



REVISIÓN

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y comorbilidad

Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidity

Ana Vázquez Rosa¹, Almudena Tarraga Marcos¹, Loreto Tarraga Marcos²,
Mario Romero de Ávila³, Pedro J. Tarraga López⁴

¹ Grado Medicina Universidad Castilla la Mancha. España

² Enfermería Hospital Clínico Zaragoza. España

³ FEA Pediatría de Almansa (Albacete). España

⁴ Profesor de Medicina Universidad Castilla la Mancha. España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pitarraga@sescam.jccm.es (Pedro J. Tarraga López).

Recibido el 11 de julio de 2020; aceptado el 19 de julio de 2020.

Cómo citar este artículo:

Vázquez Rosa A, Tarraga Marcos A, Tarraga Marcos L, Romero de Ávila M, Tarraga López PJ. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y comorbilidad. JONNPR. 2020;5(10):1195-220. DOI: 10.19230/jonnpr.3863

How to cite this paper:

Vázquez Rosa A, Tarraga Marcos A, Tarraga Marcos L, Romero de Ávila M, Tarraga López PJ. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidity. JONNPR. 2020;5(10):1195-220. DOI: 10.19230/jonnpr.3863



This work is licensed under a Creative Commons
Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Resumen

Introducción. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una de las patologías que mayores tasas de prevalencia y mortalidad presenta a nivel mundial, en España representa la 3ª causa de muerte. El tabaco es su principal causa, por lo que es una enfermedad prevenible. Se define como un síndrome complejo y heterogéneo que condiciona tanto calidad de vida como envejecimiento de los que la padecen, especialmente en las últimas décadas de la vida ya que se acompaña de un número de comorbilidades que agravan la propia evolución de la enfermedad.

Objetivos. Conocer las comorbilidades más prevalentes en la EPOC, así como su relación y posible influencia en el progreso de esta.



Material y métodos. Búsqueda bibliográfica en Pubmed y Crochrane haciendo uso de los términos “chronic obstructive pulmonary disease” AND “comorbidities”, aplicando diferentes filtros durante la misma.

Resultados. La presencia de comorbilidad en los pacientes con EPOC afecta a la mortalidad a largo y corto plazo. Según la bibliografía resultante la relación existente entre comorbilidad y EPOC puede explicarse por la existencia de inflamación sistémica.

Discusión. Hay evidencias suficientes para afirmar que la presencia de comorbilidad es un hecho desfavorable en cuanto a evolución del paciente con EPOC.

Palabras clave

enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Comorbilidades; tratamientos

Abstract

Introduction. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the diseases with the highest prevalence and mortality rates worldwide. In Spain, it is the third leading cause of death. Tobacco is its main risk factor, so it is a preventable disease. We can define it as a complex and heterogeneous syndrome that conditions both quality of life and the aging of those who suffer from it, especially in the last decades of life, since it is accompanied by a not inconsiderable number of comorbidities that aggravate the evolution of the it.

Objectives. To understand the most prevalent comorbidities in COPD, as well as their relationship and possible influence on the progress of the disease.

Material and methods. Bibliographic search in Pubmed and Cochrane using the terms "chronic obstructive pulmonary disease" AND "comorbidities", applying different filters during the search.

Results: The presence of comorbidity affects short and long term mortality. The relationship between comorbidity and COPD can be explained by the existence of systemic inflammation.

Discussion. There is enough evidence to affirm that the presence of comorbidity is an unfavourable fact in terms of the evolution of the patient with COPD.

Conclusions. A multidimensional assessment of the COPD patient is necessary, as well as comprehensive and individualized care.

Keywords

chronic obstructive pulmonary disease; Comorbilidades; treatments

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una de las patologías crónicas que más recursos sanitarios y económicos consumen representando por ello una problemática a nivel mundial en pleno siglo XXI.



Estimaciones realizadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), indican que la EPOC en 2030, supondrá la 4ª causa de muerte en todo el mundo y la 7ª en años de vida perdidos o vividos con discapacidad.⁽¹⁾

Según datos preliminares arrojados por el estudio EPISCAN II⁽²⁾, en España, la prevalencia de EPOC se sitúa en torno al 12,4% de la población comprendida entre los 40 y 80 años, convirtiéndose en una de las enfermedades más prevalentes en adultos, Castilla y León, Asturias y Galicia son las comunidades autónomas que mayores datos de prevalencia presentan. Este estudio permite prever la carga asistencial futura de EPOC para neumólogos, internistas, geriatras, médicos de atención primaria y otros muchos profesionales y la necesidad de establecer una visión integrada en cuanto a tratamiento y seguimiento de los pacientes con EPOC.

A pesar de las elevadas tasas de mortalidad y prevalencia sigue siendo hoy una enfermedad infradiagnosticada e infratratada y en los últimos años este infradiagnóstico se ha visto incrementado alcanzando cifras del 81,7%, siendo en el sexo femenino, los datos más desfavorables.

El conocimiento que la población general tiene de esta patología es muy escaso, ya que tan solo el 17% de la misma conoce el significado de las siglas EPOC, aun cuando el desarrollo de esta y el hábito tabáquico acumulado tienen una relación estrecha y directa⁽²⁾.

En cuanto a datos de mortalidad aportados por el Instituto Nacional de Estadística (INE), en 2018 hubo un total de 427.721 defunciones, de las cuales 53.687, un 12,6% del total, fueron causadas por enfermedades del aparato respiratorio, situándose por ello como 3ª causa de muerte en nuestro país.

De la multitud de patologías que afectan al sistema respiratorio, cabe destacar aquellas que se encuadran dentro del grupo de enfermedades crónicas y que afectan a las vías respiratorias inferiores, principalmente EPOC, son responsables de 14.607 defunciones de las cuales, 10.594 afectarían al sexo masculino, y 4.013 al sexo femenino^(3,4).

La EPOC es una enfermedad cuya presentación es en forma de síndrome heterogéneo y complejo, en el que además de la afectación pulmonar se observa afectación sistémica, desconociéndose hoy en día el origen y/o punto de unión entre estos dos acontecimientos, su causa principal es el tabaco.

El desarrollo de afectación sistémica y la presencia de sus mediadores determina el afloramiento de multitud de enfermedades que acompañan y condicionan la evolución de la EPOC, en esta revisión se analiza la manera en la que las comorbilidades más frecuentes se relacionan con la enfermedad, su prevalencia y tratamiento.



La EPOC se caracteriza de manera típica por existencia de obstrucción crónica progresiva y poco reversible al flujo aéreo asociada a respuesta inflamatoria anormal del tejido pulmonar debida a la exposición de partículas nocivas y gases.

Fisiopatológicamente la respuesta inflamatoria genera en las vías respiratorias, destrucción de parénquima pulmonar así como un cambio en la anatomía normal, dando lugar al remodelado y estrechamiento de las mismas, condicionando la limitación de entrada de aire a los pulmones.

El efecto continuado de irritantes en las paredes de los bronquios provoca que las glándulas mucosas, que acaban hipertrofiadas con el tiempo, produzcan mayor cantidad de mucosidad en un intento de defensa al daño ocasionado, lo que sumado al ya remodelado en la estructura de la vía genera una disminución aún más acusada de la luz de los conductos respiratorios. Cabe señalar que el aumento de la mucosidad y en ocasiones la ausencia de expectoración hace un caldo de cultivo excepcional para la colonización y crecimiento de microorganismos responsables posteriormente del desarrollo de infecciones, siendo estas una de las enfermedades concomitantes de la EPOC. La presencia de expectoración suele ser otro de los síntomas que están presentes en aproximadamente 1/3 de los pacientes pudiendo ser esta purulenta o no, a este fenómeno de estrechamiento y destrucción parenquimatosa de vías se le denomina bronquitis crónica y podemos entenderla como una de las formas de afectación pulmonar halladas en la EPOC.

Por otro lado, el término enfisema hace referencia a otra forma de afectación pulmonar de la EPOC y que no tiene necesariamente que encontrarse en convivencia con la bronquitis crónica. Estas formas de afectación pulmonar no son exclusivas de los pacientes EPOC.

El enfisema supone la destrucción de la pared alveolar junto a la dilatación acinar, dando lugar a áreas pulmonares de mayor tamaño con espacios más grandes de aire, que limitan la superficie de pulmón eficiente, reduciendo la cantidad de oxígeno que puede llegar al torrente circulatorio. Para caracterizar mejor el enfisema se puede recurrir a la medición del atrapamiento aéreo mediante los volúmenes estáticos pulmonares y la prueba de transferencia del monóxido de carbono (DLCO).

Estos fenómenos están presentes en algunos pacientes incluso antes de que aparezcan los síntomas respiratorios propios de la enfermedad, por el contrario, en determinados casos no hay evidencia de alteraciones, tras la realización de pruebas como podría ser la espirometría, muy relevante para la confirmación del diagnóstico de EPOC, y sí de sintomatología respiratoria.



La evolución de esta enfermedad es lenta y suele comenzar a ser evidente entre los 40 y 50 años, a pesar de ser un síndrome complejo y heterogéneo como ya se ha mencionado existen una serie de síntomas característicos que persisten y progresan normalmente hacia la gravedad de manera simultánea a la enfermedad y que a diferencia de otras patologías una vez desarrollados, no desaparecen a pesar del tratamiento.

Sintomatológicamente en primer lugar, hablaremos de la disnea, entendiéndose por la percepción de falta de aire o dificultad para respirar, es una sensación subjetiva por lo que presenta gran complejidad a la hora de ser medida por parte del sanitario, además existen diferencias entre los enfermos para un mismo grado de gravedad de la enfermedad ya que además de factores fisiológicos, intervienen factores tan importantes como son los sociales, ambientales y psicológicos. En ocasiones también suele existir discordancia entre lo que el paciente “siente” y lo que el médico considera en relación con el grado de disnea y el grado de afectación de la calidad de vida del enfermo.

La disnea es el síntoma guía de la enfermedad, aparece en un primer momento al realizar grandes esfuerzos cuando la enfermedad ya se encuentra en estadios avanzados, y al igual que la propia EPOC, va progresando, condicionando y limitando la actividad diaria y básica del individuo.

Supone un factor determinante de la calidad de vida de los enfermos, siendo el síntoma que más discapacidad y ansiedad genera.

El desarrollo de tos crónica suele ser el primer síntoma que aparece en los enfermos de EPOC, pasando inadvertida en la mayoría de los casos ya que se suele justificar por el resultado de los años de consumo de tabaco, la propia edad, exposición a contaminación ambiental...etc. De igual modo a la disnea, va progresando a lo largo del tiempo, persistiendo con mayor frecuencia a lo largo del día e incluso durante la noche. En los periodos de exacerbación, en los cuales el estado basal del paciente empeora, la tos también lo hace y es un factor muy relacionado con la evolución de la EPOC. Como ya se ha comentado en apartados anteriores 1/3 de los pacientes con tos crónica presentan también expectoración por ello es importante incluirla dentro de los síntomas principales de la enfermedad.

En condiciones normales, en las que el pulmón mantiene tanto su anatomía como su fisiología sin alteraciones, al explorar al paciente lo único que el especialista encuentra es el llamado murmullo vesicular, indicativo de normalidad. En cambio, en pacientes EPOC, la presencia de murmullo vesicular conforme avanza la enfermedad es cada vez menos frecuente y la presencia de sibilancias, definidas como sonido sibilante y chillón que aparece cuando el aire se moviliza a través de los conductos del sistema respiratorio durante la respiración, nos



haría sospechar la existencia de alteraciones en el interior de las vías más profundas y pequeñas de los pulmones como son los conductos bronquiales. Suelen aparecer en aquellos pacientes que presentan obstrucción en las vías y se hacen más persistentes en los casos de agudización, y con el empeoramiento de la enfermedad.

Factores de riesgo relacionados con el desarrollo de EPOC

El desarrollo tanto de la enfermedad como de los síntomas se relaciona con una serie de factores de riesgo, de ellos el más importante e implicado en la patogenia es humo del tabaco.

Tabaco: El consumo de tabaco es el principal responsable del desarrollo de EPOC, convirtiéndose en el factor de riesgo más importante. La exposición permanente y continuada a lo largo de los años al humo del tabaco tanto de forma directa como indirecta es el origen de la aparición de inflamación crónica en las vías del sistema respiratorio con su consiguiente modificación y disfuncionalidad, esta alteración se produce tanto en el fumador activo como en el pasivo, de ahí destacar aquellos casos de pacientes EPOC que no han fumado nunca.

La relación existente entre el consumo de tabaco y el desarrollo de EPOC es dosis-dependiente, de manera que el riesgo se acentúa a medida que crece el número de paquetes por año y aún más importante el número de años fumando. También la edad a la que se inicia el hábito, el número de paquetes consumidos/año y la situación de consumo en la que se encuentre el paciente en la actualidad van a ser factores predictivos de mortalidad para la EPOC.

Cabe señalar, aunque represente un pequeño porcentaje de casos, la existencia de pacientes fumadores que no llegan a desarrollar la enfermedad, por lo que se ha deducido la probable presencia de factores genéticos que también intervengan en el origen de esta patología.

Contaminación ambiental exterior: Es conocido el papel de los gases contaminantes en el deterioro de salud en personas, pero en la EPOC, aún no se conoce con exactitud su papel en la etiología de la enfermedad. A pesar de esta afirmación sí se tiene certeza de la presencia de mayor prevalencia y mortalidad tanto de bronquitis crónica como enfisema en aquellas áreas donde el sector de la industria está más desarrollado y explotado.

Contaminación ambiental interior: Según la OMS, la contaminación en el interior de cocinas, por medio de combustión de sólidos o determinados tipos de calefacción (chimeneas y estufas de leña, carbón...etc.) podrían contribuir al desarrollo de EPOC.



Actividad laboral: Existen multitud de profesionales obligadamente expuestos a sustancias nocivas para el sistema respiratorio que están relacionadas con el desarrollo de esta enfermedad, nos referimos en concreto a trabajadores de plásticos, algodón, minería, polvos y productos químicos entre otros, de esta forma, los pacientes EPOC que están expuestos dentro de su ámbito laboral a dichas sustancias, presentan mayor gravedad de la enfermedad al compararlos con pacientes que también son enfermos y que no comparten actividad laboral con exposición a humos, gases u otras sustancias.

Infecciones respiratorias en la infancia: Actualmente hay datos que relacionan una menor capacidad pulmonar en la edad adulta con historia de infecciones pulmonares de vías bajas recurrentes en la infancia, pero al igual que ocurre con la contaminación no se ha determinado la relación causal con el desarrollo de EPOC.

Factores genéticos: El enzima alfa1-antitripsina, es una proteína producida por el hígado y transportada por la sangre hasta el pulmón. Su función principal es la de protección pulmonar frente a posibles infecciones o agentes externos que provoquen daño al tejido y faciliten el desarrollo de enfermedades pulmonares.

Cuando esta proteína no llega al pulmón, su concentración en el mismo disminuye y el tejido pulmonar queda desprotegido, acumulándose en el hígado y generando patología hepática tanto en personas adultas como en los niños.

El déficit de alfa1-antitripsina (DAAT), es una anomalía genética de herencia autosómica recesiva, implicada en menos del 1% de los casos de EPOC, pero que siempre debe ser descartada en pacientes EPOC mediante determinación de concentración sérica de alfa-1-antitripsina (AAT), durante el proceso diagnóstico habitual de la enfermedad, según recomendaciones de la OMS.

Factores socioeconómicos: La relación entre nivel socioeconómico bajo y mayor riesgo de desarrollo de EPOC, se establece debido a que en los estratos sociales desfavorecidos se aúnan diversos factores de riesgo como son, menos recursos sanitarios, mayor frecuencia de infecciones en la infancia, mayor consumo de sustancias, así como condiciones de vida más deficientes.

Asma e hiperreactividad bronquial: Diversos estudios han relacionado asma e hiperreactividad bronquial con mayor riesgo para el desarrollo de EPOC^(4-7,26).

Diagnóstico, fenotipo y tratamiento de EPOC

Dada la gran heterogeneidad clínica la Guía española de la EPOC (GesEPOC), en su última actualización de 2020, ha introducido modificaciones en cuanto a la forma de tratar al

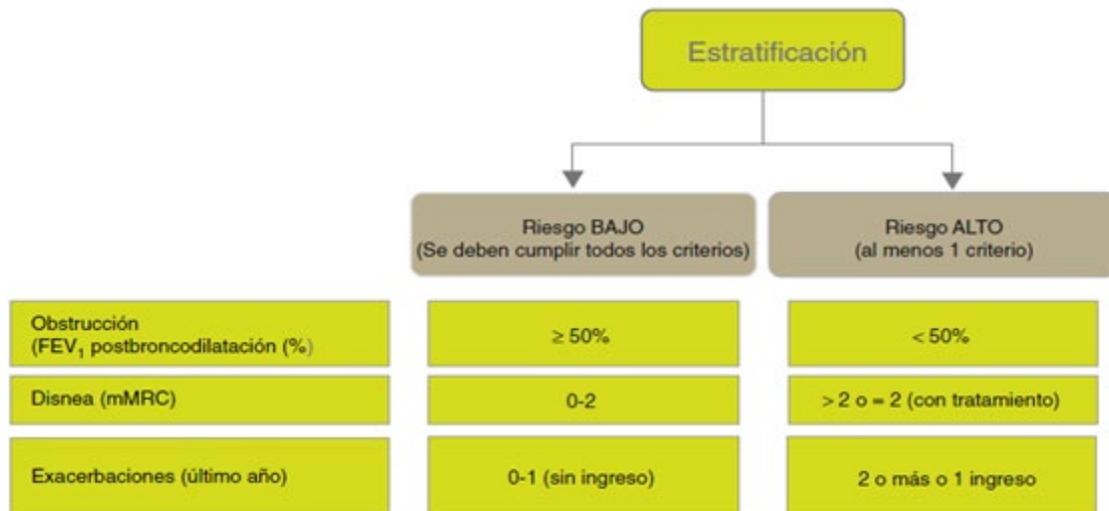


enfermo EPOC, remarcando la necesidad de individualizar cada tratamiento en función del fenotipo y nivel de riesgo. Actualmente la clasificación de la gravedad se divide en dos niveles de riesgo (bajo o alto riesgo).

GesEPOC establece una evaluación del paciente EPOC en 4 pasos: 1º diagnóstico de la EPOC, 2º estratificación del riesgo en bajo o alto 3º determinación del fenotipo en pacientes de alto riesgo y 4º tratamiento guiado por síntomas (bajo riesgo) o por fenotipo (alto riesgo).

El diagnóstico de EPOC se realiza, ante la sospecha de un paciente que es fumador o exfumador de más de 10 años/paquete que presenta síntomas respiratorios. Al realizar la prueba espirométrica, se confirmaría el diagnóstico de EPOC, tras obtener un valor <0.7 entre el cociente volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV1) y la capacidad vital forzada (FVC) tras la prueba broncodilatadora.

Una vez realizado el diagnóstico de la enfermedad hay que valorar el nivel de riesgo. Para ello se tiene en cuenta varios factores: nivel de disnea medido por la escala mMRC, grado de obstrucción medido por el FEV1 postbroncodilatador y la presencia de agudizaciones. Los puntos de corte para cada uno de estos valores corresponden a los establecidos por la *Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD)*. Figura 1.



Extraída de: M. Miravittles et al. / Arch Bronconeumol. 2017;53(6):324–335

Figura 1. Estratificación del riesgo en pacientes con EPOC.FEV1: volumen espiratorio máximo en el primer segundo.

En la Tabla 1 se plasman las diferentes pruebas que deben ser realizadas al paciente EPOC en función del nivel de riesgo bajo o alto.



Tabla 1. Adecuación de las pruebas diagnósticas a los niveles de riesgo

Nivel de riesgo	Pruebas diagnósticas
Bajo riesgo	<i>Espirometría forzada</i> <i>Pruebas complementarias básicas</i> Radiografía de tórax Analítica básica con alfa-1 antitripsina Saturación arterial de oxígeno (SpO ₂)
Alto riesgo	<i>Añadir las siguientes pruebas</i> Volúmenes pulmonares, DLCO Prueba de esfuerzo: prueba de la marcha durante 6 minutos TC torácica <i>Caracterización fenotípica</i> Identificar fenotipo clínico <i>Precisar riesgo pronóstico</i> Índices multidimensionales: BODE o BODEx

Extraída de: M. Miravittles et al. / Arch Bronconeumol.

Para comenzar a tratar a los enfermos, es preciso analizar el fenotipo predominante de la enfermedad ya que de esta manera el tratamiento se ajustará a las necesidades del paciente y su patología. Una de las hipótesis de esta revisión es la relación existente entre la EPOC y sus comorbilidades, cómo se deben tratar y si existe diferencia entre pacientes con o sin EPOC en cuanto a indicación farmacológica, así como si esta puede perjudicar el estado basal del paciente EPOC.

Los pacientes que presentan mayor gravedad (alto riesgo) son los más susceptibles por ello, se determina el fenotipo de EPOC, en este caso la GesEPOC, reconoce 4 fenotipos diferentes: no agudizador; EPOC-asma (ACO), agudizador con enfisema y agudizador con bronquitis crónica.

Se diagnostica de fenotipo ACO, a aquellos pacientes que cumplan los criterios de asma de acuerdo con las guías actuales, o que presenten rasgos considerados asmáticos, que son: tener una prueba broncodilatadora muy positiva (incremento en el FEV₁ > 400 ml y 15%) y/o una eosinofilia en sangre periférica superior a las 300 cel./mm³.

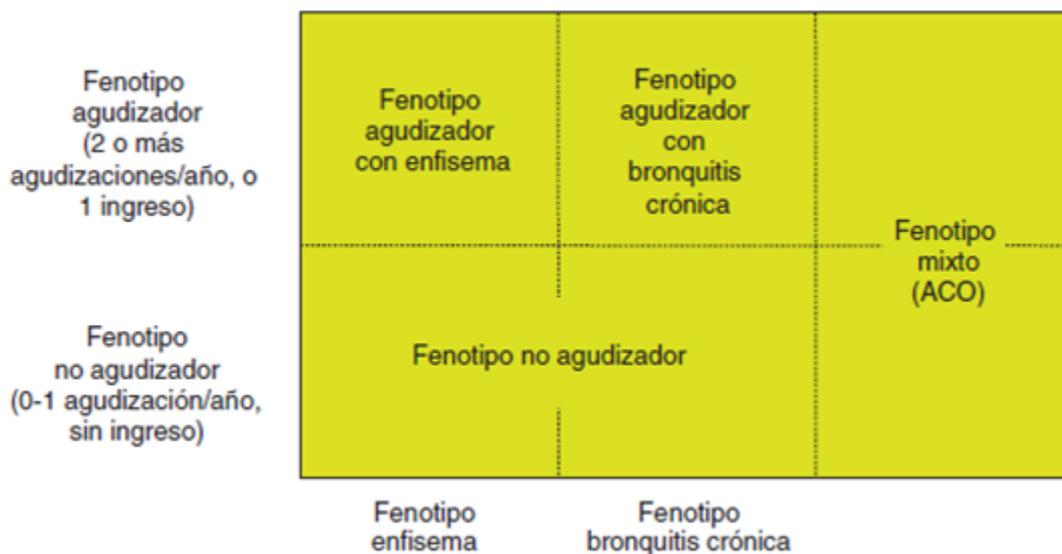
El fenotipo agudizador con enfisema se trata de pacientes con EPOC que presentan 2 o más agudizaciones moderadas en el año previo, las agudizaciones son aquellas que precisan al menos tratamiento ambulatorio con corticosteroides sistémicos y/o antibióticos, o una grave que precise ingreso hospitalario. Estos pacientes presentan mayor riesgo de muerte y hospitalización.

Para llegar a identificar el fenotipo agudizador con bronquitis crónica, realizaremos cuestiones en referencia a la presencia de tos con expectoración en al menos 3 meses/año



durante 2 años consecutivos. Con el fin de descartar la presencia de bronquiectasias se realizará al paciente una tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) así como cultivo de esputo en fase estable.

La presencia de un único episodio de agudización durante el año previo nos definiría el fenotipo de menor riesgo de deterioro de calidad de vida o mortalidad, que sería el fenotipo no agudizador.^(7,14,25,26) En la Figura 2 se muestra de manera esquematizada los diferentes fenotipos de la EPOC.



Extraído de: M. Miravittles et al. / Arch Bronconeumol. 2017;53(6):324–335
Figura 2. Fenotipos de la EPOC. ACO: solapamiento asma y EPOC.

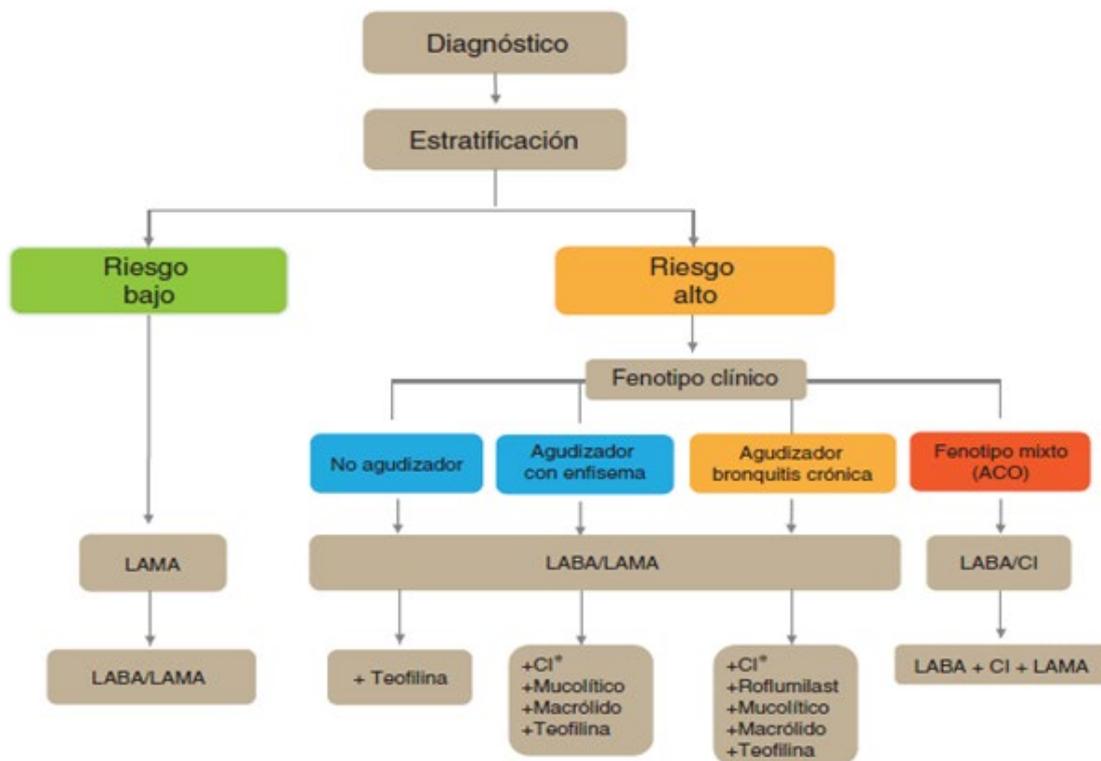
Por último, haremos una mención breve acerca del tratamiento de la EPOC en fase estable, ya que además de ser un aspecto muy importante de esta patología, otra de las hipótesis que plantea este trabajo es el posible efecto de algunos de los fármacos principales de la EPOC, como son los corticoesteroides, sobre el desarrollo de algunas de las enfermedades que la acompañan como es la osteoporosis.

Además del tratamiento propiamente farmacológico, los pacientes EPOC, deben seguir una serie de medidas generales. De entre ellas, la más importante se basa en el abandono del hábito tabáquico, junto a dieta equilibrada, realización diaria de ejercicio físico adaptada a la edad y situación basal del paciente, y la evaluación y tratamiento adecuado de las múltiples comorbilidades, lo que requerirá un abordaje multidisciplinar dentro del ámbito sanitario en continua comunicación y la vacunación anual del paciente.



Los fármacos guía sobre los que asienta el tratamiento del enfermo EPOC de alto riesgo, que es del que mayor posibilidad de comorbilidad presenta se basa en, la combinación de doble terapia broncodilatadora, (betaadrenérgico de larga duración-LABA /antimuscarínico de larga duración- LAMA) y la asociación de corticoesteroides inhalados cuando estos están indicados, estos no son los únicos fármacos que se asocian a los broncodilatadores pero sí los principales, sobre todo cuando los pacientes sufren agudizaciones frecuentes y sobre los que este trabajo se ha centrado por estar relacionados con la comorbilidad.

En la Figura 3 se muestra un diagrama que resume el tratamiento que se indica a los pacientes EPOC, de bajo o alto riesgo, atendiendo al fenotipo clínico y a la presencia de agudizaciones^(8-10,24-25).



Extraída de: M. Miravittles et al. / Arch Bronconeumol.

Figura 3. Esquema de tratamiento de la EPOC según nivel de riesgo y fenotipo.CI: corticosteroides inhalados; LABA: agonista ₂ adrenérgico de larga duración; LAMA: antimuscarínico de larga duración.



Comorbilidades de EPOC

La EPOC es una de las enfermedades que mayor comorbilidad arrastran a lo largo de su evolución natural, entre ellas se encuentra la cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus, hipertensión arterial, osteoporosis, dislipidemia, trastornos psicológicos (ansiedad o depresión), anemia, y cáncer de pulmón.

La presencia de comorbilidad frecuente en la EPOC pone de manifiesto la necesidad intrínseca en un futuro próximo, de adaptar la práctica clínica a las características del paciente, lo que el Prof. *José Luis Izquierdo Alonso señala como "...embrión de la medicina personalizada..."*.⁽¹⁶⁾

Este trabajo pretende poner de manifiesto la relación que se establece entre algunas de las comorbilidades y la propia patología, la posible conexión entre los mecanismos que las desarrollan, cómo debe ser el tratamiento de estas dentro del diagnóstico basal de EPOC y la posibilidad de perjuicio sobre la calidad de vida del paciente con el tratamiento farmacológico.

También se procura aumentar el conocimiento que actualmente hay respecto a prevalencia de la comorbilidad más frecuente y su implicación en la mortalidad a corto y largo plazo tanto en el paciente estable como en los episodios de agudización que requieren hospitalización.⁽¹¹⁻¹³⁾

Con estas premisas nos planteamos un estudio con estos objetivos:

El objetivo principal de este trabajo es conocer la relación entre EPOC y comorbilidad asociada, en términos de prevalencia de cada una de las enfermedades concomitantes, su efecto sobre la mortalidad, número de exacerbaciones y tiempo de hospitalización.

También se analiza el efecto de los corticoides inhalados sobre el desarrollo de comorbilidad con este objetivo se pretende comprobar si esta empeora el estado de los pacientes, acelerando el deterioro en la calidad de vida y aumenta su mortalidad.

Material y métodos

Para llevar a cabo este trabajo se realizó una búsqueda bibliográfica en inglés a través de *PubMed* y *Cochrane* utilizando los términos "EPOC" AND "comorbidities". La búsqueda se acotó a un periodo de tiempo determinado que fue de 01/01/2005 a 01/01/2020, de manera que se tuviera en cuenta los estudios de los últimos 15 años. Además de estos dos términos, se introdujo la palabra "systemic inflammation", de los artículos hallados, se extrajeron únicamente 65, tras haber leído el contenido del título y el resumen, una vez analizados sólo 24 han resultado útiles para el desarrollo de este trabajo.



También se realizaron consultas a varias organizaciones a través de las páginas web, para la obtención de datos estadísticos necesarios para la argumentación.

Resultados

Según el estudio **ESMI**⁽²²⁻²³⁾ las comorbilidades tienen influencia significativa en la calidad de vida del paciente, el uso de recursos y el pronóstico de la EPOC. Los pacientes con EPOC tienen una mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares, cáncer y depresión, en comparación con la población general. Estas comorbilidades están relacionadas con la inflamación sistémica que caracteriza la enfermedad.

El estudio ESMI, evalúa pacientes EPOC que fueron hospitalizados por exacerbación y cuyo seguimiento se prolongó hasta 3 meses tras ser dados de alta. En este caso las comorbilidades fueron recogidas según el índice de Charlson junto a un cuestionario específico que incluía patologías que se consideraron relevantes, incluidas o no en este índice.

679 pacientes fueron examinados, la edad media de los pacientes de la población estudiada fue 72,6 años (DE, 9,9; rango, 41-94); 594 (89.9%) eran hombres, y el FEV1 postbroncodilatador medio fue del 43% (21,2). Un total de 94,2% de los pacientes eran fumadores o exfumadores con un promedio medio de 55,5 (28) paquetes / año. El puntaje promedio en el índice de Charlson fue 3.1. Las comorbilidades más comúnmente observadas en este índice fueron insuficiencia cardíaca (32.8%), diabetes sin complicaciones (28.4%) y cardiopatía isquémica (20.8%).

En cuanto a las comorbilidades no incluidas en el índice de Charlson, las más frecuentes fueron hipertensión arterial (63.4%), osteoporosis (16%), obesidad abdominal (29%), dislipidemia (34%), anemia (19,3%, de los cuales el 9% se consideró deficiencia de hierro) y trastornos psicológicos: depresión (15%) o ansiedad (18,3%). Los hombres tuvieron una puntuación más alta en el índice de Charlson, 3.12 frente a 2.52

Por un lado, los hombres con EPOC también tenían con mayor frecuencia una cardiopatía isquémica previa ($P<.001$), infarto de miocardio ($P<.001$), insuficiencia renal crónica ($P=.02$) e hipertensión ($P=.02$); Por otro lado, las mujeres tenían más osteoporosis ($P<.001$), ansiedad ($P<.001$) y depresión ($P<.001$).

El tratamiento que los pacientes recibían previamente a ser ingresados fue, 89,4% acción prolongada con b agonistas (LABA), 87,6% corticosteroides inhalados y 79,4% de antimuscarínicos de acción prolongada.

Otros tratamientos fueron diuréticos (54,5%), estatinas (40,3%), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (30,4%), antagonistas de los receptores de angiotensina II



(26,4%), b-bloqueantes (11.1%), antiagregantes plaquetarios (36.6%) y warfarina u otros anticoagulantes (18%).

Aquellos pacientes que precisaron hospitalización fueron mayores (73,2 años frente a 67,7 años, $P<.001$), tenían un FEV1 más bajo (42% frente a 52%, $P<.001$), mayor número de comorbilidades (3.7 frente a 2.6, $P<.001$), puntuaciones más altas en el índice de Charlson (3.1 frente a 2.5, $P<.01$), más disnea medida con la *escala mMRC* (2.4 frente a 2.0, $P<.001$), más ingresos por EPOC en el año anterior (1.7 frente a 1.5, $P<.001$), PO2 inferior en el servicio de urgencias (60 mm Hg frente a 66 mm Hg, $P=.03$), y una mayor dependencia funcional medida por el índice de Katz (5.2 frente a 5.7, $P=.005$).

El tiempo de estancia medio en el hospital fue 9.3 (7.6) días. Esto también se relacionó con la comorbilidad medida con el índice de Charlson o el número total de comorbilidades ($P<.001$), independiente del FEV1, edad y sexo.

La mortalidad por todas las causas a los 3 meses fue del 4.5% (27 de 606), entre las causas de muerte se encontraron que la insuficiencia respiratoria fue responsable de 17 casos, el accidente cerebrovascular de tres, cardiovascular dos, cáncer dos y otras causas tres.

La mortalidad a los 3 meses se asoció con la edad, el número de ingresos hospitalarios por EPOC u otras causas en el año anterior, mayor disnea, terapia crónica de oxígeno en el hogar, mayor dependencia funcional y mayor número de comorbilidades.

Varias afecciones analizadas por separado también se asociaron con un aumento de la mortalidad entre ellas, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca crónica.

La gravedad de la EPOC medida por el FEV1 postbroncodilatador según la clasificación GOLD, también se asoció con una disminución de la supervivencia, mayor edad, valores de FEV1 disminuidos estratificados de acuerdo con las pautas GOLD, una mayor dependencia funcional medida con el índice de Katz y una creciente comorbilidad medida con el índice de Charlson.

Los datos sobre reingresos se hicieron sobre 484 pacientes sobrevivientes, de estos, 98 (20.2%) fueron reingresados por EPOC dentro de un período de 3 meses después del alta, con una frecuencia media de 1.26 reingresos, mientras que 68 (14%) fueron hospitalizados por otras razones.

Los reingresos por otras enfermedades fueron atribuibles en 15 casos (22%) a insuficiencia cardíaca, 12 a infecciones (18%), siete a cardiopatía isquémica (10%), seis a fracturas óseas (9%), seis a accidente cerebrovascular, y el resto a causas diversas.



El índice de Charlson estratificado en dos o más puntos fue significativamente mayor en pacientes que requirieron rehospitalización ($P < .05$), independiente de edad, sexo y FEV1.(9,10)

La prevalencia de comorbilidad asociada a la EPOC, varía mucho entre los estudios, pero la mayoría de los informes sugieren una alta prevalencia según se observa en Tabla 2.

Tabla 2. Prevalencia de comorbilidades en la EPOC.

Reference	n	Arthritis	Cardiac	Hypertension	Diabetes	Lipids	Psychological disorders	Gastrointestinal disturbances	Cancer	Osteoporosis
van Manen et al (2001)	1145	36	13	23	5	NA	9	15	6	NA
Mapel et al (2000)	200	22	65	45	12	NA	17	32	18	NA
Soriano et al (2005)	2699	28	22	NA	NA	NA	10	26	4	NA
Sidney et al (2005)	45966	NA	18	18	2	9	NA	NA	NA	NA
Walsh and Thomashow (2006)	3000	70	50	52	16	51	38	62	4	32

Extraído de: Rabinovich RA, MacNee W. Chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities. *Br J Hosp Med (Lond).*;72(3):137-45

Otro Estudio⁽²⁶⁾ solo el 6% de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica no tenía otra afección médica crónica, con un promedio de 3.7 comorbilidades en pacientes con EPOC frente a 1.8 en controles sanos.

Otro estudio informó⁽²⁷⁾ que más del 50% de una cohorte de 1522 pacientes con EPOC tenían 1 o 2 comorbilidades, el 15.8% tenía 3 o 4 comorbilidades y el 6.8% tenía 5 o más.

Las muertes causadas por enfermedad respiratoria fueron relativamente poco frecuentes: 7.8%, excluyendo el cáncer de pulmón, que fue la causa más común de muerte (33%). La cardiopatía coronaria representó el 10,5%, y la enfermedad cardiovascular, incluida la cardiopatía coronaria, el 22% de las muertes.

En el estudio **Towards a Revolution in COPD Health (TORCH)**⁽²⁹⁾ la causa de la muerte se atribuyó a la EPOC en el 27%, causas cardiovasculares en el 26%, otras causas respiratorias en el 9% y cáncer en el 21%, con el 10% con otras causas y el 8% de causas desconocidas.

En una cohorte de 10.009 pacientes con EPOC, se determinó que la presencia de diabetes, hipertensión o enfermedad cardiovascular aumentaron significativamente el riesgo de hospitalización o mortalidad. A medida que la enfermedad progresa, aumenta la incidencia de comorbilidades, y las combinaciones de múltiples enfermedades comórbidas en un individuo resultan en un riesgo aún mayor de muerte.



Se ha informado que la presencia de otras afecciones médicas aumenta la duración de las hospitalizaciones para pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un 36,5%.

Según Rabinovich et al⁽³⁰⁾, el tabaco es el factor de riesgo más importante para la EPOC y es un factor de riesgo importante para muchas de sus consecuencias sistémicas y comorbilidades, fumar cigarrillos también se ha asociado con resistencia a la insulina, estrés oxidativo sistémico e inflamación, factores que también se han asociado con disfunción endotelial y enfermedad cardiovascular. La inflamación sistémica, ya sea como aumento de las citocinas circulantes, las quimiocinas y las proteínas de fase aguda, o como anomalías en las células, se ha demostrado en pacientes con EPOC, particularmente cuando la enfermedad es grave o durante las exacerbaciones y se asocia con una disminución acelerada de la función pulmonar

Los niveles elevados de proteína C reactiva, un marcador de inflamación sistémica, se han asociado con tolerancia reducida al ejercicio y, disminución de calidad de vida y con mayor riesgo de hospitalizaciones y mortalidad.

El envejecimiento en sí mismo se asocia con trastornos degenerativos crónicos y, en comparación con los controles sanos, la longitud de los telómeros, marcador de envejecimiento celular, se reduce en los fumadores con función pulmonar normal y se redujo aún más en pacientes EPOC.

La longitud de los telómeros también se ha correlacionado con la rigidez de la pared arterial. Estos datos sugieren que la destrucción del parénquima pulmonar, que conduce al enfisema, y el aumento del riesgo cardiovascular ambos existentes en los pacientes EPOC, pueden compartir mecanismos relacionados con el envejecimiento acelerado.

Por lo tanto, la EPOC y algunas de sus consecuencias sistémicas y comorbilidades comparten los mismos factores de riesgo.

Por otro lado, la EPOC puede desencadenar inflamación, induciendo una relación causa-efecto entre esta y algunas de sus manifestaciones sistémicas. Por ejemplo, la EPOC es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular, por cada 10% de disminución en el FEV1, la mortalidad cardiovascular aumenta en aproximadamente un 28% y los eventos coronarios no fatales aumentan en aproximadamente un 20% en la EPOC leve a moderada.^(12,17)

Los individuos enfermos de EPOC presentan un riesgo hasta 4.5 veces superior de desarrollar insuficiencia cardíaca respecto al de los controles sin esta enfermedad, a la hora de realizar el diagnóstico de insuficiencia cardíaca la determinación de las concentraciones



plasmáticas de ciertos péptidos natriuréticos (BNP) y sus precursores (fragmento N terminal del proBNP) puede ser útil, concentraciones bajas de estos péptidos no se han relacionado con insuficiencia cardíaca. La prevalencia de insuficiencia cardíaca sistólica o diastólica en los pacientes con EPOC varía entre el 20% y el 70%.

El 40% de los pacientes con EPOC que reciben ventilación mecánica por insuficiencia respiratoria hipercápnica tienen signos de disfunción ventricular izquierda.^(12,14,17,19,27,28)

Existe un mayor riesgo de daño del miocardio en los pacientes con cardiopatía isquémica concomitante que experimentan una exacerbación de la EPOC. Los pacientes con niveles elevados de troponina tienen mayor riesgo de consecuencias adversas, como mortalidad a corto (30 días) y largo plazo.

Varios estudios⁽²³⁻²⁷⁾ han demostrado que existe una intensa asociación entre EPOC y enfermedad arterial coronaria, tradicionalmente esta asociación se ha venido justificando por el consumo de tabaco, pero recientes evidencias epidemiológicas remarcan la importancia que tiene la inflamación sistémica respecto a la patogenia de arteriosclerosis y la cardiopatía isquémica. Valores elevados de proteína C reactiva (PCR) han sido detectados en pacientes EPOC, tanto en fase estable como durante exacerbaciones, esta a su vez también está relacionada con el desarrollo de enfermedad arterial coronaria, por lo que se deriva la posibilidad de que sean aumentos de la inflamación sistémicas los responsables de la patogenia de ambas enfermedades.

La rigidez de la pared arterial se asocia con enfisema independientemente de otros factores, lo que sugiere que la propia EPOC supone un riesgo independiente de enfermedad arterial coronaria.

El riesgo de arritmias cardíacas se encuentra aumentado en los enfermos EPOC, con respecto a la población general, este riesgo aumentado es debido a múltiples factores entre los que se encuentran hipoxemia, la acidosis y la reducción del FEV1.^(12,14,19,27)

La osteoporosis es una enfermedad que a medida que la EPOC progresa se hace más prevalente, alcanzando cifras en torno al 25% en pacientes EPOC grave. En el estudio TORCH⁽²⁹⁾, el 18% de los hombres y el 30% de las mujeres tenían osteoporosis, mientras que el 42% de los hombres y el 41% de las mujeres tenían osteopenia según las evaluaciones de densidad mineral ósea.

Es destacable que el empleo de corticoides sistémicos es uno de los factores relacionados con su desarrollo, además del envejecimiento, el consumo de tabaco, la limitación de la actividad física, el déficit de vitamina D y la malnutrición. Esta comorbilidad suele



acompañarse de enfisema, bajo índice de masa corporal y poca masa magra, consecuencia de la osteoporosis, la prevalencia de fracturas vertebrales en pacientes con EPOC es del 20-30%.

La osteoporosis se relaciona también con enfisema y rigidez de la pared arterial, el activador de osteoprotegerina / receptor del sistema de ligando de factor nuclear *kB* (*RANK*)/*RANK* ha sido identificado como un posible mediador de la calcificación arterial, lo que sugiere vínculos comunes entre la osteoporosis y la enfermedad vascular.⁽¹²⁾

La ansiedad y la depresión son una de las comorbilidades más prevalentes en la EPOC, hasta el 50% de los pacientes sufren estos trastornos psiquiátricos. La presencia de estas patologías implica un pronóstico adverso de la EPOC, concretamente, la depresión supone un factor predictor de mortalidad en los individuos con enfermedad grave; siendo un 2-5% más alta que en la población normal de la misma edad.

Se ha postulado que se trata de un círculo vicioso, en el cual un mal estado de salud conduce a la depresión, esta conduce al aislamiento consecuentemente al sedentarismo y al empeoramiento del estado de salud.

Por otro lado, la depresión puede preceder al desarrollo de la EPOC. A este respecto, el hábito tabáquico es más frecuente en sujetos con ansiedad y depresión. En adición, cada vez hay más pruebas de que la inflamación sistémica también podría contribuir al desarrollo de síntomas de depresión.^(12,17)

Una de las causas de muerte que más importancia presenta es el cáncer de pulmón, en pacientes EPOC, este es responsable de entre el 7 y el 38 % según las series⁽²⁵⁾. El grado de obstrucción al flujo aéreo es proporcional al riesgo de desarrollar este cáncer, al comparar valores semejantes de FEV1 entre hombres y mujeres, son ellas las que presentan mayor riesgo.

La relación entre enfisema y cáncer de pulmón es más estrecha que entre limitación del flujo aéreo y cáncer de pulmón, una edad más avanzada y un consumo mayor de tabaco aumentan aún más el riesgo.

Dos estudios de cribado con TC torácico a dosis reducidas (TCDR) indicaron una mayor supervivencia en los pacientes de 55-74 años, en fumadores corrientes o los que habían dejado de fumar en los 15 años anteriores, con un antecedente de tabaquismo de al menos 30 paquetes/año. En la actualidad se recomienda la TCDR en EE.UU. para pacientes con estos datos demográficos, pero no se ha establecido como práctica universal.

Los pacientes con EPOC tienen una mayor incidencia de cáncer de pulmón independientemente de los antecedentes de tabaquismo. De hecho, dejar de fumar no parece reducir el riesgo de cáncer de pulmón en estos pacientes.



Incluso una pequeña reducción en la función pulmonar en los fumadores se asocia con un aumento significativo en el riesgo de cáncer de pulmón.^(12,17)

Hasta en el 16,9 % de los pacientes con EPOC se ha detectado diabetes mellitus (DM), las mujeres enfermas de EPOC, en comparación con las no enfermas, presentan mayor riesgo de DM tipo 2. Además, hasta un 15% de los pacientes que son hospitalizados por agudizaciones presentan antecedentes de diabetes. La asociación EPOC-diabetes se podría justificar por acción de determinadas sustancias como citocinas proinflamatorias, PCR, interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral (TNF), pueden mediar la resistencia a la insulina al bloquear la señalización a través del receptor de esta. La presencia de diabetes en el paciente EPOC, es un indicador de mayor afectación pulmonar y progresión desfavorable.^(12,17,22)

La existencia de anemia en la EPOC ha sido recientemente descubierta, de modo que hasta 1/3 de los pacientes la padecen, un estudio realizado por Celli et al⁽³¹⁾ demostró como la disminución del hematocrito estaba asociada a mayor mortalidad, al igual que con otras enfermedades, los factores que se relacionan con el desarrollo de anemia son un mayor número de comorbilidades, edad avanzada, severidad de la obstrucción al flujo aéreo y un índice de masa corporal bajo. A diferencia de otras comorbilidades, en este caso la anemia es una patología potencialmente reversible y tratable en los pacientes EPOC. Varios estudios han puesto de manifiesto como una adecuada transfusión sanguínea mejora los parámetros fisiológicos y clínicos. Por el contrario, no existe suficiente evidencia de que el tratamiento farmacológico pueda incrementar los valores de hemoglobina o ejerza un impacto significativo en su evolución a largo plazo.

La anemia contribuye a la alteración del transporte de oxígeno a los tejidos y a la intolerancia al ejercicio y se ha informado que está asociada con una mayor mortalidad.^(12,17,20)

El Estudio Epiconsul21, realizado en hospitales públicos del Sistema Nacional de Salud con consulta de neumología, analizó la atención sanitaria que se hace de la EPOC, en la propia consulta, la población de referencia estimada representaba el 39% de la población española. Los pacientes estudiados 1.948, el 79,8% se clasificó como alto riesgo y el 20,2% con bajo nivel de riesgo.

De los clasificados como alto riesgo, en el 27,4%, estaban presentes los 3 criterios necesarios y en un 35,1% se cumplía un único criterio. El grado de disnea ≥ 2 MRC-m, fue el criterio más frecuente entre los pacientes de alto riesgo. A la vez estos pacientes se caracterizaban por tener una mayor edad y comorbilidad evaluada por el índice de Charlson,



además, presentaban un nivel de gravedad mayor evaluado por los *índices BODE y BODEx*.
(25)

En cuanto a los fenotipos, cabe destacar que el más frecuente fue el no agudizador (46%), en el nivel de alto riesgo y el ACO el de menor frecuencia.

Con respecto al tratamiento, en los pacientes de bajo riesgo, la monoterapia broncodilatadora, fue la terapia de referencia en el 34.8% y la terapia triple, LAMA/LABA/CSI, la más utilizada en los pacientes EPOC de alto riesgo, 53.7%.

Fármacos y EPOC

Aunque el tratamiento de la insuficiencia cardíaca es similar en los pacientes con y sin EPOC, hay algunas peculiaridades que deberían tenerse en cuenta, entre los fármacos para la EPOC que pueden influir en el pronóstico de la insuficiencia cardíaca se encuentran los agonistas de los receptores b₂-adrenérgicos, sin embargo, aunque el uso de estos fármacos se ha relacionado con un aumento de la incidencia de insuficiencia cardíaca, arritmias, cardiopatía isquémica y muerte súbita, no hay suficiente evidencia para contraindicar su uso en la actualidad.

Se ha demostrado que el tratamiento con b-bloqueantes aumenta la supervivencia de los pacientes EPOC, que presentan insuficiencia cardíaca crónica, en diversos estudios⁽²⁷⁻²⁸⁾ se ha demostrado que estos fármacos no modifican el FEV1 ni la respuesta al tratamiento con agonistas b₂-adrenérgicos. Tampoco se ha evidenciado que provoquen un incremento en la incidencia de exacerbaciones, por lo que deberían administrarse siempre que estén indicados y sean bien tolerados, dado que el beneficio de su administración supera el riesgo potencial de que se deteriore la función respiratoria.

Por otra parte, no hay contraindicación para el empleo de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) ni de los antagonistas del receptor de la angiotensina (ARAI). Los pacientes con EPOC y enfermedad arterial coronaria deben recibir tratamiento para ambas patologías, como si se presentaran cualquiera de ellas por separado, el empleo de b-bloqueantes cardioselectivos parece ser seguro⁽²⁸⁾.

Con anterioridad, se había dicho que los broncodilatadores son potencialmente proarrítmicos, sin embargo, los datos indican un perfil de seguridad global aceptable de los agonistas de acción prolongada y los anticolinérgicos.

Con relación al tratamiento, el empleo de antibióticos en la exacerbación aguda de EPOC tiene un efecto beneficioso modesto, mientras que su uso temprano en los casos de neumonía es claramente favorable. Por otra parte, aunque los corticoides forman parte del



tratamiento estándar de las exacerbaciones agudas de la EPOC, su papel en el tratamiento de la neumonía en los pacientes con esta enfermedad está menos definido⁽²⁶⁾

En relación con este último factor, en un metaanálisis⁽²⁷⁾ reciente se ha concluido que la administración de más de 6,25 mg de prednisona al día se asocia con una disminución de la densidad mineral ósea y un aumento del riesgo de fractura, por otra parte, el efecto de la administración de corticoides inhalados a largo plazo sobre la densidad mineral ósea continúa siendo discutible.

De hecho, la EPOC se asocia con osteoporosis independiente del uso de corticosteroides sistémicos, a pesar de presentar éstos elevada relación con el desarrollo de la misma. La suplementación dietética con calcio y vitamina D, así como la inscripción en programas de rehabilitación pulmonar son útiles para tratar la osteoporosis. Los pacientes con osteoporosis deben ser tratados con un bifosfato.^(12,17)

El tabaquismo presenta una relación estrecha y directa con la EPOC, las consecuencias sistémicas de la misma y sus comorbilidades, en aquellos pacientes que continúan con el hábito tabáquico, es necesario plantear la asistencia a programas que ayuden a abandonarlo, así se puede reducir la inflamación sistémica y sus riesgos.

Los efectos de los corticosteroides inhalados (CI) sobre el pronóstico y la inflamación en la EPOC son controvertidos, un metaanálisis⁽²⁷⁾ mostró una reducción en todas las causas de mortalidad, incluida la mortalidad cardiovascular, sin embargo, grandes ensayos clínicos encontraron una reducción no significativa en la mortalidad por todas las causas, no habiendo demostrado que los CI reduzcan los marcadores de inflamación sistémica, como la proteína C reactiva.

Se pueden usar otros medicamentos que no se usan regularmente en el tratamiento de la EPOC para tratar las consecuencias sistémicas o las comorbilidades y, por lo tanto, pueden ser beneficiosos para estos pacientes. Los estudios farmacoepidemiológicos han sugerido que las estatinas y los IECAS, utilizados en el tratamiento de enfermedades comórbidas, pueden tener un beneficio en pacientes con EPOC debido a sus efectos antiinflamatorios.

Un estudio fármaco-epidemiológico sugirió que las estatinas, IECAS, los bloqueadores de los receptores de angiotensina y la combinación de estatinas con cualquiera de los otros medicamentos redujeron la hospitalización, el infarto de miocardio y la muerte en pacientes con EPOC.^(12,17)

La existencia de inflamación sistémica en el paciente EPOC, es una de las teorías que tratan de explicar la relación de esta y sus mediadores con el desarrollo de comorbilidad entre otras variables. Para poder establecer el origen de esta se estableció un posible punto de unión



entre la inflamación pulmonar y la sistémica a través del traspaso desde la pulmonar a la sangre.

En un estudio en el que se comparan diversos marcadores inflamatorios tanto en esputo como en suero provenientes de los mismos individuos.

Se evaluaron 225 pacientes, de ellos, solo 133 tenían esputo representativo.

Mediante la toma de muestra y su análisis se determinó la ausencia de relación entre los valores de IL-6, IL-8 y TNF, medidos simultáneamente en el mismo paciente en suero y esputo.

Por otra parte, se observó que los marcadores inflamatorios determinados en suero no tenían relación con variables de la función pulmonar como, valores de FEV1, DLCO, PaO2 o edad.^(12,23,24)

Discusión

Existe una fuerte relación entre la EPOC y el desarrollo de enfermedades asociadas, pero hoy, aún se desconoce cuál es el nexo de unión entre estas.

Una de las hipótesis realizadas en un intento por dar explicación a esta cuestión es la presencia de inflamación sistémica, esta se evidencia en los enfermos de EPOC, por la presencia de valores elevados de mediadores inflamatorios, tales como la PCR, tanto en fase estable como durante las exacerbaciones. Se desconoce el origen de este hecho, y tras un reciente estudio la teoría del *spill over*, entendida como paso de células y/o proteínas inflamatorias desde el pulmón a la sangre, puede ser descartada ya que los resultados obtenidos permiten afirmar que no existe evidencia de relación relevante entre marcadores de inflamación pulmonar y sistémica determinados en el mismo paciente de forma simultánea. Esta hipótesis se basaba en observaciones previas en animales de experimentación y en humanos que demostraban que el paso de proteínas pulmonares a la circulación sistémica era posible. Por otro lado los resultados obtenidos también permiten afirmar que la respuesta inflamatoria en estos 2 compartimentos biológicos en pacientes con EPOC estable tiene mecanismos de regulación diferentes que deben ser estudiados con posterioridad.

Las comorbilidades asociadas a la EPOC, se pueden considerar como puntos de flaqueza para la progresión de esta, suponiendo mayor riesgo para la pérdida calidad de vida del paciente. Hay estudios⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ que han relacionado un mayor número de comorbilidades, medidas a través de múltiples índices como puede ser el índice de Charlson, entre otros, con mayor mortalidad a corto y largo plazo dejando la causa por muerte respiratoria en un 2º plano,



mayor número de exacerbaciones, mayor frecuencia de hospitalización y de nuevo ingreso unido a mayor número de días hospitalizados además de incremento de la polifarmacia.

Por último, hay que señalar que, en la actualidad, podemos asegurar que en nuestro medio la prevalencia del paciente de alto riesgo es significativamente más elevada, con la presencia de disnea como síntoma predominante, se trata a la vez de pacientes más añosos y como cabría esperar con mayor carga de patologías asociadas.

Con esta revisión, y al observar que no se puede concebir al paciente EPOC, de manera unidimensional, sino multidimensional se trata advertir y reivindicar la necesidad de realizar en estos pacientes un abordaje multidisciplinar futuro, que englobe a múltiples profesionales y especialidades médicas que estén en continua comunicación en un intento de proporcionar al paciente una atención integral mejorada que repercuta en el paciente en forma de menor pérdida o al menos, retraso de los años perdidos por discapacidad así como una mayor calidad de vida, tanto para el individuo como para su entorno.

Tras estos resultados estamos en condiciones de determinar las siguientes

Conclusiones

1. Es necesario realizar un abordaje integral e individualizado del paciente EPOC y sus comorbilidades, que permita a los diferentes profesionales familiarizarse con el manejo de las enfermedades asociadas
2. La comorbilidad en la EPOC debe ser identificada y tratada de manera temprana
3. La EPOC debe ser considerada enfermedad de alto riesgo cardiovascular

Referencias

1. OMS | Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) [Internet]. [2020]. Disponible en: <https://www.who.int/respiratory/copd/es/>
2. «EPI-Scan 2»: el primer mapa completo de la EPOC en España [Internet]. Redacción Médica. [2020]. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/neumologia/-epi-scan-2-el-primer-mapa-completo-de-la-epoc-en-espana-4123>
3. INE: Datos de causas de muerte año 2018 [Internet]. Tableau Software. [2020]. Disponible en: <https://public.tableau.com/views/CAUSASDEMUERTE1/Dashboard1?:showVizHome=no&:embed=true>



4. Defunciones por causas (lista reducida) por sexo y grupos de edad(7947) [Internet]. INE. [2020]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=7947#!tabs-grafico>
5. Importancia de los síntomas en la EPOC [Internet]. [2020]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1131-57682003000300006
6. Definición, etiología, factores de riesgo y fenotipos de la EPOC. Arch Bronconeumol. 2017;53:5-11.
7. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) 2017. Tratamiento farmacológico en fase estable. Arch Bronconeumol. 2017;53(6):324-35.
8. Alfageme I, de Lucas P, Ancochea J, Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, García-Río F, et al. Nuevo estudio sobre la prevalencia de la EPOC en España: resumen del protocolo EPISCAN II, 10 años después de EPISCAN. Archivos de Bronconeumología. 2019;55(1):38-47.
9. Almagro P, Cabrera FJ, Díez J, Boixeda R, Alonso Ortiz MB, Murio C, et al. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: the EPOC en Servicios de medicina interna (ESMI) study. Chest. 2012;142(5):1126-33.
10. Boixeda R, Díez-Manglano J, Gómez-Antúnez M, López-García F, Recio J, Almagro P. Consensus for managing patients with chronic obstructive pulmonary disease according to the CODEX index. Rev Clin Esp. 2019;219(9):494-504.
11. de Miguel Díez J, García TG, Maestu LP. [Comorbidities in COPD]. Arch Bronconeumol. d 2010;46 Suppl 11:20-5.
12. Rabinovich RA, MacNee W. Chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities. Br J Hosp Med (Lond).;72(3):137-45.
13. Díez Manglano J, Bernabeu-Wittel M, Escalera-Zalvide A, Sánchez-Ledesma M, Mora-Rufete A, Nieto-Martín D, et al. Comorbilidad, discapacidad y mortalidad en pacientes pluripatológicos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Revista Clínica Española. 2011;211(10):504-10.
14. Díez-Manglano J, Recio Iglesias J, Varela Aguilar JM, Almagro Mena P, Zubillaga Garmendia G, los investigadores del estudio COREPOC, en nombre del grupo de EPOC de la Sociedad Española de Medicina Interna. Effectiveness of a simple intervention on management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and its cardiovascular comorbidities: COREPOC study. Med Clin (Barc). 2017;149(6):240-7.



15. Leone N, Courbon D, Thomas F, Bean K, Jégo B, Leynaert B, et al. Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(6):509-16.
16. Alonso I, Luis J. Comorbilidades de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol.* 2016;52(11):547-8.
17. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(4):549-55.
18. Carrasco Sánchez FJ, Iglesias JR, Amorós JG. Tratamiento complementario de la insuficiencia cardíaca aguda en el paciente con diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o anemia. *Medicina Clínica.* 2014;142:59-65.
19. Patel ARC, Donaldson GC, Mackay AJ, Wedzicha JA, Hurst JR. The impact of ischemic heart disease on symptoms, health status, and exacerbations in patients with COPD. *Chest.* 2012;141(4):851-7.
20. Portillo Carroz K. La anemia en la EPOC. ¿Debemos pensar en ello? *Arch Bronconeumol.* 2007;43(7):392-8.
21. Hacia un tratamiento individualizado e integrado del paciente con EPOC | Archivos de Bronconeumología [Internet]. [2020]. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/es-hacia-un-tratamiento-individualizado-e-articulo-S030028961070051X>
22. EPOC y alteraciones endocrinometabólicas | Archivos de Bronconeumología [Internet]. [2020]. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/es-epoc-alteraciones-endocrinometabolicas-articulo-S0300289609728637>
23. EPOC e inflamación sistémica. Una vía de enlace para la comorbilidad | Archivos de Bronconeumología [Internet]. [2020]. Disponible en: <http://archbronconeumol.org/es-epoc-e-inflamacion-sistmica-una-articulo-resumen-S0300289609728583>
24. Núñez B, Sauleda J, Garcia-Aymerich J, Noguera A, Monsó E, Gómez F, et al. Ausencia de correlación entre marcadores de inflamación pulmonar y sistémica en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica: un análisis bi-compartimental simultáneo. *Arch Bronconeumol.* 2016;52(7):361-7.
25. Calle Rubio M, Rodríguez Hermosa JL, Soler-Cataluña JJ, López-Campos JL, Alcazar Navarrete B, Soriano JB, et al. Atención médica según el nivel de riesgo y su adecuación a las recomendaciones de la guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (GesEPOC): Estudio EPOCONSUL. *Arch Bronconeumol.* 2018;54(5):270-9.



26. Llauger Roselló MA, Pou MA, Domínguez L, Freixas M, Valverde P, Valero C. Atención a la EPOC en el abordaje al paciente crónico en atención primaria. Arch Bronconeumol. 2011;47(11):561-70.
27. Cataluña JJS, García MÁM. Comorbilidad cardiovascular en la EPOC. Arch Bronconeumol. 2009;45:18-23.
28. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186(2):155-61.
29. Calverley Pm, Anderson Ja, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol y propionato de fluticasona y supervivencia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. N Engl J Med 2007; 356 (8): 775–89.
30. Roberto A. Rabinovich , Zafeiris Louvaris , Yogini Raste , Daniel Langer , Hans Van Remoortel , Santiago Giavedoni , Chris Burtin , Eloisa MG Regueiro , Ioannis Vogiatzis , Nicholas S. Hopkinson , Michael I. Polkey , Frederick J. Wilson , William MacNee , Klaas R. Westerterp , Thierry Troosters en nombre del consorcio PROactive. Validez de los monitores de actividad física durante la vida diaria en pacientes con EPOC. European Respiratory Journal 2013 42: 1205-1215; DOI:10.1183 / 09031936.00134312.
31. Bartolomé R. Celli , Alvar Agustí. EPOC: ¿hora de mejorar su taxonomía?. ERJ Open Research 2018 4: 00132-2017; DOI:10.1183 / 23120541.00132-2017