



# ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



## Marcadores pronósticos en la EPOC. Papel de la comorbilidad

Felipe Villar Álvarez y Germán Peces-Barba Romero\*

Servicio de Neumología, Fundación Jiménez Díaz-Capio, CIBER de enfermedades respiratorias (CIBERes), Madrid, España

### RESUMEN

Una enfermedad crónica como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) debe tener necesariamente marcadores que pueden influir en su evolución o historia natural. El marcador mejor estudiado ha sido el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>), que clásicamente se ha considerado como el mejor indicador pronóstico de la enfermedad. Junto a este parámetro hay otras variables que también han demostrado tener valor pronóstico. Se conoce la existencia de diferentes patrones evolutivos en la enfermedad, pero todavía se ha de reconocer que esta enfermedad es una desconocida desde el punto de vista de la carencia de datos existentes acerca de su historia natural y de la incapacidad de predecir los casos con mayor o menor progresión. Junto al FEV<sub>1</sub> hay otros marcadores fisiopatológicos de la enfermedad, como el estado del intercambio de gases, el atrapamiento aéreo o la presencia de una hipertensión pulmonar. En este artículo se revisan las características de éstos, así como las de otros, clasificados en otros 2 grandes grupos. Por un lado, el de los marcadores clínicos, como son el estado nutricional, la capacidad de ejercicio, el índice BODE, que combina 4 parámetros (fisiopatológicos y clínicos) simultáneos y la presencia o no de exacerbaciones frecuentes. Por otra parte, el de los marcadores biológicos potencialmente implicados en la EPOC, como la proteína C reactiva, el estrés oxidativo y los mediadores que originan cambios en el músculo esquelético.

La EPOC también predispone a la aparición de otras enfermedades asociadas o comorbilidades, que llegan a presentarse con más frecuencia por el hecho de tener una EPOC y que igualmente condicionan el pronóstico de esta enfermedad.

© 2009 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Prognostic markers of COPD. Role of comorbidity

#### ABSTRACT

A chronic disease such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD) will inevitably have biological markers influencing its natural history or progression. The most extensively studied marker is forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>), classically recognized as the best prognostic indicator of the disease. Other physiopathological variables are also known to have prognostic value. The course of COPD shows several distinct patterns but data are lacking on the natural history of this disease and the ability to predict which patients will show greater or lesser progression. In addition to FEV<sub>1</sub>, there are other physiological markers of disease progression, such as gas interchange, air trapping, and pulmonary hypertension. The present article reviews the characteristics of all these markers, as well as those of two other categories: clinical markers, such as nutritional status, exercise capacity, the BODE index, which combines four physiopathological and clinical parameters, and the occurrence or absence of frequent exacerbations. Finally, a group of biological markers, potentially implicated in COPD, such as C-reactive protein, oxidative stress and other variables affecting changes in skeletal muscle, are described.

COPD also predisposes affected individuals to the presence of other associated diseases or comorbidities, which can occur more frequently because of the presence of COPD itself and can potentially influence the outcome of this disease.

© 2009 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

#### Palabras clave:

EPOC  
Mortalidad  
Marcador  
Comorbilidad

#### Keywords:

COPD  
Mortality  
Marker  
Comorbidity

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gpeces@fjd.es (G. Peces-Barba Romero).

## Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un problema sociosanitario de primer orden. En países de nuestro entorno es la cuarta causa de muerte más común, precedida por las enfermedades vasculares y el cáncer. Sin embargo, en la EPOC, y a diferencia de estos 2 procesos, la mortalidad no se está controlando. Las predicciones globales de mortalidad realizadas en 1990, que estiman que pasará a ser la tercera causa de muerte en 2020<sup>1</sup>, se han ido confirmando en los últimos años.

Marcador pronóstico sería el factor que puede asociarse a una determinada enfermedad e influir en su evolución o historia natural, sin que necesariamente exista una relación causal entre ellos.

En la EPOC, desde la valoración inicial por el descenso anual del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>), se está viendo la tendencia a una valoración globalizada de una serie de datos, fundamentalmente funcionales y clínicos, que es de prever que ayudarán a establecer la gravedad de la enfermedad y precisarán mejor el pronóstico y la mortalidad de esta enfermedad<sup>2</sup>. En los últimos años está surgiendo nueva información acerca de otros factores, que también pueden influir en el pronóstico de esta enfermedad. Algunos de ellos cuentan con un adecuado soporte de evidencia. En otros existen simplemente observaciones aún sin confirmar. El presente artículo desarrolla los marcadores más conocidos que pueden influir como factores pronósticos, clasificados como fisiopatológicos, clínicos y biológicos (tabla 1), dentro de un planteamiento multidisciplinario en el tratamiento de la EPOC, que definirán el futuro de los pacientes que desarrollen esta enfermedad.

## Marcadores fisiopatológicos

### Volumen espiratorio forzado en el primer segundo

El descenso anual del valor del FEV<sub>1</sub> es el mejor parámetro estudiado longitudinalmente en la EPOC, por lo que se ha constituido como la referencia estándar de valoración de la progresión de la enfermedad y como factor de referencia en el pronóstico y la clasificación del proceso en sus distintos grados de gravedad. Este planteamiento ha condicionado el tratamiento de la enfermedad, siendo la limitación del deterioro funcional el principal objetivo terapéutico.

En la década de 1970, Fletcher y Peto<sup>3</sup> publicaron una estimación de la supervivencia de la EPOC, con reducción del valor del FEV<sub>1</sub> en los pacientes fumadores susceptibles y la posibilidad de que la progresión de la enfermedad disminuyera con el abandono del hábito tabáquico. Este diagrama sigue estando vigente en la actualidad y sirve de referencia para citar los cambios a largo plazo en los valores del FEV<sub>1</sub>. Posteriormente, esta estimación se confirmó en un estudio multicéntrico realizado con casi 6.000 fumadores diagnosticados de EPOC mediante una espirometría y seguidos de forma prospectiva durante 14,5 años<sup>4</sup>. De esta manera, se sabe que el descenso anual del FEV<sub>1</sub> es de 20-30 ml/año en los individuos normales y que puede llegar hasta 60 ml/año en los pacientes con EPOC. De igual modo, hemos podido saber que dejar de fumar lleva implícita una tendencia a la recuperación de la función pulmonar y una menor tasa anual de descenso del FEV<sub>1</sub>.

Cambiando de perspectiva, Anthonisen et al<sup>5</sup> demostraron que el valor inicial de referencia está claramente relacionado con la supervivencia a medio y largo plazo. Por tanto, hemos sabido que los pacientes con un menor valor del FEV<sub>1</sub> tienen peor supervivencia que los pacientes con valores más altos. Por ello, las diferentes supervivencias pueden agruparse por categorías en el valor del FEV<sub>1</sub> en 4 niveles, por encima del 50%, entre el 40 y el 49%, entre el 30 y el 39% y menor del 30%. Podemos diferenciar así 4 grupos de pacientes con supervivencias progresivamente menores a medida que el valor del FEV<sub>1</sub> va decreciendo.

**Tabla 1**

Marcadores pronósticos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Fisiopatológicos	
FEV <sub>1</sub>	
Hipoxemia/hipercapnia	
Atrapamiento aéreo	
Hipertensión pulmonar	
Clínicos	
Tabaquismo	
Nutrición	
Capacidad de ejercicio	
Disnea/calidad de vida	
Índice BODE	
Exacerbaciones	
Biológicos	
PCR	
TNF- $\alpha$	
Estrés oxidativo	
Disfunción muscular	
Comorbilidad	

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PCR: proteína C reactiva; TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa; BODE: obstrucción al flujo aéreo, disnea, capacidad de ejercicio e índice de masa corporal.

Además del tabaquismo, se han estudiado otros factores que podrían reducir el descenso del FEV<sub>1</sub>, como los corticoides inhalados, acción ligada al efecto de contrarrestar la inflamación presente en los pacientes con una EPOC. Ninguno de los estudios evaluados demostró efectos estadísticamente significativos<sup>6,7</sup>. Por otro lado, parecía que el tratamiento combinado de un  $\beta_2$  agonista de larga duración y un corticosteroide inhalados sí podría frenar el descenso del FEV<sub>1</sub>. En el estudio TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) se observó una reducción de 16 ml/año en los pacientes que recibieron la asociación de salmeterol y fluticasona comparado con la reducción de 13 ml/año en los grupos tratados con salmeterol o con fluticasona por separado<sup>8</sup>. En este estudio, a pesar de que se describe una asociación entre la caída del FEV<sub>1</sub> y las agudizaciones, en los casos sin agudizaciones el descenso del FEV<sub>1</sub> fue ligeramente superior en el grupo placebo. Por tanto, la tasa de agudizaciones no justifica, por sí sola, la reducción del descenso del FEV<sub>1</sub>. Recientemente, se han publicado los resultados del estudio UPLIFT, en el que se compara en pacientes con una EPOC la eficacia del tratamiento con tiotropio frente a la de un placebo en la reducción de la caída del FEV<sub>1</sub>. En éste, el FEV<sub>1</sub> medio en el grupo tratado con tiotropio mejoró durante los 4 años que duró el estudio; sin embargo, después del día 30, las diferencias con el grupo placebo no fueron significativas en la tasa de reducción del FEV<sub>1</sub> medio prebroncodilatación y posbroncodilatación<sup>9</sup>.

### Intercambio pulmonar de gases

Los estudios, ya clásicos, NOTT (Nocturnal Oxygen Therapy Trial)<sup>10</sup> y MRC (British Medical Research Council)<sup>11</sup> demostraron a principios de la década de 1980 el aumento de la supervivencia de los pacientes con una EPOC e insuficiencia respiratoria crónica (IRC) tratados con oxígeno continuo domiciliario (OCD). Si se analizan en conjunto, en ambos estudios el tratamiento con oxígeno mejoraba la supervivencia en los pacientes con hipoxemia grave, pudiendo actuar como un factor pronóstico de la EPOC. Sin embargo, la OCD no parecía mejorar la supervivencia de los pacientes con una EPOC e hipoxemia moderada, a pesar de que conseguía mejorar la calidad de vida relacionada con la salud en algunos casos. La hipercapnia no influyó en la supervivencia en el estudio NOTT, algo que sí se observó en el estudio MRC. Por tanto, el papel de la hipercapnia en el pronóstico de los pacientes con una EPOC es discutible. En un intento de clarificar esta situación, el grupo ANTADIR (Association Nationale pour le Traitement à Domicile de l'Insuffisance Respiratoire Chronique Grave)<sup>12</sup> diferenció 2 situaciones de hipercapnia: la permisiva (PaCO<sub>2</sub>  $\leq$  55 mmHg), asociada a la adaptación de los pacientes con una EPOC, y la progresiva (PaCO<sub>2</sub> > 55 mmHg), asociada a una mayor mortalidad.

### Atrapamiento aéreo

Tanto la hiperinsuflación estática como la dinámica se han asociado a la disnea, una disminución de la capacidad funcional y la intolerancia al ejercicio<sup>13</sup>. El cociente entre la capacidad inspiratoria (IC) y la capacidad pulmonar total (TLC) tiene un valor predictivo de mortalidad independiente cuando se encuentra por debajo del 25%, en el que la mortalidad es claramente mayor que la de los pacientes cuyo valor de este cociente es superior al 25%<sup>14</sup>. Distintos fármacos han demostrado, en mayor o menor medida, reducir la hiperinsuflación pulmonar<sup>15,16</sup>, pero sin poder demostrar su posible influencia en el pronóstico de la enfermedad. La cirugía de reducción de volumen de los lóbulos superiores en los pacientes con un enfisema pulmonar y con una baja tolerancia al esfuerzo se ha asociado, en cambio, con una disminución significativa de la mortalidad<sup>17</sup>.

### Hipertensión pulmonar

La presencia de una hipertensión arterial pulmonar es uno de los marcadores de supervivencia de la EPOC. Un aumento en la presión en la arteria pulmonar media (PAPm) de 10 mmHg multiplica por 4 el riesgo de muerte<sup>18</sup>. Se han asociado formas más graves, con cifras de PAPm mayores de 25 mmHg, aunque infrecuentes, a una menor supervivencia a largo plazo<sup>19</sup>.

Las alteraciones estructurales se deben 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 una EPOC<sup>20</sup>. El empleo de la oxigenoterapia prolongada proporciona sólo una mejoría moderada, con disminución de la progresión de la HTP mediante la estabilización o el descenso de las cifras de presión arterial pulmonar<sup>21,22</sup>. La supervivencia a los 5 años de los pacientes sometidos a OCD llega a ser del 15% en aquéllos con una PAPm > 30 mmHg, mientras que con una PAPm menor presentan una supervivencia del 63,9%<sup>19</sup>. Más recientemente, en varios estudios se ha mostrado la importancia de la disfunción ventricular derecha como determinante de peor pronóstico en la hipertensión arterial pulmonar evaluada por métodos ecocardiográficos<sup>23,24</sup>.

### Marcadores clínicos

#### Tabaquismo

La tendencia alcista que estima que la EPOC será la tercera causa de muerte en 2020 se debe al aumento de la prevalencia del tabaquismo que, aunque tiende a reducirse en los países occidentales, se está incrementando marcadamente entre las mujeres y en los países en vías de desarrollo. Por todos es conocido que el consumo de tabaco es el principal factor de riesgo para el desarrollo de EPOC y que no sólo influye en la evolución de la enfermedad, provocando síntomas respiratorios y alterando la función pulmonar, sino que también lo hace en la mortalidad de los pacientes<sup>25,26</sup>. Oga et al<sup>27</sup> relacionaron el tabaquismo acumulado con la mortalidad y Anthonisen et al<sup>28</sup>, en un estudio multicéntrico, observaron que el abandono del hábito tabáquico disminuyó la mortalidad de los pacientes con una EPOC en un 18%.

#### Estado nutricional e índice de masa corporal

La existencia de una pérdida de peso no intencionada se relaciona con un peor pronóstico en la EPOC, como factor único, independiente del resto de variables de la enfermedad. Cuando el valor del índice de masa corporal (IMC) es menor de 25 kg/m<sup>2</sup>, la mortalidad es mayor, valor por debajo del cual la pérdida de masa magra puede también desempeñar un papel importante<sup>29</sup>. Esta relación inversa, no lineal, entre la supervivencia y el IMC puede modularse si se consi-

gue una recuperación nutricional adecuada<sup>30</sup>. La mayoría de los estudios establecen un valor umbral por debajo de 20-21 kg/m<sup>2</sup> en el cual la mortalidad aumenta<sup>29</sup>. Sin embargo, estos datos proceden de poblaciones de los países nórdicos y los datos no concuerdan con los encontrados en España, donde la tasa de pacientes por debajo de este índice es muy baja y más aún en el sexo femenino<sup>31</sup>. En cualquier caso, la valoración de la malnutrición o el estado nutricional de los pacientes con una EPOC requeriría una estimación de la masa muscular, que es la principal afectada en las pérdidas de peso en esta enfermedad<sup>32</sup>.

#### Capacidad de ejercicio

Las implicaciones músculo-esqueléticas están entre las nuevas variables que se han incorporado en su capacidad de predecir el pronóstico de la enfermedad<sup>33</sup>. Mediante la utilización de la prueba de la marcha de 6 min, se ha intentado simplificar el análisis de la capacidad máxima de ejercicio, ya que ésta es una prueba específica y muy selectiva de laboratorio. Con esta prueba se ha demostrado que la distancia recorrida en 6 min descendía claramente en los pacientes con una EPOC, siendo este descenso más acelerado en el grupo de pacientes con EPOC que presentaron una mortalidad mayor<sup>34</sup>. Los pacientes que fallecieron en este seguimiento presentaron una tasa de descenso de la marcha recorrida en los 6 min de 47 m/año, más del doble de la que tenían los que sobrevivieron, independientemente del valor de FEV<sub>1</sub> que tuvieran.

Utilizándose el test de esfuerzo mediante un cicloergómetro, pudo comprobarse que una disminución de la capacidad de ejercicio, medida mediante un descenso del consumo máximo de oxígeno por debajo de 654 ml/min, puede representar el valor por encima del cual aumenta la mortalidad, independientemente de la función pulmonar<sup>35</sup>.

Por otro lado, la rehabilitación pulmonar no ha demostrado claramente disminuir la mortalidad, pero podría provocar cambios relacionados con el pronóstico por su capacidad de modificar el índice BODE<sup>36</sup>.

#### Calidad de vida y disnea

La disnea es el principal síntoma de la EPOC. Su progresión deteriora la calidad de vida del paciente hasta llegar a invalidarle en las actividades normales de la vida diaria. Medida por la escala de la MRC (Medical Research Council), es un marcador pronóstico de mortalidad independiente<sup>37</sup>. La medida del estado general de salud o nivel de calidad de vida según la escala SGRQ (Saint George's Respiratory Questionnaire), indica que un aumento de 4 puntos se asocia a una mejora del 5% de la mortalidad global y a un 12% en la respiratoria<sup>38</sup>. En cambio, hay muy baja correlación entre el grado de obstrucción al flujo aéreo y el grado de disnea o de la medida de la calidad de vida, indicando que son variables independientes que deben considerarse en la evolución de la enfermedad. Ello quiere decir que la misma limitación funcional pulmonar puede afectar de manera muy diferente tanto al grado de disnea, como al de calidad de vida. En las fases iniciales de la enfermedad, el descenso funcional puede no afectar la disnea, ni la calidad de vida del paciente, pero a partir de un nivel de FEV<sub>1</sub> por debajo del 50% ya se detecta una disminución marcada en las puntuaciones obtenidas en los cuestionarios de calidad de vida y de disnea<sup>39</sup>.

#### Índice BODE

La existencia de múltiples variables, que actúan de forma independiente como predictores de mortalidad por separado, ha motivado que se estudien de manera conjunta todas ellas en un amplio trabajo multicéntrico, con la intención de mejorar la capacidad predictiva pronóstica en esta enfermedad. Partiendo del concepto de

EPOC como enfermedad sistémica y de que la valoración no debe hacerse sólo con el valor de FEV<sub>1</sub>, por existir manifestaciones sistémicas que no se ven reflejadas en esta variable, Celli et al<sup>2</sup> encontraron que había 4 factores que eran capaces de predecir el riesgo de muerte: el índice de masa corporal, el grado de obstrucción del flujo aéreo (FEV<sub>1</sub>), el grado de disnea y la capacidad de ejercicio valorada por la prueba de la marcha de 6 min. Con los 4 parámetros estos autores construyeron el índice BODE, una nueva escala multidimensional, con puntuación desde 0 hasta 10, que es capaz de predecir la mortalidad con mayor capacidad que cada uno de sus 4 componentes por separado. Se observó que un incremento en un punto en el índice aumentaba la mortalidad global en un 34% y la respiratoria en un 62%. Además, este índice es más efectivo que el FEV<sub>1</sub> como variable pronóstica. El impacto del BODE ha hecho que se utilice para valorar la respuesta a intervenciones terapéuticas, como la rehabilitación pulmonar<sup>36</sup>, predecir las exacerbaciones y seleccionar a los pacientes que son candidatos para un trasplante pulmonar<sup>40</sup>.

### Exacerbaciones

Cuando aumenta el número de exacerbaciones también lo hace la mortalidad<sup>41</sup>. Esta mortalidad es independiente de otros factores, incluido el BODE<sup>42</sup>. Las causas que predisponen a su aparición no se conocen bien, lo que dificulta la capacidad de intervenir de manera adecuada en la frecuencia de su aparición o en su diagnóstico temprano. No hay una definición clara de exacerbación, pero se acepta su presencia siempre que haya un "deterioro clínico del paciente que perdure a la variabilidad diaria propia de esta enfermedad y que requiera un cambio en su medicación"<sup>43</sup>, siendo también muy citada la definición basada en los criterios de Anthonisen et al<sup>44</sup>; incremento de la disnea, del volumen del esputo y de la purulencia de éste.

El efecto de las exacerbaciones en la calidad de vida de los pacientes se puso de manifiesto en un estudio en el que se comparaba la puntuación del cuestionario SGRQ, específico para la valoración del impacto de las enfermedades respiratorias, entre pacientes que presentan pocas ( $\leq 2$ /año) o muchas (3-8/año) exacerbaciones<sup>45</sup>. Este y otros estudios posteriores han demostrado que el estado de salud de los pacientes con una EPOC se ve deteriorado por estas exacerbaciones. Esta apreciación se confirma mediante el reanálisis realizado *a posteriori* sobre los datos del estudio ISOLDE<sup>46</sup>, en el que se analiza el efecto de los corticosteroides inhalados en la EPOC. En el estudio TORCH, el brazo que utilizó la combinación salmeterol/fluticasona demostró reducir de forma significativa el número de exacerbaciones en un 25%<sup>8</sup>. Recientemente, el estudio UPLIFT ha puesto de manifiesto una reducción en el número medio de exacerbaciones en un 14% después del tratamiento con tiotropio<sup>9</sup>. De esta manera, se ha podido evidenciar que el beneficio que estos fármacos producían en el estado percibido de salud en gran medida lo hacían a través de su capacidad para reducir el número de exacerbaciones.

Resulta difícil prevenir la exacerbación, porque no existen prodromos antes de su aparición o éstos son demasiado cortos como para detectarlos a tiempo. El posible deterioro funcional existente inmediatamente antes de la recaída puede ser incluso menor que el habitual del día a día, aunque si la afectación funcional de la exacerbación ha sido grave, la recuperación es más lenta<sup>45</sup>. La presencia de esta lenta recuperación no está aclarada, pero puede ser la causa de un deterioro mayor de la enfermedad en los pacientes con exacerbaciones frecuentes, que pueden llegar a tener un descenso más pronunciado en el valor del FEV<sub>1</sub><sup>47</sup>. Considerando la exacerbación como un episodio que deteriora la función a largo plazo y que en sí misma puede suponer un deterioro progresivo de función si las exacerbaciones se repiten, cualquier factor modificador de éstas y de su frecuencia debería tener un efecto añadido en la reducción de la pérdida de función, la calidad de vida y, quizá, también de la mortalidad.

## Marcadores biológicos

### Inflamación sistémica

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína reactante de fase aguda sintetizada por el hígado en respuesta al estímulo inducido por la interleucina (IL) 6. Tiene un efecto proinflamatorio y proaterogénico y favorece la liberación por los monocitos de citocinas proinflamatorias, como la IL-1b y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Esta proteína se encuentra elevada en la EPOC, algo que también se observa en los individuos fumadores activos que no presentan la enfermedad<sup>48</sup>. Valores elevados de la PCR se han correlacionado directamente con el grado de disnea y con la aparición de una hipertensión pulmonar e inversamente con la calidad de vida, la capacidad de ejercicio, la PaO<sub>2</sub> y el IMC<sup>49,50</sup>. En la EPOC estable, los valores de la PCR se correlacionan con el grado de obstrucción. En las exacerbaciones de la EPOC se han encontrado concentraciones aún más elevadas. Tanto las estatinas<sup>51</sup> como los corticoides<sup>52,53</sup>, con independencia de que se administren por vía oral o inhalada, reducen los valores séricos de la PCR. Recientemente, se ha visto que los valores de PCR predicen la mortalidad global, principalmente en los pacientes con una obstrucción leve o moderada al flujo aéreo<sup>54</sup>.

El TNF- $\alpha$  es una proteína que desempeña un papel mediador en la respuesta inflamatoria, en la que interviene al iniciar la cascada de las citocinas. En las secreciones respiratorias de los pacientes que presentan una EPOC se encuentra a concentraciones elevadas, sobre todo en el transcurso de las agudizaciones<sup>55,56</sup>. También aumentan sus valores séricos y su producción por las células monocitarias de la sangre periférica en los pacientes que tienen una EPOC con pérdida asociada de peso, masa muscular e hipertensión pulmonar<sup>50,57</sup>. La determinación de los valores séricos de estos marcadores pudiera ser útil, en asociación o no con la valoración de los factores de riesgo más conocidos, para predecir el pronóstico de la enfermedad, pero no se dispone de información suficiente como para establecer definitivamente este criterio.

Otros mediadores inflamatorios, como la IL-6 y la IL-8, pueden llegar a desempeñar un papel como marcadores pronósticos. La IL-6 se ha encontrado elevada durante las exacerbaciones de los pacientes con una EPOC<sup>58</sup>. También se ha asociado al descenso del peso, de la masa muscular y a la respuesta al ejercicio<sup>59</sup>. Al igual que en la PCR, sus valores disminuyen con el tratamiento corticoideo<sup>58</sup>. La IL-8, regulada por el TNF- $\alpha$ , se encuentra elevada en las exacerbaciones y en los pacientes con una disminución del peso y de la masa muscular<sup>60</sup>. Parece que el tratamiento con anticuerpos anti-IL-8 podría aminorar su concentración y aliviar la disnea en estos enfermos.

### Estrés oxidativo

El desequilibrio entre los agentes oxidantes exógenos y los antioxidantes endógenos provoca lesiones en la matriz extracelular y en el epitelio de la vía aérea, además de actuar como un factor inflamatorio mediado por citocinas<sup>61</sup>. En varios estudios<sup>62,63</sup> se ha demostrado que la exposición al humo del tabaco puede inducir el desarrollo de un estrés oxidativo y la liberación de mediadores inflamatorios en la vía aérea, así como provocar cambios estructurales en los individuos sensibles, lo que podría conllevar un descenso progresivo de la función pulmonar.

Por tanto, las alteraciones genéticas de las enzimas antioxidantes presentes en el pulmón y en la vía aérea, como la superóxido dismutasa, la glutatión-S-transferasa, la hidrolasa epóxido microsomal o la hemoxygenasa 1, entre otras, pueden aumentar del estrés oxidativo y favorecer el daño pulmonar inducido por el tabaco<sup>64</sup>. Son necesarios más estudios que clarifiquen si el estrés oxidativo puede comportarse como un marcador pronóstico.

## Disfunción muscular

Desde hace varios años se viene observando que la limitación al ejercicio que presentan los pacientes con una EPOC no sólo está condicionada por una alteración ventilatoria y del intercambio pulmonar de gases, sino que también otros factores, como la disfunción de los músculos esqueléticos, pueden contribuir a esta intolerancia. Los hallazgos bioquímicos e histoquímicos, resultado del estudio de las enzimas citrato sintetasa (CS),  $\beta$ -hidroxiacil-coenzima A deshidrogenasa (HAD) y lactato deshidrogenasa (LDH), indican que hay un cambio en el metabolismo aeróbico, que derivaría hacia un metabolismo glucolítico anaeróbico<sup>65</sup>, existiendo también datos de apoptosis en el músculo estriado de estos pacientes<sup>66</sup>. Algunos trabajos han demostrado que el entrenamiento físico no sólo mejora la función ventilatoria<sup>67</sup>, sino que también incrementa la actividad de la CS y la de la HAD, haciendo que la actividad de las enzimas glicolíticas tienda a disminuir<sup>68,69</sup>.

En la disfunción muscular se encuentran interrelacionados procesos inflamatorios y de estrés oxidativo y nitrosativo, mediado por el óxido nítrico muscular, que provocan alteraciones en los músculos esqueléticos que afectan a la capacidad de ejercicio de los pacientes con EPOC<sup>70</sup>. Esta limitación afecta a la calidad de vida relacionada con la salud, incluso en fases tempranas de la enfermedad, que modificaría el pronóstico de estos pacientes.

## Papel de la comorbilidad

A pesar de no haber una definición consensuada de comorbilidad, se entiende que ésta es la existencia de enfermedad asociada al cuadro clínico más relevante, lo que no significa que su importancia respecto al cuadro de base sea de segundo o tercer orden. La presencia de una comorbilidad elevada conlleva un alto riesgo individual e inestabilidad respecto a la capacidad de respuesta a agresiones externas. Por tanto, la presencia de condiciones comórbidas se ha asociado al pronóstico de una enfermedad<sup>71</sup>.

Para el pronóstico individual de los pacientes con una EPOC, resulta necesario considerar determinados factores predictores desfavorables que pueda reunir el paciente, además de los reconocidos como comorbilidades frecuentes de estos pacientes. Éstas pueden aparecer a partir de la causa de la enfermedad (tabaquismo), como el cáncer de pulmón o la cardiopatía isquémica; de las complicaciones de la EPOC, como la insuficiencia cardíaca o la hipertensión arterial pulmonar, y de la coincidencia con otros procesos, como la hipertensión arterial, la artrosis o la diabetes mellitus<sup>72</sup>. Además, el paciente puede ver agravada la progresión de su enfermedad por otras circunstancias, como la edad, el índice de masa corporal, la colonización bronquial por *Pseudomona* o una mala tolerancia al ejercicio físico<sup>58</sup>.

Las comorbilidades más frecuentes en la EPOC son la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, las infecciones, el cáncer y las enfermedades cardiovasculares, en las que el mecanismo de la inflamación sistémica, y sus mediadores, desempeñan un papel importante en su patogenia<sup>73</sup>.

Entre los índices que han surgido últimamente para evaluar la comorbilidad en la EPOC, el índice de Charlson es el más utilizado. Éste, mediante un sistema de puntuación, está diseñado para valorar el riesgo de mortalidad y su relación con las enfermedades crónicas<sup>74</sup>.

La EPOC es una enfermedad crónica y progresiva que, en su evolución, presenta frecuentes exacerbaciones, las cuales son más graves cuanto mayor y más compleja es la comorbilidad asociada. Del mismo modo, la utilización adecuada de las diferentes opciones terapéuticas va a depender también de que se acompañe o no de comorbilidad, lo que nos permitirá dar al paciente un incremento significativo a su calidad de vida y un aumento en su supervivencia<sup>75</sup>.

La presencia de comorbilidades en la EPOC, además de aumentar

el coste anual<sup>76</sup>, es un factor predictor de mortalidad que contribuirá a definir el pronóstico de estos pacientes. De hecho, las complicaciones cardiovasculares y el cáncer son causas de mortalidad más prevalentes que la insuficiencia respiratoria que genera la EPOC<sup>72</sup>.

Por tanto, la presencia de comorbilidad en pacientes con EPOC constituye un elemento importante, objeto de diagnóstico y tratamiento, que modifica la mortalidad de éstos y, por tanto, influye en el pronóstico de la enfermedad.

## Declaración de conflicto de intereses

Los autores de este artículo, F. Villar y G. Peces-Barba, han colaborado y por ello recibido remuneración en simposios o conferencias patrocinadas por Almirall, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Esteve, GSK, Novartis, Nycomed o Pfizer.

## Bibliografía

1. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1256-76.
2. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350:1005-12.
3. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic bronchitis and emphysema. London: Oxford University; 1976.
4. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE and the Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med.* 2005;142:233-9.
5. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1986;133:14-20.
6. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Br Med J.* 2000;320:1297-303.
7. Pauwels RA, Löfdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 1999;340:1948-53.
8. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:332-8.
9. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008;359:1543-54.
10. Nocturnal Oxygen Therapy Trial. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxic chronic obstructive lung disease (a clinical trial). *Ann Intern Med.* 1980;93:391-8.
11. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet.* 1981;1:681-5.
12. Chailloux E, Laaban JP, Veale D. Prognostic value of nutritional depletion in patients with COPD treated by long-term oxygen therapy: data from the ANTADIR observatory. *Chest.* 2003;123:1460-6.
13. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:770-7.
14. Casanova C, Cote C, De Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:591-7.
15. O'Donnell DE, Flüge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J.* 2004;23:832-40.
16. O'Donnell DE, Sciruba F, Celli B, Mahler DA, Webb KA, Kalberg CJ, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest.* 2006;130:647-56.
17. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med.* 2003;348:2059-73.
18. Cooper R, Ghali J, Simmons BE, Castaner A. Elevated pulmonary artery pressure. *Chest.* 1991;99:112-20.
19. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier CI. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest.* 1995;107:1193-8.
20. Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003;21:892-905.
21. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in pa-

- tients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1985;131:493-8.
22. 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.
  23. Burgess MI, Mogulkoc N, Bright-Thomas RJ, Bishop P, Egan JJ, Ray SG. Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15:633-9.
  24. Incalzi RA, Fuso L, De Rosa M, Di Napoli A, Basso S, Pagliari G, et al. Electrocardiographic signs of chronic cor pulmonale: a negative prognostic findings in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation.* 1999;99:1600-5.
  25. Kanner RE, Connett JE, Williams DE, Buist AS for the Lung Health Study Research Group. Effects of randomized assignment to a smoking cessation intervention and changes in smoking habits on respiratory symptoms in the Lung Health Study. *Am J Med.* 1999;106:410-6.
  26. Scanlon PD, Connett JE, Walter LA, Altose MD, Bailey WC, Buist AC. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:381-90.
  27. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:544-9.
  28. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med.* 2005;142:233-9.
  29. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:79-83.
  30. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1791-7.
  31. Soler JJ, Sanchez L, Roman P, Martinez MA, Perpiñá M. Prevalencia de desnutrición en pacientes con EPOC estable. *Arch Bronconeumol.* 2004;40:250-8.
  32. Agustí AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003;21:347-60.
  33. Nici L. Mechanisms and measures of exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med.* 2000;21:693-704.
  34. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J.* 2004;23:28-33.
  35. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:544-9.
  36. Cote CG, Celli BR. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *Eur Respir J.* 2005;26:630-6.
  37. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest.* 2002;121:1434-40.
  38. Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, García-Aymerich J, Alonso J, Félez M, et al. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:680-5.
  39. Van den Boom G, Rutten-van Molken MP, Tirimanna PR, van Schayck CP, Folgering H, van Weel C. Association between health-related quality of life and consultation for respiratory symptoms: results from the DIMCA programme. *Eur Respir J.* 1998;11:67-72.
  40. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update—a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:745-55.
  41. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60:925-31.
  42. Soler Cataluña JJ, Martínez García MA, Sánchez L, Román P. Valor pronóstico del índice e-BODE (exacerbaciones graves y BODE) en la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2007;43:63-4.
  43. Rodriguez Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest.* 2000;117:398-401S.
  44. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1987;106:196-204.
  45. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1418-22.
  46. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Br Med J.* 2000;320:1297-303.
  47. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002;57:847-52.
  48. MacCallum PK. Markers of hemostasis and systemic inflammation in heart disease and atherosclerosis in smokers. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2:34-43.
  49. De Torres JP, Cordoba Lanus E, López Aguilar C, Muros de Fuentes M, Montejo de Garcini A, Aguirre Jaime A, et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J.* 2006;27:902-7.
  50. Joppa P, Petrasova D, Stancak B, Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest.* 2006;130:326-33.
  51. 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.
  52. Man SF, Sin DD. Effects of corticosteroids on systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2:78-82.
  53. Sin DD, Lacy P, York E, Man SF. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:760-5.
  54. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:250-5.
  55. 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.
  56. Aaron SD, Angel JB, Lunau M, Wright K, Fex C, Le Saux N, et al. Granulocyte inflammatory markers and airway infection during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:349-55.
  57. De Godoy I, Donahoe M, Calhoun WJ, Mancino J, Rogers RM. Elevated TNF-alpha production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:633-7.
  58. Casanova Macario C, De Torres Tajes JP, Montes de Oca M. Aspectos sistémicos y factores pronósticos. *Arch Bronconeumol.* 2007;43(Supl 3):25-34.
  59. Van Helvoort HA, Heijdra YF, Thijs HM, Viña J, Wanten GJ, Dekhuijzen PN. Exercise-induced systemic effects in muscle-wasted patients with COPD. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38:1543-52.
  60. Schols AM, Buurman WA, Staal van den Brekel AJ, Dentener MA, Wouters EF. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1996;51:819-24.
  61. Antón Díaz E, Ruíz López D, Ancochea Bermúdez J. Herencia y ambiente en la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2007;43(Supl 1):10-7.
  62. Van der Vaart H, Postma DS, Timens W, Hylkema MN, Willemse BW, Boezen HM, et al. Acute effects of cigarette smoking on inflammation in healthy intermittent smokers. *Respir Res.* 2005;6:22-33.
  63. McCrean KA, Ensor JE, Nall K, Blecker ER, Hasday JD. Altered cytokine regulation in the lungs of cigarette smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:696-703.
  64. Wood AM, Stockley RA. The genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2006;7:130-44.
  65. 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.
  66. Agustí AG, Sauleda J, Miralles C, Gomez C, Togores B, Sala E, et al. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:485-9.
  67. Thompson PD, Buchner D, Piña IL, Balady GJ, Williams MA, Macus BH, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation.* 2003;107:3109-16.
  68. Montes de Oca M, Torres SH, González Y, Romero E, Hernández N, Tálamo C. Cambios en la tolerancia al ejercicio, calidad de vida relacionada con la salud y características de los músculos periféricos después de 6 semanas de entrenamiento en pacientes con EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2005;41:413-8.
  69. Puente Maestu L, Tena T, Trascasa C, Pérez Parra J, Godoy R, García MJ, et al. Training improves muscle oxidative capacity and oxygenation recovery kinetics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Appl Physiol.* 2003;88:580-7.
  70. Gea J, Barreiro E. Update on the mechanisms of muscle dysfunction in COPD. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:328-37.
  71. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner CJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:549-55.
  72. De Miguel Díez J, Méndez Bailón M. Comorbilidad en la EPOC. Implicaciones diagnósticas y terapéuticas. *Rev Patol Respir.* 2008;11(Supl 2):109-16.
  73. Soriano JB, Visicki GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest.* 2005;128:2099-107.
  74. Almagro P. Factores pronósticos en la EPOC. El papel de la comorbilidad. *Rev Clin Esp.* 2007;207(Supl 1):8-13.
  75. De Miguel Díez J, Izquierdo Alonso JL, Molina París J, Bellón Cano JM, Rodríguez González-Moro JM, De Lucas Ramos P. Factores determinantes de la prescripción farmacológica en los pacientes con EPOC estable. Resultados de un estudio multicéntrico español (IDENTEPOC). *Arch Bronconeumol.* 2005;41:63-70.
  76. Escarabill J. Costes sanitarios de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). *Arch Bronconeumol.* 2003;39:435-6.