



# ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



## Comorbilidad cardiovascular en la EPOC

Juan José Soler Cataluña\* y Miguel Ángel Martínez García

Unidad de Neumología, Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Requena, Valencia, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica  
Enfermedad cardiovascular  
Comorbilidad

La presencia de alteraciones cardiovasculares entre los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) supera los límites de la casualidad. El tabaquismo, un factor de riesgo común a ambas entidades, podría explicar, en parte, la fuerza de la asociación; sin embargo, hay indicios para suponer que otros determinantes, como la inflamación sistémica, el estrés oxidativo, la hipoxemia, la disfunción endotelial e incluso el propio envejecimiento, podrían estar también implicados. En los pacientes donde coinciden ambas enfermedades, las consecuencias finales son manifiestamente peores. La enfermedad cardiovascular (ECV) contribuye a la hospitalización de los pacientes con EPOC y también a su mortalidad. Aproximadamente, uno de cada 4 pacientes con EPOC fallece de causa cardiovascular. En sentido contrario, la exacerbación de la EPOC también contribuye a un número mayor de episodios cardiovasculares, e incluso se ha detectado un incremento de la mortalidad entre los pacientes con ECV que presentan EPOC frente a controles no EPOC. Estos condicionantes subrayan la necesidad de desarrollar una visión integral capaz de identificar de forma temprana al candidato y emplear alternativas terapéuticas adecuadas. Se ha sugerido que los vasodilatadores, estatinas o bloqueadores beta pueden mejorar la morbimortalidad del paciente con EPOC, quizá por maximizar el control en la ECV subyacente. No obstante, también se apunta que el potencial antiinflamatorio de las estatinas podría ser de interés. Los corticoides inhalados, e incluso algunos broncodilatadores, también pueden disminuir la morbilidad cardiovascular. Estos datos son observacionales y deben enjuiciarse con precaución. No obstante, son suficientemente provocadores para justificar el enorme interés que suscita la interacción entre 2 de las enfermedades crónicas más prevalentes del mundo occidental, la EPOC y la ECV.

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

### Cardiovascular comorbidity in COPD

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Chronic obstructive pulmonary disease  
Cardiovascular disease  
Comorbidity

The presence of cardiovascular alterations in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is no coincidence. Smoking, a risk factor for both entities, could partly explain the strength of the association; however, there are data that suggest that other determining factors such as systemic inflammation, oxidative stress, hypoxemia, endothelial dysfunction and even aging could also be involved. Prognosis is worse in patients with both entities. Cardiovascular disease (CVD) contributes to hospitalization in patients with COPD and to mortality.

Approximately one out of every four patients with COPD dies from cardiovascular causes. Equally, COPD exacerbation also leads to a greater number of cardiovascular events and an increase in mortality has even been found among patients with CVD and COPD compared with controls without COPD. These determining factors underline the need to develop a comprehensive view for the early detection of at-risk individuals and use of appropriate therapeutic measures.

Vasodilators, statins and beta-blockers may improve morbidity and mortality in patients with COPD, possibly because these drugs maximize control of the underlying CVD. Nevertheless, the antiinflammatory potential of statins could be of interest. Inhaled corticosteroids and even some bronchodilators could also decrease cardiovascular morbidity. These data are from observational studies and should be interpreted with caution but are nevertheless sufficiently interesting to warrant the enormous interest aroused by the interaction between the two most prevalent chronic diseases in the western world, COPD and CVD.

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

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jjsoler@telefonica.net (J. J. Soler Cataluña).

## Introducción

La asociación y la interacción entre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la enfermedad cardiovascular (ECV) es en la actualidad un área de extraordinario interés. Ambas enfermedades son muy prevalentes, y por tanto se puede esperar una cierta asociación casual; sin embargo, publicaciones recientes subrayan una asociación mucho más intensa de la esperada, con implicaciones etiopatogénicas, fisiopatológicas, clínicas, terapéuticas y pronósticas de diversa consideración. Por comorbilidad entendemos la presencia en un mismo paciente de una enfermedad adicional o coexistente con la enfermedad de referencia que nos ocupa, en este caso la EPOC. Sin embargo, la relación entre enfermedades puede tener diferentes matices. En algunos casos, ambas enfermedades coinciden en el mismo paciente, pero no interrelacionan; en otros, hay una influencia unidireccional o bidireccional. Finalmente cabe la posibilidad de que se establezca un cierto nexo de unión o intersección. Este esquema puede servir para simplificar los distintos tipos de comorbilidad; sin embargo, quizá no sea del todo útil para explicar la relación mucho más compleja que se establece entre ECV y EPOC. En este último caso, hay nexos de unión muy documentados, como el tabaquismo. Sin embargo, también se indica que la inflamación sistémica, el estrés oxidativo, la hipoxia, la disfunción endotelial o el envejecimiento podrían ser mecanismos etiopatogénicos comunes. Este hecho puede justificar por qué entre pacientes con EPOC se observa una frecuencia mayor de episodios cardiovasculares, o viceversa. Además, compartir ambas enfermedades puede agravar la morbimortalidad, con las consiguientes repercusiones diagnósticas, clínicas y terapéuticas. La presente revisión resume las principales evidencias de la asociación entre EPOC y ECV, junto con los mecanismos que podrían subyacer. También se anticipan algunas implicaciones terapéuticas.

## Evidencias de la asociación entre EPOC y enfermedad cardiovascular

### Limitación al flujo aéreo y riesgo cardiovascular

Diversos estudios poblacionales han demostrado que el volumen espiratorio forzado durante el primer segundo ( $FEV_1$ ) es un predictor de riesgo cardiovascular, incluso después de realizarse ajustes por otros factores de riesgo cardiovascular, como la edad, el sexo, el tabaquismo, el colesterol, el nivel educacional y la clase social<sup>1-5</sup>. En la tercera encuesta de salud y nutrición americana (NHANES III), se realizó un seguimiento de 1.861 individuos entre 40 y 60 años, en el que se evaluó la mortalidad cardiovascular. Cuando se compara el quintil más bajo del  $FEV_1$  con el más alto, el riesgo de mortalidad cardiovas-

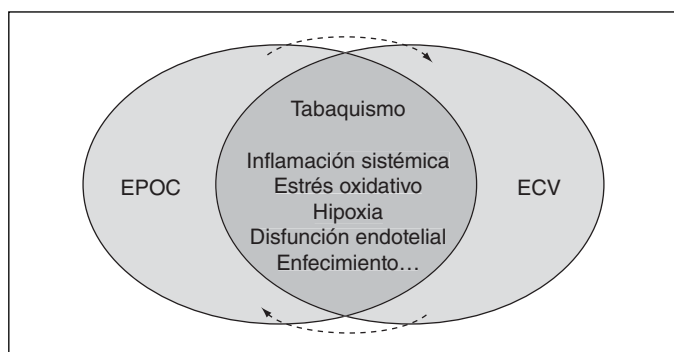
cular se incrementa un 75%. Se han observado resultados similares en otras cohortes poblacionales<sup>2-4</sup>, de tal forma que se ha estimado que por cada descenso del 10% en el  $FEV_1$ , la mortalidad global se incrementa en un 14% y la mortalidad cardiovascular, en un 28%. Además, un marcador mucho más específico de limitación al flujo aéreo como el cociente  $FEV_1$ /capacidad vital forzada también ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para episodios coronarios (riesgo relativo [RR] = 1,30)<sup>6</sup>.

El  $FEV_1$  no es un marcador específico de riesgo cardiovascular, ya que también predice mortalidad por ictus<sup>7</sup>, mortalidad por todas las causas, e incluso mortalidad de causa no respiratoria y de causa no cardiovascular<sup>4</sup>, por lo que se ha indicado que podría ser un simple marcador de exposición a un amplio rango de determinantes de salud de ajuste estadístico muy difícil, entre los que se incluyen la malnutrición o la exposición a polución ambiental, incluido el tabaquismo pasivo. Curiosamente, el descenso del  $FEV_1$  se asocia a riesgo cardiovascular, incluso en no fumadores<sup>4</sup>.

### EPOC y riesgo cardiovascular

Aproximadamente, un 10% de la población adulta presenta EPOC<sup>8</sup> y lo mismo sucede con la ECV<sup>9</sup>. Sin embargo, cuando se analizan cohortes específicas de pacientes con EPOC, la prevalencia de ECV es claramente superior. Soriano et al<sup>10</sup>, a partir de datos de la UK General Practice Research Database sobre pacientes recientemente diagnosticados de EPOC en atención primaria, encontraron que el RR de presentar ECV (angina o infarto de miocardio) entre los pacientes con EPOC fue particularmente alto frente a controles no EPOC (RR para infarto de miocardio = 1,75; intervalo de confianza (IC) del 95%, 1,2-2,5; RR para angina = 1,67; IC del 95%, 1,4-2,0). Sin embargo, el estudio no fue controlado por consumo de tabaco, lo que mantiene la incertidumbre sobre si la asociación es dependiente o independiente del tabaquismo. El papel de la comorbilidad también se ha revisado en un estudio de casos y controles, en el que se comparó a 200 pacientes con EPOC seleccionados de forma aleatorizada de una muestra mayor con otros tantos controles. Los pacientes con EPOC presentaron un promedio de 3,7 enfermedades crónicas médicas, frente a 1,8 de los controles ( $p < 0,001$ ), y destacó una prevalencia mayor de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca y otras ECV. Comparado con los controles, los pacientes con EPOC presentaron una historia mayor de consumo de tabaco (49,5 frente a 34,9 paquetes/año), por lo que de nuevo los resultados no fueron ajustados por tabaquismo<sup>11</sup>.

Recientemente, Johnston et al<sup>12</sup>, a partir de datos prospectivos de una gran cohorte de base poblacional, han confirmado que el deterioro de la función pulmonar se asocia a un aumento en la prevalencia, la incidencia o la recurrencia de enfermedad cardiovascular. El riesgo más elevado se encontró entre los pacientes con EPOC en estadio II de GOLD (moderado) y en los GOLD 3 y 4 (graves/muy graves). Después de ajustar por múltiples covariantes, incluidos edad, sexo, raza, diabetes mellitus, hipertensión arterial, valores de colesterol, de fibrinógeno y también tabaquismo, la reducción de la función pulmonar y el riesgo de ECV se mantenía, aunque éste se redujo de forma considerable, lo que indica que parte de esta asociación debe estar mediada por otros factores. Se ha sugerido que la inflamación sistémica podría ser uno de esos factores. Sin et al<sup>13</sup> observaron que los pacientes que presentan obstrucción al flujo aéreo e inflamación sistémica, evaluada mediante la determinación de la proteína C reactiva (PCR), tienen más riesgo de presentar ECV. Concretamente, tener una EPOC moderada o grave aumenta el riesgo de ECV de 2-3 veces. En presencia de una PCR elevada, el riesgo casi se dobla, lo que indica una interacción importante entre inflamación sistémica y limitación al flujo aéreo. Esta interacción comienza de forma temprana en la evolución de la EPOC. Iwamoto et al<sup>14</sup> han demostrado que los fumadores con limitación al flujo aéreo tienen aterosclerosis subclínica exagerada en fases muy iniciales de la enfermedad. Con-



**Figura 1.** Representación esquemática de la asociación e interacción entre enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad cardiovascular. En la zona de intersección, se recogen los principales mecanismos subyacentes. Con independencia de esta intersección, se establece una relación bidireccional entre las 2 enfermedades, que justifica las consecuencias de ambas en términos de morbimortalidad.

cretamente, estos autores estudiaron el engrosamiento de la íntima-media carotídea (EIM) mediante ultrasonografía, una medida temprana de aterosclerosis que se ha descrito como factor predictivo independiente de ECV. En el estudio se compararon las medidas de la EIM carotídea en un grupo de 61 pacientes fumadores con limitación al flujo aéreo de mediana edad y 122 fumadores control ajustados por edad y otros tantos controles que nunca habían fumado. El EIM carotídea fue mayor en el grupo de fumadores con limitación al flujo aéreo y lo mismo sucedió con las placas focales carotídeas, lo cual indica una aterosclerosis subclínica más acentuada en los casos con limitación al flujo aéreo.

## Mecanismos potenciales

### *Inflamación sistémica y riesgo cardiovascular en EPOC*

La fisiopatología de la aterosclerosis es compleja. El metabolismo lipídico desempeña un papel importante. Sin embargo, estudios recientes también revelan la importancia de la inflamación en el inicio, el desarrollo y la ruptura de la placa de ateroma<sup>15</sup>. El proceso aterosclerótico comienza con el daño del endotelio vascular, que se hace más permeable a distintos factores, entre ellos a la inflamación sistémica, el estrés oxidativo y las propias lipoproteínas. Todas ellas inducen citocinas y un incremento de moléculas de adhesión que permiten que los leucocitos circulantes se adhieran a la superficie endotelial dañada. Las células del músculo liso vascular proliferan y pueden migrar desde la media hacia la íntima. Estas células producen matriz extracelular, que se acumula en la placa e induce lesiones fibrosas y grasas. Como resultado, se produce una fibrosis de la pared vascular y muerte de la célula muscular lisa. Posteriormente, aparece calcificación, que produce una placa con capa fibrosa en una matriz rica en lípidos.

En la EPOC se produce un incremento de la inflamación sistémica, con presencia de leucocitos circulantes activados y aumento de mediadores de la inflamación<sup>16</sup>. Esta inflamación, habitualmente de bajo grado, podría potencialmente contribuir al proceso aterogénico. La PCR es una proteína de fase aguda producida en los hepatocitos con la estimulación de la interleucina (IL) 6, que a su vez es liberada después del daño vascular. Diversos estudios señalan a la PCR como un predictor de riesgo cardiovascular más potente incluso que los valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL)<sup>17</sup>. No obstante, también se ha indicado que más allá de ser un marcador inespecífico de inflamación, la PCR representa un auténtico factor de riesgo cardiovascular directamente implicado en la génesis de la inestabilización coronaria aterosclerótica, y que así se asocia a episodios cardiovasculares agudos<sup>18,19</sup>. Cuando esta proteína se libera a la circulación, puede regular al alza otras citocinas inflamatorias, activando el complemento y promoviendo la captación de LDL por los macrófagos. Distintos estudios han demostrado un aumento de los valores sanguíneos de PCR en pacientes con EPOC, independiente del consumo de tabaco<sup>20</sup>. En presencia de una PCR elevada, los pacientes con EPOC doblan el riesgo de ECV<sup>13</sup>, lo que avala la hipótesis inflamatoria.

### *Estrés oxidativo sistémico en EPOC y enfermedad cardiovascular*

El estrés oxidativo desempeña un papel pivotal en la patogenia de la aterosclerosis, particularmente ejerciendo su efecto en la función endotelial vascular<sup>21</sup>. Las especies reactivas de oxígeno (SRO), particularmente los radicales de oxígeno, dañan la célula endotelial e interactúan con los mediadores vasoactivos endógenos formados en esta célula, modulando de esta forma el proceso aterosclerótico. Las SRO también produce peroxidación lipídica, formando lipoproteínas oxidadas (LDL), una de las claves del desarrollo de la aterosclerosis. La EPOC se ha asociado a un estrés oxidativo, tanto pulmonar como sistémico. Durante las exacerbaciones, el estrés oxidativo aumenta y

también lo hace la inflamación sistémica. Ambos se han implicado en la inestabilidad de la placa de ateroma con el consiguiente riesgo de ruptura. También se ha descrito una alteración en el equilibrio fibrinolítico, que con mayor probabilidad produce trombosis después de la ruptura, lo que en última instancia facilita el consiguiente síndrome coronario<sup>22,23</sup>.

### *Hipoxia y enfermedad cardiovascular*

Los pacientes con EPOC presentan con frecuencia hipoxia, ya sea de forma persistente, en los casos donde aparece insuficiencia respiratoria, o intermitente, por ejemplo durante los ejercicios o las exacerbaciones. Esta hipoxia se ha demostrado que tiene distintos efectos que pueden influir en la aterogenia. Entre ellos, destaca el aumento de la inflamación sistémica o del estrés oxidativo, la regulación al alza de determinadas moléculas de adhesión o la inducción de estrés hemodinámico<sup>23</sup>.

### *Disfunción vascular*

Distintos autores han indicado alteraciones en la función vascular sistémica en pacientes con EPOC, lo cual apoya la interacción entre EPOC y ECV<sup>24-27</sup>. Concretamente, los cambios en la rigidez vascular y la disfunción endotelial han suscitado gran interés. La rigidez vascular, un indicio de lesión vascular ateromatosa, se ha asociado a la limitación al flujo aéreo. Concretamente, Zureik et al<sup>24</sup> han encontrado que la velocidad de la onda de pulso se asoció con el FEV<sub>1</sub> en 194 varones sanos, independientemente de la edad y hábito tabáquico. Otros autores, también han demostrado un incremento de la rigidez vascular en los pacientes con EPOC, comparado con controles con los mismos factores de riesgo cardiovascular, y se ha demostrado mayor rigidez a medida que la EPOC era más grave<sup>25</sup>. La velocidad de la onda de pulso se ha asociado a inflamación sistémica, tanto en sanos como en pacientes con EPOC, por lo que se ha indicado que ésta podría contribuir al aumento de la rigidez vascular observada en la EPOC<sup>26</sup>.

Uno de los mecanismos propuestos, a través del cual la inflamación sistémica podría modificar la función arterial, es la vía endotelial. Recientemente, se ha descrito disfunción endotelial vascular en pacientes con EPOC, tanto en la vascularización pulmonar, como en la sistémica. Barr et al<sup>27</sup>, al medir la dilatación mediada por flujo en la arteria braquial (que es un tipo de vasodilatación dependiente del endotelio y del óxido nítrico), han observado que hay una asociación lineal entre la función endotelial, FEV<sub>1</sub>, posbroncodilatador y porcentaje de enfisema en la tomografía computarizada de los ex fumadores en todo el espectro de la enfermedad, desde la función pulmonar normal, hasta la obstrucción moderada grave. Este hallazgo podría explicar parte de la interacción que se produce entre EPOC y ECV. No obstante, los autores observaron que la relación existente entre la disfunción endotelial y el FEV<sub>1</sub> se explicaba casi en su totalidad por el porcentaje de enfisema encontrado, de tal forma que incluso proponen que la propia disfunción endotelial sea el origen del enfisema, algo que ya se ha indicado en estudios *in vivo*<sup>28</sup>. Eickhoff et al<sup>29</sup> también ha encontrado una disfunción endotelial mayor en pacientes con EPOC que la observada en 2 grupos control de fumadores y no fumadores con la misma edad e índice de masa corporal. Estos investigadores observaron una relación significativa entre la gravedad de la obstrucción, la disfunción endotelial y marcadores de inflamación sistémica, hallazgos que fueron independientes de la historia de tabaquismo.

### *Envejecimiento, aterosclerosis y EPOC*

La edad es, sin duda, uno de los principales determinantes de la rigidez vascular y también de la EPOC. Por tanto, el envejecimiento acelerado podría condicionar ambas enfermedades. Este envejecimiento se caracteriza por un acortamiento del componente de ácido

desoxirribonucleico (ADN) de los telómeros, un segmento situado al final de los cromosomas que los autoprotege de la degradación y la recombinación<sup>30</sup>. En la mayoría de las células somáticas, los telómeros se acortan con el ciclo celular. El estrés oxidativo y la inflamación aceleran este acortamiento. De hecho, se ha observado que este acortamiento de los telómeros en los leucocitos sanguíneos se correlaciona con una supervivencia peor. Curiosamente, existe una relación dependiente de la dosis entre el telómero del leucocito y el consumo de tabaco<sup>31</sup>. En los pulmones enfisematosos se produce un incremento de marcadores de senectud y apoptosis en las células alveolares, como consecuencia del acortamiento del telómero<sup>32</sup>. Lo mismo sucede en las células endoteliales y las mucosas lisas vasculares procedentes de placas ateromatosas humanas<sup>33</sup>.

### Consecuencias de la interacción entre EPOC y enfermedad cardiovascular

#### Morbilidad

La ECV contribuye a la hospitalización de los pacientes con EPOC. En el Lung Health Study<sup>34</sup>, el 42% de las primeras hospitalizaciones producidas en pacientes con EPOC leve fueron de causa cardiovascular, y lo mismo sucedió en el 44% de las segundas hospitalizaciones. Comparativamente, en estos casos sólo el 14% de los ingresos fue de causa respiratoria. En sentido contrario, también se ha observado que la propia exacerbación de la EPOC puede deteriorar determinadas ECV. Tashkin et al<sup>35</sup>, en un estudio sobre 2.197 pacientes con EPOC con más de una exacerbación, han demostrado que la incidencia de episodios adversos no respiratorios después de tener una exacerbación aumenta 3,57 veces frente a la situación preexacerbación. Los episodios cardíacos aumentaron un 3,85 (pasando de 14 alteraciones cardíacas previas a 86 episodios después de la exacerbación). Hasta un 30% de pacientes con exacerbación grave de la EPOC asocian insuficiencia cardíaca<sup>36</sup>, siendo muy difícil establecer si la disfunción ventricular es resultado de la propia exacerbación o bien es una enfermedad que mimetiza a la exacerbación. Stolz et al<sup>37</sup> han demostrado que los valores plasmáticos del péptido natriurético tipo B está aumentado en las exacerbaciones de la EPOC y que éstos predicen la necesidad de cuidados intensivos.

La propia exacerbación también puede inducir daño miocárdico y necrosis celular. La taquicardia, hipoxemia y la dilatación del ventrículo derecho, así como determinadas complicaciones que aparecen durante la exacerbación, como la hipertensión arterial pulmonar, pueden ser causa de aumento en la liberación de troponinas<sup>38</sup>. Evidencias recientes indican que la exacerbación, al amplificar el proceso inflamatorio, podría agravar la aterosclerosis y la aterotrombosis. Donaldson et al<sup>39</sup> han estudiado a 25.887 pacientes con EPOC a partir de una base de datos (Health Improvement Network) en Inglaterra y Gales. Los autores detectan 524 episodios de infarto de miocardio en 426 pacientes, tras presentar una exacerbación. La incidencia fue de 0,011 casos por año y paciente. El riesgo de infarto fue 2,27 veces superior (IC del 95%, 1,1-4,7;  $p = 0,029$ ) entre los días 1-5 después de la exacerbación, disminuyendo con posterioridad a lo largo del tiempo.

#### Mortalidad

Diversos estudios han demostrado un incremento de la mortalidad cardiovascular en pacientes con EPOC, y viceversa. En un estudio realizado en 4.284 pacientes atendidos por síndrome coronario agudo, se describió una mortalidad del 21% en pacientes diagnosticados de EPOC frente a un 9% de muertes entre los casos sin EPOC ( $p < 0,001$ ). La EPOC también se asoció de forma independiente a un incremento del riesgo de muerte a largo plazo (*hazard ratio* [HR] = 2,15; IC del 95%, 1,52-3,02)<sup>40</sup>. Si se evalúan las causas de muerte entre los pacientes con EPOC, se observa que con independencia de la gravedad

basal de la enfermedad, la mortalidad cardiovascular justifica, casi de forma constante, entre un 20 y un 25% de todas las muertes<sup>41,42</sup>. El estudio TORCH (Toward a Revolution in COPD Health) recientemente ha evaluado las causas de muerte producidas durante 3 años en un ensayo clínico realizado en 6.184 pacientes con EPOC moderada-grave, y para el análisis se incorporó un comité específico formado por 3 miembros independientes. La causa más frecuente de muerte fue la de origen respiratorio (35%), de las cuales aproximadamente el 75% de ellas se produjo después de una exacerbación. Las muertes cardiovasculares ocurrieron en el 27% de los casos, y la muerte súbita fue la etiología más frecuente en este subgrupo (16% del total de muertes)<sup>43</sup>. En pacientes leves, la mortalidad de origen cardiovascular también se observa en una cuarta parte de los pacientes<sup>44</sup>. En otro ensayo clínico en el que se incluyó a pacientes con EPOC grave e historial previo de exacerbaciones, la principal causa de muerte no fue de origen respiratorio (19% del total de muertes), como se esperaba, sino de origen cardiovascular (51% del total de muertes)<sup>45</sup>. Todos estos datos subrayan la importancia de la enfermedad cardiovascular como causa de muerte en la EPOC y enfatizan la importancia de la exacerbación como aumento de riesgo. En este sentido, las arritmias, que aparecen durante la exacerbación, se han vinculado a una mortalidad intrahospitalaria mayor<sup>41</sup>, y lo mismo sucede con la cardiopatía isquémica e incluso las alteraciones electrocardiográficas indicativas de *cor pulmonale*<sup>46</sup>. Más recientemente, Gunen et al<sup>47</sup> también han confirmado que la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca o las arritmias se comportan como factores pronósticos independientes en pacientes hospitalizados por exacerbación de EPOC.

### Efectos del tratamiento

#### Tratamiento cardiovascular y EPOC

Muchos son los pacientes que comparten ambas enfermedades, y por este motivo se ha indicado que optimizar el tratamiento cardiovascular podría redundar en una mejora en la morbimortalidad de los pacientes con EPOC. Mancini et al<sup>48</sup>, en un estudio retrospectivo de casos y controles realizado en una amplia cohorte de pacientes con EPOC, encontraron que las estatinas, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y los antagonistas del receptor de la angiotensina pueden tener un efecto cardiopulmonar dual, e incluso mejorar el pronóstico del paciente con EPOC. Este beneficio fue mayor al combinar fármacos (RR = 0,42; IC del 95%, 0,3-0,52). Además, los autores también encontraron una reducción significativa en las hospitalizaciones por EPOC, especialmente en el caso de las estatinas (RR = 0,72; IC del 95%, 0,56-0,92). Aunque la mejoría observada puede ser imputable a la influencia del tratamiento sobre los pacientes con EPOC que presentan trastornos cardiovasculares, también se ha indicado que ésta podría deberse al efecto antiinflamatorio de las estatinas. En otro estudio retrospectivo, Søyseth et al<sup>49</sup> también encontraron que las estatinas se asocian a una reducción de la mortalidad tras exacerbación de la EPOC, tras ajustar el modelo por sexo, edad, tabaquismo, función pulmonar y comorbilidades. Curiosamente, la mejoría en la mortalidad fue mayor en los casos en los que las estatinas se asociaban a esteroides inhalados, lo cual indica una potenciación del efecto antiinflamatorio. También se ha descrito que las estatinas pueden reducir la tasa de caída del FEV<sub>1</sub><sup>50</sup>. La mayoría de estos estudios son observacionales y, en algunos casos, retrospectivos, por lo que los hallazgos deben interpretarse con cautela.

Dos estudios recientes indican que los bloqueadores beta selectivos pueden tener efectos beneficiosos en pacientes con EPOC y ECV. Dransfield et al<sup>51</sup> revisaron a una gran cohorte de pacientes hospitalizados por exacerbación de EPOC, y observaron que los bloqueadores beta reducían la mortalidad intrahospitalaria. En pacientes con EPOC sometidos a cirugía vascular se han obtenido resultados similares<sup>52</sup>.

### Tratamiento de la EPOC y repercusión cardiovascular

El hecho que la inflamación sistémica participe tanto de la EPOC, como de la ECV, indica una vía etiopatogénica común, susceptible de tratamiento. En un estudio aleatorizado realizado en 41 pacientes con EPOC, se demostró que la administración de corticosteroides inhalados (fluticasona 500  $\mu\text{g}$  2 veces al día) u orales (prednisolona 30 mg/día) podría disminuir los valores de PCR un 50 y 63%, respectivamente, comparado con placebo<sup>53</sup>. Este dato indicaba que el tratamiento antiinflamatorio podría tener un cierto impacto en el riesgo cardiovascular, una hipótesis que se ha evaluado en 2 estudios posteriores. Huiart et al<sup>54</sup> encontraron una reducción del 32% en el riesgo de infarto de miocardio, a partir de dosis bajas de corticoides inhalados (50-200  $\mu\text{g}$ /día), un beneficio que no se observó para dosis mayores. Más recientemente, Lofdahl et al<sup>55</sup>, con datos procedentes del estudio EUROSCOP, también indican una disminución del riesgo cardiovascular entre los pacientes aleatorizados a corticoides inhalados. Desafortunadamente, el grado de evidencia para apoyar esta hipótesis terapéutica es todavía baja y existe cierta controversia. De hecho, en un reciente ensayo clínico controlado con placebo, no ha conseguido demostrar que los corticoides inhalados en monoterapia o combinados con  $\beta_2$ -agonistas de acción prolongada reduzcan la inflamación sistémica medida mediante la PCR o la IL-6<sup>56</sup>.

Recientemente, el tiotropio, un anticolinérgico de acción prolongada, también ha demostrado reducir la morbilidad cardiovascular, y se ha asociado a una reducción significativa tanto de la insuficiencia cardíaca, como del infarto de miocardio<sup>57</sup>. El mecanismo que subyace no está establecido. Sin embargo, se ha indicado una cierta interacción entre el grado de hiperinsuflación, medida mediante la determinación del cociente capacidad inspiratoria/capacidad pulmonar total y el pulso de oxígeno, un marcador de función cardíaca<sup>58</sup>. Concretamente, a medida que aumenta el grado de atrapamiento aéreo, empeora el pulso de oxígeno. El tiotropio ha demostrado reducir la hiperinsuflación tanto dinámica, como estática, y quizá por ello podría reducir la presión intratorácica con la mejora del llenado ventricular. En pacientes con enfisema grave, la cirugía de reducción de volumen pulmonar también se ha asociado a cambios en la función cardíaca<sup>59</sup>.

### Conclusión

Distintas evidencias indican una fuerte asociación entre EPOC y ECV, que va más allá de la lógica interacción entre 2 enfermedades muy prevalentes. El tabaquismo es, sin duda, un mecanismo etiopatogénico común. Sin embargo, también se indica que la inflamación sistémica, el estrés oxidativo, la hipoxia, la disfunción endotelial o la propia edad, son algunos de los agentes que contribuyen a estrechar la relación. Todo ello redundará en una amplificación de la morbimortalidad que presentan estos pacientes, lo que obliga a mantener una visión integral capaz de identificar de forma temprana al candidato y optimizar el control, tanto respiratorio como cardiovascular.

### Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest*. 2005;127:1952-9.
- Sorlie PD, Kannel WB, O'Connor G. Mortality associated with respiratory function and symptoms in advance age. The Framingham Study. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140:379-84.
- Truelsen T, Prescott E, Lange P, Schnohr P, Boysen G. Lung function and risk of fatal and non-fatal stroke. The Copenhagen City Heart Study. *Int J Epidemiol*. 2001;30:145-51.
- Hole DJ, Watt GC, Daved-Smith G, Hart CL, Gillis CR, Harwathorne VM. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Refrew and Paisley prospective population study. *BMJ*. 1996;313:711-5.
- Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:333-9.
- Engstrom G, Hedblom B, Janzon L, Valind S. Respiratory decline in smokers and ex-smokers-an independent risk factor for cardiovascular disease and death. *J Cardiovasc Risk*. 2000;7:267-72.
- Hozawa A, Billings JL, Shahar E, Ohira T, Rosamond WED, Folsom AR. Lung function and ischemic stroke incidence: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Chest*. 2006;130:1642-9.
- Miravittles M, Soriano JB, Muñoz L, García-Río F, Sánchez G, Sarmiento M, et al. COPD prevalence in Spain 2007 (EPI-SCAN study results). *Eur Respir J*. 2008;Suppl 308s.
- Baeza Díez JM, Del Val García JL, Tomás Pelegrina J, Martínez Martínez JL, Martín Peñacoba R, González Tejón I, et al. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo en atención primaria. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:367-73.
- Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest*. 2005;128:2099-107.
- Mapel DW, Hurley JS, Frost FJ, Petersen HV, Picchi MA, Coultas DB. Health care utilization in chronic obstructive pulmonary disease. A case-control study in a health maintenance organization. *Arch Intern Med*. 2000;160:2653-8.
- Johnston AK, Mannino DM, Hagan GW, Davis KJ, Kiri VA. Relationship between lung function impairment and incidence or recurrence of cardiovascular events in a middle-aged cohort. *Thorax*. 2008;63:599-605.
- Sin DD, Man PSF. 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.
- Iwamoto H, Yokoyama A, Kitahara Y, Ishihawa N, Haruta Y, Yamene K, et al. Air-flow limitation in smokers is associated with subclinical atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:35-40.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-43.
- Wouters EF. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2:26-33.
- 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 the southern Germany. *Circulation*. 2004;109:1349-53.
- Arroyo-Espiguero R, Avanzas P, Cosin-Sales J, Aldama G, Pizzi C, Kaski JC. C-reactive protein elevation and disease activity in patients with coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2004;25:401-8.
- Izquierdo Alonso JL, Arroyo-Espiguero R. EPOC y riesgo cardiovascular. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:410-2.
- Gan WQ, Man SFP, 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.
- Bonomini F, Tengattini S, Fabiano A, Bianchi R, Rezzani R. Atherosclerosis and oxidative stress. *Histol Histopathol*. 2008;23:381-90.
- MacNee W, Maclay J, McAllister D. Cardiovascular injury and repair in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:824-33.
- Villar Álvarez F, De Miguel Díez J, Álvarez-Sala JL. EPOC y acontecimientos cardiovasculares. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:152-9.
- Zureik M, Benetos A, Neukirch C, Courbon D, Bean K, Thomas F, et al. Reduced pulmonary function is associated with central arterial stiffness in men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:2181-5.
- Sabit R, Bolton CE, Edwards PH, Pettit RJ, Evans WD, McEnery CM, et al. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:1259-65.
- Mills NL, Miller JJ, Anand A, Robinson SD, Frazer GA, Anderson D, et al. Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk. *Thorax*. 2008;63:306-11.
- Barr RG, Mesia-Vela S, Austin JHM, Basner RC, Keller BM, Reeves AP, et al. Impaired flow-mediated dilation is associated with low pulmonary function and emphysema in exsmokers: the Emphysema and Cancer Action Project (EMCAP) Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:1200-7.
- Kanazawa H, Asai K, Hirata K, Yoshikawa J. Possible effects of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*. 2003;114:354-8.
- Eickhoff P, Valipour A, Kiss D, Schreder M, Cekici L, Geyer K, et al. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:1211-8.
- Chan SR, Blackburn EH. Telomeres and telomerase. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2004;359:109-21.
- Morla M, Busquets X, Pons J, Sauleda J, MacNee W, Agusti AG. Telomere shortening in smokers with and without COPD. *Eur Respir J*. 2006;27:525-8.
- Tsuji T, Aoshiba K, Nagai A. Alveolar cell senescence in patients with pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:886-93.
- Aviv H, Khan MY, Skurnick J, Okuda K, Kimura M, Gardener J, et al. Age dependent aneuploidy and telomere length of human vascular endothelium. *Atherosclerosis*. 2001;159:281-7.
- Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA*. 1994;272:1497-505.
- Tashkin D, Decramer M, Mannino D, Leimer I, Kesten S. Elevated incidence of serious non-respiratory adverse event following COPD exacerbations in clinical trials. *Am J Respir Crit Care*. 2008;177:A132.

36. Abroug F, Quanes-Besbes L, Nciri N, Sellami N, Addad F, Ben Hamda K, et al. Association of left-heart dysfunction with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Diagnostic performance of cardiac biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:990-6.
37. Stolz D, Breidthardt T, Christ-Crain M, Bingisser R, Miedinger D, Leuppi J, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of acute exacerbation of COPD. *Chest.* 2008;133:1088-94.
38. Korff S, Katus HA, Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart.* 2006;92:987-93.
39. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Exacerbations and the risk of myocardial infarction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:A783.
40. Berger JS, Sanborn TA, Sherman W, Brown DL. Effect of chronic obstructive pulmonary disease on survival of patients with coronary heart disease having percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2004;94:649-51.
41. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agustí AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J.* 2006;28:1245-57.
42. Soriano JB, Izquierdo Alonso JL. EPOC en la vida y en la muerte. *Arch Bronconeumol.* 2006;42:421-2.
43. McCarvey LP, John M, Anderson JE, Zvarich M, Wise R. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH clinical endpoint committee. *Thorax.* 2007;62:411-5.
44. 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.
45. Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley A, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:19-26.
46. Antonelli-Incalzi RA, Fuso L, De Rosa M, Rapiti E, Nardecchia B, Pistelli R. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 1997;10:2794-800.
47. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, Mutlu LC, Gulbas G, Pehlivan E, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J.* 2005;26:234-41.
48. Mancini GJ, Etminan M, Zhang B, Levesque LE, FitzGerald M, Brophy JM. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptors blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:2554-60.
49. Søyseth V, Brekke PH, Smith P, Omland T. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *Eur Respir J.* 2007;29:279-83.
50. Alexeff SE, Litonjua AA, Sparrow D, Vokonas PS, Schwartz J. Statin use reduces decline in lung function: VA normative aging study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:742-7.
51. Dransfield MT, Rowe SM, Johnson JE, Bailey WC, Gerald LB. Use of beta blockers and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbations of copd. *Thorax.* 2008;63:301-5.
52. Van Gestel YR, Hoeks SE, Sin DD, Welten GM, Schouten O, Witteveen HJ, et al. The impact of cardioselective b-blockers on mortality in patients with COPD and atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:695-700.
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. Huiart L, Ernst P, Panouil X, Suissa S. Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction in COPD. *Eur Respir J.* 2005;25:634-9.
55. Lofdahl CG, Postma DS, Pride NB, Boe J, Thoren A. Possible protection by inhaled budesonide against ischaemic cardiac events in mild COPD. *Eur Respir J.* 2007;29:1115-9.
56. Sin DD. The effects of fluticasone with or without salmeterol on systemic biomarkers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:1207-14.
57. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Mejoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *New Engl J Med.* 2008;359:1543-54.
58. Vassaux C, Torre-Bouscoulet L, Zeineldine S, Cortopassi F, Paz-Díaz H, Cellí B, et al. Effects of hyperinflation on the oxygen pulse as a marker of cardiac performance in COPD. *Eur Respir J.* 2008;32:1275-82.
59. Jörgensen K, Houltz E, Westfelt U, Nilson F, Scherstén H, Ricksten SE. Effects of lung volumen reduction surgery on left ventricular diastolic filling and dimensions in patients with severe emphysema. *Chest.* 2003;124:1863-70.