

TRABAJO FIN DE GRADO MEDICINA

EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN
PULMONAR Y DESARROLLO DE
COMORBILIDADES EN LA EPOC

THE EVOLUTION OF THE LUNG
FUNCTION AND THE DEVELOPMENT
OF COMORBIDITIES IN COPD

Alumno: Clara Sáez Ibarra (6º Medicina)
Director: José M^a Marín Trigo (Servicio Neumología HUMS)

ÍNDICE

1. RESUMEN/ABSTRACT.....	pág 2/3
2. PALABRAS CLAVE.....	pág 4
3. INTRODUCCIÓN.....	pág 4
4. MÉTODOS.....	pág 6
5. RESULTADOS.....	pág 10
6. DISCUSIÓN.....	pág 12
7. CONCLUSIÓN.....	pág 15
8. BIBLIOGRAFÍA.....	pág 15
9. ANEXOS.....	pág 17

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) será en 2020 la tercera causa de mortalidad. La EPOC se define como una limitación persistente al flujo aéreo progresiva asociada a respuesta inflamatoria crónica de las vías respiratorias y los pulmones. Por otra parte, las comorbilidades son frecuentes y producen un notable impacto en la calidad de vida y supervivencia de estos pacientes. Se piensa que el estado de inflamación crónica que se produce en la EPOC acelera la historia natural de la enfermedad y es posible que también la aparición de comorbilidades. Mi objetivo es evaluar la relación entre pérdida de función pulmonar y la paralela aparición de comorbilidades en una cohorte de pacientes con/sin EPOC sin comorbilidad basal.

MÉTODOS: Se utilizaron datos de un estudio de cohortes, actualmente en marcha del Grupo de EPOC del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS). Se incluyeron 508 sujetos (301 EPOC y 207 fumadores sin EPOC) reclutados entre 1996-2009 y seguidos anualmente hasta 2015. Todos los sujetos disponían de espirometría basal y no padecían otras comorbilidades. Retrospectivamente se categorizaron 4 grupos según el grado de pérdida de función pulmonar y se evaluó por procedimientos estadísticos apropiados la relación entre grado de pérdida de función pulmonar, expresada como caída anual del FEV1, y su asociación con la aparición de nuevas comorbilidades.

RESULTADOS: En un seguimiento medio de 8.5 años, un 99.3% de pacientes con EPOC y un 98% sin EPOC desarrollaron al menos una comorbilidad ($p=0.51$). La incidencia de eventos cardiovasculares (cardiopatía isquémica, arritmias, ACVA, claudicación intermitente) fue mayor en EPOC vs no EPOC (43.2% vs 24.9%; $p<0.001$). La incidencia de otras comorbilidades fue similar en ambos grupos. La caída media de FEV1 en no EPOC y EPOC fue de 35(37)ml/año y 31(62,5)ml/año ($p=0,38$). El nivel de caída anual del FEV1 se asoció de forma independiente a un mayor riesgo de desarrollo de ECV en

pacientes con EPOC, mientras que esta asociación no fue significativa en fumadores sin EPOC.

CONCLUSIÓN: En fumadores con EPOC, un mayor grado de pérdida de función pulmonar supone un mayor riesgo de aparición de eventos cardiovasculares.

1. ABSTRACT

INTRODUCTION: The Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) will be by 2020 the third leading cause of death. COPD can be defined as a progressive and persistent airflow limitation associated to an inflammatory chronic response of the respiratory tract and lungs. Furthermore, comorbidities are frequent and produce a significant impact on the quality of life and survival of COPD patients. It is believed that the state of chronic inflammation produced by COPD accelerates the natural history of the disease and also probably the appearance of comorbidities. My goal is to evaluate the relation between the loss of lung function and the parallel appearance of comorbidities in a cohort of patients with/without COPD and without basal comorbidity.

METHODS: We used data of a cohort study from the COPD group of the Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS). 508 patients were included (301 COPD and 207 smokers without COPD). They were recruited between 1996 and 2009 and were annually monitored until 2015. All the patients had basal spirometry and weren't affected by other comorbidities. Four groups were retrospectively categorized according to the degree of loss of pulmonary function expressed as annual decline in FEV1 and its association with the appearance of new comorbidities was evaluated through appropriate statistical treatment.

RESULTS: In an average monitoring period of 8.5 years, 99.3% of COPD patients and 98% patients without COPD developed at least one comorbidity ($p=0.51$).

The impact of cardiovascular events (Ischemic heart disease, arrhythmias, ACV, intermittent claudication) was higher on COPD vs. no COPD patients

(43.2%, vs 24.9%, $p=0.001$). The impact of other comorbidities was similar in both groups. The average decline in FEV1 in no COPD and COPD was 35(37) ml/year and 31(62.5)ml/year ($p=0.38$). The degree of annual decline in FEV1 was independently associated to a higher risk of developing CVD in patients with COPD whereas this association wasn't significant in smokers without COPD.

CONCLUSION: In smoking patients affected by COPD, a higher degree of loss of pulmonary function leads to a higher risk of developing cardiovascular events.

2. PALABRAS CLAVE

EPOC, fumadores sin EPOC, función pulmonar, comorbilidades, eventos cardiovasculares.

3. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), es una enfermedad prevenible y tratable, caracterizada por una limitación persistente al flujo aéreo que normalmente es progresiva y se asocia a una respuesta inflamatoria acentuada y crónica de las vías respiratorias y los pulmones ante la exposición a partículas o gases nocivos.⁽¹⁾ La principal causa de la EPOC es el tabaquismo, pero también es importante en países en desarrollo la exposición a combustibles de biomasa, contaminación de los hogares, la tuberculosis, el VIH y la exposición laboral en trabajos de minería.⁽²⁾

Los síntomas de la EPOC incluyen: disnea, tos crónica y expectoración crónica. Para establecer un diagnóstico clínico de EPOC se requiere de una espirometría. Así, la presencia de una relación flujo espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) / capacidad vital forzada (CVF) post broncodilatador < 0.7 confirma la existencia de una limitación persistente del flujo aéreo y, por lo

tanto, la presencia de EPOC.⁽¹⁾ Actualmente, la EPOC es una importante causa de muerte y morbilidad en el mundo. Se prevé que en 2020 llegará a ser la tercera causa de mortalidad, después de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer.⁽³⁾

Las comorbilidades son frecuentes en la EPOC y producen un notable impacto en la calidad de vida, en la frecuencia de las exacerbaciones y en la supervivencia de estos pacientes. Aunque los mecanismos todavía no están completamente definidos, se piensa que el estado de inflamación crónica que se produce en la EPOC acelera la historia natural de algunas comorbilidades y que estas comorbilidades definen a la EPOC como una enfermedad sistémica.⁽⁴⁾ El tabaco es un factor de riesgo común para muchas de estas comorbilidades como la enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca y cáncer de pulmón.⁽⁵⁾ La asociación entre enfermedad cardiovascular y EPOC resulta especialmente interesante ya que constituye la principal causa de muerte en estos pacientes, destacando la patología coronaria. Además de los factores de riesgo que comparten ambas entidades (tabaco, sedentarismo, nivel socioeconómico bajo), varios estudios han mostrado que la limitación al flujo aéreo es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. La inflamación crónica sistémica, el estrés oxidativo y el aumento de la activación de plaquetas que forman parte de la fisiopatología de la EPOC, están ampliamente vinculados al desarrollo de eventos cardiovasculares en estos pacientes.⁽⁶⁾

Por otro lado es consustancial a la EPOC la pérdida de función pulmonar progresiva en el tiempo y a una velocidad variable entre pacientes.⁽⁷⁾ No se han establecido las causas de estas diferencias. Es posible que si obedecen a diferencias en el estado inflamatorio sistémico, los pacientes con una mayor pérdida anual de función pulmonar, serían los que más comorbilidades asociadas a inflamación sistémica desarrollarían.

3.1.Hipótesis

Considero que la pérdida de función pulmonar no se asocia con el desarrollo de comorbilidades extrapulmonares en la EPOC, ya que el pulmón enferma de una manera independiente al resto del organismo.

3.2. Objetivos para este trabajo fin de grado

En una cohorte que actualmente se encuentra en proceso de estudio y seguimiento del Grupo de EPOC (I.P. Dr. Jose M^a Marín Trigo) del Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón) / Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS), se procederá al análisis de los datos actuales con el objetivo de:

1. Estudiar el comportamiento de la pérdida de función pulmonar en pacientes EPOC y sujetos fumadores NO EPOC a lo largo del seguimiento del estudio.
2. Evaluar el número de comorbilidades desarrolladas en ambos grupos y ver si existe relación o no con la pérdida de función pulmonar.
3. Evaluar específicamente el desarrollo de eventos cardiovasculares en ambos grupos.

4. MÉTODOS

Para llevar a cabo la investigación se explotaron las bases de datos del Estudio de Cohorte Observacional BODE (sede de Zaragoza). Este estudio evalúa la historia natural de la enfermedad en una cohorte internacional iniciada en 1996 en varios centros de EEUU y España y del cual el Hospital Universitario Miguel Servet es uno de ellos.⁽⁸⁾⁽⁹⁾

4.1. Selección de participantes

La muestra se obtuvo de la cartera de pacientes que acudieron a consultas externas de neumología del Hospital Universitario Miguel Servet durante el período de tiempo comprendido entre 1996 y 2009. Se conformaron dos grupos: un grupo de pacientes con diagnóstico de EPOC y otro grupo control de pacientes fumadores a los que se les excluyó EPOC mediante espirometría post broncodilatador.

Los criterios de inclusión para el estudio fueron los siguientes:

- Sujetos de edades comprendidas entre 20-85 años.
- Disposición para participar y cumplir con el estudio realizado reflejado por la firma de consentimiento informado por escrito.
- Disponibilidad para acudir a visitas relacionadas con el estudio durante más de 5 años.

En cuanto a los criterios de exclusión que se establecieron:

- Abuso de alcohol
- Hipertensión arterial (HTA): presión arterial sistólica arterial ≥ 140 mmHg y / o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg o cualquier tratamiento antihipertensivo.
- Colesterol HDL <40 mg / dl o colesterol LDL ≥ 130 mg / dl o el consumo de fármacos hipolipemiantes.
- Glucosa plasmática basal > 126 mg / dl o tratamiento antidiabético.
- Otras enfermedades metabólicas.
- Historia presente o pasada de las enfermedades vasculares, incluyendo la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular.
- Enfermedades autoinmunes.
- Historia presente o pasada de tumores malignos.
- Enfermedades inflamatorias crónicas (p.e. enfermedad de Crohn)
- Enfermedades infecciosas crónicas.
- Otras enfermedades respiratorias crónicas diferentes a EPOC
- Terapias crónicas.

El resultado fue una muestra de 512 pacientes sin comorbilidades (303 EPOC y 209 fumadores sin EPOC), pertenecientes al área sanitaria del Hospital Universitario Miguel Servet. Los pacientes EPOC se incluyeron en el estudio en el momento del diagnóstico espirométrico de EPOC y simultáneamente se incluyeron pacientes sin EPOC fumadores para conformar el grupo control. A todos se les realizó una primera espirometría con posterior prueba broncodilatadora en el momento de la inclusión. Además se les realizó una segunda espirometría con prueba broncodilatadora al final del seguimiento (media de 8,5 años después). Posteriormente se excluyeron 4 pacientes más (2 no EPOC y 2 EPOC) ya que su tiempo de seguimiento había sido inferior a 6

meses, por lo que la muestra final con la que se realizaron los análisis estadísticos fue de 508 sujetos (301 EPOC y 207 fumadores sin EPOC) (ver diagrama de flujo en Figura 1).

4.2. Definición de morbilidades

En el estudio BODE, se evalúan los resultados de salud de todos los participantes cada año. En esta revisión realizada por personal del grupo de investigación, se revisa la documentación clínica del paciente existente en la Intranet del hospital y se visita al paciente. Entre las mediciones que se realizan, se determina la aparición desde la visita anterior de problemas de salud intercurrentes y en consecuencia de nuevos diagnósticos. Se considera que un paciente padece una nueva enfermedad, cuando ésta ha sido diagnosticada por un médico y figura en el historial del paciente.

4.3. Clasificación de grupos EPOC y no EPOC

Hemos categorizado ambos grupos en 4 niveles de gravedad de pérdida de la función pulmonar, calculada como declinar del FEV1 (Δ FEV1 post broncodilatador) entre 1ª visita y 2ª visita / tiempo de seguimiento en años. De esta manera, ambos grupos (EPOC y NO EPOC) queda dividido en 4 subgrupos:

- Sin pérdida de función pulmonar (0 ml/año o aumento de FEV1)
- Pérdida leve (0-30ml/año)
- Pérdida moderada (30-60ml/año)
- Pérdida grave (>60ml/año)

4.4. Mediciones

En este trabajo se han incluido, los valores obtenidos de diversas variables de interés que fueron recogidas en el momento de reclutamiento de los sujetos. Éstas son: sexo, edad, IMC, FEV1 postbroncodilatador (L), FEV1 postbroncodilatador (% previsto), recuento de sujetos fumadores activos, índice paquetes/año, tiempo de seguimiento y cálculo de la pérdida de FEV1 por año durante el tiempo de seguimiento. Estas características medias basales de la población a estudio quedan reflejadas en la tabla 1.

4.5. Análisis estadístico

Para el análisis de las diferencias entre grupos en variables categóricas se ha utilizado el test estadístico de ChiCuadrado. En cuanto a las variables cuantitativas se ha estudiado la normalidad o no normalidad de su distribución mediante el test de Shapiro-Wilk. Aquellas variables cuyos valores son $>0,05$ se consideran normales en cuanto a su distribución y el resto siguen una distribución no normal. Así, para el contraste de hipótesis de aquellas variables con distribución normal se utiliza el test de ANOVA, mientras que para aquellas cuya distribución no es normal se utiliza el test de Kruskal-Wallis. En ambos casos, un resultado del valor $p < 0,05$ indica la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Las medidas de frecuencia y dispersión utilizadas para expresar los datos son la media y la desviación estándar en el caso de variables que siguen una distribución normal, y la mediana y el rango intercuartílico para aquellas que no siguen una distribución normal. Para analizar la existencia de diferencias entre grupos de pérdida de función pulmonar equivalentes entre el grupo EPOC y NO EPOC se utilizó el test de U de Mann Whitney.

Para evaluar el grado de asociación entre la pérdida de función pulmonar (ml/año) como variable dependiente y las variables independientes que puedan influir sobre ella, se realizaron pruebas de regresión lineal (variables dependientes cuantitativas) y logística (variables dependientes cualitativas). Además se realizó un análisis de regresión múltiple para ajustar las variables entre sí y eliminar el efecto de cualquier otra variable introducida, obteniendo el efecto real de cada variable.

Finalmente para analizar el tiempo que transcurre hasta que aparece un evento cardiovascular u otra comorbilidad se realizaron las pruebas de supervivencia de Kaplan Meier. Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico SPSS Statistics, versión 22 y Microsoft Excel 2010.

5. RESULTADOS

5.1. Descripción de la población

En cuanto a las características generales de la población a estudio (Tabla 1), predominan los hombres en ambos grupos, siendo la diferencia más acentuada en el grupo EPOC (91.7%) en comparación con los sujetos no EPOC (70%). La edad media del grupo NO EPOC fue de 51 años, siendo la del grupo EPOC de 63 ($p<0.001$). El índice de masa corporal fue similar en los dos grupos (28.04 – 28.3). La proporción de fumadores activos fue mayor en los sujetos sin EPOC respecto a los EPOC ($p<0.001$) aunque el índice paquetes/año calculado fue mayor en los pacientes con EPOC ($p<0,001$). El tiempo de seguimiento, fue de una media 8,66 años en el grupo NO EPOC y de 7,51 años en el grupo EPOC ($p<0.001$). La mediana de la pérdida de función pulmonar fue de 31 y 35 ml/año para sujetos con o sin EPOC respectivamente ($p=0.385$) y por tanto no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos.

En la tabla 2 se presentan las características de los fumadores sin EPOC y de los fumadores con EPOC agrupados según el grado de caída del FEV1. No se evidencia ninguna variable clínica o funcional significativamente asociada a una mayor pérdida de FEV1 en ninguno de los dos grupos (No EPOC o EPOC).

Dentro de los valores de las pruebas espirométricas realizadas en el momento de la inclusión al estudio, no se encuentran diferencias significativas en cuanto a los valores de FEV1 post broncodilatador entre los diferentes grupos de pérdida de función pulmonar en ninguna de las dos muestras a estudio. Por el contrario, al comparar la muestra de sujetos EPOC con la de NO EPOC se observa una función pulmonar superior en los sujetos fumadores NO EPOC en todos los grupos de pérdida de FEV1/año. No se observan diferencias estadísticamente significativas en los resultados de la prueba

broncodilatadora (positiva/negativa) entre grupos de pérdida de función pulmonar. También se realizaron las mediciones de DLCO y saturación de oxígeno basales. Ambas variables muestran mejores niveles en los grupos con mayor pérdida de función pulmonar sin embargo las diferencias entre grupos no muestran clara significación estadística en ningún grupo de participantes (no EPOC y EPOC).

También se registraron los datos de sensación disnea (escala MRC) al inicio del estudio. No se observaron diferencias significativas entre grupos. Así mismo, se registró el porcentaje de fumadores activos en los dos grupos, observándose una tendencia a aumentar dicho porcentaje conforme aumenta el grado de pérdida de función pulmonar en los dos grupos pero sin alcanzar significancia estadística. Para comparar los diferentes grupos según la pérdida de FEV1/año entre EPOC y NO EPOC se ha utilizado el test estadístico de Mann-Whitney (variable cuantitativa en 2 grupos) y los resultados fueron que no se han observado diferencias estadísticamente significativas.

5.2. Resultados de salud y caída anual del FEV1

La tabla 3 muestra los resultados de salud de los grupos estudiados (EPOC y NO EPOC). A lo largo de un seguimiento medio de 8.7 años en los fumadores sin EPOC y de 7.5 años en los EPOC, la incidencia de casos de diabetes e hipertensión fue similar en ambos grupos de sujetos. Tampoco existieron diferencias cuando ambos grupos se agruparon por el nivel de caída anual del FEV1. Los sujetos pertenecientes al grupo EPOC, desarrollaron más eventos cardiovasculares (ECV) que los sujetos NO EPOC ($n=130$, 43,2% y 52, 24,9% respectivamente, $p<0.001$). Además, con mayor caída anual del FEV1 entre los pacientes con EPOC, mayor fue la incidencia de ECV ($p<0.001$).

También se estudiaron los eventos cardiovasculares desarrollados agrupándolos (eventos cardíacos, cerebrales, vasculares y arritmias) y se evidenció una incidencia significativamente mayor de eventos cardíacos, cerebrales y arritmias en el grupo EPOC con mayor pérdida de la función pulmonar ($>60\text{ml/año}$). No se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en el grupo NO EPOC. Hemos analizado mediante curvas de Kaplan-Meier el tiempo hasta la aparición del evento cardiovascular (figura 2).

Como puede apreciarse, en los pacientes con EPOC, no solo es mayor la incidencia de ECV sino que éstos aparecen antes (log Rank test, $p < 0.001$). Por otra parte cuando construimos curvas de Kaplan-Meier en ambos grupos (No EPOC y EPOC) según el nivel de pérdida de función pulmonar, podemos apreciar que los pacientes con una caída de > 60 ml/año muestran claramente curvas de supervivencia peores respecto al resto de subgrupos solo entre los pacientes con EPOC ($p < 0.001$) (ver figuras 3 y 4).

Por otra parte, se registró la aparición de comorbilidades diferentes de eventos cardiovasculares durante el estudio y la exposición al tabaco medida por el índice paquetes/año. No se alcanzaron niveles estadísticamente significativos para ninguno de los dos aspectos estudiados.

Dentro del grupo de fumadores NO EPOC, se estudió el desarrollo de EPOC durante el seguimiento y se encontraron diferencias significativas, aumentando el número de diagnósticos en los grupos con mayor pérdida de la función pulmonar y no encontrando ninguno en el grupo en el que no había disminuido la función pulmonar durante el seguimiento.

6. DISCUSIÓN

La formación de los alvéolos en los seres humanos comienza durante el período fetal y continúa hasta la edad adulta temprana, período muy largo durante el cual múltiples factores ambientales (contaminación del medio ambiente interior y exterior, el tabaquismo pasivo, el inicio temprano del consumo de tabaco y la predisposición genética) podrían influir negativamente en la formación de los alvéolos⁽⁷⁾. El volumen pulmonar y el flujo de aire continúan aumentando a medida que crece el tórax, alcanzando un pico en la edad adulta joven (alrededor de los 20 años de edad). Después, en individuos sanos la función pulmonar permanece estable durante 10 años (período meseta), tras lo cual comienza a descender de manera gradual⁽⁴⁾.

La función pulmonar máxima alcanzada es mayor en hombres que en mujeres, por lo que su posterior descenso también es mayor. Por ello, los datos

obtenidos en el estudio del grupo de sujetos NO EPOC en cuanto al sexo se corresponden con el comportamiento fisiológico de función pulmonar. Sin embargo, en el grupo EPOC esta diferencia entre grupos no alcanza significancia estadística. Cabe resaltar que la presencia de mujeres en el grupo EPOC es muy baja debida a la baja prevalencia de esta enfermedad en el sexo femenino y por tanto, estos resultados tienen poca inferencia estadística.

La obesidad contribuye a otras enfermedades respiratorias, como asma, apnea del sueño, la embolia pulmonar y síndrome de hipoventilación. Por ello se ha investigado la obesidad como un posible factor de riesgo para la pérdida de la función pulmonar. En la EPOC, sin embargo, las reducciones en FEV1 y CVF solo se han documentado en los sujetos con obesidad mórbida ya que varios estudios han evidenciado que las personas con EPOC con bajo peso, se asocian con una mayor mortalidad mientras que el sobrepeso y la obesidad se asocian con una disminución en la mortalidad. Este posible efecto protector de la obesidad en la EPOC parece contrastar con los datos epidemiológicos de la población en general, en los que la obesidad se asocia generalmente con un aumento de la mortalidad. Este fenómeno se conoce como la "paradoja de la obesidad", y las razones todavía no se han descubierto.⁽¹⁰⁾

Se ha visto que el cese del hábito tabáquico en los pacientes con EPOC disminuye la prevalencia de síntomas respiratorios, número de hospitalizaciones, y la disminución del FEV1, así como la frecuencia de las exacerbaciones y la mortalidad general.⁽¹¹⁾

La limitación del flujo de aire se utiliza para definir la EPOC, pero explica sólo en parte las características clínicas de la EPOC. Las manifestaciones extrapulmonares que caracterizan la EPOC son relativamente independientes de la FEV1, y con frecuencia son los principales problemas clínicos a los que se enfrentan estos pacientes. Por otra parte, los problemas extrapulmonares pueden estar presentes cuando el compromiso de la FEV1 es leve, lo que sugiere que el estudio de estas comorbilidades podría ser particularmente relevante para la evaluación de los principios de la enfermedad. En apoyo de

esta teoría, otros estudios han mostrado que una mayor parte del aumento en el riesgo de enfermedad cardíaca asociada con EPOC ocurre con limitación muy leve de FEV1 y está presente incluso con niveles de FEV1 similares a la normalidad (como también ocurre en nuestro estudio).⁽¹²⁾

La patología coronaria y la EPOC tienen el mismo factor de riesgo (tabaco), ambas son enfermedades inflamatorias y comparten los mismos mecanismos fisiopatológicos. La producción de interferón γ , IL-1, TNF α , IL-6 y reactantes de fase aguda como fibrinógeno, PCR y proteína amiloide se observan tanto en la inflamación debida a la placa de ateroma en la enfermedad coronaria como en los bronquios en la EPOC. Se estima que por cada disminución del 10% de la FEV1, aumenta la mortalidad global un 14% y la mortalidad de causa cardiovascular un 28%.

Las patologías vascular sistémica y pulmonar tienen un impacto directo sobre la supervivencia del paciente con EPOC. Los mecanismos fisiopatológicos se basan en disfunción endotelial y coagulopatías favorecidos por el estado de inflamación sistémica. Así, los pacientes con EPOC presentan valores elevados del factor tisular procoagulante y de los niveles del complejo trombina-antitrombina, produciendo un estado proinflamatorio y procoagulante que aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares.

En cuanto a la enfermedad tromboembólica sistémica en los pacientes con EPOC, ésta se ve favorecida ya que se dan los tres factores que constituyen la tríada de Virchow y que predisponen a la formación de trombos venosos: lesión endotelial, estado de hipercoagulabilidad y éstasis sanguínea. Estos fenómenos se acentúan durante las exacerbaciones, lo que prolonga la duración de la estancia hospitalaria e incrementa la tasa de mortalidad al año en un 30%.⁽⁵⁾

Ante una exposición al tabaco similar, no se observan diferencias significativas en el desarrollo de comorbilidades, lo que sugiere que el pulmón enferma de manera diferente que el resto del organismo, como ya se ha comentado.

7. CONCLUSIÓN

1. El grado de pérdida de función pulmonar no parece relacionarse con presencia de EPOC, ya que no se encontraron diferencias entre los dos grupos (fumadores sin EPOC y fumadores con EPOC).
2. La aparición de eventos cardiovasculares se correlaciona con el grado de pérdida de función pulmonar en EPOC.
3. Otras comorbilidades incidentales diferentes a ECV no muestran relación con la pérdida de función pulmonar.

8. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347-65.
- (2) Viviers PJ, van Zyl-Smit RN. Chronic obstructive pulmonary disease diagnosis and classification of severity. *S Afr Med J*. 2015 Sep;105(9):786-8.
- (3) Bagdonas E, Raudoniute J, Bruzauskaite L et al. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD. *International Journal of COPD* 2015;10:995-1013.
- (4) Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *International Journal of COPD* 2014;9:871-88.
- (5) Cavallès A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A et al. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev* 2013;22:454-75
- (6) Ghoorah K, De Soyza A, Kunadian V. Increased cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the potential mechanisms linking the two conditions: a review. *Cardiol Rev*. 2013;21:196-202.

-
- (7) Massaro D, DeCarlo G. Lung development, lung function and retinoids. *N Engl J Med* 2010;362:1829-31.
- (8) Casanova C, de Torres J P, Aguirre J et al. The Progression of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Is Heterogeneous: The Experience of the BODE Cohort. *Am J Respir Cri. Care Med* 2011;184:1015-21.
- (9) Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-12.
- (10) Hanson C, Rutten EP, Wouters EF, et al. Influence of diet and obesity on COPD development and outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:723-33.
- (11) Underner M, Perriot J, Peiffer G. Smoking cessation in smokers with chronic obstructive pulmonary disease]. *Rev Mal Respir.* 2014;31:937-60.
- (12) Rennard S, Drummond M B. Early chronic obstructive pulmonary disease: definition, assessment, and prevention. *THE LANCET.* 2015;385:1778-88.

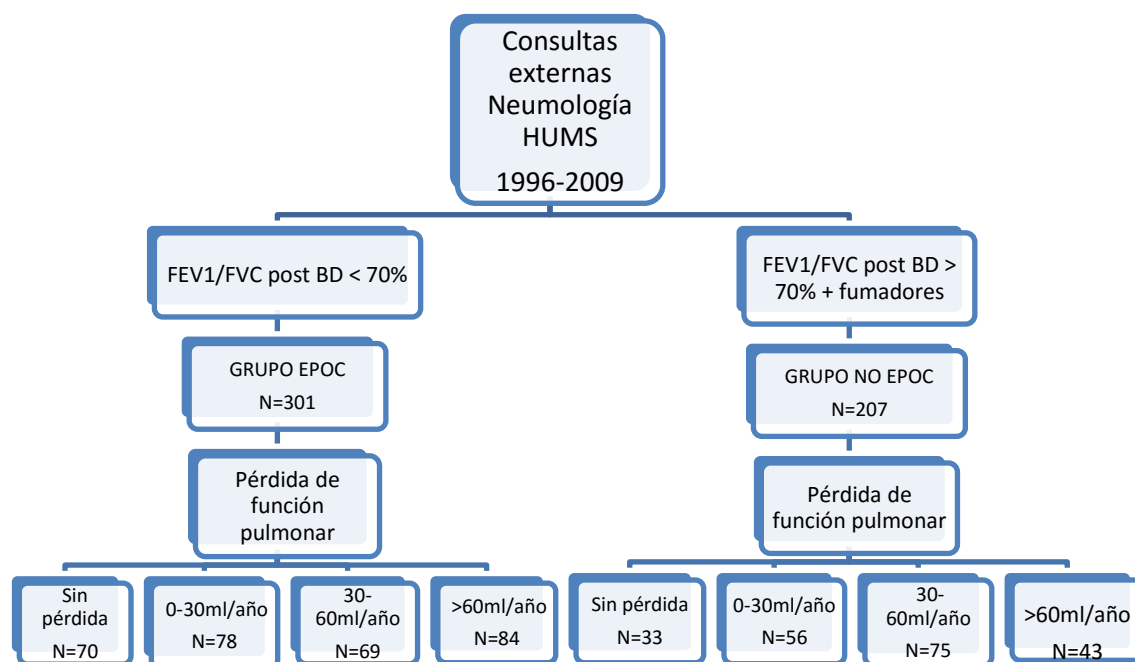
9. ANEXOS

Tabla 1. Estadística descriptiva de la población general a estudio.

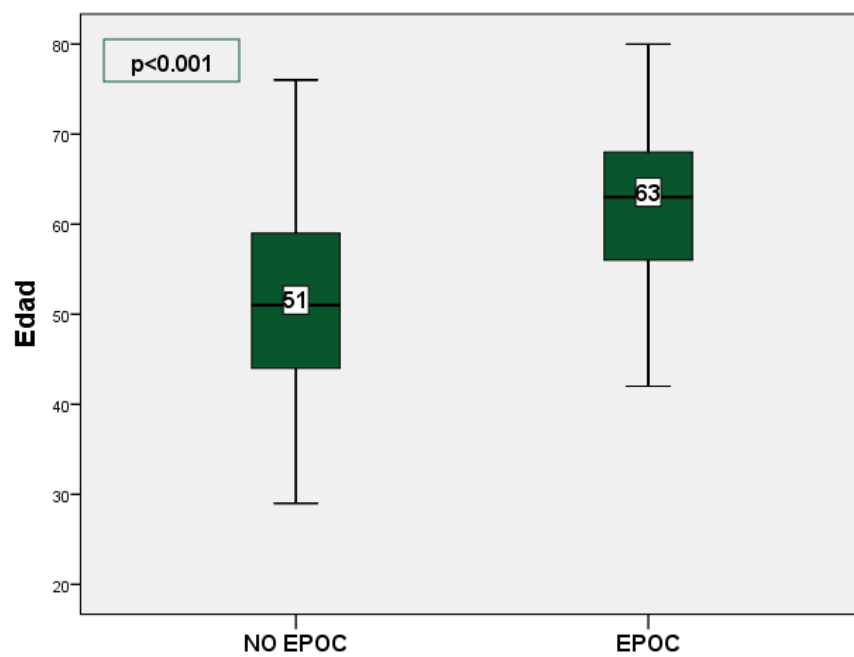
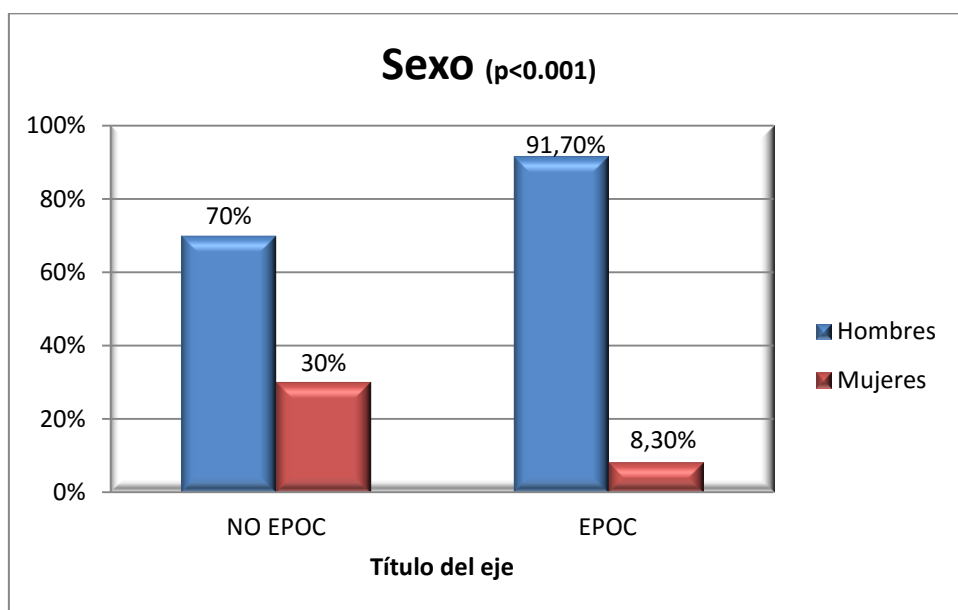
	NO EPOC (N=207)	EPOC (N=301)	p valor
Sexo, hombres nº (%)	145(70%)	275(91,7%)	<0,001
Edad, años	51(15)	63(12)	<0,001
IMC, Kg/m²	28,04(5,67)	28,3(5,7)	0,287
FEV1 post BD, litros	2,81(1,14)	1,89(0,89)	<0,001
FEV1 post BD, % previsto	95,57 ± 14,586	67,83 ± 19,452	<0,001
Fumadores activos, nº (%)	106 (51,2%)	103(35%)	<0,001
Índice paquetes/año	38(28,93)	55(37)	<0,001
Seguimiento, años	8,66(7,80)	7,51(5,35)	0,001
Caída FEV1, ml/año	35(37)	31(62,5)	0,385

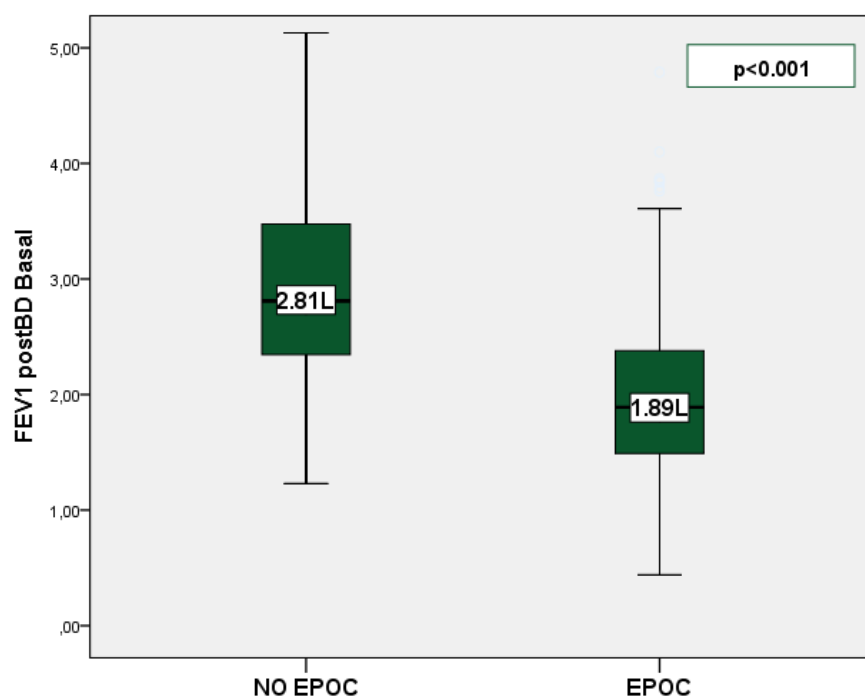
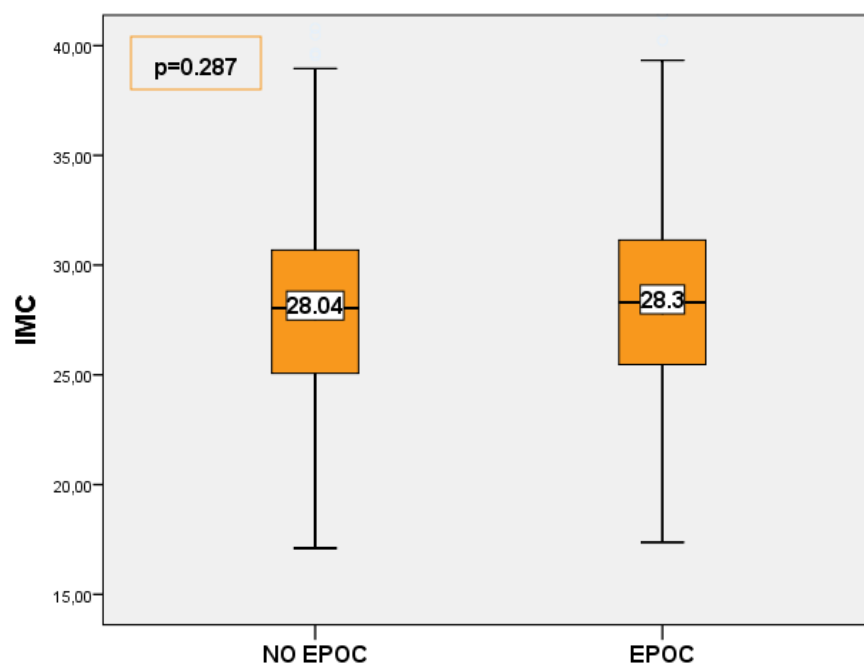
Los datos se expresan como media ± desviación estándar, mediana (rango intercuartil) o número (porcentaje)

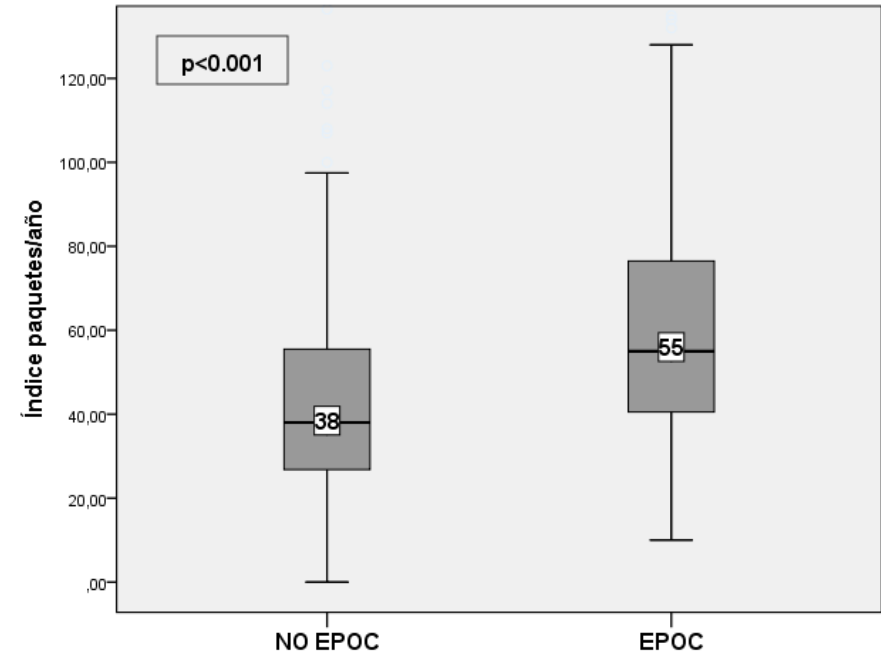
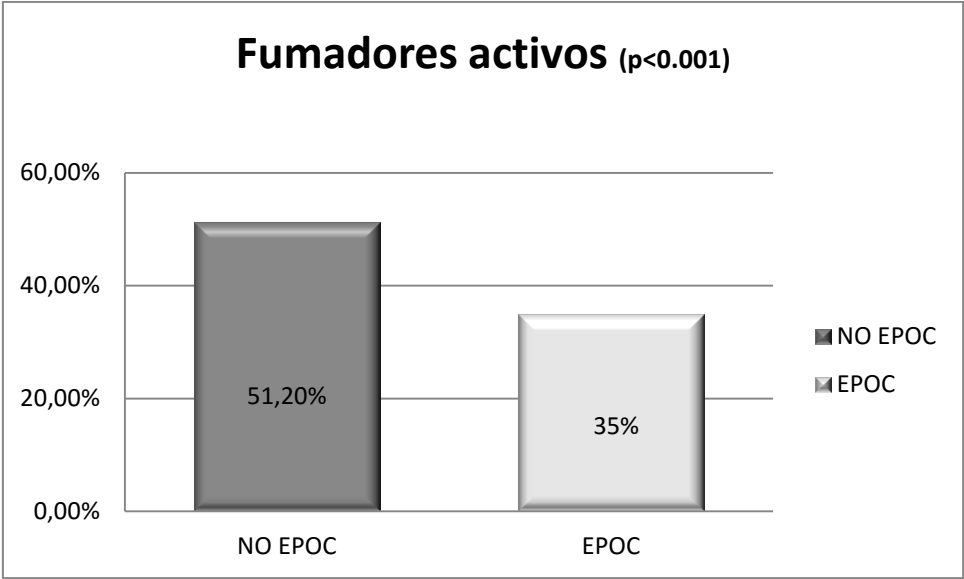
Figura 1. Diagrama de flujo.



Gráficos relativos a tabla 1.







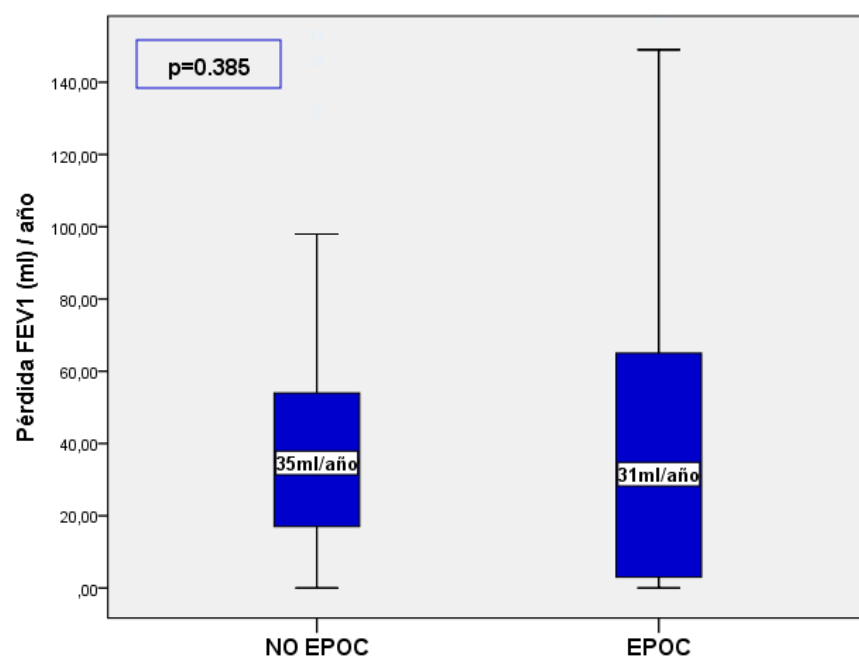
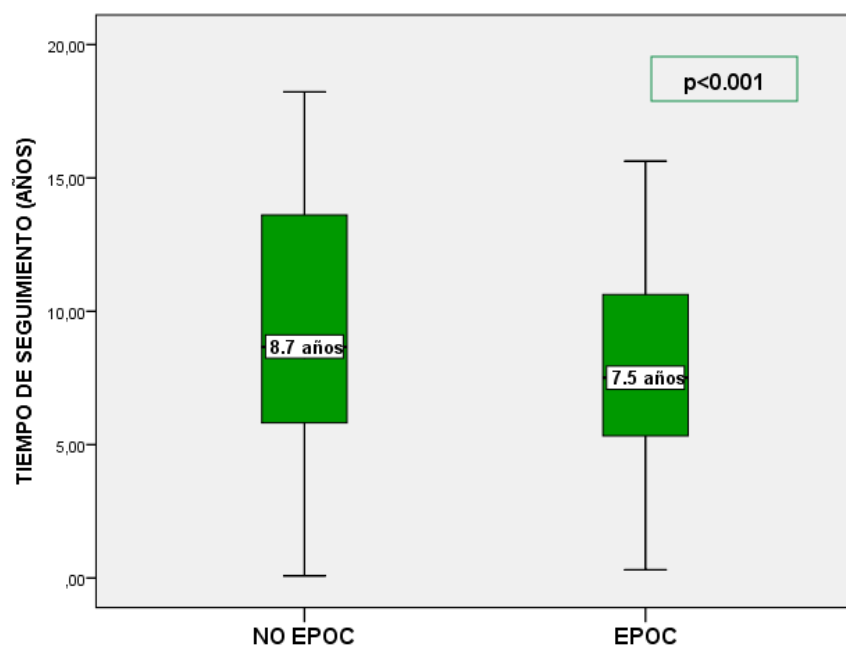


Tabla 2. Características basales de la población a estudio según el grado de pérdida de función pulmonar.

NO EPOC (N=207)						EPOC (N=301)				
	0ml/año N=33	0-30ml/año N=56	30-60ml/año N=75	>60ml/año N=43	P VALOR	0ml/año N=70	0-30ml/año N=78	30-60ml/año N=69	>60ml/año N=84	P VALOR
Sexo, hombres nº (%)	17(51,5%)	37(66,1%)	56(74,7%)	35(81,4%)	0,026	64(91,4%)	73(93,6%)	63(92,6%)	75(89,3%)	0,779
Edad	53(13,5)	49(13)	51(18)	51(15)	0,308	62,5(12)	61(11)	63(12)	63(11)	0,497
IMC	28,38(6,71)	27,32(6,93)	28,04(6,28)	28,22(4,36)	0,899	29,2(6,5)	27,9 (5,51)	28,2(5,69)	27,73(4,85)	0,171
FEV1 post BD, litros	2,9(0,95)	2,57(1,1)	2,83(1,12)	2,89(1,35)	0,285	1,88(0,82)	1,96(0,83)	1,9(0,99)	1,85(0,94)	0,927
FVCpost BD, litros	3,76(1,25)	3,3(1,34)	3,64(1,28)	3,69(1,97)	0,15	3,49(1,38)	3,56(1,04)	3,62(1,05)	3,46(1,06)	0,711
Prueba BD positiva	2(6,1%)	9(16,4%)	15(20,3%)	10(23,3%)	0,221	23(32,9%)	28(35,9%)	28(40,6%)	36(42,9%)	0,581
DLCObasal	78,7±17,51	85,7±18,06	87,28±17,93	89,58±17,21	0,055	70,12±22,63	75,65±21,4	80,48±19,78	77,58±21,96	0,036
SatO2 basal	96(2,75)	96(2)	96(2)	96(1,5)	0,785	94(3)	95(3)	95(3)	96(3)	0,041
Escala MRC					0,754					0,644
No disnea	5(20%)	5(13,9%)	7(16,3%)	6(27,3%)		13(22,4%)	13(21,7%)	14(24,6%)	16(22,9%)	
Disnea leve	13(52%)	16(44,4%)	25(58,1%)	9(40,9%)		19(32,8%)	26(43,3%)	23(40,4%)	27(38,6%)	
Disnea moderada	6(24%)	11(30,6%)	7(16,3%)	6(27,3%)		18(31%)	17(28,3%)	16(28,1%)	24(34,3%)	
Disnea grave	1(4%)	4(11,1%)	4(9,3%)	1(0,8%)		6(10,3%)	4(6,7%)	4(7%)	3(4,3%)	
						2(3,4%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	
Fumador activo	15(45,5%)	30(53,6%)	37(49,3%)	24(55,8%)	0,793	20(29%)	23(30,7%)	27(39,1%)	33(40,7%)	0,333

Sexo, prueba broncodilatadora positiva, disnea, fumador activo: Los datos se reflejan como media (DE)= recuento (%dentro del grado de FEV).

Edad, IMC, FVCbasal, FEV1pre basal, SatO2 basal: los datos se reflejan como mediana (rango intercuartil). DLCO: expresado en media (DE).

Tabla 3. Resultados de salud de los grupos estudiados (NO EPOC y EPOC)

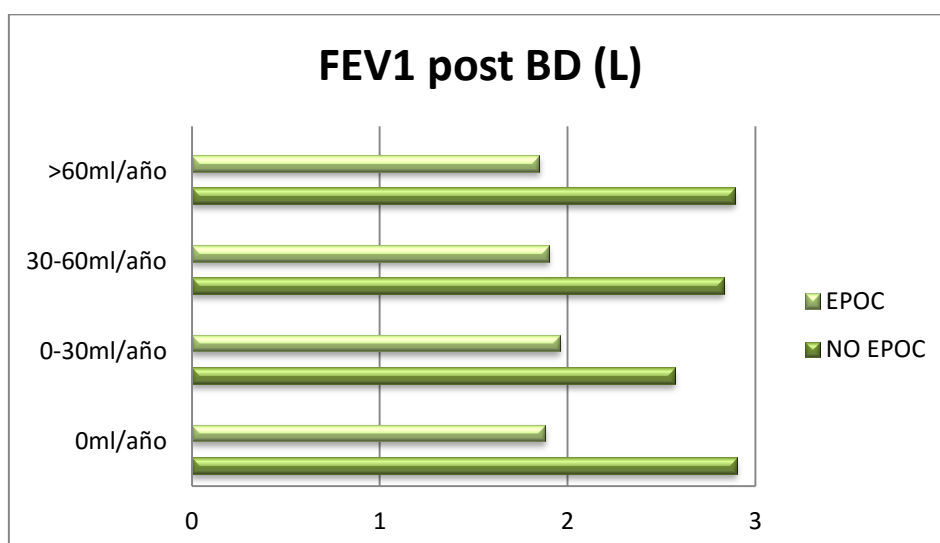
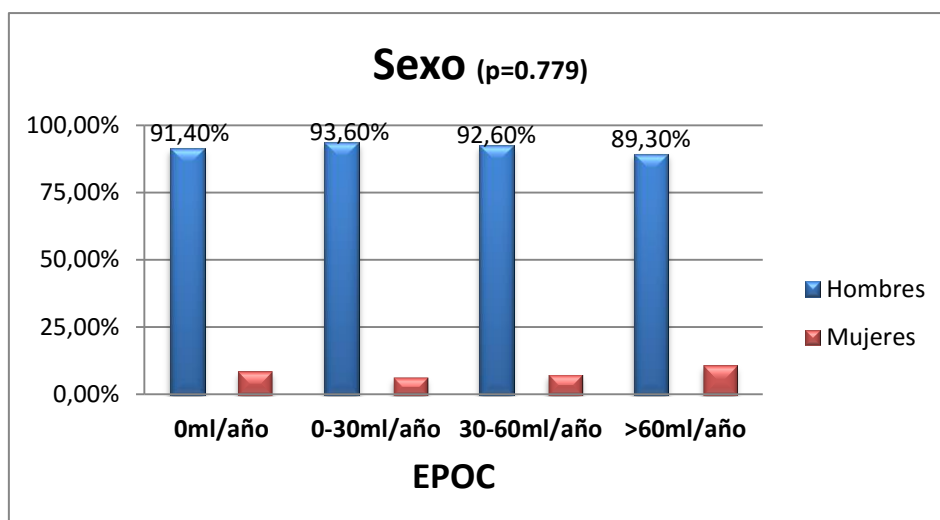
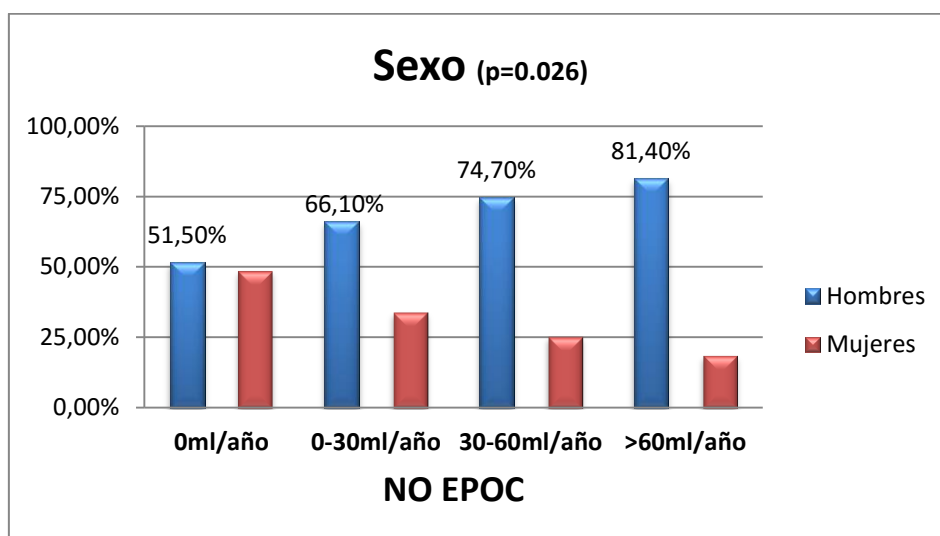
NO EPOC (N=207)						EPOC (N=301)				
	0ml/año N=33	0-30ml/año N=56	30-60ml/año N=75	>60ml/año N=43	P VALOR	0ml/año N=70	0-30ml/año N=78	30-60ml/año N=69	>60ml/año N=84	P VALOR
Tiempo seguimiento(años)	6,65(3,06)	9,49(7,58)	10,25(7,67)	8(8,04)	0,000	6,07(4,24)	9,7(5,89)	8,47(5,07)	6,68(5,03)	0,000
HTA	13(39,4%)	27(48,2%)	45(60%)	31(67,4%)	0,052	45(64,3%)	49(62,8%)	44(63,8%)	57(67,9%)	0,915
DM	10(30,3%)	14(25%)	14(18,7%)	8(18,6%)	0,499	10(14,3%)	17(21,8%)	9(13%)	17(20,2%)	0,413
ECV nº	9(27,3%)	13(23,2%)	17(22,7%)	13(30,2%)	0,795	28(40%)	29(37,2%)	21(30,4%)	52(61,9%)	0,000
ECV agrupados					0,456					0,026
Patología cardíaca	5(15,2%)	7(12,5%)	2(2,7%)	3(7%)		8(11,4%)	13(16,7%)	5(7,2%)	18(21,4%)	
Patología cerebral	0(0%)	2(3,6%)	3(4%)	2(4,7%)		8(11,4%)	2(2,6%)	5(7,2%)	12(14,3%)	
Patología vascular	2(6,1%)	2(3,6%)	3(4%)	3(7%)		5(7,1%)	4(5,1%)	3(4,3%)	5(6%)	
Arritmias	2(6,1%)	2(3,6%)	9(12%)	5(11,6%)		7(10%)	10(12,8%)	8(11,6%)	16(19%)	
Índice paquetes/año	35(30,75)	33,5(29,56)	39(30,5)	40(24,5)	0,273	51(34,31)	56,5(39,5)	64(38)	54(41,63)	0,407
Nº comorbilidades	5(2,5)	5(3)	4(3)	5(4)	0,653	4(3)	4,5(3)	4(3,5)	5(3)	0,540
Nuevos EPOC	0(0%)	4(7,1%)	11(14,7%)	14(32,6%)	0,000					

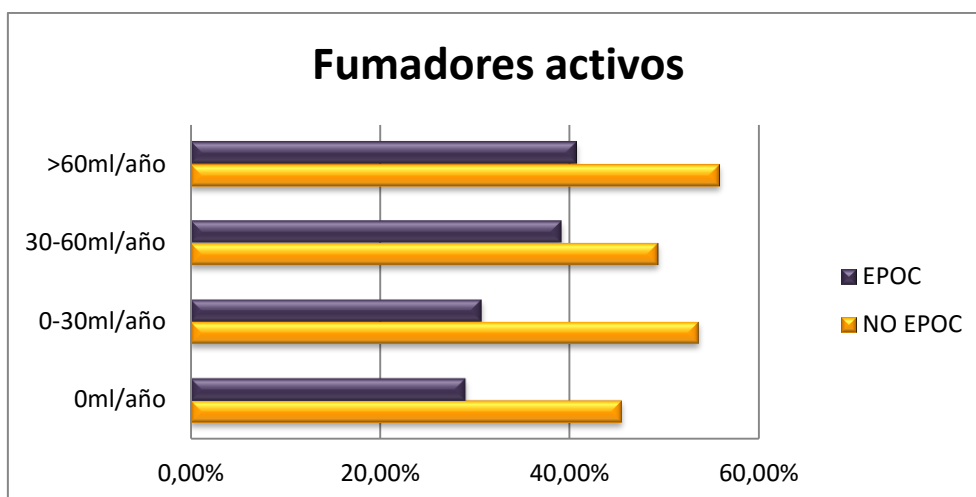
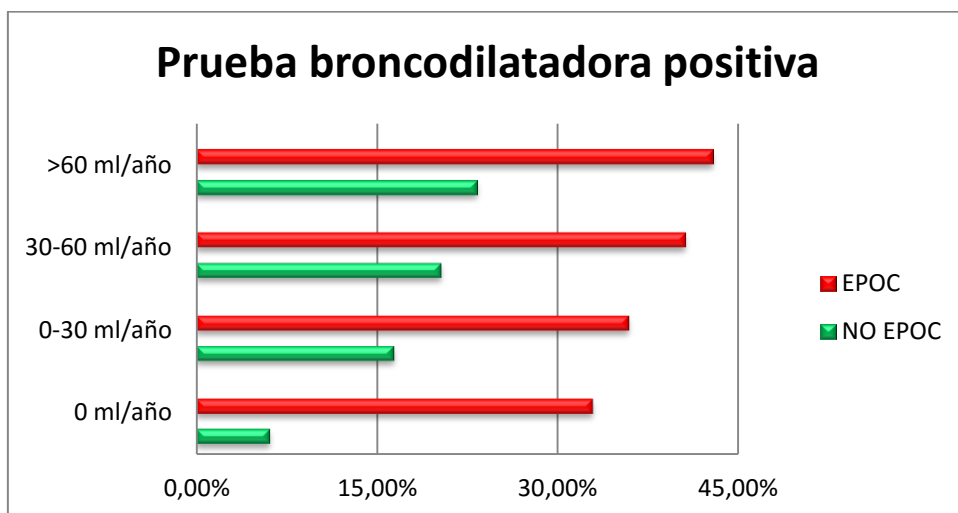
HTA, DM, ECV nº, EVC agrupado, nuevos EPOC: Los datos se reflejan como media (DE)= recuento (%dentro del grado de FEV)

T seguimiento, Índice paquetes/año, Nº comorbilidades, Edad: Los datos se reflejan como mediana (rango intercuartil)

HTA=hipertensión arterial; DM=diabetes mellitus; ECV=evento cardiovascular

Gráficos relativos a tabla 2.





Gráficos relativos a tabla 3.

