



## Revisión

## Enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia cardíaca

Felipe Villar Álvarez<sup>a</sup>, Manuel Méndez Bailón<sup>b</sup> y Javier de Miguel Díez<sup>c,\*</sup><sup>a</sup> Servicio de Neumología, Fundación Jiménez Díaz - CAPIO, Madrid, España<sup>b</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Infanta Leonor, Madrid, España<sup>c</sup> Servicio de Neumología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 25 de febrero de 2008

Aceptado el 29 de mayo de 2008

On-line el 12 de julio de 2009

## Palabras clave:

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Insuficiencia cardíaca

Marcadores biológicos

Tratamiento farmacológico

Tratamientos no farmacológicos

## RESUMEN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad frecuentemente asociada a la insuficiencia cardíaca (IC). El riesgo de desarrollar IC en los pacientes con EPOC es 4,5 veces superior al de los sujetos sin este trastorno. Distintos marcadores biológicos, entre los que se encuentran el péptido natriurético tipo B y el fragmento N-terminal del propéptido natriurético tipo B, pueden aumentar la sensibilidad y la especificidad del propio juicio clínico a la hora de establecer el diagnóstico de IC en los pacientes con EPOC. La interpretación correcta de las técnicas de imagen (fundamentalmente el ecocardiograma) y de las pruebas de función pulmonar puede ayudar también a diagnosticar la concurrencia de ambos procesos. Existen pocas evidencias acerca del tratamiento combinado de la EPOC y la IC. Lo que es incuestionable es que el tratamiento de la EPOC puede influir en la evolución clínica de la IC, y viceversa.

© 2008 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heart Failure

## ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is commonly associated with heart failure. Individuals with COPD have a 4.5-fold greater risk of developing heart failure than those without. The sensitivity and specificity of clinical judgment in the diagnosis of heart failure in patients with COPD can be enhanced by biological markers such as B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. Correct interpretation of imaging results (mainly echocardiographic findings) and lung function tests can also help establish the co-occurrence of both conditions. There is little evidence on the management of patients with COPD and heart failure, although treatment of COPD undeniably affects the clinical course of patients with heart failure and viceversa.

© 2008 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Partiendo del tabaquismo como un factor de riesgo común, en un elevado número de pacientes coexisten la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la insuficiencia cardíaca (IC)<sup>1</sup>. La prevalencia de EPOC entre los individuos con IC oscila entre el 20 y el 32% de los casos, y se encuentra un 10% de sujetos con EPOC entre los pacientes hospitalizados con IC<sup>2</sup>. En sentido contrario, el riesgo de desarrollar IC entre los individuos con EPOC es 4,5 veces superior al de los controles sin esta enfermedad, tras llevar a cabo un ajuste por la edad y los factores de riesgo cardiovascular<sup>3</sup>. La elevada prevalencia de IC en los pacientes con EPOC no resulta sorprendente, sobre todo si se tiene en cuenta que estos sujetos tienen un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular, con independencia de otros factores, incluido el

tabaco. Funcionalmente, el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) es tan buen predictor de mortalidad cardiovascular como el valor de colesterol<sup>4</sup>. A pesar de todo, es la cardiopatía isquémica, y no la IC, la principal causa de muerte entre los pacientes con EPOC<sup>5</sup>.

La EPOC es, por tanto, una enfermedad con frecuencia asociada a la IC. Además, es un indicador pronóstico a corto plazo de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular en los pacientes ingresados por este proceso<sup>6</sup>. En este artículo se revisa la fisiopatología, la clínica, el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con ambos procesos.

## Fisiopatología de la EPOC y la insuficiencia cardíaca

La relación entre la EPOC y los acontecimientos cardiovasculares no está completamente aclarada. Los pacientes con EPOC no tienen un riesgo incrementado de presentar hipertensión arterial ni hipertrofia del ventrículo izquierdo. Sin embargo, hay

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmiguel.hugm@salud.madrid.org (J. de Miguel Díez).

evidencias de que la inflamación sistémica que acompaña a estos pacientes puede desempeñar un papel importante en la patogenia de la aterosclerosis<sup>7</sup>. Así, por ejemplo, los pacientes con EPOC grave tienen una probabilidad de 2,18 a 2,74 veces más elevada de presentar valores aumentados de proteína C reactiva (PCR) circulante<sup>8</sup>. Una hipótesis para explicar la elevada prevalencia de disfunción sistólica ventricular izquierda en los individuos con EPOC es que la inflamación sistémica acelera la progresión de la aterosclerosis coronaria, que da lugar al desarrollo de cardiopatía isquémica. La alta incidencia de alteraciones motoras de la pared del ventrículo izquierdo que se observa en los pacientes con EPOC y disfunción ventricular izquierda podría justificar también la relación entre ambos procesos crónicos<sup>9</sup>.

Las alteraciones musculares esqueléticas en los pacientes con EPOC e IC incluyen un descenso del tamaño y una reducción del diámetro de la masa muscular. A escala fibrilar se produce una atrofia de las fibras oxidativas tipo I así como un incremento relativo de las fibras glicolíticas tipo IIa y IIb, como consecuencia del descenso de la actividad enzimática oxidativa y del aumento de la glicolítica, respectivamente<sup>10</sup>. Diferentes técnicas han demostrado la presencia de una reducción de la concentración de fosfato de alta energía en reposo, que llega a ser más pronunciada durante el ejercicio, además de un descenso más rápido del pH y una refosforización más lenta después del ejercicio en los pacientes con EPOC e IC<sup>11</sup>.

La pérdida de masa y la atrofia muscular esquelética tienen mayores implicaciones clínicas y terapéuticas en los sujetos con EPOC e IC. La atrofia muscular contribuye a la fatiga del músculo durante el ejercicio, lo que conduce a que estos pacientes realicen un ejercicio discontinuo, a pesar de no agotar sus reservas cardíaca y respiratoria<sup>12</sup>. Por tanto, el consumo máximo de oxígeno está directamente relacionado con la masa muscular esquelética en ambos procesos<sup>13</sup>. Las intervenciones terapéuticas que mejoran la función pulmonar y del ventrículo izquierdo en los pacientes con EPOC e IC, respectivamente, no reversionan la atrofia muscular y, por tanto, tampoco alivian la intolerancia funcional. Los mecanismos implicados en la atrofia muscular en ambas enfermedades son desconocidos, aunque parece que se relacionan con la enfermedad muscular, la inflamación sistémica y el aumento del estrés oxidativo, lo que contribuye a reducir la síntesis proteica y a acelerar su degradación<sup>14</sup>. Se han detectado valores circulatorios elevados de citocinas proinflamatorias en los pacientes con EPOC e IC, incluido el 8-isoprostano, que está aumentado también en el líquido pericárdico de los pacientes con IC<sup>15</sup>.

### **Marcadores biológicos de interés en los pacientes con EPOC e insuficiencia cardíaca**

En diferentes estudios se ha señalado la existencia de marcadores biológicos capaces de ofrecer posibilidades inéditas en el estudio de la enfermedad cardiovascular. Cabe suponer que la valoración de estos nuevos marcadores, en conjunción o no con la de los factores de riesgo tradicionales, pueda servir para predecir, diagnosticar y pronosticar con mayor seguridad la aparición o no de acontecimientos relacionados con las enfermedades referidas. Parece claro, además, que la EPOC puede tener utilidad como "marcador" biológico de la IC, y viceversa.

Tanto el BNP (péptido natriurético tipo B) como el NT-proBNP (fragmento N-terminal del propéptido natriurético tipo B) se producen a partir de una prohormona, el proBNP, que se secreta en los miocitos por incremento en las presiones de llenado auricular y ventricular<sup>16</sup>. Ambos péptidos se han estudiado ampliamente en diversos estudios multicéntricos como el Breathing Not Properly Study o el estudio PRIDE, y se ha demostrado que tienen un alto

valor predictivo negativo (VPN) para excluir el diagnóstico de IC en los pacientes que acuden a los servicios de urgencias por disnea<sup>17</sup>. Así, valores de BNP menores de 100 pg/ml o de NT-proBNP inferiores a 300 pg/ml excluyen el diagnóstico de IC con un VPN superior al 90%. Además, la elevación del BNP y el NT-proBNP pueden aumentar la sensibilidad y la especificidad del propio juicio clínico a la hora de establecer el diagnóstico de IC, tanto más cuanto más elevados se encuentren.

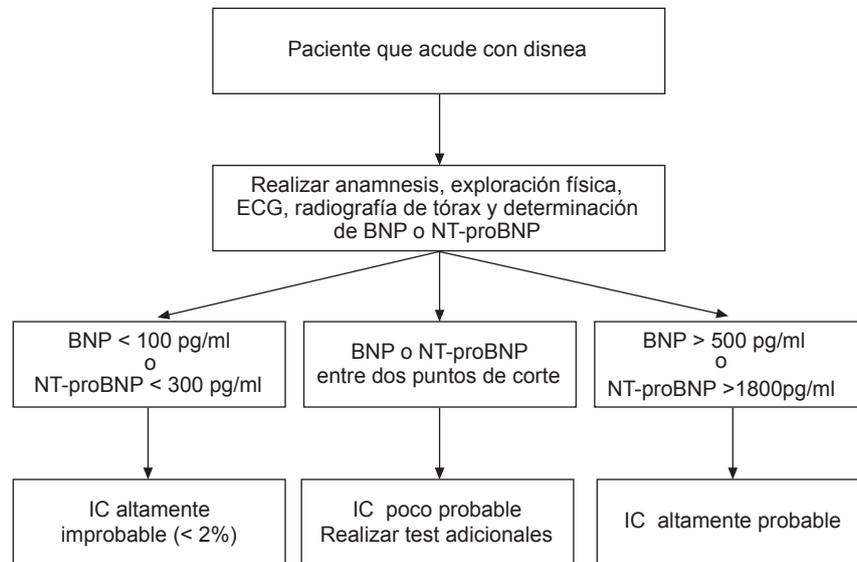
El proyecto ICON, en el que se incluyó a 1.256 pacientes con disnea aguda, permitió establecer diversos puntos de corte para confirmar o excluir el diagnóstico de IC según la edad de los pacientes. Para aquellos con una edad menor de 50 años, el punto de corte es de 450 pg/ml (sensibilidad del 97% y especificidad del 93%); para los de 50 a 75 años, su valor es de 900 pg/ml (sensibilidad del 90% y especificidad del 82%), y para los mayores de 75 años, se encuentra en 1.800 pg/ml (sensibilidad del 85% y especificidad del 73%)<sup>18</sup>. En la figura 1 se representa una aproximación diagnóstica a la IC basada en los valores de BNP y NT-proBNP.

En cuanto a los estudios realizados en pacientes con EPOC, la valoración del BNP y del NT-proBNP ha demostrado su utilidad para excluir el diagnóstico de IC con una sensibilidad y con unos valores predictivos similares a los observados en los trabajos anteriores. En un estudio reciente realizado por Rutten et al<sup>19</sup>, en el que se incluyó a 405 pacientes con EPOC estable, se observó que el 20,8% de los pacientes presentaba un diagnóstico de IC. La determinación de NT-proBNP en dicho estudio mantuvo un alto valor predictivo negativo para excluir la existencia de IC en este colectivo de pacientes.

A pesar de las numerosas evidencias que respaldan el valor del BNP en el abordaje de los pacientes con disnea, hay limitaciones en su interpretación. Así, por ejemplo, los pacientes obesos suelen presentar valores de BNP menores que los encontrados en los sujetos con un índice de masa corporal menor de 30 kg/m<sup>2</sup> que acuden por disnea asociada a IC<sup>20</sup>. Esto puede deberse a que los adipocitos presentan receptores que ligan y catabolizan el BNP, disminuyendo sus valores en sangre periférica<sup>21</sup>. La insuficiencia renal es otro proceso que puede condicionar una elevación de los niveles de BNP<sup>22</sup>. No obstante, hay que tener en cuenta que sus valores no parecen modificarse en pacientes con valores de filtrado glomerular por encima de 60 ml/min/m<sup>2</sup>. Por el contrario, en los pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal moderada o grave deben aumentarse los puntos de corte<sup>23</sup>. De hecho, en los estudios multicéntricos de disnea no se ha incluido a pacientes con valores de filtrado glomerular por debajo de 30 ml/min/m<sup>2</sup>. Además, se desconoce la utilidad diagnóstica de este péptido en el diagnóstico de IC en los pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis.

Algunos pacientes con disnea, sobre todo ancianos, han sido menos estudiados y pueden presentar con frecuencia valores intermedios de NT-proBNP (entre 2 puntos de corte), lo que se ha denominado "zona gris del NT-proBNP", que no permite establecer ni excluir el diagnóstico de IC. En estos casos, es necesario realizar más pruebas complementarias para establecer con exactitud el diagnóstico de IC.

Un marcador que ha recibido atención en los pacientes con EPOC con o sin IC ha sido la PCR, una proteína que actúa como reactante de fase aguda en respuesta al estímulo inducido por la interleucina (IL) 6. Posee un efecto proinflamatorio y proaterogénico en las células endoteliales y favorece la liberación por los monocitos de citocinas proinflamatorias, tales como la IL-1b y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ). Parece que sus acciones proinflamatorias están mediadas, al menos en parte, por la activación del factor de transcripción nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), la lesión endotelial, la producción de radicales libres de oxígeno, y la migración y activación de las células musculares lisas de la



**Figura 1.** Aproximación al diagnóstico de insuficiencia cardíaca basada en los valores de BNP y NT-proBNP. BNP: péptido natriurético tipo-B; ECG: electrocardiograma; IC: insuficiencia cardíaca; NT-proBNP: fragmento N-terminal del propéptido natriurético tipo B.

pared vascular<sup>24,25</sup>. La elevación de la PCR no sólo parece ser el principal factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares<sup>26,27</sup>, sino que también añade un valor pronóstico, cuando se aplica, al de la escala de Framingham<sup>28</sup>. En la EPOC, enfermedad de base inflamatoria, los valores séricos de esta proteína suelen estar aumentados, algo que también se observa en los individuos fumadores activos que no presentan este trastorno.

Otros marcadores biológicos que están adquiriendo una gran relevancia en la actualidad son las adipocinas<sup>29</sup>, que favorecen el desarrollo de aterosclerosis, algunos marcadores de inflamación sistémica como el TNF $\alpha$ <sup>30</sup>, otras moléculas como la IL-8 o el 8-isoprostano<sup>31</sup>, marcadores de estrés oxidativo, como la superóxido dismutasa (SOD)<sup>32</sup>, y enzimas musculares, como la citrato sintetasa (CS) o la enzima lactato deshidrogenasa (LDH)<sup>33</sup>.

### Problemas diagnósticos en los pacientes con EPOC e insuficiencia cardíaca

En los pacientes con EPOC, asociada o no a IC, a menudo es difícil realizar el diagnóstico diferencial de la disnea. Los síntomas y los signos físicos de ambas enfermedades pueden coexistir entre sí y muchas veces no se correlacionan con el estado hemodinámico del paciente<sup>34</sup>.

El electrocardiograma, que presenta un alto valor predictivo negativo para el diagnóstico de disfunción ventricular sistólica cuando es normal, no es una exploración específica para el diagnóstico de IC cuando presenta alteraciones, hecho muy frecuente en los pacientes con EPOC e IC<sup>35</sup>. En este sentido, la determinación del BNP y/o del NT-proBNP podría ayudar en la aproximación diagnóstica de estos pacientes, a la hora de excluir o no el diagnóstico de IC<sup>36</sup>, tal y como se ha indicado con anterioridad. No obstante, aunque existen estudios que demuestran la utilidad del BNP en la evaluación de la disnea aguda, hay pocas evidencias acerca de su utilidad en los pacientes con EPOC asociada a IC. Otra limitación importante de estos parámetros es que suelen elevarse en los individuos de edad avanzada con hipertensión arterial, *cor pulmonale* o fibrilación auricular, factores presentes con frecuencia en los pacientes con EPOC<sup>37,38</sup>. Por tanto, se necesitan más estudios para conocer su verdadero papel en el

diagnóstico y en la estimación del pronóstico de este subgrupo de pacientes.

La realización de un ecocardiograma en los pacientes con EPOC puede detectar alteraciones en la función del ventrículo izquierdo, tanto diastólicas como sistólicas, asociadas a la presencia de enfermedad cardiovascular en un alto porcentaje de casos<sup>39</sup>. Por otro lado, la valoración ecocardiográfica del ventrículo derecho, con determinación de la presión arterial pulmonar sistólica y del septo interventricular, es fundamental a la hora de valorar la existencia de *cor pulmonale* en la EPOC y establecer su pronóstico a corto plazo<sup>40</sup>.

Aunque la ecocardiografía es la prueba de referencia para el diagnóstico de la IC, su realización puede verse limitada en aquellos casos de obesidad o de EPOC que tengan una mala ventana ecocardiográfica por presentar hiperinsuflación pulmonar<sup>41</sup>. En estos casos, la valoración del ventrículo derecho por resonancia magnética (RM) o mediante cateterismo derecho puede ser más objetiva. Sin embargo, estas pruebas complementarias tienen un elevado coste, son invasivas y requieren más experiencia y disponibilidad antes de proceder a su implantación definitiva.

En las pruebas de función pulmonar puede observarse que, en reposo, la obstrucción al flujo aéreo, la destrucción del tejido pulmonar en los pacientes con enfisema y la debilidad muscular respiratoria en los pacientes con EPOC, provocan un defecto ventilatorio de tipo obstructivo. La insuficiencia cardíaca, por su parte, conlleva el desarrollo de un trastorno restrictivo, debido en parte a la cardiomegalia y a la congestión venosa pulmonar que acontecen en esta enfermedad.

Durante el ejercicio, la hiperinsuflación dinámica provocada por el aumento de la capacidad funcional residual, la taquipnea causada por la EPOC y el aumento del espacio muerto (Vd/Vt) y del consumo de CO<sub>2</sub> (VCO<sub>2</sub>) como consecuencia de la IC, acentúan la alteración de la relación ventilación/perfusión (V/Q) provocada por los anteriores defectos ventilatorios<sup>42</sup>. Además, se produce un sumatorio en el descenso de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO), provocado tanto por la EPOC como por la IC, limitando así la capacidad durante el esfuerzo.

Por otro lado, la gasometría arterial permite detectar las alteraciones del intercambio gaseoso que ocurren en los pacientes con EPOC e IC. Durante el esfuerzo, la EPOC provoca una

**Tabla 1**  
Fisiopatología de la función respiratoria en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) e insuficiencia cardíaca (IC)

EPOC	EPOC+IC	IC
Patrón obstructivo Taquipnea Aumento de CRF PaO <sub>2</sub> disminuida	Alteración de la V/Q	Patrón restrictivo Vd/Vt aumentado VCO <sub>2</sub> aumentado PaO <sub>2</sub> disminuida
PaCO <sub>2</sub> aumentada	Alteración del intercambio gaseoso	PaCO <sub>2</sub> disminuida o aumentada
DLCO normal o disminuida	Alteración de la DLCO	DLCO disminuida

CRF: capacidad funcional residual; DLCO: capacidad de difusión del monóxido de carbono; PaCO<sub>2</sub>: presión arterial de CO<sub>2</sub>; PaO<sub>2</sub>: presión arterial de O<sub>2</sub>; V/Q: ventilación/perfusión; Vd/Vt: espacio muerto.

disminución de la presión arterial de O<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>) y un aumento de la presión arterial de CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>), mientras que la IC empeora el intercambio gaseoso, lo que agrava la hipoxemia y aumenta o compensa el incremento de la PaCO<sub>2</sub> (tabla 1)<sup>43</sup>.

### Aspectos terapéuticos en los pacientes con EPOC e insuficiencia cardíaca

Hay pocas evidencias científicas, en lo que se refiere a estudios prospectivos y ensayos clínicos aleatorizados, en el tratamiento combinado de los pacientes con EPOC e IC. La mayor parte de ellas proceden de estudios retrospectivos, análisis de subgrupos de ensayos clínicos o metaanálisis realizados con objetivos diferentes al de evaluar los efectos del tratamiento combinado de ambos procesos. Lo que sí se considera es que el tratamiento farmacológico de la EPOC puede influir en la evolución clínica del paciente con IC, y viceversa. A continuación se revisan brevemente ambos aspectos terapéuticos.

#### *Tratamiento farmacológico para la insuficiencia cardíaca que influye en el pronóstico de los pacientes con EPOC*

En los últimos años, uno de los aspectos más controvertidos en el abordaje de la IC con disfunción sistólica ha sido el empleo de bloqueadores beta en los pacientes con EPOC y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por debajo del 40%. Determinados estudios han evaluado el riesgo de empeoramiento del broncoespasmo y de la función ventilatoria en sujetos con EPOC a los que se les administran dichos fármacos<sup>44</sup>. Sin embargo, los metaanálisis más recientes demuestran que en aquellos pacientes con EPOC que no tienen un asma asociado ni presentan un test de broncodilatación positivo, el empleo de bloqueadores beta mejora el pronóstico en términos de morbilidad si estos pacientes presentan una disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI) asociada a su enfermedad respiratoria<sup>45</sup>. Ante las evidencias científicas que existen al respecto, en una revisión de la Cochrane Library se afirma que a los pacientes con EPOC no se les debe excluir de recibir tratamiento con bloqueadores beta si presentan antecedentes de enfermedad cardiovascular como infarto agudo de miocardio e IC.

En cuanto al bloqueo del eje renina-angiotensina-aldosterona en los pacientes con EPOC e IC, existen pocas evidencias en la actualidad. Algunos estudios retrospectivos, como el de Manzini et al, demuestran una reducción del riesgo relativo (riesgo relativo [RR] = 0,66, intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,51-0,85) de hospitalización en pacientes con EPOC tratados con estatinas que recibieron tratamiento combinado con inhibidores de la enzima

convertidora de la angiotensina (IECA) y/o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II)<sup>46</sup>. De hecho, en los pacientes que tienen una contraindicación absoluta para recibir bloqueadores beta, la asociación de IECA y ARA II puede ser una buena opción terapéutica para aumentar la supervivencia, como demuestran algunos metaanálisis en los que se ha evaluado este tema<sup>47</sup>.

El empleo de diuréticos es otro aspecto importante que valorar en estos pacientes, ya que dosis elevadas de diuréticos de asa pueden producir una alcalosis metabólica, que conduce al desarrollo de hipoventilación como mecanismo de compensación, con el consiguiente agravamiento de la hipercapnia<sup>48</sup>. Además, aunque no se dispone de estudios prospectivos amplios, el empleo de dosis elevadas de diuréticos en pacientes con IC se asocia a un mayor riesgo de disfunción renal y de morbilidad<sup>49</sup>.

#### *Tratamiento farmacológico de la EPOC en el enfermo con insuficiencia cardíaca*

Los broncodiladores  $\beta_2$ -adrenérgicos, tanto los de acción corta como los de larga duración, representan uno de los pilares básicos en el tratamiento farmacológico de los pacientes con EPOC. Sin embargo, sus efectos secundarios, como la taquicardia, pueden aumentar el consumo de oxígeno del miocardio y producir efectos deletéreos en la evolución clínica de los individuos con IC, como han demostrado recientemente algunos autores<sup>50</sup>. Aunque no se dispone de estudios aleatorizados al respecto, en algunos trabajos se ha demostrado que el empleo de agentes broncodilatadores  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción corta puede aumentar el riesgo de mortalidad en los pacientes que presentan una disfunción sistólica del ventrículo izquierdo<sup>51</sup>. Por este motivo, los broncodiladores de acción larga menos taquicardizantes, como el tiotropio, posiblemente representen una alternativa adecuada para el abordaje de los sujetos con EPOC e IC<sup>52</sup>. Hay que tener en cuenta que el tiotropio, con acción anticolinérgica, no produce efectos adversos en los pacientes con IC, aunque hay poca evidencia sobre su pronóstico a largo plazo.

Por otra parte, el empleo de corticoides puede aumentar el riesgo de retención hidrosalina en los pacientes con IC. Existen estudios que demuestran que los pacientes con EPOC que recibieron dosis elevadas de corticoides (dosis de prednisona superiores a 20 mg/día) tuvieron un mayor riesgo de presentar un episodio de descompensación de IC que aquellos que recibieron dosis inferiores de estos fármacos<sup>53</sup>. En este sentido, el uso de corticoides inhalados puede ser una alternativa eficaz en el tratamiento de los pacientes con IC y varias reagudizaciones previas de EPOC, al disminuir el riesgo de presentar efectos secundarios, en comparación con su administración por vía oral.

Por último, las eufilinas, cada vez en mayor desuso, no parecen ser una buena alternativa para los pacientes con EPOC e IC. El motivo fundamental es el riesgo de arritmias que conlleva su empleo.

#### *Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar en los pacientes con EPOC e insuficiencia cardíaca*

La hipertensión arterial pulmonar (HTP) es uno de los marcadores de supervivencia de la EPOC, más importante incluso que los parámetros de función pulmonar. Las alteraciones estructurales son debidas principalmente a la hipoxemia, que junto con los efectos que el tabaquismo produce en el endotelio pulmonar, modifican la historia de la hipertensión pulmonar en los pacientes con EPOC<sup>54</sup> (fig. 2).

La HTP en los pacientes con enfermedades pulmonares, especialmente en la EPOC, es variable, aunque en la mayoría de

las ocasiones suele ser de grado leve a moderado. En los pacientes con EPOC que tienen una HTP de grado leve (presión arterial pulmonar entre 25 y 30 mmHg) el tratamiento de esta complicación está en entredicho<sup>55</sup>. Sin embargo, cuando la HTP es moderada, sus valores pueden aumentar durante las exacerbaciones de la enfermedad<sup>56</sup>, el ejercicio<sup>57</sup> o, incluso, el sueño<sup>58</sup>. Además, estos ascensos agudos pueden contribuir al desarrollo de IC derecha, por lo que su prevención es un elemento importante en el tratamiento de la HTP en dichos pacientes.

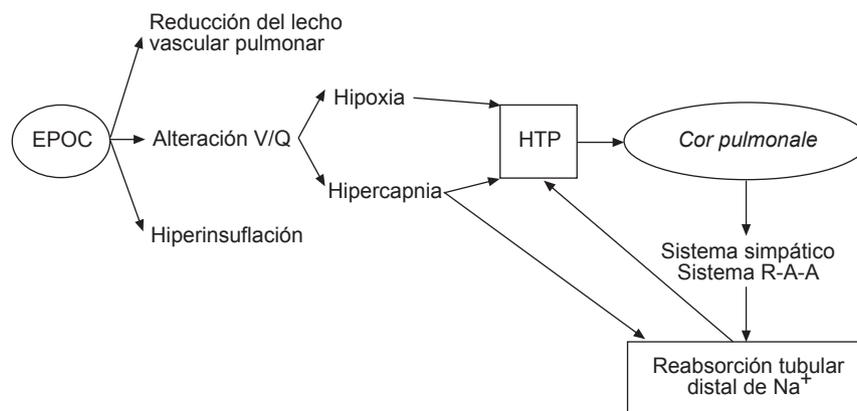
Los fármacos con acción vasodilatadora y antiproliferativa como el epoprostenol, el bosentan y el sildenafil han obtenido buenos resultados en el tratamiento de la HTP idiopática. A pesar de ello, su uso en los pacientes con EPOC no está probablemente justificado, excepto en un subgrupo de pacientes con HTP grave (presión arterial pulmonar mayor de 40 mmHg)<sup>59</sup>. En este sentido, en un estudio reciente se pone de manifiesto que el tratamiento con sildenafil produce una mejoría de la capacidad de ejercicio (medido mediante el test de marcha de 6 min) y de los parámetros hemodinámicos en estos pacientes<sup>60</sup>.

Otro elemento importante en el tratamiento de la HTP es el empleo de oxigenoterapia prolongada, debido lógicamente al importante papel que desempeña la hipoxia en el desarrollo de esta enfermedad en los pacientes con EPOC. Varios estudios han demostrado que su uso en estos enfermos, durante al menos 16 horas al día, proporciona una mejoría moderada, al disminuir la progresión de la HTP mediante la estabilización o el descenso de las cifras de presión arterial pulmonar<sup>61,62</sup>.

En el futuro será necesario desarrollar nuevos estudios que proporcionen más datos sobre el uso de las medidas terapéuticas anteriormente mencionadas. Es posible que la asociación del tratamiento farmacológico con la oxigenoterapia crónica sea la mejor elección.

#### Tratamiento de la insuficiencia cardíaca derecha en la EPOC. Cor pulmonale

La HTP grave puede conducir al desarrollo de insuficiencia cardíaca derecha y dar lugar a una congestión sistémica y a una incapacidad de adaptar el gasto ventricular derecho a la demanda vascular sistémica durante el ejercicio. La congestión sistémica en los pacientes con EPOC no sólo parece estar causada por los mecanismos que tienen lugar en la congestión pulmonar y sistémica provocada por la IC izquierda. Parece que también contribuye a ello la hipercapnia, que incrementa la reabsorción tubular distal de sodio y estimula el sistema nervioso simpático y el eje renina-angiotensina-aldosterona, contribuyendo así a producir una reabsorción adicional de sodio (fig. 2)<sup>63</sup>.



**Figura 2.** Fisiopatología de la hipertensión arterial pulmonar (HTP) y del cor pulmonale en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Alteración V/Q: alteración de la relación ventilación/perfusión; sistema R-A-A: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Las medidas convencionales de abandono del hábito tabáquico y la administración de oxigenoterapia a largo plazo en los enfermos con EPOC y HTP, parecen ser insuficientes para mejorar la sobrecarga ventricular derecha que acontece en estos pacientes, a pesar de revertir la hipoxemia y mejorar por ello su pronóstico<sup>64</sup>. Por otra parte, algunos fármacos vasodilatadores sistémicos potentes, como los antagonistas del calcio, se han usado en el pasado con resultados decepcionantes<sup>65</sup>. Por ello, los agentes terapéuticos utilizados en el abordaje de la HTP primaria, que tienen además una acción antiproliferativa, como el bosentan o el sildenafil, están empezando a considerarse como un tratamiento para la IC derecha que aparece en los pacientes con EPOC grave.

#### Ventilación mecánica no invasiva en pacientes con EPOC e insuficiencia cardíaca

El principal objetivo de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en la EPOC agudizada es corregir la hipercapnia y la acidosis respiratoria producida como consecuencia de la hipoventilación alveolar, así como lograr que descansa la musculatura respiratoria. Durante la agudización de la enfermedad suelen emplearse los ventiladores de presión tipo BiPAP (*bilevel positive airway pressure*), con un nivel inspiratorio (IPAP) que aumenta la ventilación alveolar efectiva y disminuye el esfuerzo muscular, y un nivel espiratorio (EPAP) que mejora la relación V/Q resolviendo zonas de atelectasia pulmonar<sup>66</sup>. La eficacia de este tipo de soporte ventilatorio es menor en la insuficiencia cardíaca que en la reagudización de la EPOC, como se ha demostrado en un estudio reciente en el que los pacientes partían de una gravedad gasométrica similar<sup>67</sup>.

La VMNI también podría estar indicada en los pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria crónica en fase estable. Los beneficios potenciales de su aplicación, además de conseguir el descanso de la musculatura respiratoria e incrementar la ventilación, consisten en mejorar las alteraciones del intercambio gaseoso durante el sueño, aumentando su calidad y la tolerancia al ejercicio, lo que podría traducirse en una mejoría de la calidad de vida y de la supervivencia del paciente<sup>68</sup>. Sin embargo, no se dispone de estudios que demuestren de forma concluyente este último aspecto, por lo que en la actualidad no se recomienda su empleo rutinario en estos pacientes.

En la IC hay precedentes de la utilización exitosa de CPAP (*continuous positive airway pressure*). Esta modalidad terapéutica permite incrementar la capacidad funcional residual y disminuir el *shunt* derecha-izquierda intrapulmonar, aumentando así la oxigenación. Además disminuye la poscarga, al hacerlo la presión transmural del ventrículo izquierdo, y aumenta el gasto cardíaco.

La mejoría del intercambio gaseoso se traduce en una mejoría clínica, que puede apreciarse ya en la primera hora desde la instauración de la CPAP<sup>69</sup>.

En los pacientes con un *cor pulmonale* secundario a una enfermedad pulmonar crónica, como es el caso de la EPOC, la utilización de la BiPAP podría mejorar la función ventricular derecha y disminuir los niveles plasmáticos de péptido natriurético<sup>70</sup>. Además, en estudios recientes se ha concluido que la administración de esta modalidad terapéutica puede jugar un papel importante en aquellos pacientes con IC que tienen fatiga muscular e hipercapnia asociadas<sup>71,72</sup>. A pesar de ello, se necesitan nuevos estudios prospectivos, con una amplia muestra de pacientes, para identificar los subgrupos de enfermos en los que la VMNI podría producir un mayor beneficio sintomático y funcional, y con ello un mayor efecto sobre su calidad de vida y supervivencia.

### Financiación

Ninguna.

### Bibliografía

1. Lemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:171-80.
2. Ni H, Nauman D, Hershberger RE. Managed care and outcomes of hospitalization among elderly patients with congestive heart failure. *Arch Int Med*. 1998;158:1231-6.
3. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol*. 2006;16:63-70.
4. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, Hart CL, Gillis CR, Hawthorne VM. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ*. 1996;313:711-5.
5. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. GOLD Scientific Committee. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1256-76.
6. Macchia A, Monte S, Romero M, D'Etorre A, Tognoni G. The prognostic influence of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalized for chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:942-8.
7. Sin DD, Hogg J. Are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular morbidity and mortality? *CVR&R*. 2004;25:168-70.
8. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 2003;107:1514-9.
9. Steele P, Ellis JH, Van Dyke D, Sutton F, Creagh E, Davies H. Left ventricular ejection fraction in severe chronic obstructive airways disease. *Am J Med*. 1975;59:21-8.
10. Gosker HR, Lencer NH, Franssen FM, Van der Vusse GJ, Wouters EF, Schols AM. Striking similarities in systemic factors contributing to decreased exercise capacity in patients with severe chronic heart failure or COPD. *Chest*. 2003;123:1416-24.
11. Gosker HR, Wouters EF, Van der Vusse GJ, Schols AM. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives. *Am J Clin Nutr*. 2000;71:1033-47.
12. Jondeau G, Katz SD, Zohman L. Active skeletal muscle mass and cardiopulmonary reserve. Failure to attain peak aerobic capacity during maximal bicycle exercise in patients with severe congestive heart failure. *Circulation*. 1992;86:1351-6.
13. Harrington D, Anker SD, Chua TP. Skeletal muscle function and its relation to exercise tolerance in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1758-64.
14. Jackman RW, Kandarian SC. The molecular basis of skeletal muscle atrophy. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004;287:C834-43.
15. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59:574-80.
16. Boomama F, Van der Meiracker AH. Plasma A- and B-type natriuretic peptides: physiology, methodology and clinical use. *Cardiovasc Res*. 2001;51:442-9.
17. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:161-7.
18. Januzzi JL, Van Kimmene R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the international collaborative of NT-proBNP study. *Eur Heart J*. 2006;27:330-7.
19. Rutten F, Cramer M. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J*. 2005;26:1887-94.
20. Mehra MR, Uber PA, Park MH, Scott RL, Ventura HO, Harris BC, et al. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1590-5.
21. Sarzani R, Dessi-Fulgheri P, Paci VM, Espinosa E, Rappelli A. Expression of natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues. *J Endocrinol Invest*. 1996;19:581-5.
22. McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:571-9.
23. Méndez-Bailón M, Muñoz-Rivas N, Romero Román C, Pérez de Oteyza C, Conthe Gutiérrez P, Audibert Mena L. Determinación del fragmento N-terminal del péptido natriurético cerebral (NTproBNP) en pacientes de edad avanzada con disnea aguda: valor diagnóstico y pronóstico. *Med Clin (Barc)*. 2007;12:453-5.
24. Rattazzi M, Puato M, Faggin E, Bertipaglia B, Zambon A, Pualetto P. C-reactive protein and interleukin-6 in vascular disease: culprits or passive bystanders? *J Hypertens*. 2003;21:1787-803.
25. Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Ann Med*. 2000;32:274-8.
26. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002;347:1557-65.
27. Arroyo Espliguero R, Avanzas P, Cosin Sales J, Aldama G, Pizzi C, Kaski JC. C-reactive protein elevation and disease activity in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2004;25:401-8.
28. Koenig W, Lowel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation*. 2004;109:1349-53.
29. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:911-9.
30. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:530-4.
31. Kharitonov SA, Barnes P. Exhaled markers of pulmonary disease. *Am J Crit Care Med*. 2001;163:1693-722.
32. Wood AM, Stockley RA. The genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2006;7:130-44.
33. Jakobsson P, Jorfeldt L, Brundin A. Skeletal muscle metabolites and fiber types in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD), with and without chronic respiratory failure. *Eur Respir J*. 1990;3:192-6.
34. Stevenson L, Perloff J. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA*. 1989;261:884-8.
35. Davie AP, McMurray JJ. Value of ECGs in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ*. 1996;313:300-1.
36. De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet*. 2003;362:316-22.
37. McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, et al. Breathing not properly multinational study investigators. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:571-9.
38. Yap LB, Mukerjee D, Timms P, Ashrafian H, Coghlan JG. Natriuretic peptides, respiratory disease, and the right heart. *Chest*. 2004;126:1330-6.
39. Render ML, Weinstein AS, Blaustein AS. Left ventricular dysfunction in deteriorating patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1995;107:162-8.
40. Biernacki W, Flenley DC, Muir AL, MacNee W. Pulmonary hypertension and right ventricular function in patients with COPD. *Chest*. 1988;94:1169-75.
41. Devereaux RB, Liebson PR, Horan MJ. Recommendations concerning use of echocardiography in hypertension and general population research. *Hypertension*. 1987;9:935-70.
42. Gosker HR, Lencer NH, Franssen FM, Van der Vusse GJ, Wouters EF, Schols AM. Striking similarities in systemic factors contributing to decreased exercise capacity in patients with severe chronic heart failure or COPD. *Chest*. 2003;123:1416-24.
43. Navarro Esteve J, Alonso B. Insuficiencia cardiaca y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Med*. 2005;1. Disponible en: [www.archivosdemedicina.com](http://www.archivosdemedicina.com)
44. Gheorghiadu M, Colucci WS, Swedberg K. Beta-blockers in chronic heart failure. *Circulation*. 2003;107:1570-5.
45. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2002;137:715-25.
46. Mancini GB. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2554-60.
47. Dimopoulos K. Meta-analyses of mortality and morbidity effects of an angiotensin receptor blocker in patients with chronic heart failure already receiving an ACE inhibitor (alone or with a beta-blocker). *Int J Cardiol*. 2004;93:105-11.

48. Aronow WS. Treatment of heart failure in older persons. Dilemmas with coexisting conditions: diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, and arthritis. *Congest Heart Fail.* 2003;9:142-7.
49. Eshaghian M. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 2006;97:1759-64.
50. Au DH, Udris EM, Fan VS, Curtis JR, McDonnell MB, Fihn SD. Risk of mortality and heart failure exacerbations associated with inhaled beta-adrenoceptor agonists among patients with known left ventricular systolic dysfunction. *Chest.* 2003;123:1964-9.
51. Hirono O, Kubota I, Minamihaba O. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with bronchial asthma with long-term oral beta2-adrenoceptor agonists. *Am Heart J.* 2001;142:E11.
52. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2002;19:217-24.
53. Souverein DC. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart.* 2004;90:859-65.
54. Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003;21:892-905.
55. Weitzenblum E, Chaouat A. Severe pulmonary hypertension in COPD: is it a distinct disease. *Chest.* 2005;127:1480-2.
56. Abraham AS, Cole RB, Green ID. Factors contributing to the reversible pulmonary hypertension of patients with acute respiratory failure studied by serial observations during recovery. *Circ Res.* 1969;24:51-60.
57. Jezek V, Schrijen F, Sadoul P. Right ventricular function and pulmonary hemodynamics during exercise in patients with chronic obstructive bronchopulmonary disease. *Cardiology.* 1973;58:20-31.
58. Fletcher EC, Levin DC. Cardiopulmonary hemodynamics during sleep in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: the effect of short and long term oxygen. *Chest.* 1984;85:6-14.
59. Thabut G, Dauriat G, Stern JB. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest.* 2005;127:1531-6.
60. Alp S, Skrygan M, Schmidt WE, Bastian A. Sildenafil improves hemodynamic parameters in COPD - An investigation of six patients. *Pulm Pharmacol Ther.* 2006;19:386-90.
61. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1985;131:493-8.
62. Selinger SR, Kennedy TP, Buescher P. Effects of removing oxygen from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1987;136:85-91.
63. Naeije R, MacNee W. Pulmonary circulation. En: Calverley P, MacNee W, Pride P, Rennard S, editors. *Chronic obstructive pulmonary disease.* 2nd ed. London: Arnold Health Sciences; 2003. p. 228-42.
64. Naeije R. Pulmonary Hypertension and right heart failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2:20-2.
65. Naeije R. Should pulmonary hypertension be treated in chronic obstructive pulmonary disease? En: Weir EK, Archer SL, Reeves JT, editors. *The diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.* New York: Futura Publishing; 1992. p. 209-39.
66. Cabriada Nuño V, Camino J, Temprano M. Ventilación mecánica no invasiva en la agudización de EPOC. *Fisiopatología. Metodología I.* En: Esquinas Rodríguez AM, editor. *Tratado de ventilación mecánica no invasiva. Práctica clínica y metodología.* Madrid: Grupo Aula Médica; 2006. p. 709-15.
67. Ortega González A, Peces-Barba Romero G, Fernández Ormaechea I, Chumbi Flores R, Cubero de Frutos N, González Mangado N. Evolución comparativa con ventilación no invasiva de pacientes con EPOC, síndrome de hipoventilación-obesidad e insuficiencia cardíaca congestiva ingresados en una unidad de monitorización respiratoria. *Arch Bronconeumol.* 2006;42:423-9.
68. López Martín S, López-Muñiz Ballesteros B, Rodríguez González-Moro JM. Ventilación mecánica domiciliaria en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En: De Lucas Ramos P, Güell Rous R, Rodríguez González-Moro JM, Antón Albusu A, editores. *Insuficiencia respiratoria.* Madrid: Ergón, 2006. p.291-300.
69. Caníbal Berlanga A, Cabestero Alonso D, Martín Parra C, Rodríguez Blanco ML, Sáez Noguero S. Insuficiencia cardíaca y ventilación no invasiva. En: Esquinas Rodríguez AM, editor. *Tratado de ventilación mecánica no invasiva. Práctica clínica y metodología.* Madrid: Grupo Aula Médica; 2006. p. 321-5.
70. Thorens JB, Ritz M, Reynard C, Righetti A, Vallotton M, Favre H, et al. Haemodynamic and endocrinological effects of noninvasive mechanical ventilation in respiratory failure. *Eur Respir J.* 1997;10:2553-9.
71. Masip J. Ventilación mecánica no invasiva en el edema agudo de pulmón. *Rev Esp Cardiol.* 2001;9:1023-8.
72. Resterholtz T, Kempf J, Berton C, Gayol S, Tournoud C, Zaehring M, et al. Noninvasive pressure support ventilation (NIPSV) with face mask in patients with acute cardiogenic pulmonary edema (ACPE). *Intensive Care Med.* 1999;25:21-8.