuencia que oscila entre el 6 y el 33%, encontrándose cifras de prevalencia aún más altas en los pacientes hospitalizados, en mujeres y en aquellos incluidos en un programa de rehabilitación pulmonar¹⁻². En cuanto a la prevalencia de los ataques de pánico se estima en un 21%, con un rango según los diferentes trabajos entre el 0 y el 41%³.

Un estudio multicéntrico español del año 2014 que incluyó 204 pacientes con EPOC manejados ambulatoriamente puso en evidencia que tanto la ansiedad como la depresión son trastornos frecuentes e infradiagnosticados. Demostraron que el 36% cumplían criterios diagnósticos de ansiedad o depresión, aunque únicamente el 8% habían sido diagnosticados⁴. Además, observó que los pacientes jóvenes, con mayor grado de disnea y más agudizaciones presentaban más ansiedad y depresión⁴.



Importancia de la ansiedad en la EPOC

La presencia de ansiedad en la EPOC se ha relacionado con una menor adherencia a la rehabilitación y a los tratamientos respiratorios, una disminución de la capacidad al ejercicio, falta de adherencia terapéutica, peor calidad de vida y mayor consumo de recursos sanitarios, incluyendo una mayor duración de las hospitalizaciones⁵⁻⁶.

Algunos cuestionarios de calidad de vida, específicos para la EPOC como el St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) y otros genéricos como por ejemplo el Cuestionario de Salud SF36 tienen ítems individuales ayudan a medir el impacto de la ansiedad en la calidad de vida de estos pacientes⁷. Asimismo, se ha demostrado en este grupo de pacientes puntuaciones más altas en el cuestionario CAT (COPD Assessment Test)⁸.

En una revisión longitudinal sistemática realizada por Blakemore y cols. en 2014 que incluyó pacientes con EPOC observaron que, tanto la depresión como la ansiedad, se asociaban significativamente con un empeoramiento de los niveles de calidad de vida asociados a la salud⁹.

Causas de la ansiedad en la EPOC

Las causas exactas de la alta prevalencia de ansiedad en la EPOC no están completamente esclarecidas. La hipótesis más obvia relaciona esta comorbilidad con el impacto de la enfermedad, las limitaciones funcionales, la disnea y el aislamiento social entre otras. A favor de esta hipótesis está que su prevalencia aumenta según avanza la gravedad de la EPOC. Varios estudios señalan una estrecha relación entre el hábito tabáquico y la aparición de trastornos psicológicos en estos pacientes¹⁰. Asimismo, cada vez hay más evidencia del papel principal de la inflamación sistémica, así como de las enfermedades crónicas, la genética, las consecuencias del tabaquismo, la hipoxemia, el estrés oxidativo y el microbioma intestinal sobre el aumento de la prevalencia de ansiedad y depresión en los pacientes con EPOC¹¹.

Sintomatología y exacerbaciones

En ocasiones, resulta difícil diferenciar la ansiedad de los síntomas asociados a la ansiedad como la disnea propia de los pacientes con EPOC, ya que estas dos entidades se solapan con cierta frecuencia¹.

En una cohorte multicéntrica europea de 727 se objetivó que la presencia de disnea persistente genera mayores niveles de ansiedad y depresión en comparación con los pacientes EPOC paucisintomáticos. La presencia de síntomas nocturnos o su asociación con síntomas en otros periodos del día se asociaba también con más ansiedad. Es interesante reseñar que el subgrupo de pacientes españoles era menos sintomático y presentaba mejor calidad de vida que los de otros países europeos¹².

Por su parte, algunos pacientes con EPOC pueden presentar síntomas de depresión y ansiedad en el curso de una exacerbación de su enfermedad pulmonar; en la mayoría de estos casos, las manifestaciones suelen ser transitorias y leves, y no requieren de un tratamiento farmacológico crónico, aunque en ocasiones pueden precisar de forma puntual de un tratamiento dirigido⁴.

La ansiedad y los ataques de pánico se asocian con frecuencia a las agudizaciones de la EPOC, e incluso pueden ser factores precipitantes de una exacerbación^{13,14}. No obstante, esta sintomatología también puede estar relacionada con el uso de betaagonistas adrenérgicos o dosis elevadas de corticoides sistémicos.

Diagnóstico

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) sobre el manejo de la EPOC inciden en la necesidad de hacer de manera rutinaria detección precoz de la ansiedad y/o depresión en los pacientes diagnosticados de EPOC¹⁵.

Para ello, disponemos de diferentes escalas como la Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), el cuestionario State Trait Anxiety Inventory (STAI), la escala de Zung para ansiedad o el test de ansiedad de Beck, entre otros.



Comorbilidades en la EPOC

La HADS es un instrumento autoadministrable de cálculo fácil y rápido, que puede realizarse de forma sencilla en la práctica clínica habitual. Esta validada su utilización tanto en población general como en pacientes con enfermedades crónicas, incluidos los pacientes con EPOC¹⁶. Como se ha indicado previamente es un cuestionario autoadministrado de 14 ítems, integrado por dos subescalas: ansiedad (HADS-A, ítems impares) y depresión (HADS-D, ítems pares). Los ítems de la subescala de ansiedad están seleccionados a partir del análisis y revisión de la escala de ansiedad de Hamilton, evitando la inclusión de síntomas físicos que puedan ser confundidos por parte del paciente con la sintomatología habitual de su enfermedad. La intensidad o frecuencia del síntoma se evalúa en un rango de 0 a 3. El marco temporal debe referirse a la semana previa.

Al contrastar la escala HADS con el diagnóstico obtenido mediante entrevista psiquiátrica, se ha comprobado que es una herramienta fiable en los casos positivos, que permite detectar de forma sencilla y con una alta confianza la coexistencia de ansiedad y depresión en los pacientes con EPOC. Además, ha demostrado su utilidad tanto de forma parcial (subescalas) como de forma global⁴.

Sin embargo, ninguno de los cuestionarios diagnósticos disponibles sustituye la entrevista estructurada realizada por un profesional de la salud familiarizado con las patologías psicológicas y en casos graves de difícil diagnóstico y manejo terapéutico siempre valorar derivación a un facultativo especialista en Salud Mental.

Tratamiento farmacológico de la ansiedad en la EPOC

Algunas de las guías recomiendan que la ansiedad sea tratada de la manera habitual en los pacientes con EPOC⁹. La evidencia acerca de la efectividad del tratamiento farmacológico en pacientes con EPOC y afección psiquiátrica está limitada por el escaso número de estudios, las deficiencias metodológicas, el corto periodo 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 resultados¹⁷.

Las benzodiazepinas a dosis bajas pueden ser eficaces de forma puntual, siempre usándolas con precaución por su efecto sedante, especialmente en los pacientes EPOC con hipercapnia¹⁸.

Varios estudios han investigado la efectividad de los antidepresivos en los pacientes con EPOC y ansiedad, con resultados contradictorios para la bupropiona y resultados no concluyentes para los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Estos últimos se toleran mejor y pueden aliviar los síntomas del pánico, aunque el cumplimiento puede ser deficiente¹⁹.

Una revisión Cochrane sobre intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la ansiedad en pacientes con EPOC analizó cuatro estudios y no encontró evidencia suficiente de beneficio para ninguno de los medicamentos incluidos²⁰.

Con respecto a los ISRS, parecen mejorar en cierta medida los síntomas de ansiedad y depresión, aunque el pequeño tamaño muestral de los estudios y su baja calidad impiden llegar a conclusiones sólidas acerca de su efectividad en el tratamiento de la ansiedad y depresión en pacientes con EPOC²¹.

No obstante, en el caso de precisar tratamiento farmacológico hay que optar por (ISRS), ya que son el grupo farmacológico terapéutico que ha demostrado mejoría en la adherencia al tratamiento; igualmente se podría probar con venlafaxina. En cuanto a los antidepresivos tricíclicos, no se han observado diferencias entre este grupo terapéutico y placebo con respecto al tratamiento de la ansiedad¹⁹.

Tratamiento no farmacológico

Las intervenciones psicológicas mejoran los síntomas de depresión y ansiedad en los pacientes con EPOC en comparación con su situación inicial, aunque no se ha logrado demostrar que existan diferencias con los cuidados habituales. Las intervenciones basadas en la terapia cognitivo- conductual (TCC), intervenciones educativas basadas en TCC, psicoterapia y relajación muscular progresiva muestran ligeras diferencias a favor de las intervenciones psicológicas al compararse con grupos control²².

La rehabilitación respiratoria y el ejercicio físico son útiles en los casos de depresión y ansiedad leves, pero no son adecuados, por sí solos^{23,24}. Además, la rehabilitación disminuye la morbilidad psicosocial en los pacientes graves y parece que mejora, asimismo, la ansiedad, la depresión y la disfunción cognitiva presente en muchos casos⁴.



Comorbilidades en la EPOC

Varios estudios apoyan la utilidad de la rehabilitación respiratoria en el tratamiento de la ansiedad y la depresión en los pacientes con EPOC. Una revisión sistemática demuestra que los tratamientos psicológicos acompañados de un programa de ejercicio mejoran los síntomas de ansiedad y depresión en los pacientes con EPOC²⁵.

Los programas de rehabilitación respiratoria multidisciplinares mejoran moderadamente los síntomas de depresión, ansiedad y calidad de vida en comparación con los cuidados habituales, aunque el efecto de la rehabilitación respiratoria sobre dichos síntomas disminuye con el tiempo, sin encontrarse diferencias significativas al año²³.

El ejercicio físico produce unos cambios en los mecanismos biológicos que pueden ser beneficiosos para los pacientes con EPOC y ansiedad. Éstos incluyen una regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, un aumento de los opioides endógenos y una reducción de la inflamación sistémica²⁴.

La intervención psicosocial podría incluirse en los programas de rehabilitación respiratoria, si bien es cierto que la evidencia científica al respecto aún no es suficiente⁴.

RECOMENDACIONES

- En pacientes con EPOC la ansiedad debe ser tratada de la manera habitual, es decir, no hay diferencias con respecto a los pacientes con diagnóstico de ansiedad, pero sin EPOC. Como en todos los casos, hay que tener en cuenta la edad de los pacientes, efectos adversos de los fármacos e interacciones farmacológicas, sobre todo en el caso de pacientes polimedicados.
- En pacientes con EPOC y síntomas de ansiedad con escasa predisposición a seguir un tratamiento farmacológico, se sugiere ofrecer tratamiento psicológico basado en los principios de la TCC.
- En pacientes con EPOC y síntomas de ansiedad subsidiarios de rehabilitación respiratoria se sugiere un programa multidisciplinar de rehabilitación respiratoria.

Bibliografía

1. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly MJ, et al. Depression and anxiety in elderly outpatients with chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, and validation of the BASDEC screening questionnaire. *Int J Geriatr Psychiatr.* 2000;15:1090-6.
2. Laurin C, Lavoie KL, Bacon SL, et al. Sex differences in the prevalence of psychiatric disorders and psychological distress in patients with COPD. *Chest.* 2007;132:148-55.
3. Willgoss TG, Yohannes AM, et al. Anxiety disorders in patients with COPD: a systematic review. *Respir Care.* 2013;58:858-66.
4. González Gutiérrez MV, Guerrero Velázquez J, Sánchez Martínez JA, et al. Prevalencia de ansiedad y depresión en pacientes con EPOC, calculada mediante diagnóstico psiquiátrico. *Rev Esp Patol Torac.* 2014;26:234-43.
5. Atlantis E, Fahey P, Cochrane B, et al. 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.
6. Laurin C, Moullec G, Bacon SL, et al. Impact of anxiety and depression on chronic obstructive pulmonary disease exacerbation risk. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:918-23.
7. Kuhl K, Schurmann W, Rief W, et al. Mental disorders and quality of life in COPD patients and their spouses. *Int J Chron Obst Pulm Dis.* 2008;3:727-36.
8. Miyazaki M, Nakamura H, Chubachi S, et al. Analysis of comorbid factors that increase the COPD assessment test scores. *Respir Res.* 2014;15:13.
9. Blakemore A, Dickens C, Guthrie E, et al. Depression and anxiety predict health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:501-12.
10. Lou P, Chen P, Zhang P, et al. Interaction of smoking and depression or anxiety on the mortality of COPD patients: a prospective study. *Respir Care.* 2014;59:54-61.
11. Peiffer G, Underner M, Perriot J, et al. COPD, anxiety-depression and cognitive disorders: Does inflammation play a major role? *Rev Mal Respir.* 2021;38:357-371.
12. Miravittles M, Worth H, Soler-Cataluña JJ, et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir Res.* 2014;15:122.



Comorbilidades en la EPOC

13. Laurin C, Moullec G, Bacon SL, et al. Impact of anxiety and depression on chronic obstructive pulmonary disease exacerbation risk. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:918-23.
14. Pooler A, Beech R. Examining the relationship between anxiety and depression and exacerbations of COPD which result in hospital admission: a systematic review. *Inter J COPD.* 2014;9:315-30.
15. López Campos JL, Almagro P, Gómez JT, et al. Actualización de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC): comorbilidades, automanejo y cuidados paliativos. *Arch Bronconeumol.* 2022;58:334-44.
16. Beekman E, Verhagen A. Clinimetrics: Hospital Anxiety and Depression Scale. *J Physiother.* 2018;64:198.
17. Yohannes AM, Alexopoulos GS. Pharmacological treatment of depression in older patients with chronic obstructive pulmonary disease: impact on the course of the disease and health outcomes. *Drugs Aging.* 2014;31:483-92.
18. Koch AL, Paulin LM. Benzodiazepines safe in Chronic Obstructive Pulmonary Disease? don't hold your breath. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16:53-5.
19. Tselebis A, Pachi A, Ilias I, et al. Strategies to improve anxiety and depression in patients with COPD: a mental health perspective. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:297-328.
20. Usmani ZA, Carson KV, Cheng JN, et al. Pharmacological interventions for the treatment of anxiety disorders in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;11:CD008483.
21. Tselebis A, Pachi A, Ilias I, et al. Strategies to improve anxiety and depression in patients with COPD: a mental health perspective. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:297-328.
22. Usmani ZA, Carson KV, Heslop K, et al. Psychological therapies for the treatment of anxiety disorders in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD010673.
23. Bhandari NJ, Jain T, Marolda C, et al. 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.
24. Luan X, Tian X, Zhang H, et al. Exercise as a prescription for patients with various diseases. *J Sport Health Sci.* 2019;8:422-41.
25. Coventry PA, The effect of complex interventions on depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8:e60532.

Depresión

Elena de la Sen, Roberto Hurtado García.

Servicio de Medicina Interna. Hospital de la Vega Baja de Orihuela (Alicante).

Prevalencia

La depresión es una de las principales comorbilidades de los pacientes con EPOC, con una prevalencia estimada de hasta el 80% en los estadios graves de la EPOC¹. Por lo tanto, la EPOC aumenta el riesgo de depresión² y, a su vez, la depresión disminuye la calidad de vida de los pacientes con EPOC³, aumentando las exacerbaciones y los reingresos hospitalarios, entre otros.

La depresión es una comorbilidad importante en la EPOC y se asocia con tasas más altas de exacerbaciones agudas, hospitalizaciones, mortalidad a los 30 días y peor cumplimiento con un plan de tratamiento médico⁴⁻⁶. También es un determinante principal de la calidad de vida relacionada con la EPOC⁷. Entre las tres enfermedades crónicas que afectan a 60 millones de personas en los EE.UU. (diabetes, cardiopatía y EPOC), la población con EPOC tiene la prevalencia más alta de depresión⁸⁻⁹. Los resultados de una revisión sistemática muestran que las tasas son iguales o superiores a las tasas de depresión entre los pacientes con cáncer, SIDA o cardiopatía¹⁰.

Infradiagnóstico

Según varios estudios sólo un 35% de los pacientes con EPOC y depresión mayor está diagnosticado y de ellos sólo un 22% reciben tratamiento antidepressivo¹¹⁻¹³. Por otro lado, existen estudios que indican que la mayoría de los pacientes (82%) con EPOC y depresión usaron antidepressivos una vez al menos durante 7 años¹⁴, observándose una mayor probabilidad de uso y cumplimiento de la medicación de mantenimiento de la EPOC entre los pacientes que se adhirieron a sus antidepressivos que entre los pacientes que no lo hicieron. En otras cohortes sobre el uso de antidepressivos en pacientes con EPOC se indica baja adherencia. 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 EPOC¹⁵.



Comorbilidades en la EPOC

Por otro lado, también inciden en la necesidad de realizar de manera rutinaria interrogatorio sobre depresión en pacientes con EPOC para incrementar la detección y el tratamiento precoz¹⁵. Sin embargo, la recomendación es débil y no pasa de ser opinión del experto¹⁶ sin especificar la periodicidad de las revisiones.

Consecuencias

Los pacientes con EPOC y depresión presentan un aumento de número o riesgo de exacerbaciones, ingresos y reingresos hospitalarios, atenciones en los servicios de urgencias y duración de la estancia hospitalaria. Además, presentan un aumento de la mortalidad a 3 años en pacientes hospitalizados por descompensación (odds ratio [OR]: 3,6; IC95%: 1,5-8,65)¹⁷, mayor disminución de la funcionalidad¹⁸, de la tolerancia al ejercicio¹⁹, mayor disnea²⁰, hasta tres veces mayor probabilidad de mala adherencia a tratamiento¹³ y a las terapias rehabilitadoras, menor actividad física y mayores costes médicos en los siguientes dos años después del diagnóstico de depresión²¹. 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 respectivamente¹³.

Por último, los pacientes que refieren tener EPOC 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 EPOC¹². Por todo ello, debemos incidir en la importancia del diagnóstico precoz.

Tratamiento farmacológico

Hasta donde sabemos, la literatura existente carece de revisiones sistemáticas centradas específicamente en la adherencia terapéutica de los pacientes con EPOC y depresión. Los trastornos del estado de ánimo pueden conducir a un círculo vicioso, reduciendo la confianza en uno mismo, aumentando el aislamiento y agravando la discapacidad relacionada con la disnea, y reduciendo la adherencia a los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos¹¹.

Como ya hemos comentado, los pacientes EPOC generalmente no reciben tratamiento para la depresión¹²⁻¹³. Sin embargo, la indicación de tratamiento en

este grupo de pacientes debe ser similar al que se realiza en la población general. En estos pacientes y en cuanto al uso de los distintos antidepresivos, la evidencia disponible pone de manifiesto que los ISRS mejoran la depresión²², y los antidepresivos tricíclicos, como la nortriptilina, aunque mejoran la depresión, presentan una gran heterogeneidad y una alta tasa de abandono²². Por su parte, la paroxetina mejora la ansiedad y la depresión sin empeorar la clínica respiratoria. Según los datos de Medicare entre 2006 y 2012, la correcta adherencia al tratamiento antidepresivo disminuye las visitas al servicio de urgencias y las hospitalizaciones²³.

A la hora de iniciar un tratamiento antidepresivo, debemos tener en cuenta las interacciones farmacológicas que pueda producirse con los tratamientos para la EPOC. Por ejemplo, el uso de betaadrenérgicos y antidepresivos podría alargar el segmento QT y favorecer la aparición de arritmias ventriculares²⁴. Los antidepresivos tricíclicos también pueden aumentar los efectos adversos cardiovasculares de los agonistas beta-adrenérgicos²⁴ como hipertensión, palpitaciones y dolor torácico. Además, la acción anticolinérgica de los tricíclicos se puede sumar a la de los broncodilatadores anticolinérgicos utilizados en la EPOC (p. ej., tiotropio, ipratropio) y provocar sequedad de boca, taquicardia, retención urinaria, estreñimiento, midriasis, visión borrosa, intolerancia al calor, confusión, fiebre, y exacerbación del glaucoma. Ninguna de las interacciones anteriores constituye una contraindicación absoluta para la combinación de antidepresivos con agonistas beta-2 adrenérgicos y broncodilatadores anticolinérgicos. Sin embargo, el conocimiento de las posibles interacciones farmacológicas, el seguimiento juicioso y las intervenciones adecuadas pueden aumentar la seguridad de la terapia con fármacos antidepresivos en pacientes con EPOC.

A pesar de estas posibles interacciones, la combinación de antidepresivos con broncodilatadores anticolinérgicos o betaadrenérgicos no está contraindicada²⁴, pero sí se han realizado recomendaciones al respecto. Por ejemplo, La administración de bromuro de aclidinio, ipratropio, glicopirronio o tiotropio junto a otros fármacos anticolinérgicos (anti-parkinsonianos, 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.



Comorbilidades en la EPOC

De otro lado, la asociación de un inhibidor de la isoenzima CYP3A4 (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.

Abordaje psicológico

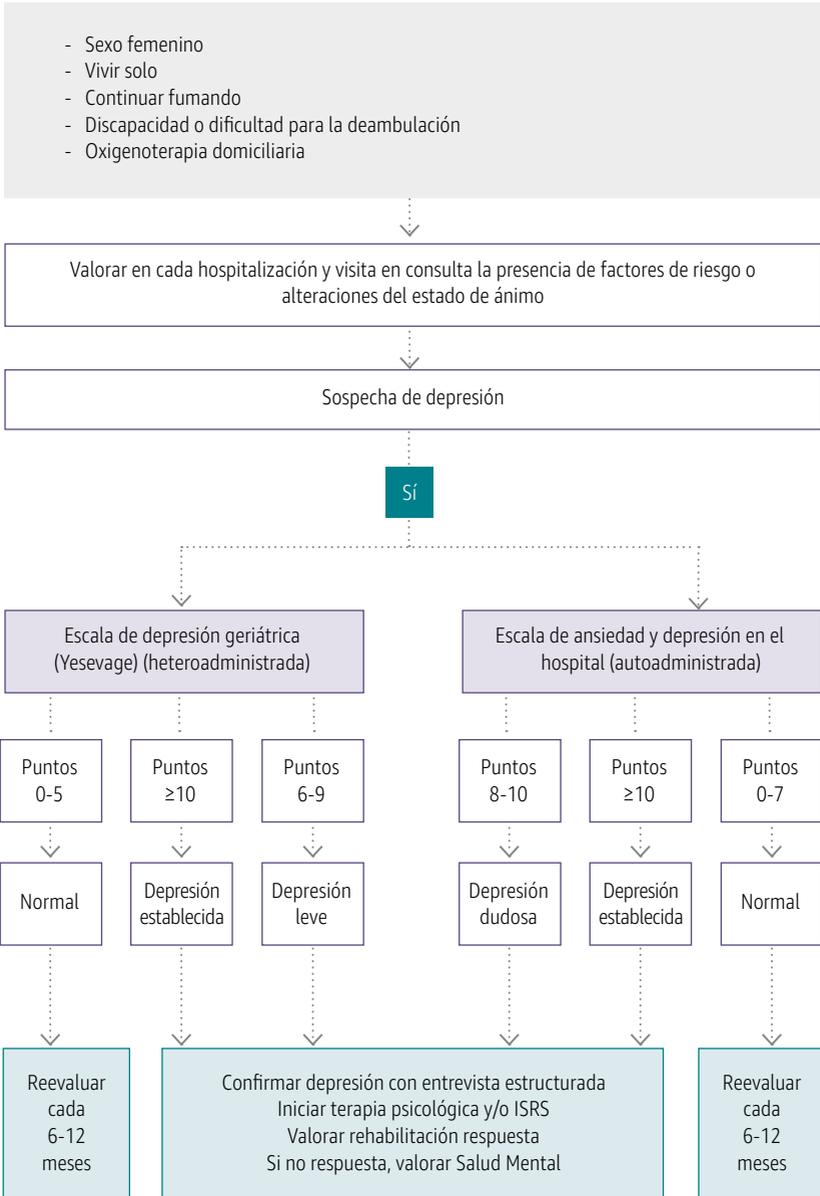
En cuanto al tratamiento psicológico, los metanálisis muestran que las intervenciones psicológicas y de estilo de vida, la realización de ejercicios y la terapia conductual se asocian con una pequeña reducción en los síntomas depresivos²⁵. Por su parte, las técnicas de relajación mejoraron la disnea y el bienestar psicológico, y también ligeramente la función respiratoria.

La rehabilitación respiratoria y los programas de intervención física (además de beneficios moderados en cuanto la sintomatología respiratoria) también se ha asociado a la reducción de los síntomas depresivos, la disnea y la calidad de vida. 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 las terapias psicológicas acompañados de un programa de ejercicio mejoran los síntomas de ansiedad y depresión en los pacientes con EPOC, aunque la evidencia es limitada¹.

RECOMENDACIONES

- Es importante realizar un diagnóstico precoz de la depresión en pacientes con EPOC e iniciar tratamiento teniendo en cuenta las comorbilidades del paciente y las interacciones farmacológicas.
- En pacientes con EPOC y depresión debemos tener en cuenta la baja adherencia terapéutica y apoyarnos en la terapia cognitivo conductual y la rehabilitación respiratoria para mejorar la calidad de vida de los mismos.

Figura 1. Algoritmo de manejo de la depresión en el paciente con EPOC





Bibliografía

1. Pollok J, van Agteren JE, Esterman AJ, et al. Psychological therapies for the treatment of depression in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3:CD012347.
2. Atlantis E, Fahey P, Cochrane B, et al. Bidirectional associations between clinically relevant depression or anxiety and COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2013;144:766-77.
3. Jang SM, Kim KU, Na HJ, et al. Depression is a major determinant of both disease-specific and generic health-related quality of life in people with severe COPD. *Chronic Respir Dis.* 2018;16:1479972318775422.
4. Blakemore A, Dickens C, Guthrie E, et al. Depression and anxiety predict health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obst Pulmon Dis.* 2014;9:501-12.
5. Abrams TE, Vaughan-Sarrazin M, Vander Weg MW. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and the effect of existing psychiatric comorbidity on subsequent mortality. *Psychosomatics.* 2011;52:441-9.
6. Dalal AA, Shah M, Lunacsek O. Clinical and economic burden of depression/anxiety in chronic obstructive pulmonary disease patients within a managed care population. *Respir Med.* 2011;105:1516-22.
7. Pooler A, Beech R. Examining the relationship between anxiety and depression and exacerbations of COPD which result in hospital admission: a systematic review. *Int J Chronic Obstr Pulm Dis.* 2014;9:15-30.
8. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, et al. Anxiety and depression in COPD. *Chest.* 2008;134:435-535.
9. Panagioti M, Scott C, Blakemore A, et al. Overview of the prevalence, impact, and management of depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD.* 2014;9:1289-306.
10. Solano JP, Gomes B, Higginson IJ. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. *J Pain Symptom Manage.* 2006;31:58-69.
11. Zareifopoulos N, Bellou A, Spiropoulou A, et al. Prevalence, contribution to disease burden and management of comorbid depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease: a narrative review. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis.* 2019;16:406-17.

12. Von Leupoldt A, Kenn K. The psychology of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Psychiatry*. 2013;26:458-63.
13. Qian J, Simoni-Wastila L, Rattinger GB, et al. Association between depression and maintenance medication adherence among Medicare beneficiaries with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014;29:49-57.
14. Wei YJ, Simoni-Wastila L, Albrecht JS, et al. The association of antidepressant treatment with COPD maintenance medication use and adherence in a comorbid Medicare population: A longitudinal cohort study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018;33:e212-20.
15. 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. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_512_EPOC_Lain_Entr_compl.pdf [último acceso, 4 de diciembre de 2022].
16. Recio Iglesias J, Díez-Manglano J, López García. Management of the COPD Patient with Comorbidities: An Experts Recommendation Document. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:1015-37.
17. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echagüen A, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest*. 2002;121:1441-8.
18. Ng TP, Niti M, Fones, et al. Co-morbid association of depression and COPD: a population-based study. *Respir Med*. 2009;103:895-901.
19. Al-shair K, Dockry R, Mallia-Milanes B, et al. Depression and its relationship with poor exercise capacity, BODE index and muscle wasting in COPD. *Respir Med*. 2009;103:1572-9.
20. Regvat J, Zmitek A, Vegnuti M, et al. Anxiety and depression during hospital treatment of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Int Med Res*. 2011;39:1028-38.
21. Dalal AA, Shah M, Lunacsek O, et al. Clinical and economic burden of depression/anxiety in chronic obstructive pulmonary disease patients within a managed care population. *COPD*. 2011;8:293-9.
22. Fritzsche A, Clamor A, von Leupoldt A. Effects of medical and psychological treatment of depression in patients with COPD—a review. *Respir Med*. 2011;105:1422-33.



Comorbilidades en la EPOC

23. Albrecht JS, Khokhar B, Huang TY, et al. Adherence and healthcare utilization among older adults with COPD and depression. *Respir Med.* 2017;129:53-8.
24. Yohannes AM, Alexopoulos GS. Pharmacological treatment of depression in older patients with chronic obstructive pulmonary disease: impact on the course of the disease and health outcomes. *Drugs Aging.* 2014;31:483-92.
25. Sohanpal R, Pinnock H, Steed L, et al. TANDEM Investigators. Tailored, psychological intervention for anxiety or depression in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), TANDEM (Tailored intervention for ANxiety and DEpression Management in COPD): protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2020;21:18.

Deterioro cognitivo

*Anxela Crestelo Vieitez, Sabina Gimeno Minguez, Jesús Díez Manglano.
Servicio de Medicina Interna. Hospital Royo Villanova. Zaragoza.*

La función cognitiva tiene un gran impacto en la salud física y mental de la población. El deterioro cognitivo y la demencia representan un importante problema de salud y afectan aproximadamente a 55 millones de personas en todo el mundo. Cada año se registran alrededor de 10 millones de nuevos casos¹.

Dentro del concepto deterioro cognitivo, existe un amplio abanico de entidades que abarcan desde un estado potencialmente reversible de deterioro cognitivo leve hasta una demencia establecida e irreversible. Es importante tener en cuenta que el envejecimiento se asocia frecuentemente con fallos de memoria, los conocidos como olvidos benignos del anciano, que no implican patología en sí mismos, pero que hay que tener en cuenta en el diagnóstico diferencial del deterioro cognitivo establecido².

A su vez, debemos distinguir entre el delirium o cuadro confusional agudo o subagudo y la demencia. Si bien, en muchas ocasiones, pueden ocurrir de forma simultánea, el síndrome confusional es un trastorno de aparición aguda y consiste en una alteración de la atención en el que la persona no puede pensar con claridad y rapidez, y su pensamiento se hace incoherente. En la demencia, los problemas cognitivos se van estableciendo a lo largo de meses o años y es difícil determinar un momento de inicio concreto. Además, en el síndrome confusional es posible identificar una causa desencadenante y una vez que ésta se ha solucionado, el cuadro cede con el tratamiento adecuado hasta volver a la situación anterior, mientras que la demencia es una situación que progresa a mayor o menor velocidad.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se asocia con la disminución de la función cognitiva en adultos mayores. Se han comparado el desempeño cognitivo de adultos con y sin EPOC, y se ha demostrado que los individuos con EPOC grave tienen una función cognitiva significativamente más baja, incluso después de controlar los factores de confusión tales como otras enfermedades concomitantes³.



Comorbilidades en la EPOC

La EPOC se caracteriza por asociar múltiples comorbilidades. Sin embargo, la alteración neurocognitiva incipiente pasa inadvertida frecuentemente a pesar de que existe una gran cantidad de estudios transversales y longitudinales que señalan una asociación frecuente y significativa con la EPOC o la función pulmonar alterada. Un diagnóstico de deterioro cognitivo leve en estos pacientes es muy relevante ya que se ha visto que se asocia con peores resultados clínicos a largo plazo y con una mayor carga de atención médica⁴.

Prevalencia de deterioro cognitivo

Existen evidencias de que los pacientes con EPOC tienen con frecuencia deterioro cognitivo. Un metaanálisis reciente que incluyó 14 estudios observacionales y 23.116 pacientes, encontró un 25% de prevalencia⁵.

En un estudio retrospectivo el 62% de los pacientes diagnosticados de EPOC presentaban problemas de memoria a corto plazo y un 37,2% asociaban también demencia establecida en el momento del estudio⁶. En otro trabajo con más de 4.000 sujetos y 6 años de seguimiento, los pacientes con EPOC grave presentaron una pérdida de 2,6 (IC 95%: 2,0–3,1) puntos en el MiniMental State Examination (MMSE) respecto a los pacientes sin EPOC, aunque tras ajustar por diferentes factores de confusión la pérdida fue sólo de un punto³. La presencia de deterioro cognitivo leve en otro estudio de casos y controles fue del 36% en los pacientes con EPOC frente al 12% en los controles, predominando el déficit de atención y la disfunción ejecutiva⁷. Estos resultados concuerdan con una revisión sistemática que 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 padecen enfermedad de Alzheimer⁸.

Se han comunicado diferentes patrones de deterioro cognitivo; mientras en algunos pacientes se observa un deterioro global, en otros solo hay afectación de un área; atención, memoria, aprendizaje o funciones motoras. Esto refleja la necesidad de realizar una anamnesis completa y una evaluación exhaustiva con diferentes test de valoración, ya que existen diferentes patrones de deterioro que se reflejan en la práctica clínica^{4,9}.

Una revisión sistemática demostró que en 8 de 12 estudios el deterioro cognitivo aumenta con la gravedad de la EPOC^{4,9}. Además, el riesgo de disfunción cognitiva es mayor en los pacientes hospitalizados por exacerbación de EPOC que los pacientes estables, independientemente de la hipoxemia, la gravedad de la enfermedad, el riesgo cerebrovascular o la cantidad de tabaco consumida. De los pacientes reagudizados, hasta el 57% presentaron deterioro cognitivo y hasta un 20% sufrió una pérdida patológica de la velocidad de procesamiento. El deterioro cognitivo se asoció con una peor puntuación en el Cuestionario Respiratorio de St. George y una estancia más prolongada. Además, se observó que no hubo mejoría en ningún aspecto de la cognición tras tres meses después del alta. Así mismo, el riesgo de deterioro cognitivo fue significativamente mayor en los tres años siguientes a su ingreso frente a los pacientes hospitalizados por otras causas^{10,11}.

Un estudio de cohortes más reciente que incluyó 220 pacientes y cuya edad media fue de 65 años, investigó los factores de riesgo y las características demográficas que se relacionan con el deterioro cognitivo leve en pacientes con EPOC. En este estudio, la prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes con EPOC fue del 54% y los factores asociados fueron mayor edad, la raza afroamericana, la expectoración persistente y alteración del sueño¹².

La gran mayoría de estudios coinciden en asociar la EPOC con un mayor riesgo de padecer deterioro cognitivo y demencia, y tanto la severidad como la frecuencia es mayor cuanto más avanzada está la enfermedad.

Consecuencias del deterioro cognitivo en la EPOC

Algunas de las consecuencias que han demostrado los estudios en personas con EPOC y deterioro cognitivo son mayor discapacidad, mayor riesgo de exacerbación y un peor cumplimiento terapéutico. El deterioro cognitivo tendría un impacto directo en la capacidad de los pacientes para el autocontrol de la enfermedad ya que la capacidad de cumplimiento del tratamiento disminuye en estos pacientes, lo que se convierte en un factor de riesgo para las exacerbaciones^{4,10,13}.

En cambio, el impacto del deterioro cognitivo en la mortalidad de los pacientes con EPOC está menos claro. El efecto específico en los pacientes con EPOC



Comorbilidades en la EPOC

no ha sido bien estudiado y los resultados disponibles en cuanto a mortalidad hospitalaria son diversos⁴. Existen estudios prospectivos que no encontraron relación entre peores puntuaciones en los test de evaluación y la mortalidad¹⁰. Por otra parte, en la literatura constan otros estudios que muestran que hay un riesgo incrementado de la mortalidad a los 3 años en estos pacientes¹⁴.

Mecanismos del deterioro cognitivo en la EPOC

Aunque todavía hay que dilucidar los mecanismos fisiopatológicos que determinan el deterioro cognitivo en la EPOC, sabemos que la hipoxia y la hipercapnia tienen un papel importante^{15,16}. Se ha observado una relación entre disminución de la presión parcial de oxígeno y alteración de la función cognitiva¹⁷. También intervienen otros factores como el tabaco, la inflamación pulmonar y sistémica de los pacientes EPOC, y la elevada presencia de comorbilidades de esta enfermedad¹⁸.

Otro factor a tener en cuenta sobre el empeoramiento cognitivo son las reagudizaciones; las exacerbaciones agudas de la EPOC conllevan mayor hipoxemia y estrés fisiológico. Es muy interesante reseñar que en algunos estudios se ha observado que los pacientes que ingresan con un diagnóstico de EPOC reagudizada presentan mayor delirium y deterioro cognitivo que aquellos pacientes que ingresan con insuficiencia cardiaca descompensada¹⁹.

Diagnóstico del deterioro cognitivo en la EPOC

La espirometría es necesaria para el diagnóstico de EPOC y también proporciona información sobre la respuesta al tratamiento y el deterioro a lo largo del tiempo. La mayoría de los pacientes ancianos pueden realizar una espirometría; sin embargo, entre un 12% y un 49% de los mayores de 75 años no pueden realizar una prueba de calidad adecuada para medir FEV₁ y FVC. El deterioro cognitivo es una barrera para realizar correctamente la técnica. Puntuaciones inferiores a 24 en el MMSE y la incapacidad para dibujar la intersección de los pentágonos se han asociado con imposibilidad de realizar una espirometría correcta²⁰. Existen algunos métodos alternativos para evaluar la función pulmonar de los sujetos que no pueden realizar la espirometría, aunque la mayoría

no están ampliamente disponibles. Uno de ellos es sustituir la capacidad vital forzada por el volumen espiratorio forzado (FEV₃ y FEV₆).

En las personas mayores, las pruebas cognitivas de cribado permiten discriminar a quien tiene un envejecimiento cognitivo normal de aquellas con un probable trastorno cognitivo. Dos de los instrumentos más utilizados son el MMSE y el Montreal Cognitive Assessment (MoCA).

El despistaje de deterioro cognitivo en los pacientes con EPOC no difiere mucho del resto de los pacientes sin esta enfermedad. El MMSE es un test adecuado para valorar la función cognitiva. Sin embargo, los pacientes con EPOC, especialmente cuando están agudizados, tienen disnea, astenia y fatigabilidad y resulta difícil que hagan test prolongados. En estos casos uno de los test más sencillos y utilizados es el Short Portable Mental Status Questionnaire de Pfeiffer, que se compone de 10 preguntas y su realización requiere menos de 5 minutos. Para detectar deterioro cognitivo incipiente puede ser de mayor utilidad el MoCA.

Tratamiento del deterioro cognitivo en la EPOC

La oxigenoterapia crónica tiene beneficios a nivel cognitivo a largo plazo y se asocia con una disminución del riesgo del desarrollo de deterioro cognitivo. La rehabilitación pulmonar también ha demostrado que mejora la función cognitiva, tanto la memoria verbal, la atención visual y las funciones visuales-espaciales^{15,21,22}.

Por otra parte, el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular parece también disminuir la progresión del deterioro cognitivo de causa vascular en estos pacientes y el tratamiento del síndrome apnea-hipoapnea del sueño parece asociarse también a una mejoría de los niveles cognitivos^{22,23}.

Otro aspecto en el tratamiento de estos pacientes es la actividad física²⁴. Algunos posibles mecanismos implicados en la mejoría de los enfermos serían el menor estrés oxidativo, la reducción de la inflamación sistémica y la mejoría de la circulación microvascular. Es sobradamente conocido que una vida sedentaria contribuye a mayor aislamiento social, una mayor prevalencia de ansiedad y



Comorbilidades en la EPOC

depresión y de síndrome metabólico, y todo esto conlleva un empeoramiento del deterioro cognitivo.

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa son fármacos utilizados para el deterioro cognitivo. Estos fármacos, debido a sus propiedades procolinérgicas, podrían empeorar la evolución de los pacientes EPOC al empeorar la obstrucción al flujo aéreo, pero se ha demostrado que su uso no se ha asociado con un mayor número de hospitalizaciones, visitas a urgencias o exacerbaciones²⁵. Nuestra recomendación es monitorizar el efecto de los inhibidores de la acetilcolinesterasa e individualizar el riesgo/beneficio, así como monitorizar la aparición de síntomas respiratorios al inicio del tratamiento²⁶.

RECOMENDACIONES

- Se recomienda buscar activamente y descartar el deterioro cognitivo incipiente en los pacientes con EPOC.
- Hay que mantener un elevado grado de sospecha, especialmente en los pacientes con EPOC que no puedan realizar una espirometría correctamente o tengan dificultad en el uso de los inhaladores.
- Los test de despistaje habituales de deterioro cognitivo (cuestionario de Pfeiffer y el Minimental State Examination) son también útiles en el cribado de deterioro cognitivo en los pacientes con EPOC.
- El tratamiento médico incluye el uso de oxigenoterapia crónica en caso de hipoxia, la prevención y control de factores de riesgo cardiovascular y la actividad física regular adaptada al grado de EPOC y condición física previa.
- En los pacientes con EPOC y deterioro cognitivo significativo hay que valorar la posibilidad de administrar los fármacos broncodilatadores inhalados con cámara espaciadora.
- Los fármacos usados para la demencia son seguros en pacientes con EPOC, pero se recomienda su monitorización.

Bibliografía

1. World Health Organization. Dementia. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>. [Último acceso 5 de agosto de 2022].
2. Higbee DH, Granell R, Hemani G, et al. Lung function, COPD and cognitive function: a multivariable and two sample Mendelian randomization study. *BMC Pulm Med*. 2021;21:246.
3. Hung WW, Wisnivesky JP, Siu AL, et al. Cognitive decline among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:134-7.
4. Higbee DH, Dodd JW. Cognitive impairment in COPD: an often overlooked co-morbidity. *Expert Rev Respir Med*. 2021;15:9-11.
5. Yohannes AM, Chen W, Moga AM, et al. Cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18:451.e1-11.
6. Zarowitz BJ, O'Shea T. Chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, characteristics, and pharmacologic treatment in nursing home residents with cognitive impairment. *J Manag Care Pharm*. 2012;18:598-606.
7. Villeneuve S, Pépin V, Rahayel S, et al. Mild cognitive impairment in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a preliminary study. *Chest*. 2012;142:1516-23.
8. Schou L, Østergaard B, Rasmussen LS, et al. Cognitive dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease - a systematic review. *Respir Med*. 2012;106:1071-81.
9. Dodd JW. Lung disease as a determinant of cognitive decline and dementia. *Alzheimer's Res Ther*. 2015;7:32.
10. Dodd JW, Charlton RA, van den Broek MD, et al. Cognitive dysfunction in patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Chest*. 2013;144:119-27.
11. Zhou G, Liu J, Sun F, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease with cognitive decline in very elderly men. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2012;2:219-28.
12. Yohannes AM, Eakin M, Holbrook JT, et al. Association of mild cognitive impairment and characteristic of COPD and overall health status in a cohort study. *Expert Rev Respir Med*. 2021;15:153-9.

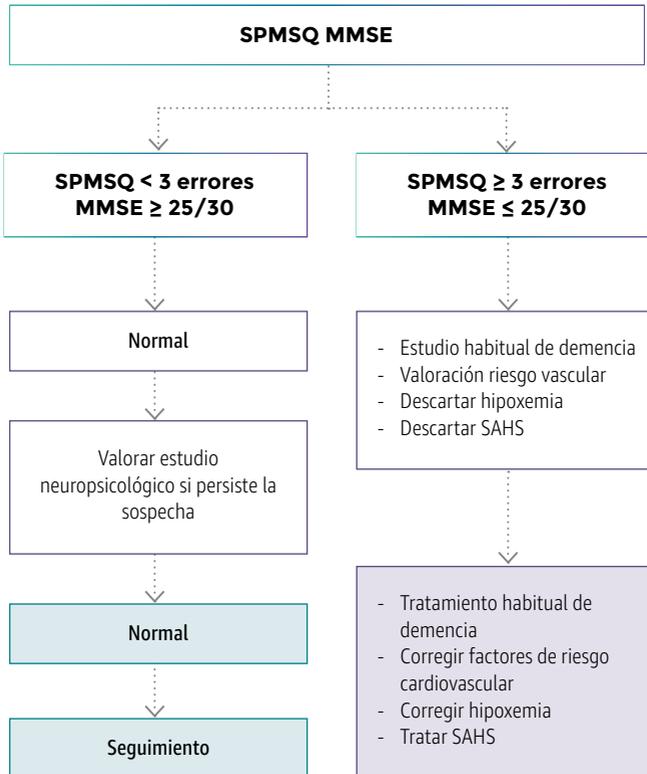


13. Dal Negro RW, Bonadiman L, Tognella S, et al. Extent and prevalence of cognitive dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease, chronic non-obstructive bronchitis, and in asymptomatic smokers, compared to normal reference values. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:675-83.
14. Chang SS, Chen S, McAvay GJ, et al. Effect of coexisting chronic obstructive pulmonary disease and cognitive impairment on health outcomes in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:1839-46.
15. Thakur N, Blanc PD, Julian JL, et al. COPD and cognitive impairment: the role of hypoxemia and oxygen therapy. *Int J Chron Obst Pulmon Ther.* 2010;5:263-9.
16. Zheng GQ, Wang Y, Wang XT, et al. Chronic hypoxia-hypercapnia influences cognitive function: a possible new model of cognitive dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Hypotheses.* 2008;71:111-3.
17. Wen XH, Li Y, Han D, et al. The relationship between cognitive function and arterial partial pressure O₂ in patients with COPD: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97:e9599.
18. MacLay JD, MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest.* 2013;143:798-807.
19. Bajaj MK, Burrage DR, Tappouni A, et al. COPD patients hospitalized with exacerbations have greater cognitive impairment than patients hospitalized with decompensated heart failure. *Clin Interv Aging.* 2019;14:1-8.
20. 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.
21. Pereira ED, Viana CS, Taunay TC, et al. Improvement of cognitive function after a three-month pulmonary rehabilitation program for COPD patients. *Lung.* 2011;189:279-85.
22. Kozora E, Tran ZV, Make B, et al. Neurobehavioral improvement after brief rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil.* 2002;22:426-30.
23. Bucks RS, Olaithe M, Eastwood P, et al. Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: a meta-review. *Respirology.* 2013;18:61-70.
24. Wang T, Mao L, Wang J, et al. Influencing factors and exercise intervention of cognitive impairment in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Interv Aging.* 2020;15:55-66.

25. Stephenson A, Seitz DP, Fischer HD, 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.
26. Recio Iglesias J, Díez-Manglano J, López García F, et al. Management of the COPD patient with comorbidities: an experts recommendation document. *Int J Chron Obs Pulmon Dis*. 2020;15:1015-37.



Comorbilidades en la EPOC



SPMSQ: Short Portable Status Questionnaire; MMSE: Mini Mental State Examination; SAHS: Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño



Trastornos del sueño

Salvador Martín Cortés, Jesús Cívico Ortega, Cristina López Calderón, María Alicia Navarro Hermoso y Fernando Javier Sánchez Lora.

Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico-Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA).

Introducción

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) provoca un desequilibrio ventilatorio tanto en la vigilia como en el sueño, principalmente por la limitación del flujo espiratorio y la hiperinsuflación. El sueño favorece este desequilibrio por los cambios en el tono de los músculos respiratorios, el impulso respiratorio neural y las consecuencias de la posición supina. Por lo tanto, los pacientes con EPOC tienen un mayor riesgo de descompensación durante el sueño y trastornos respiratorios durante el sueño que pueden manifestarse como una arquitectura del sueño alterada, desaturación nocturna aislada, hipoventilación durante el sueño y piernas inquietas. Cada una de estas manifestaciones está asociada con resultados adversos clínicos y quejas sintomáticas de los pacientes, incluido un mayor riesgo de exacerbaciones, hospitalización, eventos cardiovasculares, supervivencia reducida y peor calidad de vida. El síndrome de superposición de EPOC-Apnea Obstructiva del Sueño o Síndrome Overlap (SO) constituye un diagnóstico clínico distinto, en el que los resultados clínicos son significativamente peores que en cualquiera de cada patología aislada, incluido el aumento de la mortalidad, el riesgo de eventos cardiovasculares, la hospitalización y la frecuencia de exacerbaciones. Los trastornos respiratorios durante el sueño en la EPOC están infrarreconocidos por los pacientes e infradiagnosticados por los profesionales sanitarios, siendo oportuno mejorar esta situación puesto que se dispone de pruebas a favor de que un diagnóstico y tratamiento tempranos son cruciales para mejorar los resultados clínicos en estos pacientes¹.

Se postula una relación bidireccional entre la calidad del sueño y los resultados clínicos EPOC, con trastornos del sueño que promueven la inflamación sistémica, una función inmune deteriorada, la inactividad física y la cogni-



ción alterada que potencialmente impactan en la adherencia a la medicación, conlleva resultados clínicos adversos, síntomas nocturnos de EPOC, consumo de medicamentos inadecuados, ansiedad y síntomas depresivos, todos ellos asociados a su vez con una arquitectura alterada del sueño¹.

Síndrome OVERLAP

Definición

La EPOC y la Apnea Obstructiva del Sueño (AOS) son dos patologías respiratorias bien diferenciadas, pero que pueden interactuar mutuamente y constituir el llamado Síndrome Overlap (SO)².

El reciente documento de consenso internacional sobre Apnea Obstructiva del Sueño propone esta terminología que simplifica la previa de Síndrome de Apnea-Hipopnea Obstructiva del Sueño (SAHOS), eliminando las palabras «síndrome» e «hipopnea», considerando su definición cuando se cumple uno de los siguientes puntos:

1. La presencia de un índice de apneas-hipopneas (IAH) ≥ 15 /hora, predominantemente obstructivas.
2. La presencia de un IAH ≥ 5 /hora acompañado de uno o más de los siguientes factores: excesiva somnolencia durante el día, sueño no reparador, cansancio excesivo y/o deterioro de la calidad de vida relacionada con el sueño no justificables por otras causas³.

La importancia de diagnosticar y tratar adecuadamente a los pacientes con SO reside en que presentan un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y muerte que los pacientes con AOS o EPOC aisladamente, especialmente en aquellos con hipoxemia sostenida, si bien el riesgo se normaliza tras modelos ajustados que incorporan la comorbilidad⁴; utilizan en mayor medida los recursos asistenciales; presentan mayor frecuencia de agudizaciones de EPOC; sintomatología respiratoria más intensa y menor calidad de vida relacionada con la salud⁵.

Prevalencia

Se describen diferencias sustanciales en la prevalencia del SO debido fundamentalmente a que se emplean distintos criterios definitorios y/o de gravedad de EPOC y AOS, distinta metodología en los estudios poblacionales y, además, la ocurrencia de desaturación nocturna aislada, incluso en la EPOC leve, puede sobrestimar la prevalencia de AOS en estas cohortes; informándose valores de entre el 7,6-55,7% para pacientes con AOS, y entre el 2,87-65,9% para pacientes con EPOC⁶. Se ha descrito una mayor prevalencia de AOS (con punto de corte para el IAH ≥ 5 eventos/hora) en pacientes hospitalizados por agudización de EPOC (51,4%) en comparación con la población general y EPOC estable⁷.

Relación de la EPOC y AOS. Factores de riesgo

Hasta ahora no ha habido estudios que demuestren relaciones causales entre la EPOC o la AOS preexistentes y el desarrollo del SO. No obstante, se postula que los cambios fisiológicos ventilatorios durante el sueño, especialmente durante la fase de sueño REM (inhibición de músculos esqueléticos, reducción de eficacia de contracción diafragmática asociada a hiperinsuflación), pueden ser suficientes para ocasionar trastornos de intercambio gaseoso en pacientes con EPOC, a los que hay que añadir desequilibrios de ventilación-perfusión, que contribuyen a hipoxemia y mayor grado de desaturación nocturna. En pacientes con SO, la desaturación episódica puede ser más pronunciada debido a que parten de una saturación basal baja.

En los pacientes con EPOC se han descrito factores facilitadores de la AOS, tales como un elevado índice de masa corporal, el edema cérvico-rostral en la posición de decúbito supino, especialmente en EPOC complicado con insuficiencia cardíaca derecha (estrechamiento de la vía aérea superior, aumento de la compliance de pared faríngea, menor contracción de musculatura dilatadora faríngea); el hábito tabáquico, que contribuye a inflamación de las vías aéreas superiores; y medicaciones como los corticoides por retener líquidos, favorecer la obesidad central y afectar negativamente a la función muscular faríngea con presión teleinspiratoria positiva reducida que predisponen al colapso de la vía aérea alta. También se han descrito factores protectores frente a la AOS en



Comorbilidades en la EPOC

pacientes con EPOC e hiperinsuflación pulmonar, probablemente por efecto de tracción caudal sobre la vía aérea superior, y por tener un valor crítico más negativo de presión teleinspiratoria positiva de las vías aéreas superiores, que es probablemente el mecanismo protector frente a AOS más importante; junto con la pérdida de peso asociada a la caquexia pulmonar y reducción del sueño REM⁸. En un reciente estudio observacional en población china se informó un menor riesgo de desarrollo de AOS en pacientes con EPOC grave que en EPOC con menor grado de obstrucción pulmonar⁹.

La AOS también puede empeorar la inflamación de la vía aérea en pacientes con EPOC¹⁰. Los principales mecanismos fisiopatológicos que se postulan para explicar la asociación entre la AOS y sus consecuencias son la hipoxia intermitente, la fragmentación del sueño (despertares o arousals) y los cambios de presión intratorácica, además de una serie de elementos intermedios³ (Figura 1).

La hipoxemia intermitente de la AOS incrementa los marcadores inflamatorios sistémicos que pueden acelerar la disfunción endotelial y aterosclerosis; pudiendo ser un peor intercambio de gases nocturno el responsable de un mayor riesgo cardiovascular. La inflamación de las vías aéreas en la EPOC podría amplificar esta relación. Los pacientes con SO tienen mayor riesgo de agudización de su EPOC (RR: 1,7, en comparación con pacientes con EPOC aislada) y de insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica recurrente; desarrollan insuficiencia hipercápnica diurna en mayor medida que los pacientes EPOC a igualdad de función respiratoria. Los pacientes con EPOC y AOS no diagnosticada tienen un riesgo aumentado de readmisión hospitalaria en el siguiente mes, proporcional a la gravedad del trastorno de AOS (RR: 6,68 en casos de AOS moderada y RR: 10,01 en los casos graves). También experimentan hipoxemia más intensa, que conduce a un riesgo aumentado de hipertensión pulmonar y cor pulmonale⁴.

Entre las comorbilidades descritas asociadas al SO, presentan un interés añadido al aumento del riesgo cardiovascular, la mayor prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con SO, en relación a EPOC aislado (53,5 vs 8,9%, respectivamente)¹¹, la esteatosis hepática no alcohólica (OR: 8,0 para SO con estadios leves de EPOC)¹² y el deterioro cognitivo leve (40,6% vs 24,6%, respectivamente)¹³.

Diagnóstico de la AOS en pacientes con EPOC

El diagnóstico de SO precisa un elevado índice de sospecha a través de la historia clínica (anamnesis y exploración física), complementado por cuestionarios de cribado de AOS que no han sido validados específicamente para pacientes con SO, por lo que deben emplearse con cautela (escala de somnolencia de Epworth, cuestionario de STOP-BANG, cuestionario de Berlín, Sleep Apnea Clinical Score); debiendo ser confirmado finalmente con estudios polisomnográficos (Figura 2). En la tabla 1 se resumen los hallazgos clínicos identificados como indicativos para evaluar trastornos respiratorios relacionados con el sueño en pacientes EPOC⁸.

Si bien la escala de somnolencia de Epworth es el cuestionario de cribado de AOS más conocido, un estudio reciente pone de manifiesto una mayor capacidad del cuestionario STOP-BANG (<http://stopbang.ca/translation/pdf/spanus.pdf>) en la predicción de AOS en pacientes con EPOC¹⁴.

Tabla 1. Síntomas o signos indicativos de trastornos del sueño en pacientes con EPOC

Síntomas

26. Ronquidos, jadeos, episodios asfícticos, insomnio, cefalea matutina, nicturia, deterioro del rendimiento laboral o académico, repercusión social y/o cansancio
27. Hipersomnias diurnas
28. Obesidad, cuello corto y ancho (mujer >41 cm; hombre >43 cm), congestión nasal
29. Saturación pulsioximétrica diurna <93%
30. Hipercapnia diurna
31. Signos de hipertensión pulmonar o insuficiencia cardíaca derecha
32. Policitemia
33. Empleo de medicación hipnótica y/u opiode
34. Comorbilidades: fibrilación auricular, arritmias nocturnas, enfermedad renal avanzada, diabetes mellitus tipo 2, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial resistente o tiene un patrón non-dipper, ictus

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Modificada de McNicholas, et al.⁸



Manejo de la apnea obstructiva del sueño en la EPOC

Se van acumulando pruebas de que el tratamiento de los trastornos respiratorios durante el sueño contribuye a una reducción de la morbilidad relacionada con la EPOC, una menor frecuencia de las exacerbaciones y de la mortalidad¹⁵. No se dispone, sin embargo, de una guía específica de tratamiento del SO, por lo que deberá tratarse cada patología según las actuales guías de la EPOC y de la AOS.

Los objetivos del tratamiento serán mejorar la hipoxemia e hipercapnia durante el sueño, mejorar la calidad del sueño y mejorar la calidad de vida relacionada con la salud. Las distintas alternativas terapéuticas no son excluyentes y se recomienda una aproximación terapéutica de carácter multidisciplinar³ (Figura 3).

- **Medidas terapéuticas higiénico-dietéticas-psicoterápicas.** Es recomendable revisar y corregir los factores modificables que pudieran predisponer a la AOS en los pacientes con EPOC (Tabla 2). La Terapia Cognitivo-Conductual es recomendada como tratamiento de primera línea frente al insomnio en pacientes con EPOC¹⁶.
- **Medidas farmacológicas.** Las benzodiazepinas (BDZ) y agonistas del tipo de zolpidem y zopiclona deberían ser empleados con precaución en pacientes con EPOC grave o con hipercapnia, debido al potencial daño sobre la respiración durante el sueño, considerándose contraindicado su empleo en edades avanzadas, y comorbilidades cardiovasculares o AOS no tratada. Un estudio de casos-controles sobre la base de datos Medicare en pacientes con EPOC y empleo de BZD y/u opioides concluye que entre los adultos mayores, el uso de opioides y BDZ solos o en combinación se asociaron con un aumento de los eventos respiratorios adversos, si bien no se confirmó en pacientes con SO¹⁷.
- **Medidas de aumento de presión en vías aéreas.** Las pruebas de los beneficios de la CPAP sobre el SO no proceden de ensayos clínicos aleatorizados debido a que estos pacientes suelen ser excluidos de los mismos para valorar el tratamiento de la AOS o de la hipercapnia asociada a EPOC. Estudios observacionales han demostrado, no obstante, que pacientes con

SO mejoran las presiones pulmonares, los valores gasométricos arteriales y espirométricos, así como la arquitectura del sueño tras tres meses de tratamiento con CPAP. La adhesión terapéutica a la CPAP se ha asociado de forma independiente con una reducción del riesgo de mortalidad y, al contrario, la ausencia de tratamiento con CPAP deriva en una mayor mortalidad a los 10 años de seguimiento (RR: 1,79)¹⁸.

Las recomendaciones del empleo de presión positiva continua en vías aéreas (CPAP) proceden de las recomendaciones en la AOS, donde se ha demostrado mejoría sobre la ventilación, la calidad del sueño y la función cardiovascular. Los beneficios de la CPAP sobre el SO que se han comunicado en estudios de cohortes afectan a la reducción de episodios de exacerbación de EPOC y de mortalidad.

En los casos con AOS moderada-grave, la CPAP se recomienda como terapia de primera línea. Muchos pacientes con EPOC leve-moderada y AOS pueden iniciar tratamiento con CPAP en domicilio, siguiendo métodos de autotitulación de presiones y revisiones periódicas. Sin embargo, los casos con EPOC grave y/o comorbilidad compleja deberían iniciar la adaptación y titulación bajo supervisión en régimen de ingreso³.

Tabla 2. Factores etiológicos/coadyuvantes de la AOS modificables con el tratamiento

Factores
<ul style="list-style-type: none"> • Mala higiene del sueño (irregular e insuficiente) • Obesidad • Posición en cama • Ingesta de sedantes, alcohol o el tabaquismo • Taponamiento nasal (por rinitis, fundamentalmente) • Factores anatómicos como la hipertrofia adenoidea y/o amigdalas, las malformaciones o deformidades óseas básicamente mandibulares, la obstrucción nasal anatómica • Tratamiento de enfermedades metabólicas asociadas a la AOS como el hipotiroidismo o la acromegalia

AOS: Apnea Obstructiva del Sueño.



Comorbilidades en la EPOC

El uso de la presión positiva bi-nivel en vías aéreas (BiPAP) en pacientes con enfisema grave puede amortiguar el empeoramiento de la hiperinsuflación dinámica e incremento del trabajo respiratorio, reduciendo los efectos secundarios y facilitando la adaptación al tratamiento³.

- **Oxigenoterapia nocturna.** No se han demostrado beneficios de la suplementación nocturna con oxígeno en pacientes con hipoxemia nocturna pero no diurna. Mientras que la suplementación con oxígeno puede empeorar la hipoventilación durante el sueño, un incremento del dióxido de carbono relacionado con el sueño infrecuentemente empeora la hipercapnia y acidosis diurna. No se recomienda indicar oxigenoterapia nocturna aisladamente, sino combinada con CPAP en pacientes con EPOC y comorbilidades significativas asociadas que mantienen saturaciones inferiores al 88% durante más de 10 minutos en fases No-REM del sueño¹⁹.
- **Otras medidas de tratamiento.** Las indicaciones de uso de Dispositivos de Avance Mandibular (DAM), técnicas quirúrgicas y otras medidas diferentes a la presión positiva correctoras de la obstrucción de vías aéreas superiores en el SO son las vigentes para la AOS.

Influencia de los tratamientos de la EPOC en el SO

Son escasos los estudios que han evaluado el efecto de los tratamientos específicos de la EPOC sobre el sueño y la respiración durante el sueño⁴:

- **Salmeterol:** mejoría en índice de oxigenación nocturna, reducción del tiempo de hipoxemia profunda durante el sueño, no mejoría de calidad del sueño.
- **Tiotropio:** mejoría en índice de oxigenación nocturna, no mejoría de calidad del sueño.
- **Aclidinio:** se relaciona con una reducción significativa de quejas específicas en EPOC relacionadas con el sueño, tales como disnea, sibilancias o tos.
- **Corticoides inhalados:** predisponen al colapso de la vía aérea superior al afectar la función muscular faríngea.
- **Teofilinas:** reducen el índice de apnea-hipopnea en pacientes con AOS, sin aparente relación con la mecánica pulmonar, dado que disminuyen la hiperinsuflación en pacientes con EPOC.

Se recomienda optimizar el tratamiento específico de la EPOC en pacientes con SO^{20,21}.

Costes económicos del SO

Los pacientes diagnosticados de SO conllevan unos costes de atención significativamente superiores que los pacientes con EPOC sin AOS, en términos de ingresos hospitalarios, asistencias al Servicio de Urgencias, asistencia a Consultas Externas y consumo de fármacos²².

Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del SO

Dos de las principales guías de práctica clínica, GOLD²⁰ y GesEPOC²¹, inciden en la conveniencia de diagnosticar la presencia de AOS entre las comorbilidades asociadas a la EPOC, haciendo las mismas mismas recomendaciones que para la AOS aislada.

RECOMENDACIONES

- Los pacientes de alto riesgo con EPOC o AOS deberían ser cribados para SO como parte de la práctica clínica habitual.
- Los pacientes con AOS mayores de 40 años e historia de tabaquismo o exposición ambiental tienen una elevada probabilidad pre-test de EPOC.
- Los cuestionarios de cribado para AOS pueden identificar a pacientes con EPOC de alto riesgo que pueden beneficiarse de una confirmación polisomnográfica de padecer un SO.
- Es importante llevar a cabo un diagnóstico precoz y tratamiento optimizado de ambas condiciones para reducir hospitalizaciones por agudización de EPOC y la morbimortalidad asociada al SO.
- Una terapia combinada de las medidas higiénico-dietéticas y la CPAP es el tratamiento de base para los pacientes con SO; y los



Comorbilidades en la EPOC

casos con EPOC avanzado, con hipercapnia diurna o desaturaciones nocturnas graves, pueden beneficiarse de Bi-PAP.

- La oxigenoterapia para corregir las desaturaciones nocturnas aisladas no ha demostrado beneficios en la supervivencia, si bien puede realizarse un ensayo de beneficio de síntomas atribuibles a hipoxemia nocturna en pacientes con comorbilidad significativa.
- La optimización del tratamiento de la EPOC debe llevarse a cabo para reducir en lo posible la variada sintomatología relacionada con el sueño.

AOS: Apnea Obstructiva del Sueño; Bi-PAP: Presión Positiva Bi-nivel de la vía Aérea; CPAP: Presión Positiva Continua de la vía Aérea; SO: Síndrome Overlap. Modificado de Brennan et al.²

Insomnio

El insomnio, definido como la dificultad para conciliar el sueño, permanecer dormido, despertarse demasiado temprano o tener un sueño no reparador, presenta una prevalencia en torno al 24,6%-44,3% de los pacientes con EPOC, según diferentes estudios²³. Los síntomas de insomnio en este grupo de pacientes son probablemente el resultado de una amplia gama de factores relacionados con la salud. Se ha descrito una asociación entre la EPOC más grave con una experiencia subjetiva de sueño no reparador, pero no con variables del sueño medidas objetivamente²⁴. Por todo ello, a día de hoy no está clara la asociación de la gravedad de la EPOC con un peor sueño.

Como posibles factores etiológicos del insomnio en pacientes con EPOC se valoran los síntomas respiratorios de tos y producción de esputo, el uso de nicotina o su deprivación, el esfuerzo respiratorio aumentado, la hipoxia nocturna, el incremento de actividad simpática, asociación de comorbilidades tales como trastornos ansioso-depresivos, apnea obstructiva del sueño o síndrome de piernas inquietas, y el empleo de medicación como la teofilina.

En población general, un menor número de horas de sueño se ha asociado con mayor riesgo de déficits neuropsicológicos, desarrollo de diabetes, mayor riesgo cardiovascular y muerte. Es posible que estas consecuencias puedan aplicarse a pacientes con EPOC, en los que se ha comunicado una asociación con mayor frecuencia de agudizaciones, menor calidad de vida, que pueden acarrear una menor productividad, mayor absentismo laboral y mayor riesgo de accidentes de tráfico.

El diagnóstico es básicamente clínico, basado en una anamnesis dirigida en la que debe recabarse información sobre la temporalidad, los precipitantes, los hábitos diurnos, y el apoyo en escalas como la Insomnia Severity Index para cuantificar el estado basal y eventual mejoría con las medidas terapéuticas instauradas (Disponible en: https://www.ons.org/sites/default/files/InsomniaSeverityIndex_ISI.pdf).

Estas medidas incluyen la optimización del tratamiento de la EPOC y la AOS, adecuar la higiene del sueño, terapia cognitivo-conductual y, en último recurso, tratamiento farmacológico con benzodiazepinas, melatonina, doxepina y otros antidepresivos: trazodona, mirtazapina).

Síndrome de piernas inquietas y EPOC

La prevalencia del síndrome de piernas inquietas (SPI; en inglés, Restless Legs Syndrome, RLS) en pacientes con EPOC es mayor que en la población general (36% vs 11%). Al igual que en los pacientes sin EPOC, el SPI se presenta con mayor frecuencia en mujeres, y se asocia a mayor grado de disnea, cansancio, síntomas depresivos y peor calidad del sueño²⁵.

El diagnóstico se basa en los criterios del International RLS Study Group (IRLSSG), y la gravedad se evalúa con la IRLSSG severity scale (Disponible en: <http://www.bandolier.org.uk/booth/RLS/RLSratingscale.pdf>).



Figura 1. Consecuencias de la apnea obstructiva del sueño (AOS) y sus mecanismos fisiopatológicos. Tomada de Mediano O, et al.³

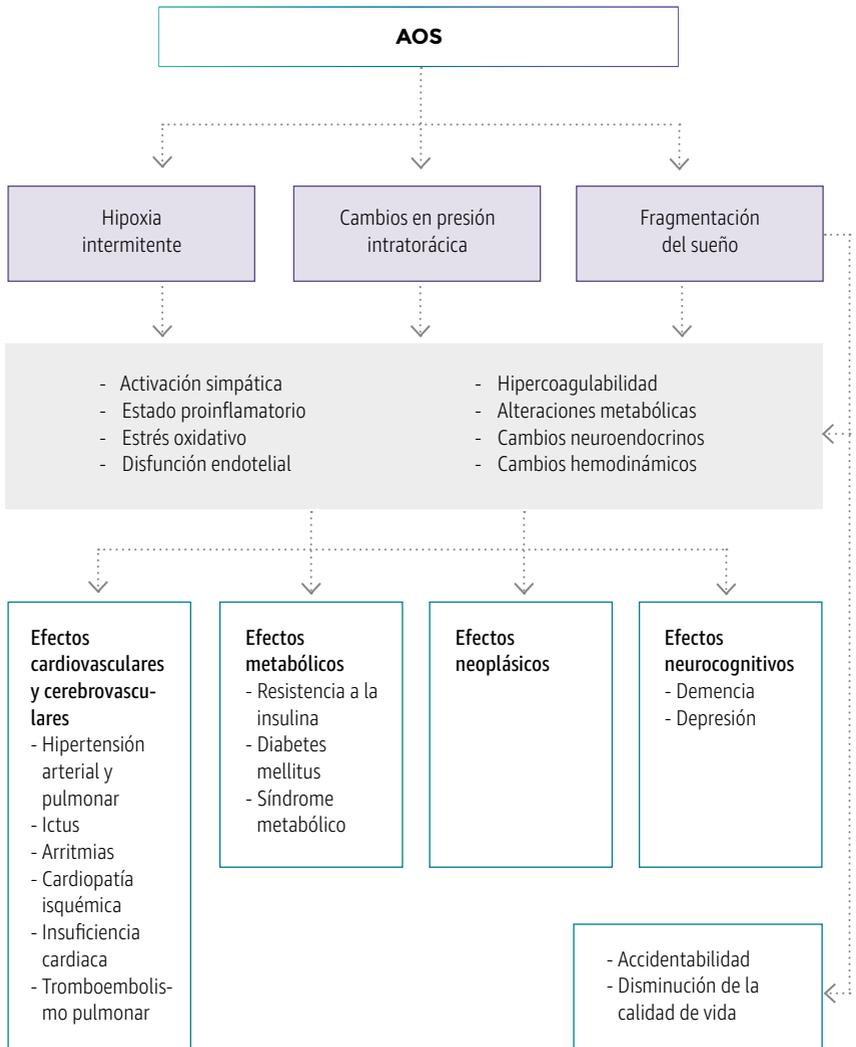
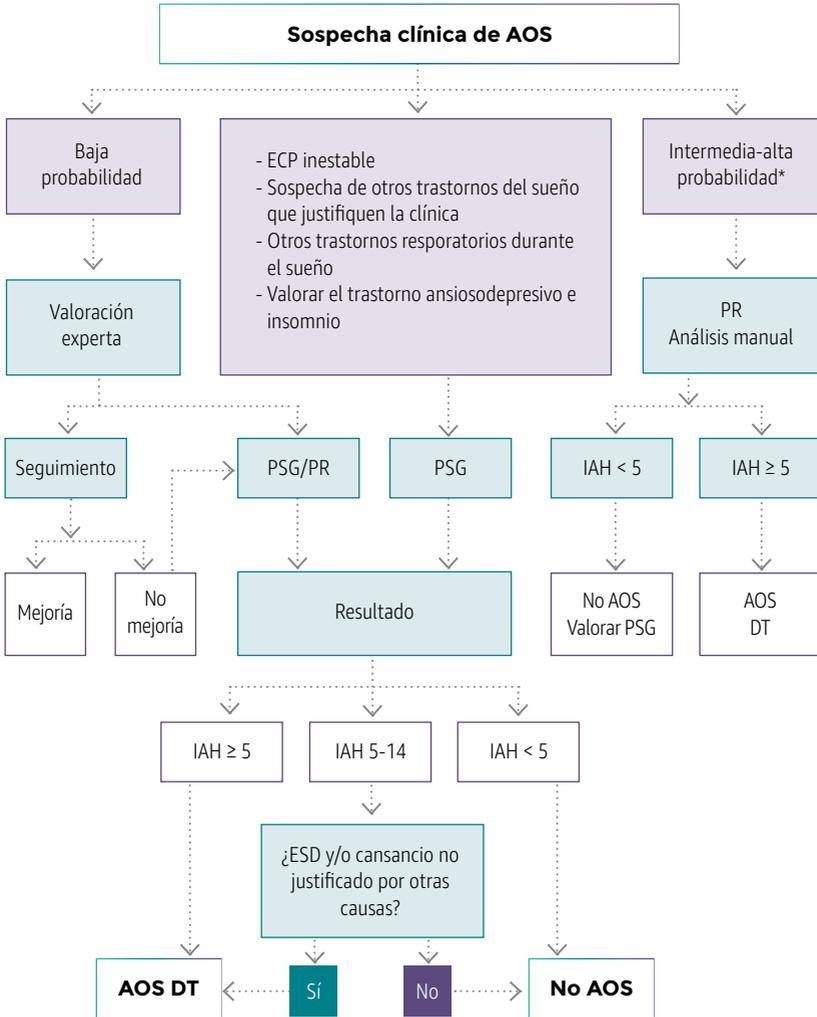


Figura 2. Algoritmo propuesto para el diagnóstico de pacientes con sospecha de apnea obstructiva del sueño (AOS). Tomado de Mediano O, et al.³

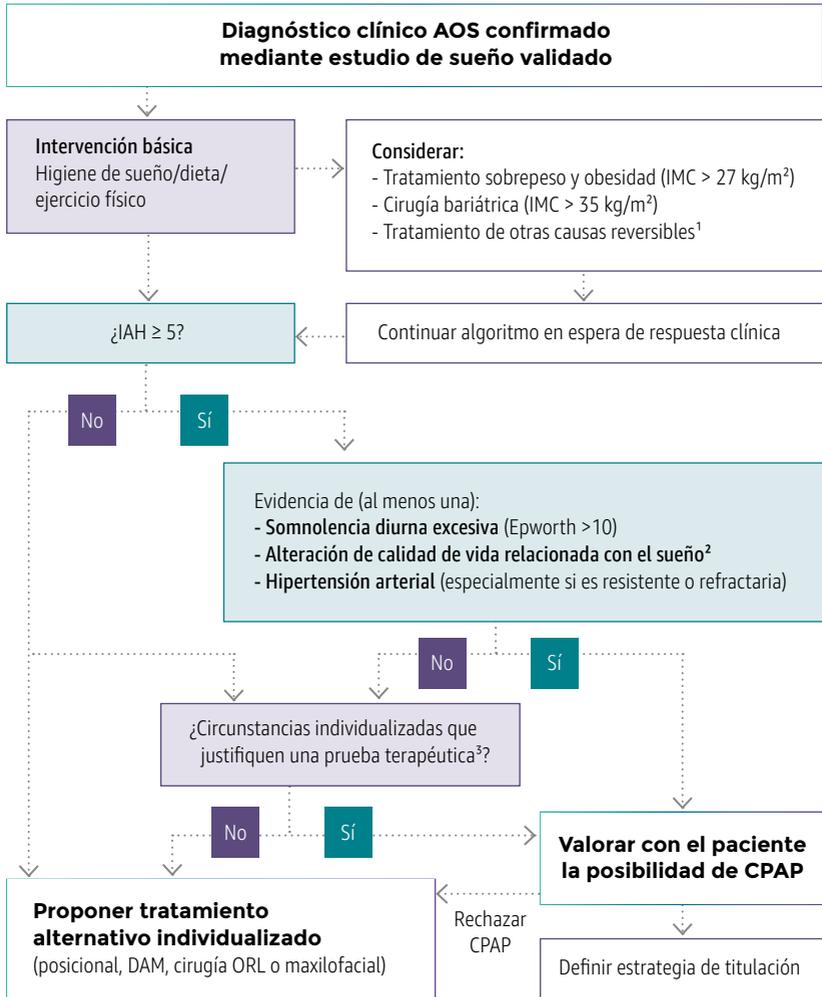


DT: decisión terapéutica; ECP: enfermedad cardiopulmonar; ESD: excesiva somnolencia diurna; IAH: índice de apnea-hipopnea; PR: poligrafía respiratoria; PSG: polisomnografía.

*Se define intermedia-alta probabilidad por la presencia de ESD (Epworth >10) y 2 de los siguientes 3 criterios: ronquido intenso habitual, despertares asfícticos o apneas observadas y/o hipertensión arterial.



Figura 3. Algoritmo terapéutico propuesto para la apnea obstructiva del sueño (AOS). Tomado de Mediano O, et al.³



CPAP: presión positiva continua en las vías respiratorias; DAM: dispositivos de avance mandibular; IAH: índice de apnea-hipopnea; IMC: índice de masa corporal; ORL: otorrinolaringología.

1. Hipertrofia amigdalar, alteraciones dentofaciales graves, acromegalia, hipotiroidismo.

2. Ante la ausencia de cuestionarios específicos de uso clínico se recomienda considerar síntomas de sospecha (Tabla 1).

Bibliografía

1. D'Cruz RF, Murphy PB, Kaltsakas G. Sleep disordered breathing and chronic obstructive pulmonary disease: a narrative review on classification, pathophysiology and clinical outcomes. *J Thorac Dis.* 2020;12(Suppl 2):S202-16.
2. Brennan M, McDonnell MJ, Walsh SM, et al. Review of the prevalence, pathogenesis and management of OSA-COPD overlap. *Sleep Breath.* 2022 ;26:1551-60.
3. Mediano O, González-Mangado N, Montserrat JM, et al. International consensus document on obstructive sleep apnea. *Arch Bronconeumol.* 2022;58:52-68.
4. Kendzerska T, Leung RS, Aaron SD, et al. Cardiovascular outcomes and all-cause mortality in patients with obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease (overlap syndrome). *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16:71-81.
5. Donovan LM, Feemster LC, Udris EM, et al. Poor outcomes among patients with chronic obstructive pulmonary disease with higher risk for undiagnosed obstructive sleep apnea in the LOTT cohort. *J Clin Sleep Med.* 2019;15:71-7.
6. Li SQ, Sun XW, Zhang L, et al. Impact of insomnia and obstructive sleep apnea on the risk of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med Rev.* 2021;58:101444.
7. Turcani P, Skrickova J, Pavlik T, et al. The prevalence of obstructive sleep apnea in patients hospitalized for COPD exacerbation. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2015;159:422-8.
8. McNicholas WT, Hansson D, Schiza S, et al. Sleep in chronic respiratory disease: COPD and hypoventilation disorders. *Eur Respir Rev.* 2019;28:190064.
9. Zhang P, Chen B, Lou H, et al. Predictors and outcomes of obstructive sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease in China. *BMC Pulm Med.* 2022;22:16.
10. Wang Y, Hu K, Liu K, et al. Obstructive sleep apnea exacerbates airway inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med.* 2015;16:1123-30.
11. Zhou W, Li CL, Cao J, et al. Metabolic syndrome prevalence in patients with obstructive sleep apnea syndrome and chronic obstructive pulmonary disease: Relationship with systemic inflammation. *Clin Respir J.* 2020;14:1159-65.



Comorbilidades en la EPOC

12. Jullian-Desayes I, Trzepizur W, Boursier J, et al. Obstructive sleep apnea, chronic obstructive pulmonary disease and NAFLD: an individual participant data meta-analysis. *Sleep Med.* 2021;77:357-64.
13. Wang Y, Li B, Li P, et al. Severe obstructive sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease is associated with an increased prevalence of mild cognitive impairment. *Sleep Med.* 2020;75:522-30.
14. Xiong M, Hu W, Dong M, et al. The screening value of ESS, SACS, BQ, and SBQ on obstructive sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:2497-505.
15. Randerath W, de Lange J, Hedner J, et al. Current and novel treatment options for obstructive sleep apnoea. *ERJ Open Res.* 2022;8:00126-2022.
16. Kapella MC, Herdegen JJ, Perlis ML, et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia comorbid with COPD is feasible with preliminary evidence of positive sleep and fatigue effects. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011;6:625-35.
17. Baillargeon J, Singh G, Kuo YF, et al. Association of opioid and benzodiazepine use with adverse respiratory events in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16:245-51.
18. Locke BW, Lee JJ, Sundar KM. OSA and chronic respiratory disease: mechanisms and epidemiology. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022;19:5473.
19. Lacasse Y, Sériès F, Corbeil F, et al; INOX Trial Group. Randomized trial of nocturnal oxygen in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1129-38.
20. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report. GOLD Executive Summary. Disponible en: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> [último acceso, 4 de diciembre de 2022].
21. López-Campos JL, Almagro P, Gómez JT, et al; en nombre del equipo de trabajo de GesEPOC 2021. Spanish COPD Guideline (GesEPOC) update: comorbidities, self-management and palliative care. *Arch Bronconeumol.* 2022;58:334-44.
22. Hong YD, Onukwughu E, Slejko JF. The Economic burden of comorbid obstructive sleep apnea among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Manag Care Spec Pharm.* 2020;26:1353-62.



23. Li SQ, Sun XW, Zhang L, et al. Impact of insomnia and obstructive sleep apnea on the risk of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med Rev.* 2021;58:101444.
24. Hynninen MJ, Pallesen S, Hardie J, et al. Insomnia symptoms, objectively measured sleep, and disease severity in chronic obstructive pulmonary disease outpatients. *Sleep Med.* 2013;14:1328-33.
25. Cavalcante AG, de Bruin PF, de Bruin VM, et al. Restless legs syndrome, sleep impairment, and fatigue in chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med.* 2012;13:842-7.



Cáncer de pulmón

José Portillo Sánchez^a, M. Belén Alonso Ortiz^b.

^aServicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real.

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

Introducción

Las neoplasias pulmonares son la principal causa de muerte por cáncer en el mundo, superando incluso al combinado de cáncer de colon, próstata y mama. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) también es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, representando en España la cuarta causa de muerte.

Existe evidencia de un mayor riesgo de cáncer de pulmón (CP) entre los pacientes con diagnóstico de EPOC, siendo el tipo histológico más frecuente el carcinoma de células escamosas, seguido del adenocarcinoma y del cáncer pulmonar de célula pequeña (CPCP)¹. Asimismo, el CP no es solo más frecuente en este grupo de pacientes, sino que también es más agresivo y se asocia a un peor pronóstico².

Prevalencia e infradiagnóstico del CP en pacientes con EPOC

El CP aparece con frecuencia en los pacientes con EPOC. En un estudio retrospectivo español que incluyó más de 900 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón, se objetivó que el 39,8% de los pacientes eran EPOC³. Sin embargo, un reciente metaanálisis que incluyó más de 840.000 pacientes concluyó que la prevalencia de cáncer de pulmón en pacientes con EPOC fue bastante más baja, del 5,08% (IC 95%: 4,17-6,00), mientras que en el subgrupo de pacientes con EPOC que eran fumadores y exfumadores la prevalencia fue del 8,98% y 3,42%, respectivamente. Por su parte, las tasas de incidencia en pacientes con EPOC moderada y grave fueron del 6,67% y del 5,57, respectivamente⁴.

Asimismo, el infradiagnóstico de la EPOC en los pacientes con CP es muy elevado. En un estudio se demostró que el 69,7% eran EPOC no diagnosticados⁵. Otros trabajos ponen en evidencia que en aproximadamente el 50% de los pacientes con EPOC y cáncer de pulmón, se reconoce la EPOC sólo durante los procedimientos de diagnóstico del tumor de pulmón⁶.

Rol de la EPOC en el cribado de CP

En los últimos años, varios estudios han demostrado que tanto la EPOC (en paciente fumadores con una espirometría con cociente $FEV_1/CVF < 70\%$) como la evidencia radiológica de enfisema en una tomografía computarizada de baja dosis de radiación (TBDR) son factores de riesgo para el desarrollo de CP. Sin embargo, ninguna de estas entidades ha sido incluida de manera sistemática en las guías de práctica clínica. Asimismo, datos preliminares sobre el impacto que tendría la aplicación de estos programas en poblaciones con EPOC demuestran que son favorables⁷.

En el año 2011, el grupo de investigación NLST (National Lung Screening Trial) demostró que el cribado de cáncer de pulmón con TBDR logra reducir la mortalidad por cáncer de pulmón en al menos un 20%⁸. Por todo lo expuesto previamente, resulta necesario implementar y fomentar estrategias de detección precoz tanto en el ámbito de atención primaria como especializada.

Fisiopatología y etiopatogenia

La EPOC y el CP comparten factores de riesgo comunes como la exposición ambiental, la predisposición genética y el hábito tabáquico, por lo que podrían compartir mecanismos patogénicos similares. Estudios recientes respaldan el papel de la disfunción inmune y cambios inmunológicos que podrían tener implicaciones importantes para la activación epitelial aberrante a través de fenómenos como la transición epitelial-mesenquimatosa, que se ha relacionado tanto con la fibrosis tisular como con el cáncer⁹.



Comorbilidades en la EPOC

Los microARN y el desequilibrio redox con stress oxidativo aumentado están también involucrados en la carcinogénesis pulmonar en pacientes con EPOC¹⁰.

EPOC y riesgo de CP

Skillrud et al. describieron por primera vez que sujetos que presentaban obstrucción al flujo aéreo tenían cuatro veces más riesgo de padecer cáncer de pulmón que aquellos sin obstrucción¹¹. Posteriormente, otros trabajos han confirmado esta asociación, objetivando un aumento del riesgo de CP de 2 a 6 veces^{3,4}. Igualmente, parece existir relación con el intervalo de tiempo entre el diagnóstico de EPOC y el desarrollo de cáncer de pulmón, de tal forma que hay un mayor riesgo de desarrollar cáncer cuanto más reciente haya sido el diagnóstico de EPOC (3 veces mayor en sujetos diagnosticados en los 6 meses previos, en comparación con aquellos con más de 10 años de enfermedad)¹².

Aunque el cáncer de pulmón parece tener una relación directa con el grado de obstrucción de la vía aérea, la evidencia científica muestra datos contradictorios. En el estudio BODE, se encontró un mayor riesgo de cáncer en aquellos pacientes con obstrucción leve y moderada (hazard ratio [HR]: 3,05; IC 95%: 1,41-6,59 y HR: 2,06; IC 95%: 1,01-4,18, respectivamente), al compararlos con pacientes con obstrucción muy grave¹³.

En un metaanálisis que incluyó estudios sobre pruebas de función pulmonar y riesgo de desarrollar CP se encontró una relación inversa entre la función pulmonar y el riesgo de cáncer de pulmón, aunque ninguno de los estudios se llevó a cabo en el contexto de un programa de cribado. Uno de los aspectos más destacables fue que un mínimo descenso de la función pulmonar (medido por FEV₁) ya implicaba un aumento significativo del riesgo de cáncer, con un mayor impacto en las mujeres¹⁴.

Diagnóstico y estudio extensión

La clínica es la primera pista que orienta el diagnóstico (Tabla 1).

Tabla 1. Síntomas y signos frecuentes de cáncer de pulmón¹⁵

Síntomas	Tos, pérdida de peso, dolor torácico, hemoptisis
Signos exploratorios	Linfadenopatía, ronquera, Síndrome vena cava superior, hepatomegalia, signos neurológicos, masas en tejidos blandos
Alteraciones analíticas	Elevación de fosfatasa alcalina, GGT, Ca (pueden sugerir enfermedad metastásica), Trastornos coagulación
Síndromes	Paraneoplásicos endocrinos, SIADH, Síndrome ACTH ectópico, carcinoides pulmonares, sdrs. neurológicos (degeneración cerebelosa, miopático de Eaton-Lambert)
Complicaciones	Trombosis arterial o venosa, CID

Por lo general, la primera aproximación es a través de la radiografía simple de tórax, si bien no todos los tumores son visibles por esta técnica. El tumor puede presentarse como un nódulo o masa, atelectasia, neumonía no resuelta o como un absceso pulmonar. Es indispensable obtener muestras de tejido para la confirmación histológica, obtenidas por fibro-broncoscopia, PAAF, biopsia percutánea o EBUS. La combinación F-FDG y PET-CT, mejora la exactitud de los casos¹⁶ (Figura 1).

Tabla 2. Valoración del riesgo de CP en pacientes con nódulos pulmonares solitarios¹⁷

Variable	Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
Diámetro(cm)	<1,5	1,5 -2,2	>2,3
Edad en años	<45	45-60	>60
Tabaquismo	Nunca fumó	Fumador actual (<20) /día	Fumador actual (>20 cig/día)
Abandono tabaco	Abandono >7 años	Abandono < 7 años antes	Nunca dejo de fumar
Bordes de los nódulos	Lisos	Festonados	Corona radiada, espículas



Pruebas de función pulmonar y CP en EPOC

Los pacientes con función pulmonar alterada relacionada con el tabaco (EPOC) o morfología alterada (enfisema) son particularmente susceptibles al CP, por lo que el nivel de alerta clínica debe ser elevado en la búsqueda activa y precoz del cáncer de pulmón¹⁸.

El riesgo de desarrollar CP a los 10 años es del 8,8% en los pacientes con EPOC frente al 2% en los pacientes sin obstrucción de la vía aérea³.

Cribado y prevención del CP

Uno de los desafíos más difíciles de los programas de detección, es la selección de pacientes con una adecuada relación riesgo-beneficio, y una puntuación específica para predecir el riesgo de CP en los pacientes con EPOC.

La COPD-LUCSS es una herramienta diseñada para ayudar a identificar a los pacientes con EPOC y mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. La puntuación de esta herramienta junto con la medida de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), en lugar del enfisema radiológico (Tabla 3), identifica dos categorías de riesgo de EPOC-LUCSS-DLCO: bajo riesgo (puntuaciones 0-3) y alto riesgo (puntuaciones 3,5-8). En comparación con los pacientes de bajo riesgo, el riesgo de muerte por cáncer de pulmón aumentó 2,4 veces (IC 95%, 2,0-2,7) en la categoría de alto riesgo, y puede ser útil para identificar a los pacientes con EPOC con mayor riesgo de CP¹⁹. Posteriormente ha sido validada, como predictor de riesgo de cáncer pulmonar en programas de detección²⁰.

Tabla 3. COPD-LUCCs-DLCO²⁰

COPD-LUCCS-DLCO	Asignación de puntaje
IMC <25	1,5
Tabaquismo >60 paquetes-año	1
Edad >60 años	2,5
D _{LCO} <60%	3
Total	8

Puntuación: Bajo riesgo: 0-3; Alto riesgo: 3,5-8.

Resumen de recomendaciones CHEST²¹

Para los fumadores asintomáticos y exfumadores de 55 a 77 años, con historia tabáquica de 30 años-paquete o más, y continúan fumando o han dejado de fumar en los últimos 15 años, sugerimos que se ofrezca una prueba de detección anual con TDBR (Recomendación débil, evidencia de calidad moderada).

Para las personas que han acumulado menos de 30 años-paquete de tabaquismo o son menores de 55 años o mayores de 77 años, o han dejado de fumar hace más de 15 años, y no tienen un alto riesgo de tener o desarrollar cáncer de pulmón según las calculadoras de predicción de riesgo clínico, recomendamos que no se realicen pruebas de detección por TDBR (Recomendación sólida, evidencia de calidad moderada).

Para los individuos con comorbilidades que influyen negativamente en su capacidad para tolerar la evaluación de los hallazgos detectados por la prueba de detección, o tolerar el tratamiento de un cáncer de pulmón detectado en etapa temprana, o que limitan sustancialmente su esperanza de vida, recomendamos que no se realicen exámenes de TDBR (Recomendación sólida, evidencia de baja calidad).

Sugerimos que los programas de detección por TDBR, desarrollen estrategias para determinar si los pacientes tienen síntomas que sugieran la presencia de cáncer de pulmón, de modo que los pacientes sintomáticos no ingresen a los programas de detección, sino que reciban pruebas de diagnóstico adecuadas, independientemente de si el paciente sintomático cumple con los criterios de elegibilidad de detección (Declaración no calificada basada en el consenso).

Para los fumadores actuales que se someten a pruebas de detección por TDBR, recomendamos que proporcionen un tratamiento para dejar de fumar (Recomendación sólida, evidencia de baja calidad).



GOLD 2022 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, available from www.goldcopd.org, published in Deer Park, IL, USA (autorizada difusión)⁵

- Se recomienda una tomografía computarizada de dosis baja de radiación (TDBR) anual para la detección del cáncer de pulmón en pacientes con EPOC debido al tabaquismo de acuerdo con las recomendaciones para la población general.
- No se recomienda la TDBR anual en pacientes con EPOC no debido al tabaquismo o sin datos suficientes para establecer el beneficio sobre el daño.
- Uso de corticoides inhalados (ICS): Los informes de grandes estudios prospectivos centrados en el deterioro de la función pulmonar, la reducción de las exacerbaciones o la mortalidad, realizados en pacientes con EPOC de moderada a grave en los que se analizó la causa de la muerte, mediante comités de criterios de valoración clínicos, no informaron diferencias en las muertes por cáncer.

Radiografía de tórax: La realización de una radiografía de tórax anual en pacientes de alto riesgo, no es eficaz y, por lo tanto, no es recomendable²².

Tratamiento del CP

El tratamiento curativo de elección es la cirugía, si bien sólo el 25% de los pacientes son tributarios, ya sea por una enfermedad subyacente grave, como EPOC, o bien por la propia diseminación de la enfermedad neoplásica y/o estadificación del tumor. La supervivencia a los 5 años de los pacientes operados es inferior al 50%²³.

Para valorar la operabilidad se tienen en cuenta múltiples factores, como la edad, fallo grave o intratable de determinados órganos (insuficiencia renal terminal, cirrosis hepática, cardiopatía grave descompensada, insuficiencia cardíaca grave refractaria), estado general del paciente (escala Karnofsky), alteraciones psíquicas graves o deterioro cognitivo importante que impidan una adecuada colaboración del paciente en la rehabilitación respiratoria tras la cirugía, e infarto agudo de miocardio (en los 3 meses previos a la cirugía) o alteraciones en la función respiratoria (Figura 2)²⁴.

Tabla 4. Esquema de tratamiento del CP de célula no pequeña (CPCNP)²³

Estadío	Tratamiento
IA, IB	Resección quirúrgica (Radioterapia en no candidatos)
IIA, IIB	Resección /Radioterapia ± Quimioterapia (selección)
IIIA	Resección/Quimioterapia ± Quimioterapia/quimioterapia neoadyuvante y cirugía
IIIB	Quimioterapia ± Quimioterapia/quimioterapia neoadyuvante y cirugía
IV	Quimioterapia paliativa/terapia dirigida / cirugía y/o radioterapia, casos seleccionados

El cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) supone el 15% de los cánceres de pulmón y solo un tercio de los pacientes son diagnosticados en etapa inicial (Figura 3)²⁴.



Asistencia paliativa en pacientes con EPOC y CP

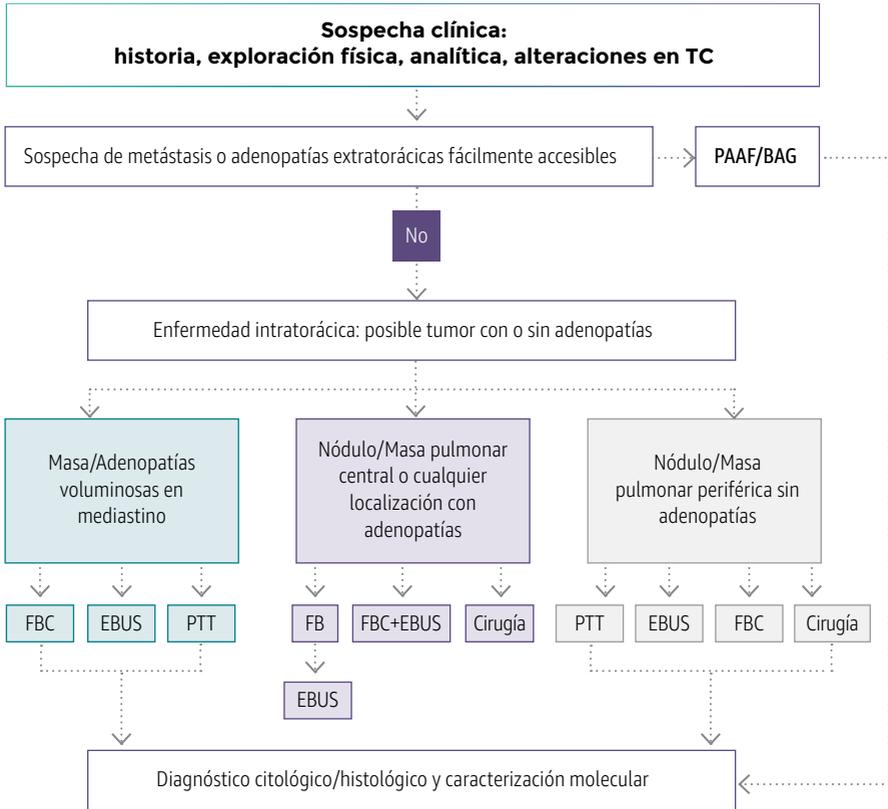
La OMS establece que los cuidados paliativos como tal, se deberían prestar en pacientes con probabilidad de fallecer en los 12 meses siguientes. El objetivo fundamental es prevenir o tratar los síntomas de la enfermedad, efectos secundarios del tratamiento y problemas físicos y psicológicos o sociales de pacientes y cuidadores, con el fin de mejorar su calidad. Deben incorporarse progresivamente a lo largo de la enfermedad, sin esperar a que el riesgo de fallecimiento sea elevado a corto plazo. El uso de opiáceos a dosis baja mejora la disnea refractaria con efectos secundarios prevenibles, usando ansiolíticos como segunda línea. El uso de oxígeno y terapia de alto flujo nasal puede aliviar la disnea, y la ventilación mecánica no invasiva se puede contemplar como techo de tratamiento si se busca aliviar sobre todo la disnea. Se deben respetar las preferencias del paciente sobre las limitaciones del tratamiento e idealmente deberían constar en el documento de voluntades anticipadas (DVA)²⁵.

Tabla 5. Dosis recomendadas y ajustes de morfina al inicio del tratamiento²⁵

Variable	Morfina oral Liberación rápida	Morfina Liberación prolongada	Otras presentaciones
Inicio	2,5-5 mg/ 4-6 h	10 mg/día	Morfina subcutánea (3:1, oral: subcutánea)
Ajuste dosis	Incrementar dosis lenta- mente, 2,5 mg/4h	Incrementar dosis lenta- mente (10 mg/ semana) hasta 30 mg/día	Utilidad fentanilo en parches si estabilizado (inicio 12-25 mg/3 días (60 mg/día, corresponde a 25 mg de fentanilo)
Mantenimiento	Pasar a morfina liberación prolongada si estable	Si precisa dosis de rescate, morfina oral de liberación rápida	Prevenir efectos secun- darios (laxante, náuseas - haloperidol 10 g/día). Disminuir dosis si insufi- ciencia renal o bajo peso



Figura 1. Propuesta de algoritmo diagnóstico del cáncer de pulmón



Abreviaturas: FBC (Fibro-broncoscopia), EBUS (Ultrasonido endoscópico bronquial), PTT (Punción transtorácica)

Consideraciones: Pacientes con lesiones altamente sospechosas de metástasis en localizaciones múltiples, cuya biopsia sea técnicamente dificultosa (ej. lesión cerebral u ósea), se recomienda que el diagnóstico de la lesión pulmonar primaria se obtenga por el método menos invasivo. La citología del esputo, para pacientes con tumores centrales que no toleren o acepten someterse a broncoscopia u otras pruebas invasivas, puede ser una opción, aunque la rentabilidad es muy baja. Si existe derrame pleural se recomienda toracocentesis y estudio citológico que, si da negatividad, se puede considerar segunda citología, que aumenta el rendimiento diagnóstico y antes de biopsia pleural (guiada por imagen si la TC muestra engrosamiento o nódulos/masas), o bien una toracoscopia¹⁶.



Comorbilidades en la EPOC

Operabilidad: La operabilidad es la capacidad del paciente de tolerar la intervención quirúrgica propuesta, teniendo un riesgo aceptable de morbimortalidad. Para ello, se deberá solicitar inicialmente gammagrafía de ventilación-perfusión cuantificada o la ergoespirometría.

Figura 2. Propuesta de algoritmo diagnóstico para valorar la operabilidad del cáncer de pulmón

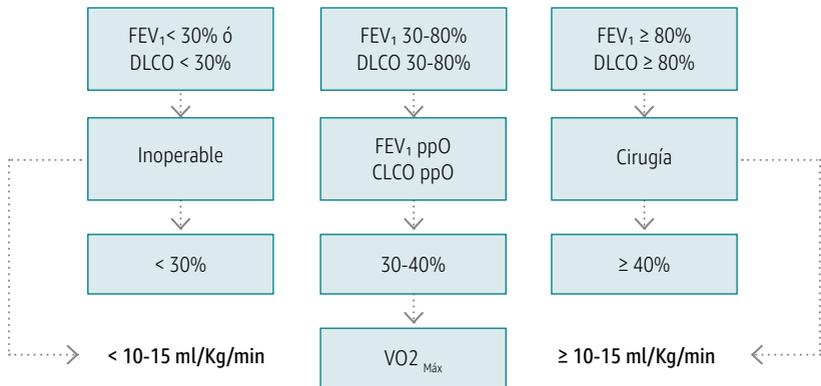
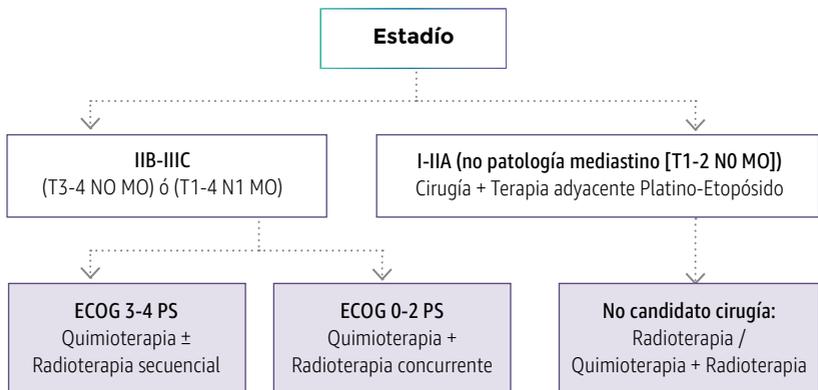


Figura 3. Tratamiento del CPCP

Adaptado de: Dómine M, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of small-cell lung cancer (SCLC) (2019). Clin Transl Oncology. 2020;22:245-5524



Bibliografía

1. Seijo LM, Peces-Barba G. Corticoides inhalados y cáncer de pulmón en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2019;55:407-8.
2. Torres JP, Marín JM, Casanova C. Lung cancer in patients with COPD: incidence and predicting factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:13-9.
3. Abal Arca J, Parente Lamelas I, Almazán Ortega R, et al. Cáncer de pulmón y EPOC: una asociación frecuente. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:502-7.
4. Zhao G, Li X, Lei S, et al. Prevalence of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2022;12:947981.
5. Uliński R, Kwiecień I, Domagała-Kulawik J. Lung cancer in the course of COPD-emerging problems today. *Cancers (Basel)*. 2022;14:3819.
6. GOLD 2022 Reports. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2022 Report. Disponible en: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/> [último acceso, 4 de diciembre de 2022].
7. de Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest. *Chest*. 2007;132:1932-8.
8. Aberle D, Adams A, Berg C, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365:395-409.
9. Eapen MS, Sohal SS. Update on the pathogenesis of COPD. *N Engl J Med*. 2019;381:2483-84.
10. Qin L, Guitart M, Curull V, et al. Systemic profiles of microRNAs, redox balance, and inflammation in lung cancer patients: influence of COPD. *Biomedicines*. 2021;9:1347.
11. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med*. 1986;105:503-7.
12. Powell HA, Iyen-Omofoman B, Baldwin DR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and risk of lung cancer: the importance of smoking and timing of diagnosis. *J Thorac Oncol*. 2013;8:6-11.
13. de Torres JP, Marín JM, Casanova C, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease - incidence and predicting factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:913-9.



14. Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man SFP, et al. 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.
15. Horn L, Lovly CM. Neoplasms of the Lung. In: *Harrison Principles of Internal Medicine*, Ed 20. Estados Unidos. McGraw Hill, 2018. p. 537-65.
16. Villar Álvarez F, Muguruza Trueba I, Belda Sanchis J, et al. Recomendaciones SEPAR de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Arch Bronconeumol*. 2016;52(Supl 1):2-62.
17. David Ost, Fein AM, Feinsilveret SH, al. Clinical practice. Solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med*. 2003.348:253-42.
18. Seijo LM, Zulueta JJ. Understanding the links between lung cancer, COPD, and emphysema: a key to more effective treatment and screening. *Oncology (Williston Park)*. 2017;31:93-102.
19. de Torres JP, Marín JM, Casanova C, et al. Identification of COPD patients at high risk for lung cancer mortality using the COPD-LUCSS-DLCO. *CHEST*. 2016;149:936-42.
20. de Torres JP, Wilson DO, Sánchez-Salcedo P. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Development and validation of the COPD lung cancer screening score. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:285-91.
21. Mazzone PJ, Silvestri G, Souter LH, et al. Screening for lung cancer: CHEST guideline and expert panel report. *CHEST*. 2021;160:e427-94.
22. Casas Maldonado F, Arnedillo Muñoz A, López-Campos JL, et al. Documento de recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Andalucía. *Rev Esp Patol Torac*. 2017;29 (Supl 2):5-24.
23. Recomendaciones SEPAR de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Arch Bronconeumol*. 2016;52(Supl 1):2-62.
24. Dómine M, Morán T, Isla D, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of small-cell lung cancer (SCLC) (2019). *Clin Trans Oncol*. 2020;22:245-55.
25. Riveiro V, Ricoy J, Luis Valdés L. Cuidados paliativos: el neumólogo de principio a fin. *Arch Bronconeumol*. 2019;55:3556.

Osteoporosis

Nuria Galofré Álvaro.

Medicina Interna. Hospital Municipal de Badalona. Badalona Serveis Assistencials (BSA).

Introducción

La osteoporosis se define como una enfermedad del esqueleto que se caracteriza por una disminución de la resistencia ósea con un aumento de la fragilidad y un mayor riesgo de padecer fracturas¹.

La presencia de osteoporosis en el paciente con EPOC aumenta a medida que la enfermedad está más avanzada. Su prevalencia no se conoce con certeza y muestra una gran variabilidad que oscila entre el 9% en los estadios leves de la EPOC y el 68% en los estadios más severos, siendo más elevada en mujeres².

La prevalencia de la fractura vertebral en el paciente con EPOC muestra menos variabilidad y se sitúa entre el 25-35%, que, comparado con la población general, muestra una ligera superioridad³.

Etiopatogenia

La osteoporosis se produce por un desequilibrio en el remodelado óseo con predominio de la reabsorción sobre la formación ósea que provoca la pérdida de masa ósea y el desarrollo de las alteraciones en la microarquitectura del hueso.

En la población general, se puede resumir que el déficit hormonal sobre las células óseas es la causa de este desequilibrio. Sin embargo, este mecanismo no permite explicar la asociación entre la EPOC y la osteoporosis. Es probable que intervengan diversos factores en el desarrollo de la osteoporosis en los pacientes con EPOC. Algunos de estos factores se relacionan con el estilo de vida del paciente como es el hábito tabáquico; otros se relacionan con la progresión de la enfermedad como la debilidad muscular y la pérdida de peso y otros factores son más específicos del tratamiento farmacológico de la EPOC como es el uso de corticoides (Tabla 1).



Comorbilidades en la EPOC

- **Tabaquismo:** El fumar se considera un factor de riesgo independiente en la pérdida de masa ósea tanto en mujeres como en hombres. Se conocen diversos efectos tóxicos del tabaco sobre el hueso como la alteración en el remodelado óseo mediado por citoquinas, el descenso de la absorción intestinal de calcio y la pérdida de peso, sin embargo, el mecanismo fisiopatológico que explica la disminución de la masa ósea en los fumadores sigue siendo incierta⁴.
- **Debilidad muscular:** La debilidad muscular forma parte del complejo de manifestaciones sistémicas asociadas a la EPOC y se debe a la disfunción músculo-esquelética que afecta especialmente a la musculatura de las extremidades inferiores limitando la deambulación. Se han detectado diversas anomalías en el tejido muscular de los pacientes con EPOC que favorecen la fatiga muscular precoz y limitan la tolerancia al ejercicio. A medida que progresa la EPOC, además de los cambios celulares, los pacientes disminuyen la actividad física lo que conlleva a una pérdida de masa ósea y un aumento del riesgo de caídas y de fracturas⁵.
- **Índice de masa corporal (IMC):** Otro aspecto que aparece en la EPOC avanzada es la pérdida de peso que va ligada a la pérdida de masa muscular. La caquexia se atribuye al descenso en la ingesta, al incremento en el trabajo respiratorio y al efecto de la inflamación sistémica crónica. Existe evidencia de que un índice de masa corporal por debajo de 20 Kg/m^2 es un factor de riesgo independiente para sufrir una fractura por fragilidad⁶.
- **Déficit de vitamina D:** La vitamina D participa en la absorción intestinal activa de calcio y fósforo e interviene en la mineralización de la matriz ósea. El déficit de vitamina D produce disminución de la mineralización ósea y contribuye a una pérdida de masa ósea. En los pacientes con EPOC de alto riesgo, el déficit de vitamina D puede llegar al 25%⁷.
- **Corticoides:** La osteoporosis inducida por corticoides se considera la causa más frecuente de osteoporosis secundaria. El mecanismo fisiopatológico de la pérdida de hueso es doble, por un lado se produce una inhibición en la actividad de los osteoblastos, que frena la formación ósea y, por otro lado, se produce un aumento en la actividad de los osteoclastos que aceleran la reabsorción ósea.

El tratamiento con corticoides en el paciente con EPOC se realiza mediante terapia inhalada o en pautas cortas de corticoides sistémicos. En ninguno de los dos casos se conoce el inicio y la dosis del efecto tóxico sobre el hueso. Los diversos estudios publicados en este sentido muestran resultados contradictorios. Aunque no existe un consenso sobre ello, se acepta que dosis de corticoides inhalados superiores a 250 mcg/día de fluticasona o equivalentes⁷ así como dosis acumuladas de corticoides orales superiores a 1000 g de prednisona o equivalentes, incrementan el riesgo de fractura en el paciente con EPOC⁸.

- **Inflamación sistémica crónica:** Se sugiere que la inflamación sistémica que se produce en los enfermos con EPOC puede contribuir a la aparición de osteoporosis. En estos pacientes, se ha observado un incremento de los niveles circulantes de diversas citoquinas como la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (α -TNF). Se conoce que, estas citoquinas, activan el sistema RANK-L del remodelado óseo acelerando la reabsorción ósea. Por ello, se cree que ambas citoquinas podrían tener un papel en el desarrollo de la osteoporosis asociada a la EPOC¹⁰. Sin embargo, en la práctica clínica está por demostrar esta relación y no se recomienda la determinación sistemática de citoquinas.

Tabla 1. Factores etiopatogénicos de la osteoporosis en el paciente con EPOC

Fumar
Debilidad muscular
IMC <20 Kg/m ²
Déficit de Vitamina D
Hipogonadismo
Tratamiento con corticoides
Inflamación sistémica crónica



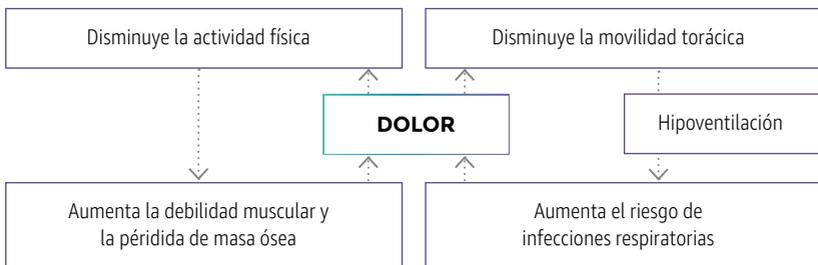
Clínica

No hay signos ni síntomas que permitan por sí mismos establecer el diagnóstico definitivo de osteoporosis. En los pacientes con EPOC, y en la población general, los factores de riesgo de osteoporosis se pueden recoger mediante la realización de una buena anamnesis. La sospecha clínica precisa de la realización de pruebas complementarias para confirmar el diagnóstico¹¹.

La fractura vertebral es la forma de presentación más frecuente de la osteoporosis aunque en un porcentaje no despreciable puede ser asintomática. En estos casos, el diagnóstico se realiza de forma casual en la proyección de perfil de la radiografía simple de tórax o de columna dorsal/lumbar¹².

El dolor agudo en el raquis es el principal síntoma de la fractura vertebral. El tiempo de duración y la intensidad del dolor varían según el paciente pero, en cualquier caso, desencadena una cascada de sucesos que forman un círculo vicioso y dilatan en el tiempo el control de todo el cortejo sintomático. Por un lado, el dolor disminuye la movilidad torácica, esta hipoventilación provoca atelectasias y dificultad para eliminar secreciones. Aparecen la tos, las infecciones respiratorias, la insuficiencia respiratoria y cerrando el círculo, se agudiza el dolor. Por otro lado, el dolor conlleva a una disminución de la actividad física, la inactividad agrava la debilidad muscular y aumenta la pérdida de masa ósea. Por todo lo descrito previamente, se incrementa el riesgo de caídas, el riesgo de nuevas fracturas y aumenta el dolor (Figura 1). En este sentido, la fractura vertebral sintomática aumenta el riesgo de hospitalización, alarga la estancia media hospitalaria e incrementa la mortalidad¹³.

Figura 1: Situación clínica desencadenada por la fractura vertebral sintomática en el paciente con EPOC



A los efectos del dolor hay que añadir los problemas derivados del tratamiento para su control. A menudo es necesario utilizar fármacos opioides para controlar el dolor y permitir el inicio de la movilización del paciente. Entre los efectos secundarios de los opioides destacan las náuseas, el estreñimiento, la sedación y la depresión respiratoria que, en los enfermos con EPOC, puede agravar la situación de insuficiencia respiratoria.

Otro problema que aparecen en las fracturas vertebrales, y que compromete la función respiratoria, es la alteración de la estática de la columna vertebral con aparición de cifosis y acortamiento del tronco. El incremento del ángulo de cifosis torácica ha demostrado que reduce la capacidad vital forzada y el FEV₁ que puede llegar a ser hasta del 10%¹⁴. Hay que añadir a este impacto negativo sobre la función pulmonar el hecho de que la fractura vertebral es un factor de riesgo de nuevas fracturas vertebrales magnificando el problema de la osteoporosis en los pacientes con EPOC y creando un efecto bucle que tiene como final un rápido declive de la función pulmonar en estos pacientes.

Diagnóstico

No existen pruebas complementarias diferentes para el diagnóstico de osteoporosis en los pacientes con EPOC. La radiografía convencional es la prueba más sencilla y más accesible como método diagnóstico de la fractura vertebral. Se acepta que la existencia de una fractura vertebral equivale a una pérdida de masa ósea superior al 30% y su presencia ya permite el diagnóstico de osteoporosis establecida.

La prueba que se considera patrón de oro para el diagnóstico de osteoporosis es la densitometría tipo DXA (absorciometría radiológica dual). Esta técnica permite explorar los sectores anatómicos donde se localizan las fracturas osteoporóticas más relevantes: la vertebral y el cuello femoral, tiene una exposición radiológica baja y permite un control evolutivo de la masa ósea en relación a la edad o como respuesta al tratamiento dirigido.

Ninguno de los métodos que miden la DMO se correlaciona perfectamente con el riesgo de fractura. Desde hace unos años existen nuevas herramientas que aportan mayor precisión en el cálculo de riesgo de fractura, las más



Comorbilidades en la EPOC

conocidas son el Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) y el Trabecular Bone Score (TBS).

El FRAX es un algoritmo que, mediante una aplicación online (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>), permite calcular el riesgo absoluto de fractura osteoporótica a 10 años para la población general masculina y femenina. Esta herramienta está traducida y validada en diferentes países y su cálculo ha determinado incluso un umbral coste-efectividad para iniciar tratamiento específico (FRAX >20% en fractura mayor o >3% en fractura de cadera). El FRAX tiene sus limitaciones derivadas de la recogida de los factores de riesgo y de la información de la DMO lo que puede subestimar el riesgo de fractura¹⁵. Añadir los datos de DXA a los factores que utiliza el FRAX para calcular el riesgo de fractura osteoporótica mejora la capacidad predictiva de esta herramienta.

El TBS es una aplicación tecnológica que permite, a partir del análisis de textura de imágenes de la densitometría tipo DXA de columna lumbar, obtener un valor que se correlaciona con la microarquitectura del hueso trabecular. A pesar de ser una técnica novedosa y en desarrollo, ya se han propuesto unos valores de normalidad en las mujeres posmenopáusicas: TBS > o igual a 1350 es normal, entre 1200-1350 la microarquitectura ósea estaría degradada parcialmente y un valor de TBS < de 1200 indicaría una degradación manifiesta. La combinación de DMO y TBS mejora la predicción del riesgo de fractura. El TBS también tienen limitaciones dada la escasez de estudios poblaciones amplios para conocer los valores óptimos de este índice según la edad y sexo¹⁶.

Las pruebas de laboratorio no aportan información específica sobre el riesgo de fractura y aunque existen marcadores de formación y reabsorción ósea como la osteocalcina, la fosfatasa alcalina, los propéptidos del colágeno tipo I (carboxiterminal o P1CP y aminoterminal o PINP) y los telopéptidos amino y carboxiterminal (NTX y CTX), las guías de práctica clínica no recomiendan su uso rutinario dado que no se ha comprobado su valor clínico en la predicción del riesgo de fractura¹.

No se dispone de ninguna guía específica de prevención de fracturas centrada en estos enfermos. Romme publicó en 2015 un algoritmo para evaluar el riesgo de fractura en los pacientes con EPOC mayores de 50 años basado en la presencia de una fractura vertebral no traumática previa, el uso de tratamien-

to con corticoides orales a dosis superiores a 7,5 mg de prednisona diarios o equivalente en los últimos 3 meses o una puntuación superior a 4 puntos de un score adaptado al paciente con EPOC (Figura 2). Si se cumple alguno de estos requisitos recomienda solicitar las pruebas diagnósticas de osteoporosis e iniciar las medidas terapéuticas oportunas¹⁷.

Figura 2. Prevención de fracturas en pacientes con EPOC. Enfoque clínico en 5 pasos. Adaptado de Romme et al.¹⁷

Paso 1 Búsqueda de factores	Fracturas recientes Medicación Factores de riesgo
Paso 2 Evaluación del riesgo	DXA Rx columna Factores de riesgo
Paso 3 Diagnóstico diferencial	Cribado de osteoporosis secundaria
Paso 4 Tratamiento	Estilos de vida Suplementos de calcio y vitamina D Tratamiento específico Prevención de caídas
Paso 5 Seguimiento	Adherencia Tolerancia Eficacia Duración del tratamiento

DXA: absorciometría de rayos X de energía dual

En la práctica clínica diaria es complicada la búsqueda proactiva de las comorbilidades asociadas al EPOC y mucho más difícil recoger de forma metódica todos los factores de riesgo de fractura. En este sentido se podría plantear que tras una exacerbación moderada-grave sería un momento adecuado para iniciar las pruebas diagnósticas en pro de una búsqueda de la osteoporosis. En el subgrupo de pacientes con EPOC y mujer se aconsejaría realizar de forma sistemática el estudio de cribaje de osteoporosis debido a la alta prevalencia de esta enfermedad en la población femenina.



Tratamiento

La estrategia terapéutica de la osteoporosis asociada al paciente con EPOC no difiere de la recomendada para la población general: medidas higiénico-dietéticas, suplementos de calcio y vitamina D y tratamiento farmacológico específico¹.

- **Medidas higiénico-dietéticas:** Estas medidas incluyen el cese del hábito tabáquico, el tratamiento del alcoholismo, la realización de ejercicio físico, la exposición solar y una dieta adecuada en ingesta de calcio y vitamina D.
- **Suplementos de calcio y vitamina D:** Las recomendaciones de ingesta de calcio diaria entre 1000-1500 mg de calcio y 400-800 UI de vitamina D en la población general mayor de 50 años también están vigentes en los pacientes con EPOC. Cuando la ingesta de calcio en la dieta no cubre las recomendaciones diarias es necesario pautar suplementos de calcio. En relación a la vitamina D, se consideran niveles óptimos de vitamina D cuando están por encima de 30 ng/ml y éste debe ser el objetivo en el tratamiento farmacológico.
- **Bifosfonatos:** Son el grupo terapéutico más utilizado para el tratamiento de la osteoporosis. Su efecto se basa en la inhibición selectiva de la actividad osteoclástica y su eficacia está ampliamente documentada en la literatura médica. El ácido alendrónico y el ácido risedrónico son los bifosfonatos más usados en la práctica clínica y se consideran de primera elección en el tratamiento de la osteoporosis. El ácido zoledrónico, el más potente en cuanto a efecto antiresortivo, presenta la ventaja sobre los otros bifosfonatos en la pauta de administración: anual y por vía endovenosa. Esta posología es muy atractiva en pacientes polimedicados como es el caso de los enfermos con EPOC.
- **Denosumab:** Es un anticuerpo monoclonal humano que actúa sobre la vía del RANK-RANK-L e inhibe la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos. Su mecanismo de acción es inhibir la resorción ósea. Se pauta de forma semestral y por vía subcutánea.

- **Teriparatida:** Es el fragmento 1-34 de la parathormona. Su mecanismo de acción difiere de los fármacos anteriores porque actúa estimulando la formación ósea. Se considera el fármaco de primera elección cuando el paciente ha sufrido una fractura vertebral. La teriparatida se administra vía subcutánea diaria con una duración máxima de 24 meses.
- **Otras terapias:** Existen otros fármacos que se incluyen en las guías clínicas de la osteoporosis pero que en el perfil del paciente con EPOC no tienen uso práctico. Hay descritas técnicas quirúrgicas que se utilizan en las fracturas osteoporóticas como la vertebroplastia y la cifoplastia. Ambas consisten en la inyección de un cemento de metacrilato en la vértebra fracturada con el objetivo de estabilizar la vértebra y aliviar el dolor. Recientemente, se ha publicado que en los pacientes con EPOC, ambas técnicas pueden ser igual de eficaces para controlar el dolor y mejorar la función respiratoria aunque la vertebroplastia es la técnica más económica y precisa de un tiempo menor en su realización¹⁸.



Bibliografía

1. Riancho JA, Peris P, González-Macías J, et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón (actualización 2022). Sociedad Española de Investigación y del Metabolismo Mineral (SEIOMM). Disponible en: http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com/pdf/articulos/14_1_3.pdf [último acceso, 4 de diciembre de 2022].
2. Graat-Verboom L, Wouters EFM, Smeenk FWJM, et al. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009;34:209-18.
3. Papaioannou A, Parkinson W, Ferko N, et al. Prevalence of fracture vertebral among patients with chronic obstructive disease in Canada. *Osteoporos Int*. 2003;14:913-7.
4. Lu Y, Di YP, Chang M, et al. Cigarette smoke-associated inflammation impairs bone remodeling through NFκB activation. *J Trans Med*. 2021;19:163.
5. Cielen N, Maes K, Gayan-Ramírez G. Musculoskeletal disorders in chronic obstructive pulmonary disease. *Biomed Res Inter*. 2014:1-17.
6. Vrieze A, de Greef HG, Wokstra PJ, et al. Low bone density in COPD patients related to worse lung function, low weight and decreases fat-free mass. *Osteoporos Int*. 2007;18:1197-1202.
7. Calle Rubio M, Álvarez-Sala JL, Vargas Centanaro G, et al. Testing for vitamin D in high-risk COPD in outpatients clinics in Spain: a cross-sectional analysis of the VITADEPOC study. *J Clin Med*. 2022;11:1347.
8. Moon J-Y, Sin DD. Inhaled corticosteroids and fractures in chronic obstructive pulmonary disease: current understanding and recommendations. *Curr Opin Pulm Med*. 2019;25:165-72.
9. Dubois EF, Röder E, Dekhuijzen R, et al. Dual energy X-ray absorptiometry outcomes in male COPD patients after treatment with different glucocorticoids regimens. *Chest*. 2002;121:1456-63.
10. Xiong J, Le Y, Rao Y, et al. RANKL mediates muscle atrophy and dysfunction in a cigarette smoke-induced model of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2021;64:617-28.
11. Gupta A, Jayes LR, Holmes S, et al. Management of fracture risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Building a UK consensus through healthcare professional and patient engagement. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:1377-90.

12. Koslow M, Epstein-Shochet G, Israeli-Shani L, et al. Non-traumatic vertebral fractures among COPD patients. *Eur Respir J*. 2018;52:suppl. 62:PA3623.
13. Pascual-Guardia S, Badenes-Bonet D, Martin-Ontiyuelo C, et al. Hospital admissions and mortality in patients with COPD exacerbations and vertebral body compression fractures. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:1837-45.
14. Harrison RA, Siminoski K, Vethanayagam D, et al. Osteoporosis-related kyphosis and impairments in pulmonary function: a systematic review. *J Bone Miner Res*. 2007;22:447-57.
15. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Cientific Advisors and National Societies of the international Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30:3-44.
16. Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone*. 2015;78:216-24.
17. Romme EAPM, Geusens P, Lems F, et al. Fracture prevention in COPD patients; a clinical 5-steps approach. *Respir Res*. 2015;16:32-40.
18. Wu X, Tang X, Tan M, et al. Is balloon kyphoplasty as better treatment than percutaneous vertebroplasty for chronic obstructive disease (COPD) patients with osteoporotic vertebral compression fractures (OVCFs)? *J Orthop Sci*. 2018;23:39-44.



Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Carolina Ding Lin^a, José Carlos Asenjo Monedero^a, María Mirabet Guijarro^b, Elena Alfaro García^b, Francisco López García^a.

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

^b Servicio de Medicina Intensiva. Hospital General Universitario de Elche, Alicante.

Asociación entre EPOC y ERGE. Prevalencia

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una patología con alta prevalencia en la población general, oscilando entre el 15 y el 20%¹. Es bien conocido que la ERGE puede producir síntomas respiratorios como tos crónica, asma o disfunción de las cuerdas vocales, así como influir en la patogenia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)¹. Hay estudios que demuestran que los síntomas de ERGE son más frecuentes en pacientes con EPOC alcanzando una prevalencia entre el 17 y el 54%, si bien es cierto que también existe un porcentaje elevado de pacientes (20-74%) que tienen reflujo asintomático^{2,3}. La prevalencia de ERGE en pacientes con EPOC se ha estimado 5 veces mayor respecto a la población general². En un metaanálisis publicado en el año 2013, se observó una asociación incluso mayor en pacientes con EPOC respecto a la población general, con un riesgo relativo de 13,06 (IC 95%: 3,64-46,87)⁴.

Algunos autores encuentran un riesgo aumentado de padecer ERGE en pacientes de edad avanzada, sexo femenino, con índice de masa corporal (IMC) aumentado y mayor número de visitas a urgencias y hospitalizaciones¹⁻³. En un estudio casos-control se observó que el uso de corticoides inhalados (CI) y CI/LABA se asoció con más frecuencia a ERGE, mientras que en los pacientes que utilizaron anticolinérgicos, la asociación se invertía y la prevalencia de ERGE era menor³.

El mecanismo fisiopatológico que más influye en el desarrollo de ERGE es la relajación del esfínter esofágico inferior (EEI). Este hecho se relaciona con un aumento de la presión intraabdominal como ocurre en pacientes con obesidad o embarazadas. El consumo de sustancias como la nicotina, el chocolate, la cebolla y el alcohol entre otras también pueden influir en la relajación del EEI y la

aparición del reflujo¹. En cuanto a la nicotina, se ha asociado a una disminución del tono del EEI, así como la disminución del reflejo del esfínter ante el ácido gástrico. Un estudio demostró que el consumo elevado de tabaco supone un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ERGE (OR: 1,015, IC 95%: 1,004-1,025)².

Repercusión clínica

Es difícil establecer en qué grado la ERGE influye en la evolución de la EPOC. De hecho, la influencia de la ERGE en la capacidad funcional de los pacientes con EPOC arroja resultados contradictorios en los diferentes estudios publicados². No obstante, hay que destacar que los pacientes con enfermedad por reflujo presentan mayor número de exacerbaciones y una mayor repercusión en su calidad de vida^{2,3,5,6}.

En un estudio de Martínez y cols. no se observaron diferencias en cuanto a la severidad de la EPOC; sin embargo, sí se asoció a una disminución en la calidad de vida y en la capacidad funcional⁵. Los pacientes con ERGE y EPOC presentaron una mayor severidad de la disnea según la escala mMRC, así como una disminución significativa en la puntuación de las diferentes escalas de calidad de vida. También se documentó un mayor número de exacerbaciones (≥ 2 en un año) respecto a los pacientes sin ERGE con una frecuencia de 22,5% vs 12,9%⁵. Por otra parte, en el estudio de Kim y cols. se demostró la ERGE como factor de riesgo independiente de producir exacerbaciones, así como un aumento en el número de visitas a urgencias y de hospitalizaciones³.

Por último, en un estudio reciente de Baldomero y cols. no se pudieron establecer diferencias en cuanto a la capacidad funcional de los pacientes con EPOC y ERGE, pero sí se observó un deterioro más rápido del FEV₁ con una diferencia de -3,64 mL/año, (IC 95%: -6,56 a -0,73) y en la FVC (con una diferencia de 4,26 mL/año; IC 95%: -8,52 a -0,004) ajustado a diferentes variables como la edad, el sexo, el consumo de tabaco y el IMC; también se observó una progresión más rápida de los signos de atrapamiento aéreo⁶.



Síntomas. Diagnóstico y patogenia de la ERGE en la EPOC

Los síntomas cardinales de la ERGE en pacientes con EPOC son similares a los que tienen los pacientes sin patología respiratoria previa: regurgitación ácida y pirosis retroesternal. Asimismo, otros síntomas asociados a esta condición son: odinofagia o disfagia, sialorrea, náuseas, dolor torácico o globo faríngeo⁷. También puede existir sintomatología respiratoria como tos o hiperreactividad bronquial e, inversamente, algunos trabajos han sugerido que la tos crónica y el uso de beta-agonistas inhalados en pacientes con EPOC exacerban la sintomatología de la ERGE, generándose un círculo vicioso que perpetúa la clínica de ambas entidades⁸. Del mismo modo, ocasionalmente los síntomas atípicos de la ERGE como la tos o la hiperreactividad bronquial pueden confundirse con exacerbaciones de la EPOC. Esta circunstancia supone un infradiagnóstico de la ERGE que, a su vez redundante en un tratamiento inadecuado de estos pacientes^{9,10}.

La fisiopatología de la ERGE es compleja y depende fundamentalmente de tres factores: la exposición esofágica al reflujo gástrico, la resistencia del epitelio esofágico y la sensibilidad visceral; aunque es la exposición mantenida al reflujo gástrico el principal determinante clínico de la ERGE¹¹. Esta exposición está condicionada por la funcionalidad de las barreras anatómicas antirreflujo, así como por la capacidad de la mucosa esofágica para, por un lado, aclarar y, por otro, neutralizar el pH ácido del contenido gástrico refluído. Asimismo, como se ha mencionado previamente, los pacientes con EPOC presentan una serie de factores añadidos que pueden contribuir a la fisiopatología de la ERGE como son la tos persistente, que condiciona un aumento de la presión intrabdominal y favorece con ello el reflujo gástrico, o la toma de fármacos, beta-agonistas o teofilina que pueden disminuir el tono del esfínter esofágico inferior¹².

El diagnóstico de sospecha de la ERGE se basa en la clínica referida por el paciente, pudiendo apoyarse en cuestionarios como el Gastrointestinal Short Form Questionnaire (GSFQ) o el Gastroesophageal reflux disease questionnaire (GerdQ), así como en la respuesta sintomática al tratamiento empírico con los fármacos inhibidores de la bomba de protones (IBP). No obstante, la prueba generalmente considerada de elección para confirmar el diagnóstico de la ERGE es la pHmetría ambulatoria de 24 horas¹⁰. La endoscopia digestiva alta se aconseja en el caso de que existan síntomas de alarma o para descartar

complicaciones digestivas (esofagitis, úlcera péptica o estenosis) en pacientes de riesgo⁷. El tránsito esofágico baritado o las biopsias de esófago distal no están recomendados para el diagnóstico de la ERGE, mientras que la manometría esofágica únicamente está indicada en el contexto de una evaluación preoperatoria⁷.

Tratamiento de la ERGE en la EPOC

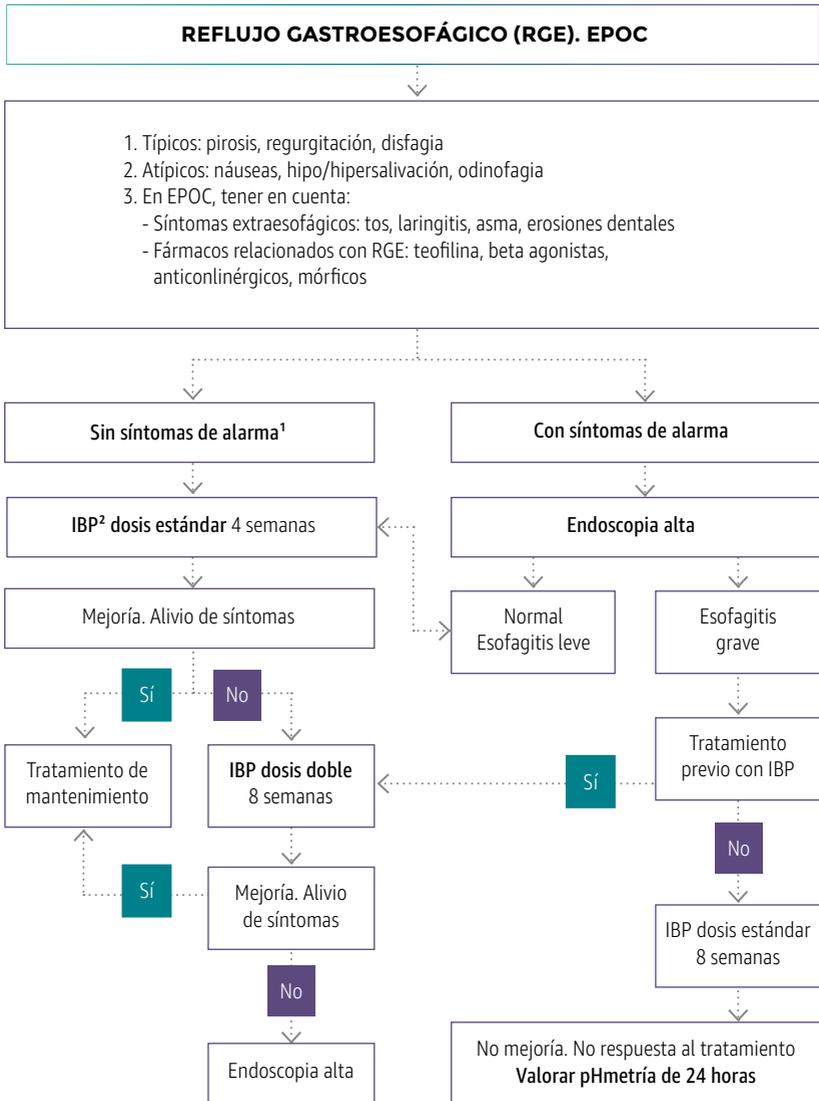
El tratamiento no difiere del recomendado en pacientes sin patología respiratoria crónica (Figura 1), si bien la evidencia sugiere que el control de la ERGE podría mejorar en cierta medida los síntomas respiratorios en estos pacientes. Existen cuatro modalidades terapéuticas: cambios en los hábitos de vida, medicación antiácida, tratamiento endoscópico y, en último lugar, tratamiento quirúrgico^{7,14}.

Respecto al tratamiento farmacológico, hoy en día son de elección los IBP, puesto que son más efectivos que los anti-H₂ en el alivio sintomático de la ERGE y en la reparación de la mucosa esofágica dañada¹⁴. No obstante, estos fármacos únicamente aumentan el pH gástrico, por lo que no disminuyen la frecuencia de los episodios de reflujo.

Algunos trabajos han intentado evaluar si el control sintomático de la ERGE tiene influencia sobre la frecuencia o gravedad de las exacerbaciones de EPOC. La evidencia es escasa y de baja calidad. Por ejemplo, en el ensayo clínico de Sasaki y cols se constató que la adición del lansoprazol al tratamiento estándar de la EPOC en pacientes sin ERGE reducía significativamente la frecuencia de las exacerbaciones¹⁴. Otro estudio más reciente de Wang y cols. mostró una mejoría de la función pulmonar medida por el FEV₁ en pacientes con EPOC diagnosticados de reflujo laringofaríngeo, después de 8 semanas de tratamiento con pantoprazol¹⁵.



Figura 1. Algoritmo diagnóstico de tratamiento de la ERGE en la EPOC



1. Síntomas de alarma en el RGE: Disfagia, odinofagia, pérdida de peso, hematemesis y/o melenas

2. IBP: inhibidor de la bomba de protones

Bibliografía

1. Griffiths TL, Nassar M, Soubani AO. Pulmonary manifestations of gastroesophageal reflux disease, *Expert Rev Respir Med*. 2020;14:767-75.
2. Lee AL, Goldstein RS. Gastroesophageal reflux disease in COPD: links and risks. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1935-49.
3. Kim J, Lee JH, Kim Y, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease: a national cross-sectional cohort study. *BMC Pulm Med*. 2013;13:51.
4. Sakae TM, Menezes Pizzichini MM, et al. Exacerbations of COPD and symptoms of gastroesophageal reflux: a systematic review and meta-analysis. *J Bras Pneumol*. 2013;39:259-71.
5. Martinez CH, Okajima I, Murray S, et al. Impact of self-reported gastroesophageal reflux disease in subjects from COPDGene cohort. *Respir Res*. 2014;15:62.
6. Baldomero AK, Wendt CH, Petersen A, et al. Impact of gastroesophageal reflux on longitudinal lung function and quantitative computed tomography in the COPDGene cohort. *Respir Res*. 2020;21:203.
7. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, et al. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2022;117:27-56.
8. Huang C, Liu Y, Shi G. A systematic review with meta-analysis of gastroesophageal reflux disease and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med*. 2020;20:2.
9. Tustumi F, Bernardo WM, Mariano da Rocha JR et al. Anti-reflux surgery for controlling respiratory symptoms of gastro-esophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Surg*. 2021;44:2-10.
10. Hirano I, Richter JE. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:668-85.
11. Tack J, Pandolfino JE. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *gastroenterology*. 2018;154:277-88.
12. Kang HH, Seo M, Lee J et al. Reflux esophagitis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100:e27091.
13. Patti MG. An evidence-based approach to the treatment of gastroesophageal reflux disease. *JAMA Surg*. 2016;151:73-8.



Comorbilidades en la EPOC

14. Sasaki T, Nakayama K, Yasuda H, 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.
15. Wang H, Fu Z, Xu P, et al. Proton pump inhibitor treatment improves pulmonary function in acute exacerbations of COPD patients with 24-hour Dx-pH monitoring-diagnosed laryngopharyngeal reflux. *Clin Respir J.* 2021;15:558-67.

Enfermedad tromboembólica venosa

Joaquín Alfonso-Megido, Silvia Suárez-Díaz, Juan Valdés-Bécares, Antía Pérez-Piñeiro, Sara Fuente-Cosío. Servicio de Medicina Interna. Hospital Valle del Nalón. Asturias.

Prevalencia

La EPOC es un factor predisponente para la enfermedad tromboembólica venosa (ETE), principalmente cuando se asocia a hospitalización. Estudios poblacionales han demostrado el doble de incidencia de ETE en pacientes EPOC respecto a la población general¹. En pacientes hospitalizados por EPOC la prevalencia oscila alrededor del 10%, manifestándose predominantemente en forma de embolia pulmonar (EP), con o sin trombosis a otro nivel, más que trombosis venosa profunda (TVP) aislada².

La exacerbación de la EPOC es habitualmente causada por procesos infecciosos, así como por otros procesos no infecciosos, incluyendo la polución ambiental. Por otra parte, otras condiciones clínicas como la EP presentan síntomas similares. La EP se ha descrito como causa frecuente de descompensación de los síntomas respiratorios en la EPOC, pero debe diferenciarse de la inflamación en las vías aéreas que hay detrás de las agudizaciones de esta enfermedad³. Se estima que la EP es la causa de los síntomas de exacerbación de la EPOC en alrededor del 17% de los pacientes con agudización de causa desconocida⁴.

Repercusión clínica

La presencia de enfermedad tromboembólica en la agudización de la EPOC se acompaña de una prolongación en la estancia hospitalaria. Además, los pacientes ingresan con más frecuencia en la unidad de cuidados intensivos y precisan más soporte con ventilación mecánica, presentando una mortalidad mayor respecto al grupo de agudizaciones sin ETE (17% vs 8,8%). En el caso de precisar ingreso en UCI se han estimado mortalidades de un 69,6% frente a un 42% respectivamente. En definitiva, la presencia de ETE incrementa la mortalidad de los pacientes con EPOC¹.



Comorbilidades en la EPOC

Cuando se comparan los pacientes con ETEV sin EPOC y los que la tienen (con independencia de ingreso por agudización o no), se confirma que en los pacientes con EPOC las mortalidades eran mayores que en el resto, tanto a 7 días (2,6% frente a 1,7%) como a 3 meses (10,8% frente a 7,6%), con mayores tasas de recurrencia, siendo las mortalidades mayores en aquellos que debutaban como EP, tanto por embolismo fatal como por complicaciones hemorrágicas⁵. Aunque estudios prospectivos posteriores, con seguimientos prolongados, no encontraron mayor mortalidad ni más recurrencias en el grupo EPOC que en el resto de los pacientes que presentaron un primer episodio de ETEV⁶.

Mecanismos etiopatogénicos

Existen cuatro posibles mecanismos que actúan sinérgicamente aumentando el riesgo de enfermedad cardiovascular y enfermedad tromboembólica en el paciente EPOC: la inflamación sistémica, la activación plaquetaria, el estrés oxidativo y la hipoxia. Estos mecanismos generan un estado de hipercoagulabilidad que incrementa la actividad formadora de trombina, manifestada por elevación de complejos trombina-antitrombina, actividad del factor tisular, elevación de D-dímero y niveles de factores de la coagulación I, II, X y XI en el suero de pacientes con EPOC que contribuye a la mayor incidencia de eventos aterotrombóticos y de enfermedad tromboembólica en estos pacientes⁷.

Factores de riesgo y manifestaciones clínicas

Los factores de riesgo son similares a los conocidos en la población general. Dentro de ellos, en los pacientes con EPOC que presentan ETEV es más frecuente encontrar edad avanzada (>75 años), sexo varón y obesidad. Además, también es más frecuente el antecedente de inmovilización no quirúrgica de más de 3 días, generalmente por agudización de la enfermedad respiratoria o infección, manteniendo comunes el resto de los factores de riesgo con los grupos de ETEV sin EPOC (antecedentes de neoplasia, historia de ETEV previa o cirugía en los 2 meses previos)⁵. El antecedente de inmovilización previa, además de frecuente, parece asociarse a mayor mortalidad y, por otra parte, también se encontró que en estos pacientes era más frecuente encontrar ETEV a pesar de recibir profilaxis antitrombótica⁸.

No existen manifestaciones específicas de la ETEV en los pacientes con EPOC. La presentación como embolismo pulmonar (con o sin TVP) es la manifestación inicial más habitual. También es más frecuente que las escalas de Wells o de Ginebra sean de baja probabilidad clínica, pocas veces presentan síncope y la disnea es el síntoma más frecuente (91%) en los pacientes con EP⁴.

Un metaanálisis revisando más de 3000 pacientes con EPOC agudizada concluyó que aquellos con agudización de los síntomas de EPOC por EP presentan con mayor frecuencia disnea, dolor pleurítico, taquicardia y mayor estancia hospitalaria, acompañándose de niveles más altos de D-dímero y más bajos de PaO₂². La hipereosinofilia parece asociarse a mayor mortalidad en EPOC agudizado y a mayor frecuencia de ETEV⁹.

Diagnóstico

Como hemos visto, en los pacientes con EPOC y ETEV las manifestaciones clínicas pueden ser sutiles, por lo que con frecuencia se produce un retraso en el diagnóstico. El dímero-D ajustado a edad y los criterios de Wells o la escala de Ginebra son útiles para descartar el diagnóstico de ETEV al igual que en el resto de población^{10,11}. Aunque se ha observado que estos pacientes tienen con más frecuencia una baja probabilidad pretest de EP⁴. Sin embargo, la búsqueda proactiva de EP en pacientes hospitalizados por agudización de su EPOC no mejora el pronóstico de estos pacientes en cuanto a diagnosticar ETEV no fatal, readmisión por agudización o mortalidad a 90 días¹².

En general cuando la probabilidad de ETEV, no es alta por ninguna de las escalas pronósticas y el valor de D-dímero ajustado a edad es normal se descarta ETEV^{11,13}.

Para simplificar las estrategias de sospecha diagnóstica en la población general se ha diseñado un protocolo con tres datos clínicos y el nivel de D-dímero (estudio YEARS) asumido por la guía de la Sociedad Europea de Cardiología. Los datos clínicos son: sospecha clínica de trombosis venosa profunda (con la escala de Wells), hemoptisis y que la EP sea el diagnóstico más probable para explicar lo que le pasa al paciente. La respuesta a estas tres preguntas es sí (1 punto) o no (0 puntos), a esto se añade los niveles de D-dímero. Cuando la



Comorbilidades en la EPOC

puntuación clínica es 0 y el D-dímero es menor de 1000 o cuando la respuesta era 1 o mayor y el D-dímero menor de 500, en ambos casos, se descarta TEP. Con esta estrategia se mantienen los resultados de escalas más complejas¹⁴. El consenso multidisciplinar para el manejo de la tromboembolia pulmonar recoge estas directrices¹⁵.

Profilaxis

La profilaxis con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) durante la exacerbación aguda de la EPOC ha demostrado ser útil en la prevención de la TVP¹⁶, a pesar de lo cual es más frecuente encontrar ETEV en pacientes con EPOC que han recibido profilaxis que en población sin EPOC¹. La prolongación de este tratamiento en el domicilio tras el alta hospitalaria no ha aportado un mayor beneficio, aunque algunas revisiones recientes plantean adaptar su uso al fenotipo exacerbador o no del paciente¹⁷.

Tratamiento

Las principales guías de práctica clínica sobre el tratamiento de la enfermedad tromboembólica no establecen diferencias en función de la presencia de EPOC. Estas guías han cambiado desde la anterior revisión de comorbilidad y EPOC, tanto en los fármacos¹⁸, como en el manejo de la EP en su fase aguda, que pasa por una estratificación de riesgo inicial. Descartada su inestabilidad hemodinámica, la asociación de criterios de imagen de sobrecarga de ventrículo derecho (ecografía o angioTAC) con criterios bioquímicos (troponina y péptido natriurético) y criterios clínicos (escala Pulmonary Embolism Severity Index, PESI o PESI simplificado), se puede estratificar a los pacientes en riesgo intermedio-alto, intermedio-bajo o bajo riesgo; con las implicaciones que ello tiene, tanto en el tipo de tratamiento como en los cuidados y monitorización necesarios.

RECOMENDACIONES

- Tanto en el caso de la EP aguda como de TVP se debe iniciar tratamiento de inmediato y mantenerlo al menos tres meses (grado de evidencia IB).
- En pacientes sin cáncer se sugiere que el tratamiento sea con dabigatrán, apixabán, rivaroxabán o edoxabán antes que antivitaminas K (2B). En caso de no tratarlos con los citados anticoagulantes de acción directa, se sugiere vitamina K antes que completar los tres meses de tratamiento con heparina de bajo peso (2C).
- Salvo los tratamientos con apixabán o rivaroxabán donde podemos iniciar desde el primer día tratamiento oral con los citados fármacos a dosis de carga, en los demás casos debemos iniciar el tratamiento con heparina de bajo peso molecular (o no fraccionada) o fondaparinux subcutáneos, previamente.
- En el caso de utilizar las antivitaminas K el tratamiento con heparina o fondaparinux se mantendrá al menos 5 días solapado con heparina hasta que los controles de coagulación sean correctos, alcanzando un cociente internacional normalizado >2 al menos durante 24 h (1B) y manteniendo posteriormente la anticoagulación oral.
- Si el episodio fue motivado por un factor de riesgo transitorio ya solucionado, se retirará la anticoagulación al finalizar el tercer mes (1B), aunque algunos trabajos recomiendan tener en cuenta el fenotipo reagudizador de la EPOC, especialmente los perfiles eosinofílicos como criterio para mantener un tratamiento extendido^{9,17}.
- En la ETEV espontánea en un primer episodio, si el riesgo de hemorragia es leve o moderado, se recomienda continuar la anticoagulación (2B) y, si el riesgo de hemorragia es alto, se recomienda la retirada de anticoagulación (1B). Si se presenta un segundo episodio tromboembólico, se mantendrá la anticoagulación de forma indefinida en caso de bajo riesgo de hemorragia (1B) o moderado (2B), pero se retirará al tercer mes en caso de alto riesgo hemorrágico (1B).
- En caso de que se mantenga la anticoagulación de forma indefinida se deberá reevaluar el riesgo hemorrágico periódicamente. En prin-



cipio se mantendrá el mismo tratamiento anticoagulante empleado en los tres primeros meses.

- En el caso de ETEV relacionada con cáncer como factor de riesgo, se recomienda mantener HBPM en dosis única durante los 3 primeros meses y luego continuar si el riesgo de hemorragia es bajo o moderado (recomendación grado 1B) o alto (recomendación grado 2B). En caso de mala tolerancia a las HBPM se podrá utilizar anti-vitamina K.
- En cuanto al uso de los anticoagulantes de acción directa, 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.
- En el caso de que exista EP, 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 EP tienen mayor mortalidad en la fase aguda y mayor riesgo de recurrencia de EP y EP fatal en comparación con los que presentan solo TVP. Pero a la vez presentan mayor número de hemorragias mayores^{5,19}, por lo que algunos autores se inclinan por terapias más eficaces para este grupo sin que se incrementen los riesgos hemorrágicos, planteando el uso de los filtros temporales de vena cava, que parecen demostrar ser más efectivas en los pacientes de mayor edad con EPOC y TEP aguda²⁰.

A pesar de estos hallazgos mencionados, no hay estudios posteriores que lo confirmen, manteniéndose sólo la contraindicación de anticoagulación o la aparición de nueva ETEV a pesar tratamiento anticoagulante correcto como indicación para la colocación de filtro temporal en vena cava (1B)⁴, aunque en el grupo de pacientes con inestabilidad hemodinámica parecen encontrarse mejores resultados^{14,20}.



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 hemorragias⁵.

En la guía de la Sociedad Europea de Cardiología del año 2019 se recoge que en el tratamiento a largo plazo de la EP no relacionada con el cáncer más allá de los 6 meses se pueden emplear dosis bajas de anticoagulantes de acción directa (10 mg de rivaroxabán una vez al día o 2,5 mg de apixaban 2 veces al día) (evidencia A, recomendación IIa) y en caso de optarse por no prolongar la anticoagulación, se sugiere mantener dosis bajas de ácido acetil salicílico frente a no tratar (2B)¹¹.



Bibliografía

1. Borvik T, Braekkan SK, Enga K, et al. COPD and risk of venous thromboembolism and mortality in a general population *Eur Respir J*. 2016;47:473-81.
2. Fu X, Zhong Y, Xu W, et al. The prevalence and clinical features of pulmonary embolism in patients with AE-COPD: A meta-analysis and systematic review. *PLoS ONE*. 2021;16:e0256480.
3. Beghé B, Verduri A, Roca M, et al. Exacerbation of respiratory symptoms in COPD patients may not be exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2013;41:993-5.
4. Aleva FE, Voets LWLM, Simons SO, et al. Prevalence and localization of pulmonary embolism in unexplained acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2017;151:544-54.
5. Bertoletti L, Quenet S, Laporte S, et al. 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.
6. Lemaou R, Bazire A, Gut Gobert CG, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and venous thromboembolism recurrences: A prospective study. *Eur Respir J*. 2016;48:PA2451.
7. Kyriakopoulos C, Gogali A, Kostikas K, et al. Hypercoagulable state in COPD - A comprehensive literature review. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11:1447.
8. Piazza G, Goldhaber SZ, Kroll A, et al. Venous thromboembolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*. 2012;125:1010-18.
9. Yang R, Liu G, Deng C. Pulmonary embolism with chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Dis Trans Med*. 2021;7:149-56.
10. Robert-Ebadi H, Robin P, Hugli O, et al. Impact of the age-adjusted D-dimer cutoff to exclude pulmonary embolism: a multinational prospective real-life study (the RELAX-PE Study). *Circulation*. 2021;143:1828-30.
11. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC), *Eur Heart J*. 2020:543-603.

12. Jiménez D, Agustí A, Tabernero E, et al; SLICE Trial Group. Effect of a pulmonary embolism diagnostic strategy on clinical outcomes in patients hospitalized for COPD exacerbation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326:1277-85.
13. Stals MAM, Takada T, Kraaijpoel N, et al. Safety and efficiency of diagnostic strategies for ruling out pulmonary embolism in clinically relevant patient subgroups: a systematic review and individual-patient data meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2022;175:244-55.
14. Van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, et al. Years Study Group. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet*. 2017;390:289-97.
15. Lobo JL, Alonso S, Arenas J, et al, en nombre del Panel Multidisciplinar para el Manejo de la TEP. Multidisciplinary Consensus for the Management of Pulmonary Thromboembolism. *Arch Bronconeumol*. 2022;58:246-54.
16. Recio Iglesias J, Díez-Manglano J, López García F, et al. Management of the COPD patient with comorbidities: an experts recommendation document. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:1015-37.
17. Petris OR, Cojocarú E, Fildan AP, et al. COPD and anticoagulation therapy: time for a new approach? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:3429-36.
18. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149:315-52.
19. Piazza G, Goldhaber SZ, Kroll A, et al. Venous thromboembolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*. 2012;125:1010-18.
20. Stein PD, Matta F, Hughes PG, et al. Adjunctive therapy and mortality in patients with unstable pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2020;125:1913-19.



Figura 1. Algoritmo de manejo de la sospecha de EP en EPOC

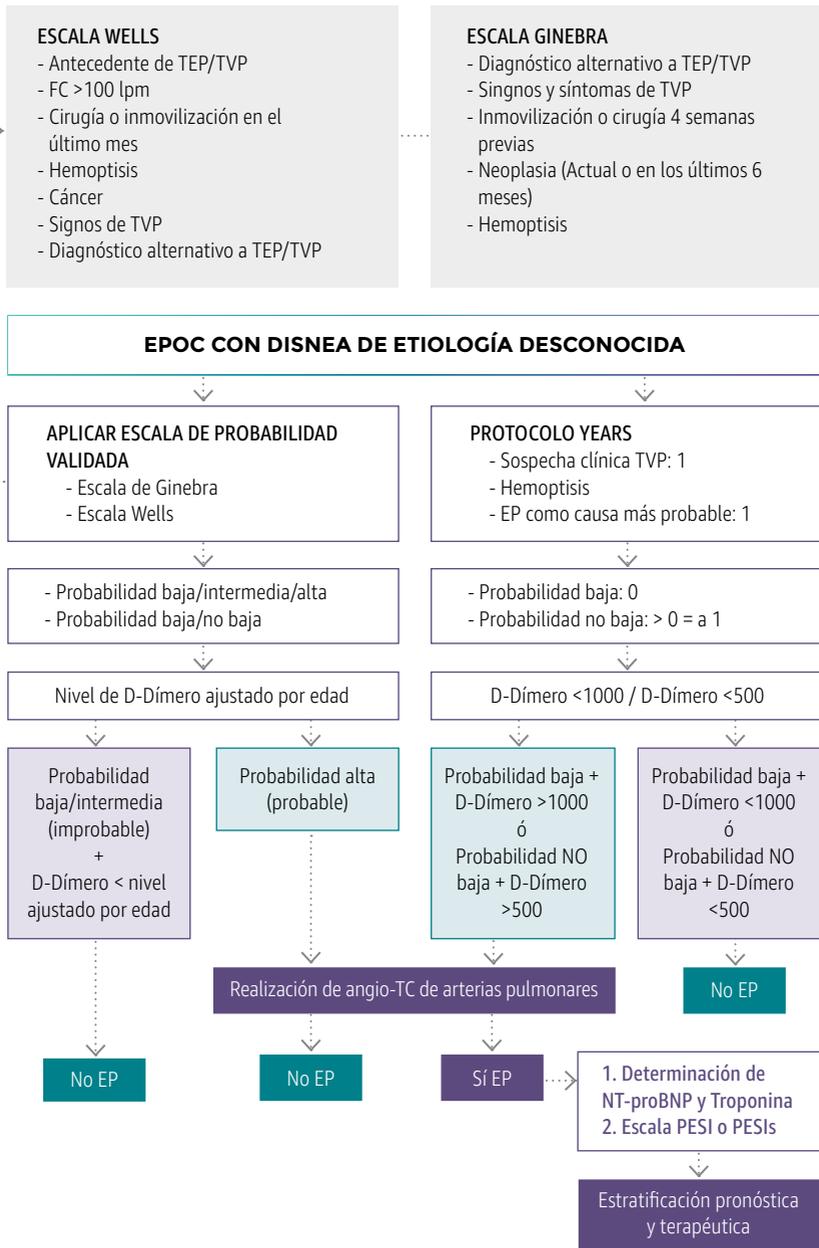



Tabla 1. Estratificación pronóstica y terapéutica inmediata

Riesgo de mortalidad precoz	Riesgo			
	Inestabilidad hemodinámica	PESI III-V ó PESIs ≥ 1	Disfunción de Ventrículo Derecho (VD) por TC o Ecocardiograma	Troponina elevada
Alto	+	No son necesarios más datos		
Intermedio-alto	-	+	+	+
Intermedio-bajo	-	+	Uno o ninguno de los dos +	
Bajo	-	-	-	No es necesario si todo lo demás es -

Riesgo alto	Ingreso en UCI	Valorar fibrinólisis
Riesgo intermedio-alto	Ingreso en UCI	Heparina no fraccionada y seguimiento por si hay evolución a riesgo alto
Riesgo intermedio-bajo	Ingreso en planta convencional	Heparina de bajo peso molecular o fondaparinux o ACOD
Riesgo bajo	Tratamiento domiciliario o corta estancia	Heparina de bajo peso molecular o fondaparinux o ACOD



Dolor

José Antonio Díaz Peromingo.

Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago.

Santiago de Compostela. A Coruña.

Prevalencia

Los estudios de prevalencia del dolor en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son escasos. Se ha observado que los pacientes con EPOC en fase estable tienen dolor con mayor frecuencia que las personas sanas tras ajuste por sexo y edad, llegando a ser hasta 2,6 veces más frecuente con relación a pacientes con otras enfermedades crónicas¹⁻³. La prevalencia del dolor en los pacientes con EPOC se sitúa según distintos estudios, de forma global, entre el 45% y el 60% de los casos, mientras que en fases avanzadas de la enfermedad puede alcanzar hasta el 70%. Se han descrito prevalencias de incluso el 94%^{2,4}. Esta heterogeneidad de las cifras puede deberse a variabilidad en el diseño de los estudios, características de los pacientes, instrumentos de medición o incluso a la propia definición del dolor. Por otro lado, los pacientes con EPOC tienen con mayor frecuencia dolor crónico, por lo que consumen más analgésicos y opiáceos que los pacientes sin EPOC. Por su parte, van Dam et al. en una revisión sistemática del año 2014, observaron que la prevalencia del dolor en este grupo de pacientes es incluso superior a la que presentan los pacientes con cáncer⁵.

Asimismo, la prevalencia de dolor crónico varía según el tipo de dolor que presenten estos pacientes. Por ejemplo, el dolor inflamatorio es más frecuente que el mecánico en el raquis (70% versus 17%)⁶. Roberts et al. estudiando a más de 20.000 pacientes con dolor, observaron que los pacientes con EPOC aquejaban dolor crónico con mayor frecuencia (OR: 1,56, IC 95%: 1,43-1,71), consumían más analgésicos (OR: 1,60, IC 95%: 1,46-1,74) y también realizaban un mayor consumo de opiáceos (OR: 1,74, IC 95%: 1,57-1,92) que los pacientes sin EPOC (2). A pesar de esta elevada prevalencia, las guías internacionales de práctica clínica de manejo de la EPOC como la iniciativa GOLD, no hacen referencia al dolor asociado en estos pacientes y mencionan sólo el uso de opiáceos en el manejo de la disnea del paciente con EPOC en estadio terminal⁷.

Importancia y diagnóstico del dolor

En los pacientes con EPOC, el dolor puede ocurrir en cualquier estadio de la enfermedad lo que conlleva un deterioro aún mayor de la calidad de vida de estos pacientes. Además, este síntoma se ha asociado también con la presencia de fatiga o disnea, por lo que la evaluación del dolor mediante escalas adecuadas es útil y permite ajustar mejor el tratamiento a administrar. En cuanto a la valoración del dolor, la gravedad puede evaluarse mediante cuestionarios abreviados como el MPQ (McGill Pain Questionnaire) o el BPI (Brief Pain Inventory). Puntuaciones elevadas en ambos test se han correlacionado de forma negativa con cuestionarios de calidad de vida como el SF-36 o el PCS (Physical Component Score)⁸. Desde el punto de vista funcional, puntuaciones más altas en estos cuestionarios, se correlacionaron con una menor capacidad de realizar ejercicio y actividad física, un incremento en el índice de masa corporal (IMC) así como mayores puntuaciones en los scores Clinical COPD Questionnaire (CCQ) y COPD Assessment Test (CAT) que los pacientes EPOC sin dolor crónico asociado⁹. También ha sido descrito un mayor uso de medicación analgésica en pacientes con puntuaciones elevadas en estos cuestionarios, aunque no se ha encontrado asociación con un mayor o menor deterioro de la función pulmonar. Algunos estudios han demostrado que los pacientes con EPOC moderada tenían una mayor prevalencia de dolor con respecto a los pacientes con estadio grave o muy grave de su enfermedad pulmonar. Esto podría deberse a que los pacientes con formas más graves de EPOC se quejan con mayor frecuencia de síntomas respiratorios como tos, expectoración, disnea o fatiga que de dolor^{1,9}. El comportamiento con respecto al dolor puede verse influido por factores sociales, culturales y psicológicos. Así pues, un dolor similar puede ser referido de forma muy diferente. Recientemente, Bentsen et al han relacionado la edad avanzada, una función pulmonar deteriorada y una elevada interferencia del dolor con la funcionalidad con una mayor tasa de mortalidad en pacientes con EPOC⁸.

Por el momento, no hay estudios que hayan demostrado una posible asociación entre el dolor y una mayor probabilidad de exacerbaciones u hospitalizaciones en pacientes EPOC; tampoco se ha demostrado asociación entre el dolor y una menor supervivencia en los pacientes con EPOC.



Comorbilidades en la EPOC

En base a todo lo previo, se deduce que existe un infradiagnóstico del dolor en los pacientes con EPOC. Es necesario llevar a cabo más estudios que analicen la importancia y el tratamiento del dolor en estos pacientes.

Tipos de dolor y sus causas

Las principales localizaciones del dolor en los pacientes con EPOC son el tórax y la espalda, sobre todo a nivel de la columna lumbar. Esto puede ser debido a la localización de los músculos implicados en el proceso de la respiración (diafragma y músculos intercostales), además de los músculos accesorios localizados en el cuello, hombros y espalda. El exceso de uso de estos músculos, por un incremento de la disnea o la tos, puede llevar al desarrollo de dolor en este grupo de pacientes. Algunas comorbilidades como la artritis y la osteoporosis, también pueden contribuir a la aparición del dolor en estos pacientes⁶.

Las causas del dolor en el tórax pueden deberse a hiperventilación pulmonar, pérdida de elasticidad de la pleura parietal, fibrosis bronquial, deformidad de las vértebras torácicas, o artropatía tanto costovertebral como intervertebral. Tanto las reacciones inflamatorias locales como la sintomatología sistémica que acontece en la EPOC pueden desencadenar reacciones inflamatorias sistémicas inducidas por una activación anormal de células inflamatorias y citocinas que conllevan una reducción en el peso de la musculatura esquelética. Consecuencia de todo lo previo es el posible desarrollo de un deterioro de la función muscular. La activación de citocinas como la interleucina-1 β o la interleucina 6 pueden conllevar un incremento del dolor o la aparición de hiperalgesia³. La localización del dolor tiende a ser más frecuente en el tórax y en las zonas de la columna lumbar y cervical. Se han identificado una serie de factores de riesgo para el desarrollo del dolor en los pacientes con EPOC como son: el género (mujeres), una mayor edad, un bajo nivel de actividad física, la presencia de hábito tabáquico y la existencia de comorbilidades⁶. La inactividad física se ha relacionado con inflamación sistémica, remodelado torácico, fatiga diafragmática o aumento del volumen pulmonar en los pacientes con EPOC. Por otra parte, el dolor en estos pacientes predispone al desarrollo de desórdenes musculoesqueléticos o condiciones crónicas^{4,10}.

Además, algunas comorbilidades pueden asociarse a una mayor prevalencia del dolor en pacientes con EPOC; así, de acuerdo con la hipótesis del "círculo

vicioso de la EPOC”, término acuñado por Lohne et al. en 2010, el dolor grave se asocia con alteraciones del sueño, ansiedad, depresión, insomnio e impotencia, todo lo cual se asocia con un empeoramiento de la disnea asociada al dolor en el hemicuerpo superior¹¹. Así, los pacientes con EPOC presentan una respiración acortada que conlleva un descenso en la función y actividad físicas que pueden favorecer el aislamiento social y desarrollo de depresión^{8,12,13}. Hay que tener en cuenta también que el tratamiento con corticosteroides sistémicos e incluso inhalados aumenta el riesgo de osteoporosis y una mayor incidencia de fracturas con la consiguiente aparición de dolor en estos pacientes¹⁴.

Tratamiento del dolor en los pacientes con EPOC

Los pacientes con dolor crónico y EPOC, con respecto a las que no tienen EPOC, utilizan con mayor frecuencia analgésicos, opioides de acción larga y sobre todo opioides de acción corta. Además, con mayor frecuencia consumen fármacos coadyuvantes como los anticonvulsivantes, antidepresivos, hipnóticos, sedantes, ansiolíticos o inductores del sueño².

Es importante destacar que el uso de fármacos opioides a dosis adecuadas no incrementa el riesgo de depresión respiratoria en los pacientes con EPOC. En el caso de usar opioides para el tratamiento del dolor, se debería comenzar con la mitad de la dosis teórica y escalar de forma gradual hasta alcanzar el nivel adecuado de analgesia, sobre todo en pacientes ancianos. Con respecto a otros opiáceos, el tramadol, a las dosis habituales, no tiene efectos cardiorrespiratorios de consideración y puede ser especialmente útil en pacientes con función cardiopulmonar deprimida como es el caso de pacientes obesos o ancianos con EPOC¹⁵.

Por otra parte, no es recomendable incrementar las dosis o la frecuencia de administración de los fármacos usados en el tratamiento de la disnea para paliar la disnea secundaria al dolor en pacientes con EPOC. Esta estrategia no mejora la analgesia y puede aumentar la incidencia de efectos secundarios asociados. El tratamiento analgésico apropiado, no sólo reduce la percepción del dolor, sino que puede mejorar también la sensación de disnea o fatiga en estos pacientes. En este sentido, se debería intentar conseguir el mejor nivel de analgesia posible con las menores dosis de medicación para minimizar la posibilidad



Comorbilidades en la EPOC

de aparición de efectos secundarios. De esta forma, los opioides y los AINES a dosis adecuadas no se asocian con un mayor riesgo de depresión respiratoria en los pacientes con EPOC, teniendo menor riesgo de somnolencia con el uso de los AINES. Por otro lado, los programas de rehabilitación pulmonar no han demostrado mejoría en el dolor de los pacientes con EPOC¹².

Otras técnicas para el tratamiento del dolor como son la acupuntura o la neuroestimulación son usadas con mayor frecuencia por los pacientes con EPOC, probablemente por su menor riesgo de efectos adversos en comparación con la terapia farmacológica¹.

Bibliografía

1. 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.
2. Roberts MH, Mapel DW, Hartry A, et al. Chronic pain and pain medication use in chronic obstructive pulmonary disease. A cross-sectional study. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10:290-8.
3. HajGhanbari B, Garland SJ, Road JD, et al. Pain and physical performance in people with COPD. *Respir Med*. 2013;107:1692-9.
4. Raphaely R, Mongiardo M, Goldstein R, et al. Pain in Veterans with COPD: relationship with physical activity and exercise capacity. *BMC Pulm Med*. 2021;21:238.
5. Van Dam van Isselt EF, Groenewegen-Sipkema KH, Spruit-van Eijk M, et al. Pain in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2014;4:e005898.
6. Latiers F, Vandenabeele M, Poncin W, et al. Prevalence and risk factors of musculoskeletal pain in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Clin Respir J*. 2021;15:1286-1301.
7. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report. GOLD Executive Summary. Disponible en: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> [último acceso, 4 de diciembre de 2022].
8. Bentsen SB, Holm AM, Christensen VL, et al. Changes in and predictors of pain and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2020;171:106-16.
9. Cheng W, Li X, Duan J, et al. Prevalence and characteristics of pain in patients of chronic obstructive pulmonary disease: A Cross-Sectional Study in China. *COPD*. 2020;17:90-100.
10. O'Sullivan PB, Beales DJ. Changes in pelvic floor and diaphragm kinematics and respiratory patterns in subjects with sacroiliac joint pain following a motor learning intervention: a case series. *Man Ther*. 2007;12:209-18.
11. Lohne V, Heer HC, Andersen M, et al. Qualitative study of pain of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Lung*. 2010;39:226-34.

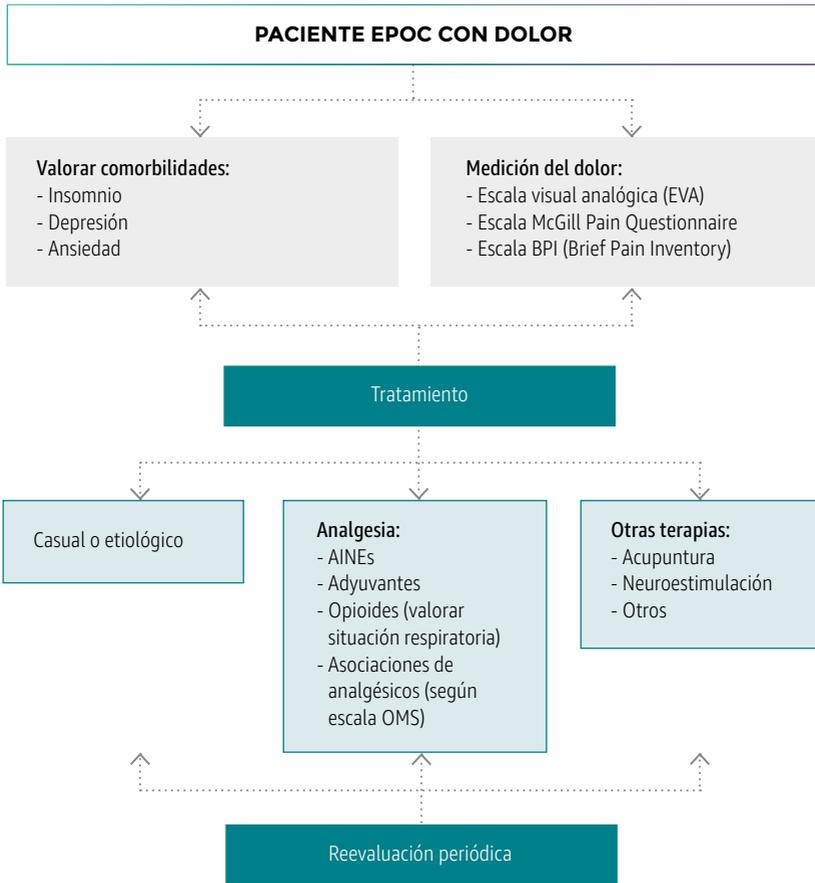


Comorbilidades en la EPOC

12. Recio Iglesias J, Díez-Manglano J, López García F, et al. Management of the COPD patient with comorbidities: an experts recommendation document. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:1015-37.
13. Bordoni B, Marelli F, Morabito B, et al. Depression, anxiety and chronic pain in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the influence of breath. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2017;87:811.
14. Amiche MA, Albaum JM, Tadrous M, et al. Efficacy of osteoporosis pharmacotherapies in preventing fracture among oral glucocorticoid users: a network meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2016;27:1989-98.
15. Gruber EM, Tschernko EM. Anaesthesia and postoperative analgesia in older patients with chronic obstructive pulmonary disease: special considerations. *Drugs Aging.* 2003;20:347-60.



Figura 1. Algoritmo sobre el manejo del dolor en el paciente con EPOC





Tratamiento farmacológico de la EPOC estable

Komal Malik, Pere Almagro.

Servicio de Medicina Interna Hospital Universitario Mutua de Terrassa.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una condición heterogénea caracterizada por la combinación del daño y la remodelación de las vías respiratorias y el parénquima pulmonar, que provocan una limitación al flujo aéreo espiratorio lentamente progresivo. Esta obstrucción se define habitualmente por un cociente entre el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV_1) y el volumen espiratorio forzado máximo total (FVC) inferior al 0,7. Sin embargo, este es un punto de corte teórico para una variable numérica y antes de alcanzarlo los pacientes pueden presentar durante tiempo síntomas e incluso lesiones en la tomografía axial computarizada^{1,2}. Dada la falta de uno o varios biomarcadores, en la actualidad continuamos diagnosticando y tratando la EPOC cuando esta lesión de la vía aérea está avanzada y es ya poco reversible. Este es uno de los motivos por el que los tratamientos actualmente disponibles han demostrado mejorar los síntomas y disminuir las exacerbaciones, mientras que las evidencias de sus efectos sobre la evolución de la enfermedad y la supervivencia son más debatibles^{3,4}. A pesar de ello, varios ensayos clínicos han sugerido que el tratamiento inhalado puede entretener la evolución de la enfermedad y mejorar la supervivencia^{5,11}.

En España las dos principales guías utilizadas para el tratamiento de la EPOC estable son las normativas de la Global Obstructive Lung Disease (GOLD) y la guía española de la EPOC (GesEPOC)^{12,13}. Aunque con diferencias en la clasificación de la enfermedad, el tratamiento recomendado por ambas guías en un paciente concreto será en la mayor parte de los casos similar¹⁴.

Tanto GOLD como GesEPOC separan los tratamientos recomendados en dos grandes grupos, la terapia inicial y los cambios posteriores que se irán adaptando de acuerdo a la evolución de la enfermedad. Es importante resaltar que en la mayor parte de los ensayos clínicos los pacientes incluidos ya habían sido previamente diagnosticados y recibían tratamiento crónico previo para su EPOC. En los ensayos clínicos, estos fármacos previos se pueden modificar por otros durante el periodo de lavado previo a la aleatorización, lo que puede impactar en los resultados.



Fármacos inhalados

El tratamiento de mantenimiento de la EPOC en fase estable se basa fundamentalmente en el uso de la terapia inhalada, quedando en segunda línea los fármacos orales como el roflumilast, el uso crónico de macrólidos, la teofilina o los mucolíticos, que en todo caso se añadirán como fármacos de segunda o tercera elección durante el seguimiento. Dentro de la terapia inhalada destacan dos grandes grupos, los broncodilatadores (anticolinérgicos y adrenérgicos) y los corticoides inhalados (CI) utilizados como fármacos antiinflamatorios. Mientras que los primeros se pueden utilizar asociados o de forma aislada, en la EPOC los CI se deben administrar siempre junto a un fármaco broncodilatador, usualmente un betaadrenérgico de larga duración, ya que no existen en el mercado combinaciones fijas de anticolinérgicos de larga duración y CI.

Los primeros fármacos broncodilatadores desarrollados fueron los SABA (por sus siglas en inglés Short-acting β 2-agonist) y posteriormente los SAMA (Short-acting muscarinic antagonist). Ambos grupos tienen un rápido inicio de acción, de unos 3 minutos para los SABA y de unos 15 minutos para los SAMA, con una vida media de unas 6 horas. Aunque la guía GOLD sigue contemplando su uso como terapia de inicio en pacientes con EPOC leve y pocos síntomas, en general su uso se halla limitado como tratamiento de rescate.

Para el tratamiento de la EPOC en fase estable son preferibles los broncodilatadores de larga duración. Dependiendo del fármaco su vida media oscila entre las 12 y 24 horas, lo que permite su administración en una o dos dosis diarias. De nuevo disponemos de varios fármacos de larga duración en cada una de las dos familias farmacológicas, anticolinérgicos de larga duración LAMA (Long-acting muscarinic antagonist) y adrenérgicos β 2 de larga duración o LABA (Long-acting β 2 agonist).

Mecanismo de acción de los broncodilatadores

Ambas familias de broncodilatadores tienen mecanismos de acción diferentes pero complementarios. El calibre del árbol bronquial y por tanto la resistencia al flujo aéreo está relacionada con el tono del músculo liso en las vías respi-



Tratamiento farmacológico de la EPOC estable

ratorias (a mayor tono, menor calibre y mayor resistencia aérea). El tono del músculo liso bronquial depende fundamentalmente del sistema nervioso parasimpático a través de los receptores colinérgicos, que provocan un aumento del tono de la musculatura lisa respiratoria. Esta vía parasimpática inerva las vías pequeñas y medianas de las áreas bronquiales, aunque su presencia es menor en los bronquiolos respiratorios. Las vías colinérgicas sistémicas se dividen en nicotínicas y muscarínicas, aunque a nivel del pulmón las esenciales son las muscarínicas. Por tanto, los broncodilatadores a este nivel actúan como inhibidores de la vía colinérgica y son antagonistas competitivos de la acetilcolina en las terminaciones nerviosas postganglionares, inhibiendo los receptores muscarínicos lo que provoca una relajación del músculo liso y por tanto broncodilatación.

Los LAMA proporcionan una broncodilatación sostenida durante 12 o 24 horas. Su uso mejora los parámetros espirométricos, reduce la hiperinsuflación estática y al esfuerzo, mejora la disnea, la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio, además de disminuir las exacerbaciones. Los LAMA se han asociado también a una disminución de la mortalidad y a una menor pérdida de función pulmonar. En un análisis secundario del estudio UPLIFT, en el que se incluyeron sólo los pacientes en tratamiento, el tiotropio se asoció a una disminución de la mortalidad a 4 años¹⁵. Aunque en este mismo estudio el tiotropio no demostró frenar la pérdida de función pulmonar, un análisis preespecificado del mismo en pacientes con EPOC moderada, sugirió que esta pérdida de función pulmonar podía ser menor con el tiotropio que con el placebo^{6,16}. Estos resultados fueron replicados posteriormente en otro estudio⁹. Cabe destacar que en ambos trabajos la disminución de la pérdida del FEV₁, se demostró sólo para el FEV₁ postbroncodilatador, lo que sugiere que probablemente estos resultados se podrían deber a que el tiotropio sea capaz de preservar mejor en el tiempo la respuesta broncodilatadora.

La otra vía complementaria de broncodilatación es la estimulación adrenérgica. En el músculo liso respiratorio solo existen receptores betamiméticos del subtipo β_2 , por lo que en la actualidad no existen indicaciones para el uso de betamiméticos no selectivos. Los agonistas β_2 predominan en las pequeñas vías respiratorias y producen broncodilatación por un estímulo directo de los receptores β_2 de la musculatura lisa bronquial, induciendo su relajación y, por tanto, broncodilatación.

Los LABA actúan estimulando los receptores β_2 miméticos con una elevada especificidad, muy superior a la selectividad de los betabloqueantes cardio-selectivos¹⁷. Proporcionan broncodilatación sostenida durante 12 o 24 horas, inducen mejoría significativa del FEV₁, reducen la hiperinsuflación pulmonar, mejoran la tolerancia al ejercicio, disminuyen la disnea y mejoran la calidad de vida relacionada con la salud. Aparte del efecto broncodilatador, los LABAS mejoran el aclaramiento mucociliar, disminuyen la inflamación y el remodelado de la vía aérea. La relevancia clínica de estos efectos no broncodilatadores no está aclarada, pero podría estar relacionada con un menor número de neumonías comparado con placebo. Aunque disminuyen las exacerbaciones, este efecto parece ser menor que con los LAMA.

Un análisis post hoc del estudio TORCH sugirió que la asociación de un LABA (salmeterol) con un CI (propionato de fluticasona) podía disminuir la pérdida de función pulmonar a 3 años en 16 ml/año (de 55 ml/año en el grupo placebo a 39 ml/año en el grupo de LABA + CI)⁵. Estos resultados han sido replicados en otro estudio posterior (SUMMIT) realizado en pacientes con EPOC moderada y riesgo cardiovascular aumentado con la combinación de vilanterol y furoato de fluticasona, aunque se trata de un subanálisis basado en jerarquía estadística y el estudio no alcanzó su objetivo principal (mortalidad)¹⁸. Otros dos estudios recientes en los que la mortalidad no era el objetivo principal sugieren también que el uso de un LABA+CI asociado o no a un LAMA, disminuye la mortalidad frente a la combinación de LABA+LAMA^{10,11}.

Además de los diferentes LABA y LAMA, disponemos de la combinación de ambos (doble broncodilatación), de la asociación de LABA y CI, y de la combinación de LABA+ LAMA+ CI en el mismo dispositivo (triple terapia). Los principales fármacos comercializados en España y sus combinaciones se detallan en la tabla 1.



Tabla 1. Fármacos inhalados comercializados en España

	Principio activo	Presentación	Dosis recomendada
Beta-2 adrenérgicos	Salbutamol	ICP: 100 µg/inh	200 µg/4-6 h
	Terbutalina	Turbuhaler®: 500 µg /inh	500 µg/6 h
	Salmeterol	ICP: 25 µg/inh Accuhaler®: 50 µg/inh	50 µg/12 h
	Formoterol	ICP: 12 µg/inh Turbuhaler®: 9 µg/inh Aerolizer®: 12 µg/inh	12 µg/12 h
	Indacaterol	Breezhaler®: 150 µg/inh Breezhaler®: 300 µg/inh	150 µg/24 h
	Olodaterol	Respimat®: 2,5 µg/inh	5 µg/24 h
Anticolinérgicos	Bromuro de ipratropio	ICP: 20 µg/inh	20-40 µg/6-8 h
	Bromuro de tiotropio	Handihaler®: 18 µg/inh Respimat®: 2,5 µg/inh	18 µg/24 h 5 µg/24 h
	Aclidinio	Genuair®: 340 µg/inh	340 µg/12 h
	Glicopirronio	Breezhaler®: 50 µg/inh	50 µg/24 h
	Umeclidinio	Ellipta®: 62,5 µg/inh	62,5 µg/24 h
LAMA/LABA	Indacaterol/ glicopirronio	Breezhaler®: 110/50 µg/inh	110/50 µg/24 h
	Aclidinio/ formoterol	Genuair®: 340/12 µg/inh	340/12 µg/12 h
	Umeclidinio/ vilanterol	Ellipta®: 62,5/25 µg/inh	62,5/25 µg/24 h
	Tiotropio/ olodaterol	Respimat®: 2,5/2,5 µg/inh	5/5 µg/24 h



CI/LABA	Beclometasona/ formoterol	Nexthaler®: 100/6 µg/inh ICP Modulite® 100/6 µg/inh	200/12 µg/12 h
	Formoterol/ budesonida	Turbuhaler®: 4,5/160 y 9/320 µg/inh Spiromax®: 4,5/160 y 9/320 µg/inh Easyhaler®: 4,5/160 y 9/320 µg/inh	9/320 µg/12 h
	Salmeterol/ propionato de fluticasona	Accuhaler®: 50/500 µg/inh Forspiro®: 50/500 µg/inh	50/500 µg/12 h
	Furoato de fluticasona/ vilanterol	Ellipta®: 100/25 µg/inh	100/25 µg/24 h
CI/LABA/LAMA	Beclometasona/ formoterol/ glicopirronio	ICP: 100/6/12,5 µg/inh	200/12/25 µg/ 12 h
	Furoato de fluticasona/ vilanterol/ umeclidinio	Ellipta®: 100/62,5/25 µg/ inh	100/62,5/25 µg / 24 h
	Budesonida/ formoterol/ glicopirronio	ICP: 160/5/9 µg/inh	320/10/18 µg / 12 h

LAMA/LABA: Antimuscarínico de larga duración/beta-2 adrenérgico de larga duración; CI/LABA: corticosteroide inhalado/beta-2 adrenérgico de larga duración.

Tratamiento farmacológico inicial: Para el tratamiento farmacológico inicial, GOLD y GesEPOC utilizan un sistema de estratificación diferente. (Figura 1) Así, GOLD clasifica a los pacientes para su tratamiento de acuerdo con los síntomas -- medidos con la escala de disnea modificada del Medical Research Council (mMRC) o la escala de calidad de vida COPD Assessment test (CAT) – junto con el historial de exacerbaciones. En su última edición GOLD ha unido los antiguos grupos C y D en un mismo grupo (E), en un intento de destacar la importancia de la prevención de exacerbaciones (Tablas 2 y 3) El CAT es una escala de calidad de vida relacionada con la salud que puntúa entre 0 y 40, en la que puntuaciones mayores reflejan mayor carga de síntomas.



Tabla 2. Escala de disnea del Medical Research Council

0	Ausencia de ahogo excepto al realizar ejercicio intenso
1	Me ahogo al andar muy rápido o al subir una cuesta poco pronunciada
2	Me ahogo al andar en llano al mismo paso que otras personas de mi edad o he de pararme a descansar
3	El ahogo me obliga a parar antes de los 100m o después de pocos minutos al andar en terreno llano
4	Me ahogo al realizar esfuerzos del día a día como vestirme o salir de casa y tengo que parar

Tabla 3. Versión española del COPD Assessment test

PUNTUACIÓN ▼

Nunca toso	1 2 3 4 5	Siempre estoy tosiendo	
No tengo flema (mucosidad) en el pecho	1 2 3 4 5	Tengo el pecho completamente lleno de flema (mucosidad)	
No siento ninguna opresión en el pecho	1 2 3 4 5	Siento mucha opresión en el pecho	
Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, no me falta el aire	1 2 3 4 5	Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, me falta mucho el aire	
No me siento limitado para realizar actividades domésticas	1 2 3 4 5	Me siento muy limitado para realizar actividades domésticas	
Duermo sin problemas	1 2 3 4 5	Tengo problemas para dormir debido a la afección pulmonar que padezco	
Tengo mucho energía	1 2 3 4 5	No tengo ninguna energía	
PUNTUACIÓN TOTAL			

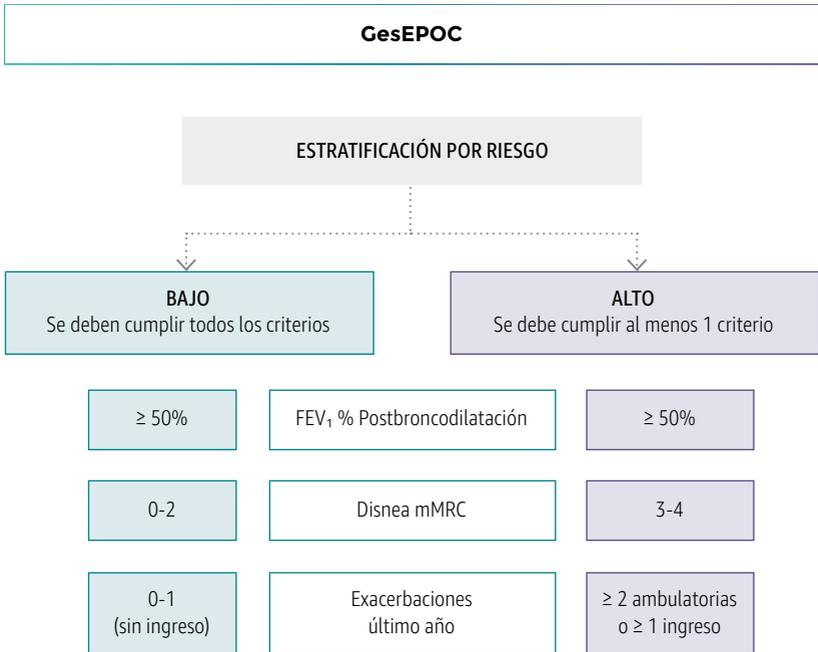
El cuestionario de evaluación de la EPOC CAT y su logotipo es una marca registrada del grupo de compañías GlaxoSmithKline. © 2009 Grupo de compañías GlaxoSmithKline. Reservados todos los derechos. Last Updated: February 26, 2012

Es importante puntualizar que aunque GOLD considera un punto de corte para la disnea de 0-1 en la escala mMRC como equivalente a una puntuación inferior a 10 puntos en el CAT y de 2 a 4 en el mMRC como similar a más de 10 puntos en esta escala, en los estudios prospectivos la equivalencia entre un mMRC de 2 estaría entre los 16 y 18 puntos en el CAT por lo que utilizar el umbral propuesto por la GOLD para el CAT tiende a desplazar a los pacientes del grupo A al B¹⁹. En sus últimas ediciones GOLD precisa que es preferible utilizar el CAT más que el mMRC ya que recoge mejor los síntomas de los pacientes y no solamente la disnea¹².

Otro punto de interés es que aunque GOLD, contempla como paso previo a su clasificación la gravedad de la obstrucción pulmonar medida con el FEV₁%, en sus últimas versiones el FEV₁% no afecta al tratamiento recomendado de inicio, mientras que en GesEPOC si se consideran como de alto riesgo a aquellos pacientes con un FEV₁% inferior al 50%, así como a aquellos con puntuaciones de disnea en la escala mMRC ≥ 2 o una historia de 2 o más exacerbaciones moderadas en el año previo o una que haya requerido consulta hospitalaria. En su propuesta GesEPOC clasifica como de alto riesgo a cualquier paciente que cumpla al menos uno de los 3 criterios. (Figura 1).

Figura 1.

GOLD			
Gravedad de la obstrucción (FEV ₁ %):	EXACERBACIONES		
	GOLD 1 $\geq 80\%$	≥ 2 o ≥ 1 INGRESO	E
GOLD 2 50-79%	0 o 1 SIN INGRESO	A	B
GOLD 3 30-49%		mMRC = 0-1 CAT <10	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10
GOLD 4 <30%			SÍNTOMAS

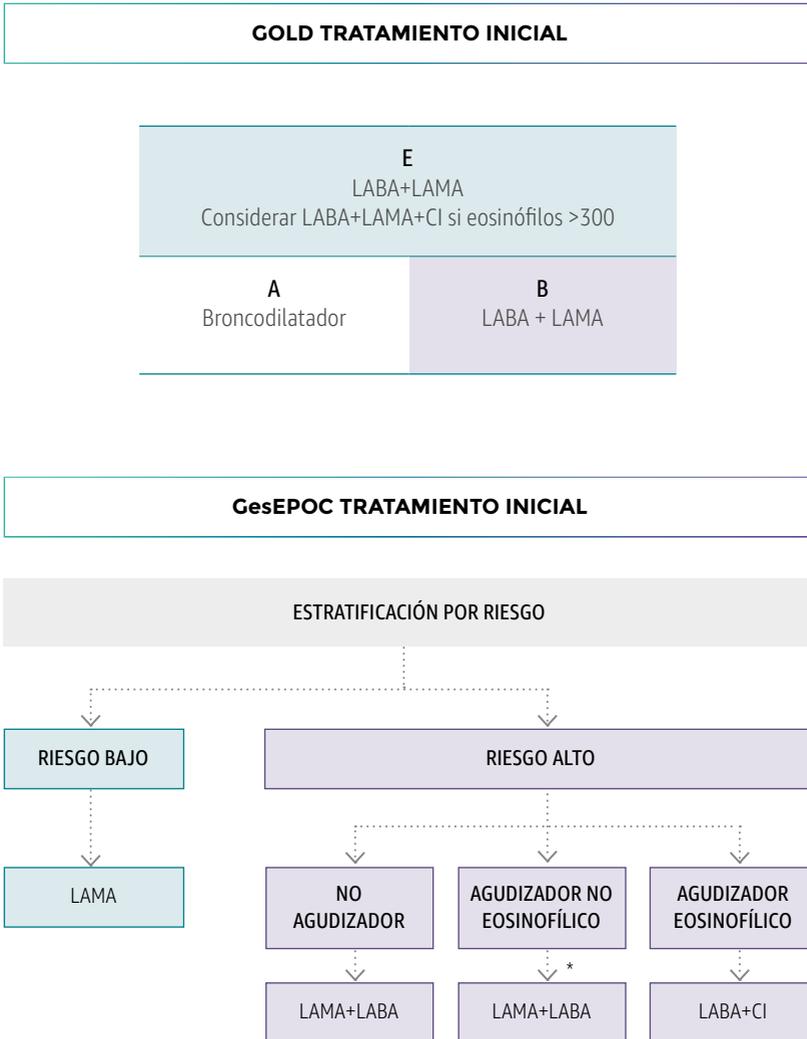


Clasificación de la EPOC en las guías GOLD y GesEPOC.

Aunque estas figuras pueden ser complejas si no estamos acostumbrados a su uso, su interpretación puede simplificarse, ya que tanto el grupo A de la GOLD como los pacientes clasificados como de bajo riesgo en GesEPOC, tienen características similares con poca carga sintomática y bajo riesgo de exacerbaciones. Aunque GOLD propone para estos pacientes del grupo A, un broncodilatador sin más especificaciones, en el texto reconoce que los SABA y los SAMA no deberían utilizarse de forma prolongada y sólo en aquellos pacientes muy poco sintomáticos. Por tanto, ambas guías consideran que el tratamiento inicial en estos pacientes, debe ser un broncodilatador de acción prolongada, en general un LAMA por su mayor capacidad de evitar exacerbaciones²⁰. (Figura 2)



Figura 2.



*De segunda elección en pacientes con eosinófilo en sangre >100 cel/mm³, según la frecuencia, gravedad y etiología de las agudizaciones, valorando el riesgo de neumonía

Recomendaciones de tratamiento inicial según las guías GOLD y GesEPOC.



Tratamiento farmacológico de la EPOC estable

Esta recomendación sobre la superioridad de los LAMAS en la prevención de las exacerbaciones se basa fundamentalmente en 2 ensayos clínicos randomizados realizados con tiotropio. El primero de ellos (POET) comparó salmeterol con tiotropio demostrando este último una reducción del total de exacerbaciones del 11% al año, con una disminución del 30% en hospitalizaciones²¹. El segundo estudio (INVIGORATE) comparó tiotropio con Indacaterol mostrando una reducción del 10% en las exacerbaciones al año, en el brazo del tiotropio²². Sin embargo debemos puntualizar que ambos estudios se realizaron en pacientes con historia de exacerbaciones previas y una obstrucción respiratoria grave (FEV₁% medio del 49% y del 40,5%, en los estudios POET e INVIGORATE, respectivamente). En pacientes sin riesgo de exacerbaciones GesEPOC considera equivalentes los LABA y los LAMA.

Dado que no existen prácticamente estudios que confronten directamente los fármacos individuales de las 2 familias de broncodilatadores entre sí, la comparación debe realizarse recurriendo a los metaanálisis en red, con las limitaciones que ello supone. El LAMA considerado de referencia en la EPOC dado que se comercializó años antes del resto y la experiencia con su uso es mayor es el tiotropio. Un metaanálisis en red no encontró diferencias entre los nuevos LAMA (aclidinio, glicopirronio o umeclidinio) con tiotropio, en términos de función pulmonar, calidad de vida y mejoría de la disnea²³. Sin embargo, un estudio comparativo directo entre umeclidinium y tiotropio encontró una mejoría del FEV₁ a favor de umeclidinium en el día 85, aunque sin diferencias en la disnea ni en la calidad de vida²⁴.

GOLD resalta que no hay ensayos clínicos aleatorizados de alta calidad sobre el mejor tratamiento inicial en pacientes con EPOC de nuevo diagnóstico. Sus recomendaciones apuntan como tratamiento inicial un LABA o un LAMA en el grupo A, recomiendan la combinación de LABA y LAMA en el grupo B, mientras que en el grupo E (que agrupa los antiguos C y D) proponen la combinación de un LABA+LAMA, contemplando la opción de triple terapia si el paciente tiene más de 300 eosinófilos plasmáticos. Sin embargo GOLD reconoce que no existe en la actualidad evidencia suficiente para estas recomendaciones en los pacientes con un única exacerbación grave. De nuevo debemos precisar que estas indicaciones son aplicables a pacientes de nuevo diagnóstico, mientras que los ensayos clínicos en los que se basan se han realizado en población que ya recibían tratamiento crónico previo.

Por su parte GesEPOC recomienda un broncodilatador de larga duración, con preferencia por un LAMA en los pacientes de bajo riesgo, mientras que en los de alto riesgo sugiere como tratamiento inicial la combinación de LABA+LAMA excepto en los agudizadores eosinofílicos en que contempla la terapia inicial con LABA+CI. La recomendación de la doble broncodilatación se basa en la demostración de una mayor eficacia broncodilatadora frente a la monoterapia, que se acompaña de una mejoría significativa de la disnea, de la calidad de vida y una reducción en la utilización de la medicación de rescate y las exacerbaciones^{25,26}.

Para los pacientes de alto riesgo con historial de exacerbaciones y niveles de eosinófilos plasmáticos superiores a 300 células/mm³ en sangre, GesEPOC propone como tratamiento inicial la combinación de un LABA con CI ya que estos sujetos presentan una mejor respuesta clínica a los CI y se reduce el riesgo de agudizaciones. Sin embargo la respuesta a los CI y el nivel de eosinófilos no es dicotómica por lo que pueden ser útiles también a concentraciones menores aunque su eficacia será cada vez menor a medida que disminuya la eosinofilia periférica²⁷.

Adecuación del tratamiento

Si el paciente sigue sintomático o presenta nuevas exacerbaciones, debemos comprobar el uso correcto de los dispositivos de inhalación, así como posibles comorbilidades no tratadas y que puedan presentar síntomas similares, siendo el más típico la insuficiencia cardíaca. Una vez descartadas otras causas de mal control de la enfermedad, el segundo escalón para los pacientes que estén en tratamiento con un solo broncodilatador de larga duración y persistan sintomáticos es escalar a la doble terapia broncodilatadora (LABA+LAMA). Esto es aplicable a los pacientes clasificados en GesEPOC como de bajo riesgo, mientras que en GOLD no depende de la clasificación inicial. La doble broncodilatación comparada con la monoterapia mejora los síntomas y la calidad de vida, disminuyendo la necesidad de medicación de rescate, además de reducir las exacerbaciones^{28,29}.

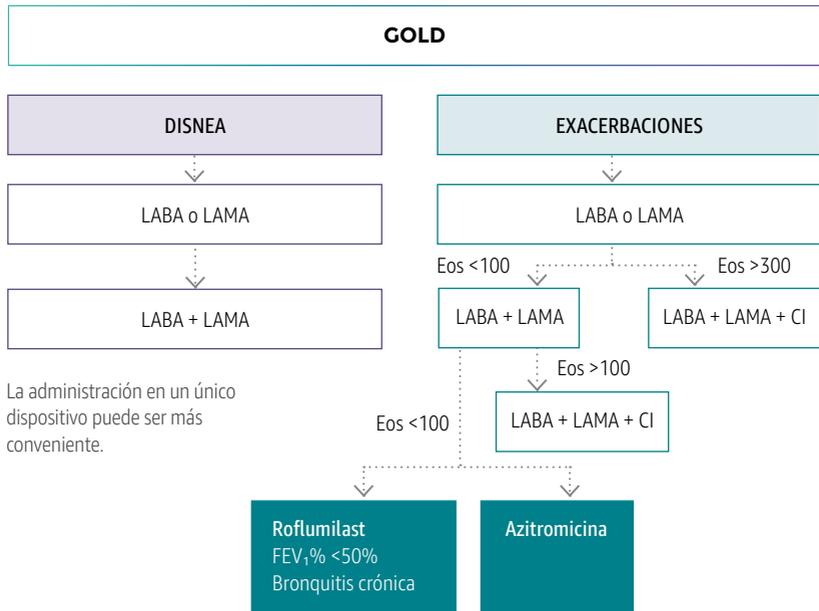
Dado que los LABA y LAMA tienen mecanismos de acción complementarios, sin un aumento de los efectos secundarios algunos autores proponen su uso en fases más precoces de la enfermedad, aunque la evidencia actual es todavía insuficiente.

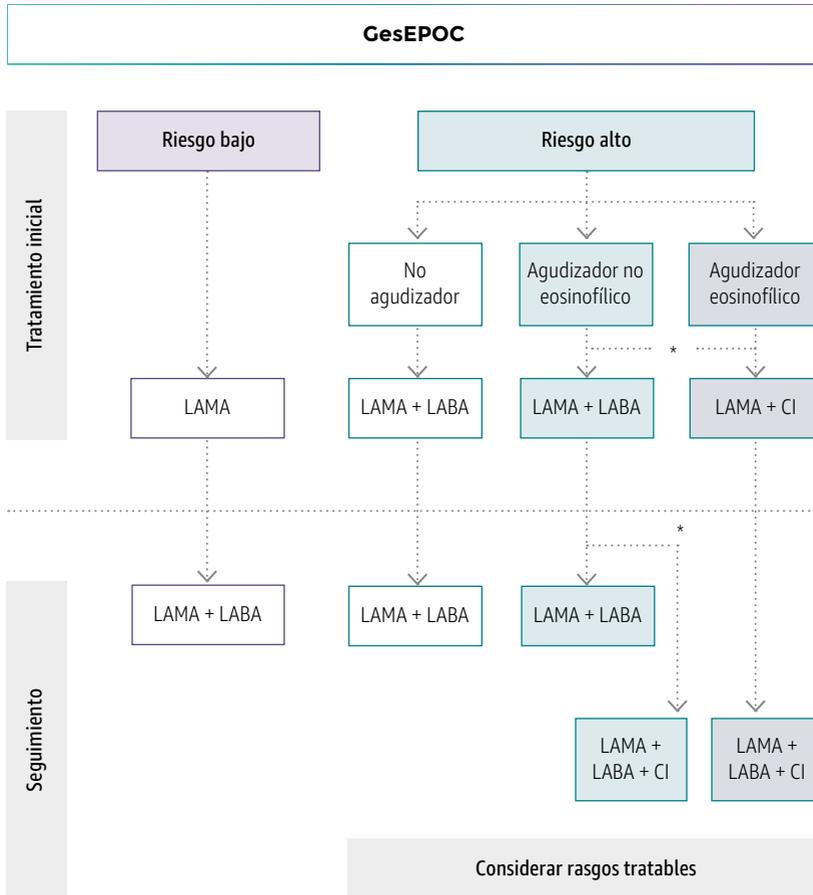


Tratamiento farmacológico de la EPOC estable

Finalmente en los pacientes que persisten con mal control a pesar de la doble broncodilatación o de la combinación de LABA+CI, la opción más frecuentemente recomendada es escalar a la triple terapia (LABA+LAMA+CI). Los estudios recientes de triple terapia fija (en el mismo dispositivo) han demostrado una mejoría de la función pulmonar, los síntomas respiratorios y una mayor reducción del riesgo de agudizaciones que la combinación de LABA+CI y de LABA+LAMA³⁰⁻³⁴. Estos estudios incluyeron pacientes sintomáticos y con agudizaciones frecuentes y graves a pesar de un tratamiento regular para su EPOC, por lo que la triple terapia se considera un tratamiento de continuación y no un tratamiento inicial para la EPOC (Figura 3). En su última edición, GOLD para los pacientes que persisten con disnea ha abandonado la recomendación de la triple terapia, considerando como techo terapéutico la doble broncodilatación. En la práctica esta indicación puede parecer cuestionable ya que ante un paciente sintomático y una vez descartadas otras causas de disnea o la falta de mejoría con tratamientos no farmacológicos como la rehabilitación pulmonar, es difícil que los médicos no incrementen el tratamiento a la triple terapia. Es de resaltar que la posibilidad de triple terapia en estos pacientes si estaba presente en la anterior versión.

Figura 3.





* De segunda elección en pacientes con más de 100 eosinófilos/mm³, teniendo en cuenta el riesgo de neumonía

Adecuación del tratamiento inicial según la evolución, de acuerdo a las guías GOLD y GesEPOC.



Tratamiento farmacológico de la EPOC estable

En este momento se han aprobado y comercializado 3 triples terapias fijas para el tratamiento de la EPOC en fase estable. Una de ellas, compuesta por la combinación de furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol (FF/UMEC/VI), utiliza un dispositivo de polvo seco y se administra una vez al día. Las otras dos utilizan beclometasona, glicopirronio y formoterol (BUD/GLI/FOR) y budesonida, glicopirronio y formoterol (BUD/GLI/FOR) y se administran 2 veces al día con cartucho presurizado, aunque para BDP/GLI/FOR también se haya disponible en polvo seco.

No disponemos de estudios comparativos directos entre las 3 triples terapias, por lo que las comparaciones se han realizado usando metaanálisis en red. En uno de ellos la combinación de FF/UMEC/VI mostró ventajas sobre las otras dos en función pulmonar, exacerbaciones y síntomas, aunque otros metaanálisis no han encontrado diferencias^{35,37}.

Aunque no era el objetivo principal de los estudios, los ensayos clínicos IMPACT (FF/UMEC/VI) y ETHOS (BUD/GLI/FOR) han reportado una disminución de la mortalidad con la triple terapia^{10,11}.

Otros fármacos

El uso de teofilina de liberación lenta a dosis bajas (100 mg/12 horas) se contempla en GesEPOC como tratamiento de tercera línea en pacientes de alto riesgo no exacerbadores si persisten con disnea tras el tratamiento con LABA y LAMA, teniendo en cuenta su toxicidad y sus interacciones farmacológicas³⁸. Aunque se había sugerido un efecto aditivo de la combinación de teofilina con CI en la prevención de exacerbaciones, esto no se ha demostrado en los ensayos clínicos³⁹.

Tanto GOLD como GesEPOC restringen el uso de roflumilast como fármaco de segunda línea para prevenir exacerbaciones en pacientes agudizadores con bronquitis crónica y limitación grave al flujo aéreo ($FEV_1 < 50\%$). Su uso se haya limitado por la aparición de efectos secundarios fundamentalmente gastrointestinales, aunque en general se limitan al continuar el tratamiento. Su efectividad se ha observado incluso al añadirse a la triple terapia y en especial en pacientes con exacerbaciones más graves que hayan requerido ingreso hospitalario^{40,41}.

El uso crónico de macrólidos (azitromicina) se contempla en pacientes con EPOC grave agudizadores (al menos tres agudizaciones en el año previo) a pesar del tratamiento adecuado. Debe realizarse un control estricto ante la posibilidad de efectos secundarios cardiovasculares (alargamiento del intervalo QT), pérdida de la capacidad auditiva o la generación de resistencias. No existen estudios en la EPOC que hayan evaluado la efectividad y seguridad de la azitromicina en periodos superiores a un año, por lo que su uso debe revisarse periódicamente⁴².

Los pacientes con bronquitis crónica que a pesar de un tratamiento inhalado óptimo presentan agudizaciones, se pueden beneficiar de un tratamiento con mucolíticos/antioxidantes. La carbocisteína y la N-acetilcisteína a dosis altas, (600 mg/12 h) se han asociado a una reducción de las agudizaciones, especialmente en pacientes de alto riesgo (aquellos con FEV₁ < 50% o con dos o más agudizaciones en el año previo, o ambos). Se debe discutir con el paciente los costes asociados al tratamiento, ya que no se encuentra financiados en España⁴³.

Tratamiento de la EPOC estable en pacientes con comorbilidad

El tratamiento inhalado se considera seguro en los pacientes con comorbilidad y los ensayos clínicos recientes han incluido cada vez con mayor frecuencia pacientes con comorbilidades especialmente cardiovasculares. Sin embargo, los pacientes incluidos en estos ensayos suelen ser más jóvenes y con menos enfermedades crónicas. En la tabla 2 se compara la prevalencia de algunas comorbilidades entre 2 estudios epidemiológicos realizados en pacientes hospitalizados por exacerbación de EPOC en nuestro país y algunos ensayos clínicos recientes^{30,34,44,48}.



Tabla 2. Prevalencia de comorbilidades en los estudios ECCO y ESMI y algunos ensayos clínicos recientes

	Tratamiento	Comparativa	Edad	Hiper-tensión arterial	Cardio-patía isquémica	Insufi-ciencia cardíaca	Diabetes	Fibri-lación auricular
ECCO	-	-	74	55	19	27	27	26
ESMI	-	-	73	63	21	32	36	21
TRIBUTE	BUD/GLI/ FOR	IND/GLI	65	60	20	10	14	-
TRIOLOGY	BUD/GLI/ FOR	BUD/FOR	63	59	25	12	13	-
TRINITY	BUD/GLI/ FOR	BUD/FOR/ TIO	63	57	33	18	10	-
ETHOS	BUD/GLI/ FOR	BUD/FOR GLI/FOR	65	59	14	-	18	5
IMPACT	FF/UMEC/ VIL	FF/VI UMEC/VI	65	53	12	5	15	8
SUMMIT	FF/VIL	FF.VIL.PI*	65	89	51	-	27	-
TIOSPIR	TIO res	TIO Hand	71	-	15	8	-	11

* 3 grupos de pacientes: Furoato de Fluticasona (FF), Vilanterol (VI) y placebo (PI).

A pesar de su elevada selectividad, todos los β_2 agonistas pueden inducir un aumento de la frecuencia cardíaca y palpitaciones debido a que algunos de los β receptores en las aurículas y ventrículos cardíacos son del subtipo β_2 y, por lo tanto, pueden provocar una estimulación directa del corazón. Este efecto es más frecuente con los SABA a dosis altas, por lo que se recomienda limitar su uso. Además, la estimulación de los receptores β_2 puede producir vasodilatación y taquicardia refleja. La administración de los β_2 -agonistas también puede inducir una disminución transitoria de la presión parcial de oxígeno en sangre arterial (PaO₂) a pesar de la broncodilatación concomitante.

Sin embargo, las disminuciones observadas en la práctica clínica son pequeñas, transitorias, y tienen un significado dudoso. La estimulación de los receptores β a nivel hepático induce la glucogenólisis y puede elevar los niveles de glicemia. La hipopotasemia también es un riesgo con el tratamiento con agonistas β_2 al aumentar el potasio intracelular y disminuir los niveles plasmáticos, lo que pue-

de provocar arritmias. El temblor relacionado con la dosis es uno de los efectos adversos más característicos después de la administración de agonistas β_2 , ya que pueden estimular directamente los receptores β musculares. Aunque se ha descrito a nivel experimental taquiflaxia (pérdida de efecto por la administración repetida) su importancia clínica no parece relevante.

Todos estos efectos secundarios en la práctica clínica y a las dosis recomendadas suelen ser leves. Los más frecuentes son las molestias orofaríngeas por depósito del fármaco, palpitaciones y temblores. El indacaterol se asocia a una frecuencia más elevada de tos tras la inhalación, que desaparece rápidamente. Aunque se había descrito un aumento del riesgo de mortalidad con el uso excesivo de β_2 -miméticos durante las exacerbaciones del asma, esto no se ha reportado en la EPOC. Por otra parte se considera que este aumento de la mortalidad en el asma se debía a dosis excesivas de los β_2 -agonistas para el tratamiento de la disnea en pacientes asmáticos sin corticoides inhalados. Recientemente se han publicado los datos de 4 estudios combinados con 36.000 pacientes que han confirmado que los LABA añadidos a un corticoide inhalado no aumentan el riesgo de mortalidad en el asma y la FDA ha retirado el aviso de riesgo⁴⁹.

Los efectos secundarios de los anticolinérgicos pueden dividirse en locales y aquellos secundarios a su absorción sistémica. Entre los primeros, el más típico es la sequedad bucal, que se puede dar entre un 20-30 % de los pacientes. Se debe tener precaución en los pacientes con glaucoma, especialmente en las preparaciones que puedan generar absorción a través de la conjuntiva, como por ejemplo, con el ipratropio nebulizado que puede causar midriasis unilateral y empeorar el glaucoma. A nivel sistémico, los anticolinérgicos pueden provocar retención urinaria en pacientes con hipertrofia prostática. Este efecto adverso es infrecuente y parece menor con aclidinio que con tiotropio. También se debe tener precaución en los pacientes con enfermedad renal moderada-grave (aclaramiento de creatinina $<$ a 50 mL/hora), aunque este riesgo parece menor con aclidinio y muy probablemente con glicopirronio y umeclidinio. Aunque estudios clásicos habían sugerido un aumento del riesgo cardiovascular con los anticolinérgicos, un metaanálisis reciente no ha encontrado diferencias en el número de eventos cardiovasculares entre los LAMA y el placebo^{50,51}.

Otro metaanálisis reciente ha reportado un incremento de la combinación de infarto de miocardio, trombosis cerebral y mortalidad cardíaca con la combi-



Tratamiento farmacológico de la EPOC estable

nación de LABA+LAMA y de LABA+LAMA+CI comparado con LABA+CI⁵². Estos resultados deben ser interpretados con precaución, dado que en este estudio la combinación de LABA+LAMA no aumenta el riesgo de efectos cardiovasculares sobre el placebo, sugiriendo que lo que se observa es una disminución del riesgo cardiovascular con el comparador (LABA+CI). Una revisión del metaanálisis utilizando criterios más estrictos para la adjudicación de los eventos cardiovasculares no encontró ninguna diferencia entre la triple terapia y la combinación LABA+CI para cardiopatía isquémica, ictus, mortalidad cardiovascular o su combinación⁵³.

Finalmente el tercer componente de la triple terapia son los CI. Los CI se han relacionado con un incremento de efectos adversos de los cuales el mejor demostrado es un aumento de la incidencia de neumonía⁵⁴. Sin embargo, ni las hospitalizaciones ni la mortalidad por neumonía está aumentada en los pacientes con EPOC que reciben tratamiento con CI, sugiriendo que estas neumonías tienen una menor respuesta inflamatoria⁵⁵. Por otra parte este riesgo debe contraponerse al riesgo de exacerbaciones. Un análisis secundario del estudio IMPACT que comparaba la combinación de triple terapia con FF/UMEC/VI frente a vilanterol-furoato de fluticasona y vilanterol-umeclidinio ha demostrado que a pesar de un aumento en el riesgo de neumonía en los grupos que contenían CI, la variable compuesta de exacerbación por EPOC y neumonía era favorable a la triple terapia⁵⁶.

Un aspecto fundamental en el tratamiento con los fármacos inhalados, especialmente en los pacientes ancianos con multimorbilidad, es el uso correcto de los dispositivos de inhalación. Es imprescindible la formación del paciente y de sus cuidadores en el uso de los dispositivos y la comprobación periódica de la técnica correcta. Aspectos como la sincronización, la capacidad para cargar el dispositivo, la posología o la capacidad inspiratoria, entre otros, deben ser individualizados⁵⁷.

En resumen, en la actualidad disponemos de diversas familias farmacológicas para el tratamiento de la EPOC estable, que han demostrado su eficacia en la mejoría de los síntomas y la disminución de las exacerbaciones.

La principal terapia para la EPOC estable son los fármacos inhalados de larga duración. Los broncodilatadores de corta duración tienen indicación como me-

dicación de rescate. Otras terapias como el roflumilast, el uso crónico de macrólidos, la teofilina o los mucolíticos se consideran de segunda línea y deben añadirse según el perfil de los pacientes.

Aunque con diferencias en la clasificación inicial, tanto GOLD como GesEPOC intentan utilizar la mejor evidencia científica disponible, por lo que el tratamiento de un paciente concreto será la mayor parte de las veces similar utilizando cualquiera de las dos guías.

El tratamiento inicial es la administración de un fármaco broncodilatador de larga duración, con preferencia para un LAMA en pacientes con riesgo de exacerbaciones. En algunos pacientes puede considerarse la terapia inicial con doble broncodilatación (LABA+LAMA). En pacientes con eosinofilia periférica y exacerbaciones puede plantearse el tratamiento inicial con LABA+CI.

Los cambios en el tratamiento se basaran en el control de los síntomas y la persistencia de exacerbaciones que obligaran al aumento progresivo del tratamiento inhalado. En muchos pacientes la evolución será al uso de la triple terapia. Aunque es posible que un tratamiento más intensivo iniciado de forma más precoz pueda mejorar la evolución de la enfermedad, en estos momentos no disponemos de suficientes evidencias para su recomendación.

Los fármacos inhalados son, en general, seguros en los pacientes con comorbilidad. Obviamente, todos los tratamientos tienen efectos secundarios, pero la vía inhalada hace que los niveles sistémicos de los fármacos sean bajos y con excepciones sus efectos beneficiosos son superiores a los adversos en la mayoría de los pacientes.



Bibliografía

1. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, et al. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med.* 2016;374:1811-21.
2. Arjomandi M, Zeng S, Barjaktarevic I, et al. Radiographic lung volumes predict progression to COPD in smokers with preserved spirometry in SPI-ROMICS. *Eur Respir J.* 2019;54:1802214.
3. Stolz D, Mkorombindo T, Schumann DM, et al. Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. *Lancet.* 2022;400:921-972.
4. Agusti A, Alcazar B, Cosio B, et al. Time for a change: anticipating the diagnosis and treatment of COPD. *Eur Respir J.* 2020;56:2002104.
5. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: Results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:332-8.
6. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008;180:948-55.
7. Maltais F, Bjermer L, Kerwin EM, et al. Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial. *Respir Res.* 2019;20:238.
8. Calverley PMA, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone Furoate, Vilanterol and Lung Function Decline in Patients with Moderate COPD and Heightened Cardiovascular Risk. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;197:47-55.
9. Zhou Y, Zhong N, Li X, et al. Tiotropium in Early-Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2017;377:923-35.
10. Lipson DA, Crim C, Criner GJ, et al. Reduction in all-cause mortality with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:1508-16.
11. Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, et al. Reduced All-Cause Mortality in the ETHOS Trial of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Parallel-Group Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203:553-64.
12. Gold Reports for Personal Use - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. Available from <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>. Accessed November 2022.



13. Miravittles M, Calle M, Molina J, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021: Updated Pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol.* 2022;58:69-81.
14. Miravittles M. GesEPOC 2021 and GOLD 2021. Closer Together or Further Apart? *Arch Bronconeumol.* 2022;58:1-2.
15. Celli B, Decramer M, Kesten S, et al. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:948-55.
16. Decramer M, Celli B, Kesten S, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374:1171-8.
17. Baker JG, Wilcox RG. β -Blockers, heart disease and COPD: Current controversies and uncertainties. *Thorax.* 2017;72:271-6.
18. Calverley PMA, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone Furoate, Vilanterol, and Lung Function Decline in Patients with Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heightened Cardiovascular Risk. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197:47-55.
19. Soler-Cataluña JJ, Almagro P, Huerta A, et al. Clinical Control Criteria to Determine Disease Control in Patients with Severe COPD: The CLAVE Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:137-46.
20. Koarai A, Sugiura H, Yamada M. et al. Treatment with LABA versus LAMA for stable COPD: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2020;20:111.
21. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus Salmeterol for the Prevention of Exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011;364:1093-103.
22. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): A randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med.* 2013;1:524-33.
23. Ismaila AS, Huisman E, Punekar Y, et al. Comparative efficacy of long-acting muscarinic antagonist monotherapies in COPD: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015 ;10:2495.
24. Feldman G, Maltais F, Khindri S, et al. A randomized, blinded study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium 62.5 μ g compared with tiotropium 18 μ g in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:719-30.



25. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, et al. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 2016;149:1181-96.
26. Mammen M, Pai V, Aaron S, et al. Dual LABA/LAMA Therapy versus LABA or LAMA Monotherapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systematic Review and Meta-analysis in Support of the American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17:1133-43.
27. Singh D, Agusti A, Martinez FJ, et al. Blood Eosinophils and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Science Committee 2022 Review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206:17-24.
28. Calzetta L, Matera MG, Cazzola M. Pharmacological mechanisms leading to synergy in fixed-dose dual bronchodilator therapy. *Curr Opin Pharmacol*. 2018;40:95-103.
29. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, et al. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable COPD. *Chest*. 2016;149:1181-96.
30. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018;378:1671-80.
31. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388:963-73.
32. Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389:1919-29.
33. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391:1076-84.
34. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med*. 2020;383:35-48.
35. Ismaila AS, Haeussler K, Czira A, et al. Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI) Triple Therapy Compared with Other Therapies for the Treatment of COPD: A Network Meta-Analysis. *Adv Ther*. 2022;39:3957-78.



36. Ferguson GT, Darken P, Ballal S, et al. Efficacy of Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol Fumarate Metered Dose Inhaler (BGF MDI) Versus Other Inhaled Corticosteroid/Long-Acting Muscarinic Antagonist/Long-Acting β 2-Agonist (ICS/LAMA/LABA) Triple Combinations in COPD: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Adv Ther.* 2020;37:2956-75.
37. Lee HW, Kim HJ, Jang EJ, et al. Comparisons of Efficacy and Safety between Triple (Inhaled Corticosteroid/Long-Acting Muscarinic Antagonist/Long-Acting Beta-Agonist) Therapies in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis. *Respiration.* 2021;100:631-43.
38. Ram FSF, Jardin JR, Atallah A, et al. Efficacy of theophylline in people with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med.* 2005;99:135-44.
39. Price D, Devereux G, Cotton S, et al. Effect of Theophylline as Adjunct to Inhaled Corticosteroids on Exacerbations in Patients With COPD: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018 ;320:1548-59.
40. Janjua S, Fortescue R, Poole P. Phosphodiesterase-4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;5:CD002309.
41. Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, et al. Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting β 2-Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE(2)SPOND). A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194:559-67.
42. Janjua S, Mathioudakis AG, Fortescue R, et al. Prophylactic antibiotics for adults with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;1:CD013198.
43. Poole P, Sathananthan K, Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;5:CD001287.
44. Almagro P, López García F, Cabrera FJ, et al. 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.
45. Almagro P, Cabrera FJ, Diez J, 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.
46. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened



- cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1817-26.
47. Day NC, Kumar S, Criner G, et al. Single-inhaler triple therapy fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol and umeclidinium/vilanterol in patients with COPD: results on cardiovascular safety from the IMPACT trial. *Respir Res*. 2020;21:139.
 48. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med*. 2013;369:1491-501.
 49. Busse WW, Bateman ED, Caplan AL, et al. Combined Analysis of Asthma Safety Trials of Long-Acting β 2 -Agonists. *N Engl J Med*. 2018;378:2497-505.
 50. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:1439-50.
 51. Zhang C, Zhang M, Wang Y, et al. Efficacy and cardiovascular safety of LAMA in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *J Investig Med*. 2021 69:1391-8.
 52. Yang M, Li Y, Jiang Y, et al. Combination therapy with long-acting bronchodilators and the risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2022;22:2200302.
 53. Almagro P, Martínez-Camblor P. Letter to the editor in response to the article combination therapy with long-acting bronchodilators and the risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* (en prensa).
 54. Miravittles M, Auladell-Rispau A, Monteagudo M, Vázquez-Niebla JC, Mohammed J, Nuñez A, et al. Systematic review on long-term adverse effects of inhaled corticosteroids in the treatment of COPD. *Eur Respir Rev*. 2021;30:210075.
 55. Almagro P, Martínez-Camblor P, Soriano JB. Inhaled corticosteroids and pneumonia mortality in COPD patients. *Eur Respir J*. 2019;54:1901035.
 56. Dransfield MT, Crim C, Criner GJ, et al. Risk of Exacerbation and Pneumonia with Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in IMPACT. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18:788-98.
 57. Maricoto T, Monteiro L, Gama JMR, et al. Inhaler Technique Education and Exacerbation Risk in Older Adults with Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67:57-66.



A efectos de transparencia, le informamos que GSK ha colaborado en la financiación de la presente publicación.

Su contenido refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios de los autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de GSK.

GSK recomienda siempre la utilización de sus productos de acuerdo con la ficha técnica aprobada por las autoridades sanitarias. Este material es de uso exclusivo para profesionales sanitarios.

