

48. Quint JK, Donaldson GC, Hurst JR, Goldring JJP, Seemungal TR, Wedzicha JA. Predictive accuracy of patient-reported exacerbation frequency in COPD. *Eur Respir J*. 2011;37:501-7.
49. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:183-92.
50. Postma DS, Rabe KF. The asthma-COPD overlap syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373:1241-9.
51. Perret JL, Dharmage SC, Matheson MC, Johns DP, Gurrin LC, Burgess JA, et al. The interplay between the effects of lifetime asthma, smoking, and atopy on fixed airflow obstruction in middle age. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:42-8.
52. Christenson SA, Steiling K, Van den Berge M, Hijazi K, Hiemstra PS, Postma DS, et al. Asthma-COPD overlap. Clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:758-66.
53. Barrecheguren M, Esquinas C, Miravittles M. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): opportunities and challenges. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21:74-9.
54. Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax*. 2002;57:643-8.
55. Cosío BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle M, Soler JJ, De Torres JP, et al. Distribution and Outcomes of a Phenotype-Based Approach to Guide COPD Management: Results from the CHAIN Cohort. *PLoS One*. 2016;11:e0160770.
56. Menezes AM, Montes de Oca M, Pérez-Padilla R, Nadeau G, Wehrmeister FC, Lopez-Varela MV, et al; PLATINO Team. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. *Chest*. 2014;145:297-304.
57. Miravittles M, Soriano JB, Ancochea J, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sánchez G, et al. Characterisation of the overlap COPD-asthma phenotype. Focus on physical activity and health status. *Respir Med*. 2013;107:1053-60.
58. Suzuki M, Makita H, Konno S, Shimizu K, Kimura H, Kimura H, et al; Hokkaido COPD Cohort Study Investigators. Asthma-like Features and Clinical Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Analysis from the Hokkaido COPD Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:1358-65.
59. Wurst KE, Kelly-Reif K, Bushnell GA, Pascoe S, Barnes N. Understanding asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Respir Med*. 2016;110:1-11.
60. De Marco R, Pesce G, Marcon A, Accordini S, Antonicelli L, Bugiani M, et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PLoS One*. 2013;8:e62985.
61. Cosío BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle-Rubio M, Soler-Cataluña JJ, De-Torres JP, et al. Defining the Asthma-COPD Overlap Syndrome in a COPD Cohort. *Chest*. 2016;149:45-52.
62. Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, Tammilehto L, Kilpeläinen M, Kinnula VL, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *J. Asthma*. 2011;48:279-85.
63. Shaya FT, Dongyi D, Akazawa MO, Blanchette CM, Wang J, Mapel DW, et al. Burden of concomitant asthma and COPD in a Medicaid population. *Chest*. 2008;134:14-9.
64. Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O, Dairi M, FitzGerald JM. Asthma and COPD Overlap Syndrome (ACOS): A Systematic Review and Meta Analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0136065.
65. Nielsen M, Barnes CB, Ulrik CS. Clinical characteristics of the asthma-COPD overlap syndrome—a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1443-54.
66. Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-GonzálezMoro JM, De Lucas-Ramos P, Unzueta I, Ribera X, Antón E, et al. Prevalence and characteristics of three clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*. 2013;107:724-31.
67. Miravittles M, Barrecheguren M, Román-Rodríguez M. Frequency and characteristics of different clinical phenotypes of COPD. *Int J Tub Lung Dis*. 2015;19:992-8.
68. Van Boven JF, Román-Rodríguez M, Palmer JF, Toledo-Pons N, Cosío BG, Soriano JB. Comorbidity, Pattern, and Impact of Asthma-COPD Overlap Syndrome in Real Life. *Chest*. 2016;149:1011-20.
69. Rhee CK, Yoon HK, Yoo KH, Kim YS, Lee SW, Park YB, et al. Medical utilization and cost in patients with overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *COPD*. 2014;11:163-70.
70. Marsh SE, Travers J, Weatherall M, Williams MV, Aldington S, Shirtcliffe PM, et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax*. 2008;63:761-7.
71. Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, Visick G, Mannino D, Pride NB. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest*. 2003;124:474-81.
72. Miravittles M, Huerta A, Fernández-Villar JA, Alcázar B, Villa G, Forné C, et al. Generic utilities in chronic obstructive pulmonary disease patients stratified according to different staging systems. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:120.
73. Kiljander T, Helin T, Venho K, Lehtimäki L. Prevalence of asthma-COPD overlap syndrome among primary care asthmatics with a smoking history: a cross-sectional study. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2015;25:15047.
74. Louie S, Zeki AA, Schivo M, Chan AL, Yoneda KY, Aadalovic M, et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2013;6:197-219.
75. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NN, Schroeder JD, Make BJ, et al; COPD-Gene Investigators. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res*. 2011;12:127.
76. Koblizek V, Milenkovic B, Barczyk A, Tkacova R, Somfay A, Zykov K, et al. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe—the POPE Study. *Eur Respir J*. 2017;49:1601446.
77. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al; Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Spanish COPD guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol*. 2012;48:247-57.
78. GEMA<sup>4.0</sup>. Guía española para el manejo del asma. *Arch Bronconeumol* 2015;51 Supl 1:2-54.
79. Miravittles M, Álvarez-Gutiérrez F, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López-Viña A, et al. Algorithm for identification of ACO: Consensus between the Spanish COPD (GesEPOC) and asthma (GEMA) guidelines. *Eur Respir J*. 2017;49:1700068.
80. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax*. 2013;68:1029-36.
81. Park HY, Lee H, Koh WJ, Kim S, Jeong I, Koo HK, et al; KOLD Study Group. Association of blood eosinophils and plasma periostin with FEV1 response after 3-month inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist treatment in stable COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:23-30.
82. Ishiura Y, Fujimura M, Shiba Y, Ohkura N, Hara J, Kasahara K. A comparison of the efficacy of once-daily fluticasone furoate/vilanterol with twice-daily fluticasone propionate/salmeterol in asthma-COPD overlap syndrome. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;35:28-33.
83. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1543-54.
84. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med*. 2012;367:1198-207.
85. Brightling CE, Bleeker ER, Panettieri RA Jr, Bafadhel M, She D, Ward CK, et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Lancet Respir Med*. 2014;2:891-901.
86. Yalcin AD, Celik B, Yalcin AN. Omalizumab (anti-IgE) therapy in the asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) and its effects on circulating cytokine levels. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2016;38:253-6.
87. Maltby S, Gibson PG, Powell H, McDonald VM. Omalizumab Treatment Response in a Population With Severe Allergic Asthma and Overlapping COPD. *Chest*. 2017;151:78-89.
88. Casanova C, Cote C, De Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marín 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.
89. Rossi A, Aisanov Z, Avdeev S, Di Maria G, Donner CF, Izquierdo JL, et al. Mechanisms, assessment and therapeutic implications of lung hyperinflation in COPD. *Respir Med*. 2015;109:785-802.
90. Grydeland TB, Thorsen E, Dirksen A, Jensen R, Coxson HO, Pillai SG, et al. Quantitative CT measures of emphysema and airway wall thickness are related to D(L)CO. *Respir Med*. 2011;105:343-51.
91. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGenE study: associated radiologic phenotypes. *Radiology*. 2011;261:274-82.
92. Nishimura M, Makita H, Nagai K, Konno S, Nasuhara Y, Hasegawa M, et al. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:44-52.
93. American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema, a statement by the Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases. *Am Rev Respir Dis*. 1962;85:762-8.
94. Miravittles M, Marín A, Monsó E, Vilà S, De la Roza C, Hervás R, et al. Colour of sputum is a marker for bacterial colonisation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2010;11:58.
95. Marín A, Monsó E, García-Nuñez M, Sauleda J, Noguera A, Pons J, et al. Variability and effects of bronchial colonisation in patients with moderate COPD. *Eur Respir J*. 2010;35:295-302.
96. Miravittles M, Álvarez-Gutiérrez FJ, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López-viña A, et al. Algorithm for identification of asthma-COPD overlap: consensus between the Spanish COPD and asthma guidelines. *Eur Respir J*. 2017;1:49(5).

## COMORBILIDADES EN LA EPOC

### P2. ¿Qué comorbilidades deben evaluarse en el paciente con EPOC? Pluripatología y multimorbilidad en la EPOC

#### Puntos clave:

- Los pacientes con EPOC presentan mayor frecuencia de comorbilidades que la población general sin EPOC.
- La enfermedad cardiovascular es la comorbilidad de mayor relevancia en la EPOC.
- Se debe tener en cuenta la presencia de comorbilidades para el tratamiento y para realizar una atención integral al paciente.

#### Introducción

Los pacientes con EPOC presentan más frecuentemente que la población general otras enfermedades asociadas, conocidas como co-

morbilidades. Técnicamente se considera comorbilidad una patología asociada a una enfermedad concreta en estudio; en nuestro caso, la EPOC. Por tanto, en esta aproximación clásica hay una enfermedad principal a la que se añaden unas patologías satélites. Sin embargo, el aumento de la esperanza de vida y el mejor tratamiento de las enfermedades crónicas ha hecho que en los últimos años estemos asistiendo a un aumento de la población afectada por varias de estas patologías crónicas de forma simultánea. Al producirse en los mismos individuos, estas enfermedades interactúan entre ellas dificultando su diagnóstico y tratamiento, y empeorando el pronóstico, por lo que algunos autores consideran que los términos pluripatología o multimorbilidad son más adecuados en estos pacientes que el de comorbilidad<sup>1</sup>.

Estas patologías crónicas tienden a asociarse en grupos comunes entre los que destaca el conocido como "patrón cardiorrespiratorio", formado por la combinación con diferentes grados de relevancia de un aumento de los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes y dislipemia) junto con un incremento de la prevalencia conjunta de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y EPOC<sup>2</sup>. Este patrón ha sido confirmado en los últimos años por diferentes investigadores que han demostrado la existencia de un subgrupo de pacientes más ancianos con EPOC moderada diagnosticada mediante espirometría, pero con una alta carga de comorbilidad, asociada a un elevado riesgo de mortalidad<sup>3,4</sup>.

Las causas para esta prevalencia aumentada de comorbilidades en la EPOC son múltiples y no están completamente aclaradas. Se incluyen, entre otras, el envejecimiento, el historial tabáquico, la inflamación sistémica o factores genéticos todavía no bien conocidos<sup>5</sup>.

Entre las comorbilidades más frecuentemente asociadas a la EPOC destacan la patología cardiovascular (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o ictus), la hipertensión, la diabetes mellitus, la insuficiencia renal, la osteoporosis, enfermedades psiquiátricas (ansiedad y depresión), el deterioro cognitivo, la anemia o neoplasias: en especial el cáncer de pulmón. En la figura 1 se representan agrupadas las comorbilidades más frecuentes en cinco estudios de cohortes: dos realizados en pacientes hospitalizados por exacerbación y tres de pacientes ambulatorios<sup>6-10</sup>. La presencia de estas comorbilidades empeora el pronóstico de la EPOC y es una causa frecuente de mortalidad en esta población. Aunque algunas de ellas se hallan presentes ya en el momento del diagnóstico de la EPOC, su prevalencia y gravedad aumenta con la evolución de la enfermedad, hasta ser prácticamente

la norma en pacientes con EPOC avanzada e ingresos hospitalarios por exacerbaciones, en los que además se asocia a un mayor riesgo de reingresos y mortalidad a corto plazo<sup>6</sup>.

## Comorbilidades frecuentes en la EPOC

### Enfermedad cardiovascular

Las enfermedades cardiovasculares (cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular) son las principales causas de fallecimiento tanto en España como a nivel global. Son también, junto a las neoplasias, las comorbilidades que generan mayor mortalidad en los pacientes con EPOC. En trabajos realizados en población adulta ambulatoria se estima que los pacientes con EPOC tienen un riesgo ajustado entre 2 y 5 veces superior de presentar cardiopatía isquémica que los pacientes sin EPOC, independientemente de otros factores de riesgo vascular, incluyendo el tabaquismo<sup>11</sup>. Además, el riesgo de presentar un evento isquémico aumenta en las semanas posteriores a una exacerbación de la EPOC, entre otras causas por un aumento de los parámetros inflamatorios, de la rigidez arterial y de la agregación plaquetaria<sup>12</sup>. El aumento de las concentraciones plasmáticas de marcadores de lesión miocárdica como la troponina T ultrasensible se asocia a un peor pronóstico en pacientes con EPOC sin cardiopatía isquémica conocida, tanto durante la exacerbación como en fase estable<sup>13</sup>. En general, el tratamiento de la EPOC y la cardiopatía isquémica no varía en los pacientes con ambas enfermedades. Cabe destacar la seguridad de los bloqueadores beta cardiosselectivos (en especial del bisoprolol) tanto en la cardiopatía isquémica como en la insuficiencia cardíaca. En un metaanálisis reciente se ha sugerido que la administración de antiagregantes puede disminuir la mortalidad en la EPOC, aunque se requieren ensayos clínicos prospectivos para establecer su verdadera utilidad<sup>14</sup>.

De acuerdo a las normativas de prevención de riesgo cardiovascular europeas, se debe realizar una valoración global del riesgo cardiovascular a todos los sujetos con un riesgo aumentado de presentar un evento cardiovascular, incluyendo a los pacientes con enfermedades que incrementen este riesgo como los pacientes con EPOC. Para su valoración, las guías recomiendan utilizar la tabla SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) para riesgo de un evento cardiovascular mortal a 10 años. En España debe aplicarse la corrección de bajo riesgo poblacional (fig. 2)<sup>15</sup>. En las tablas 1 y 2 se sintetizan las recomendaciones de tratamiento según los factores de riesgo cardiovascular.

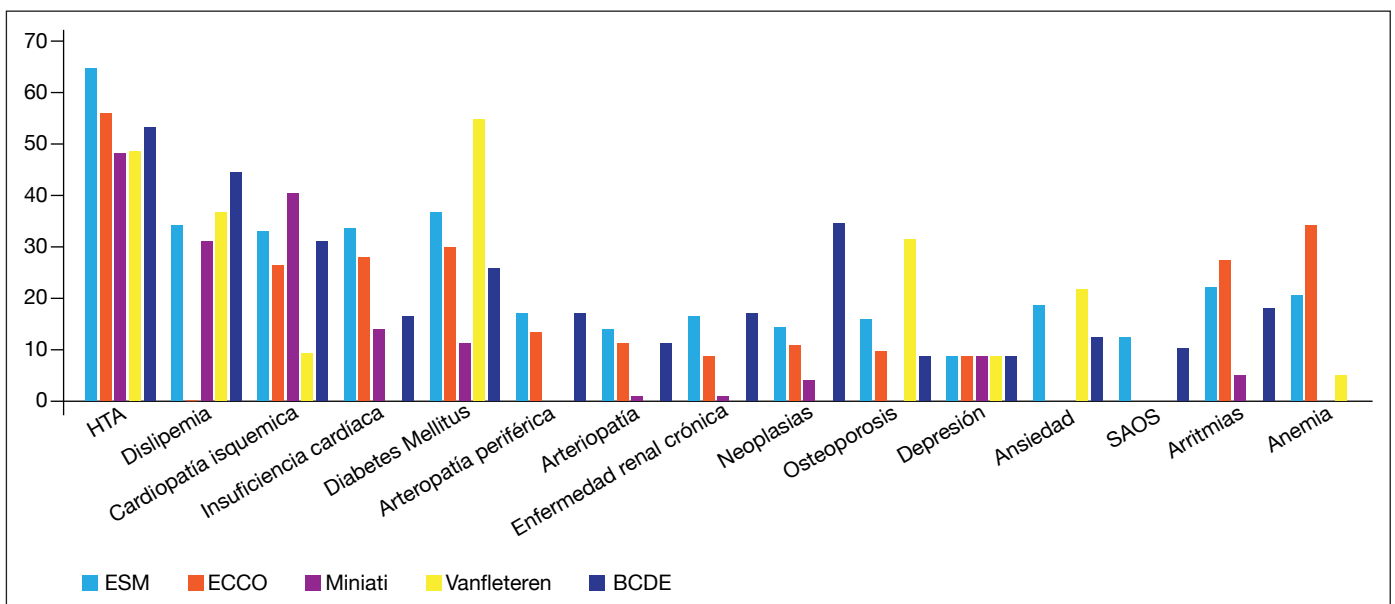
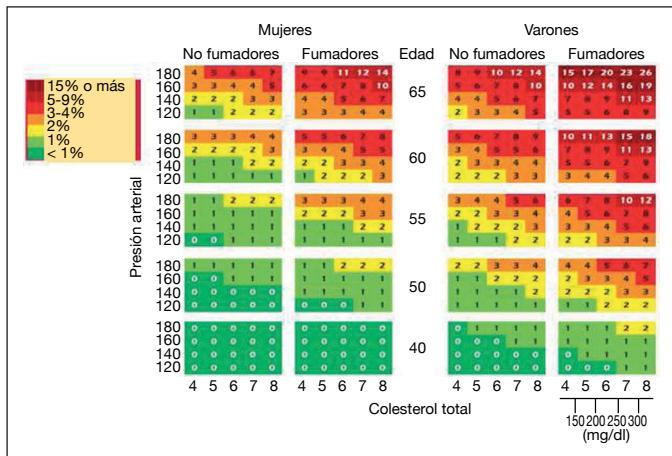


Figura 1 Comorbilidades más frecuentes. HTA: hipertensión arterial; SAOS: síndrome de apneas obstructivas del sueño.



**Figura 2** Riesgo de mortalidad cardiovascular a 10 años en países con bajo riesgo cardiovascular basado en edad, sexo, tabaquismo, presión arterial sistólica y colesterol total según la tabla SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation).

**Tabla 2**

Recomendaciones de tratamiento según los factores de riesgo cardiovascular

Factor	Recomendación
Tabaquismo	Abstinencia tabáquica
Dieta	Baja en grasas saturadas, aumentar vegetales, fruta y pescado
Peso corporal	Índice de masa corporal (20-25 kg/m <sup>2</sup> ) Circunferencia abdominal (< 94 cm en varones o < 80 cm en mujeres)
Presión arterial	< 140/90 mmHg
Dislipemia (cLDL)	Muy alto riesgo: cLDL < 70 mg/dl o una reducción del 50% si el valor basal estaba entre 70 y 135 mg/dl Alto riesgo: cLDL < 100 mg/dl o una reducción del 50% si el valor previo esta entre 100 y 200 mg/dl Riesgo bajo o moderado: cLDL < 115 mg/dl
Dislipemia (HDL)	Los valores de cHDL > 40 mg/dl (varones) o > 45 mg/dl (mujeres) indican menor riesgo
Dislipemia (triglicéridos)	Los valores < 150 mg/dl indican bajo riesgo
Diabetes	Hemoglobina glucosilada < 7%

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

**Insuficiencia cardíaca**

La prevalencia de insuficiencia cardíaca aumenta con la gravedad de la EPOC, desde el 20% en pacientes ambulatorios mayores de 65 años hasta el 30% en pacientes hospitalizados por exacerbación<sup>6,16</sup>. Muchos de los síntomas son comunes a ambas enfermedades, lo que dificulta el diagnóstico. En los pacientes con exacerbación de EPOC, la presencia de concentraciones séricas de NT-proBNP (fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral) inferiores a 1.000 pg × ml permiten excluir con razonable seguridad la presencia de insuficiencia cardíaca izquierda, con una sensibilidad y un valor predictivo negativo del 94%. Los pacientes con ambas patologías tienen menor capacidad de esfuerzo y mayor mortalidad<sup>6</sup>. Tanto los LABA (agonistas beta-2 adrenérgicos de acción prolongada) como los LAMA (agentes

antimuscarínicos de acción prolongada) son seguros en los pacientes con ambas patologías, mientras que los bloqueadores beta cardioselectivos, el carvedilol (no selectivo), los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) son también seguros en la EPOC.

**Fibrilación auricular**

Es la arritmia más frecuente en los pacientes con EPOC y su tratamiento no es esencialmente diferente al de los pacientes sin EPOC. Si se opta por una estrategia de control de la frecuencia cardíaca, se pueden utilizar bloqueadores beta cardioselectivos (p. ej., bisoprolol) o con actividad antagonista alfa (p. ej., carvedilol), titulando las dosis progresivamente. Otra opción son los antagonistas del calcio con actividad bradicardizante (diltiazem o verapamilo). Deben evitarse la propafenona y la flecaínida, a no ser que se demuestre que no hay cardiopatía estructural o disfunción diastólica. Respecto a la necesidad de anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular, se recomienda utilizar escalas validadas de riesgo embolígeno como CHADS<sub>2</sub>-VASc y de riesgo de hemorragia como HAS-BLED.

**Deterioro cognitivo**

Los pacientes con EPOC presentan el doble de riesgo de desarrollar deterioro cognitivo (tipo no Alzheimer) que la población general. Al no poder realizar estos pacientes una espirometría de calidad, la importancia del deterioro cognitivo está frecuentemente infravalorada en los estudios de cohortes<sup>17</sup>. El uso de fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa —utilizados para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer— parece ser seguro a pesar de sus efectos procolinérgicos, aunque su uso en pacientes con EPOC grave se debe individualizar al inicio del tratamiento.

**Ansiedad y depresión**

La prevalencia de depresión aumenta con la gravedad de la EPOC, desde el 20% en pacientes con EPOC leve al 44% en pacientes hospitalizados y al 90% en pacientes ingresados con insuficiencia respiratoria hipercápnica. La presencia de ansiedad generalizada se da entre el 6 y el 33%. Ambas patologías se asocian a una peor calidad de vida, un mayor deterioro funcional y una mayor mortalidad, sobre todo en el caso de la depresión. Para su valoración hay diferentes escalas —como

**Tabla 1** Recomendaciones de tratamiento según los factores de riesgo cardiovascular\*

Riesgo	Criterios	Tratamiento
Medio-bajo	SCORE < 5%	Consejo sobre estilo de vida
Alto	Cualquiera de los siguientes: • Un único factor de riesgo muy elevado (p. ej., PA ≥ 180/110 mmHg; colesterol total > 310 mg/dl) • DM (excepto jóvenes sin ningún otro factor de riesgo) • SCORE ≥ 5% y < 10%	Consejo intensivo sobre estilo de vida Pueden ser candidatos a tratamiento
Muy alto	Cualquiera de los siguientes: • ECV documentada por clínica o imagen • DM con daño orgánico (proteinuria) • DM sin daño orgánico, pero con otro factor de riesgo (tabaquismo, dislipemia, HTA) • Insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 30) • SCORE ≥ 10%	Consejo sobre estilo de vida Tratamiento Individualizar en ancianos

DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; SCORE: Systematic Coronary Risk Estimation.

\*Para estimar el riesgo de un evento cardiovascular fatal a 10 años, debe buscarse en la tabla de la figura 2 por sexo, tabaquismo y la edad más cercana y posteriormente por la presión arterial sistólica y los valores de colesterol total. En caso de duda, se seleccionará el riesgo mayor más cercano.



la escala hospitalaria de ansiedad y depresión o la escala geriátrica de depresión (Yesavage)— que han demostrado su utilidad en la detección de los trastornos psicológicos en los pacientes con EPOC, aunque no sustituyen a una entrevista estructurada. No hay evidencia de que el tratamiento de la ansiedad y la depresión en estos pacientes deba ser diferente al utilizado en la población general. El tratamiento debe basarse en la terapia cognitivo conductual y en la administración de inhibidores de la recaptación de serotonina e inhibidores duales de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

### Osteoporosis

La prevalencia media de osteoporosis en pacientes con EPOC es del 35% y aumenta con la edad, el tabaquismo, la inflamación sistémica, el uso de corticoides sistémicos y la inactividad, pero también con el grado de obstrucción pulmonar<sup>18</sup>. El riesgo de fracturas osteoporóticas en la EPOC también está aumentado entre un 20 y un 80% con respecto a la población general. Siempre deben valorarse las radiologías laterales de tórax para descartar aplastamientos vertebrales osteoporóticos, que pueden estar presentes en más del 25% de los pacientes<sup>19</sup>. El tratamiento de la osteoporosis se establecerá en función de los factores de riesgo que presente el paciente. Las intervenciones farmacológicas irán encaminadas a la administración de tratamientos antirresortivos, junto a suplementos de calcio y vitamina D, sin olvidar las medidas no farmacológicas como la actividad física o las intervenciones nutricionales.

### Cáncer de pulmón

Los pacientes con EPOC tienen un riesgo de presentar cáncer de pulmón entre 2 y 4 veces superior que el resto de la población, tras ajustar por las variables de confusión, incluido el historial tabáquico. El riesgo de desarrollar cáncer de pulmón es mayor en pacientes con enfisema, mayores de 60 años, con un tabaquismo superior a 60 paquetes-año y un índice de masa corporal ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) < 25<sup>20</sup>.

En general, el tratamiento de la EPOC no varía en los pacientes con comorbilidades, de la misma forma que el tratamiento de las comorbilidades no difiere en los pacientes con y sin EPOC. En varios estudios poblacionales se ha sugerido un mejor pronóstico de la EPOC con el uso de estatinas, IECA, ARA-II o bloqueadores beta, aunque hasta el momento los ensayos clínicos no han demostrado una mejoría clara de la supervivencia si estos fármacos no están indicados para otras patologías<sup>21,22</sup>. En los pacientes con EPOC debe realizarse una búsqueda activa de las comorbilidades más frecuentes, con un tratamiento de estas basado en las guías de práctica clínica. En otro trabajo reciente, realizado en pacientes con EPOC moderada e historia de enfermedad cardiovascular o alto riesgo de la misma, no se ha demostrado una disminución de la mortalidad con el uso de vilanterol-furoato de fluticasona<sup>23</sup>.

Hay varias revisiones recientes en las que se amplían los aspectos epidemiológicos, diagnósticos y terapéuticos de las principales comorbilidades de la EPOC<sup>24,25</sup>.

### La EPOC como comorbilidad

La prevalencia de EPOC es mayor en los pacientes con enfermedad cardiovascular. En un trabajo realizado en una consulta de riesgo cardiovascular, los pacientes con historia de enfermedad cardiovascular establecida —conocida o no— tuvieron 4 veces más riesgo de presentar EPOC tras la realización de una espirometría que los pacientes sin patología cardiovascular<sup>26</sup>. En otro estudio realizado en pacientes mayores de 40 años y con historia de tabaquismo, el antecedente de enfermedad cardiovascular multiplicaba por 2 el riesgo de ser diagnosticado de EPOC tras la realización de una espirometría, tras ajustar por las variables de confusión<sup>27</sup>. En los pacientes con historia actual o pasada de tabaquismo y con enfermedad cardíaca isquémica diagnosti-

cada, la prevalencia de EPOC es del 30% y el infradiagnóstico, del 70%<sup>28</sup>. La presencia de EPOC —incluso no conocida— se asocia a una peor evolución de la enfermedad cardiovascular, con un mayor número de nuevos eventos isquémicos y mayor mortalidad<sup>29</sup>.

### Bibliografía

1. Clini EM, Beghè B, Fabbri LM. Chronic obstructive pulmonary disease is just one component of the complex multimorbidities in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:668-71.
2. Garin N, Koyanagi A, Chatterji S, Tyrovolas S, Olaya B, Leonardi M4, et al. Global Multimorbidity Patterns: A Cross-Sectional, Population-Based, Multi-Country Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71:205-14.
3. Pinto LM, Alghamdi M, Benedetti A, Zaihra T, Landry T, Bourbeau J. Derivation and validation of clinical phenotypes for COPD: a systematic review. *Respir Res.* 2015;16:50.
4. García-Aymerich J, Gómez FP, Benet M, Farrero E, Basagaña X, Gayete A, et al; PAC-COPD Study Group. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax.* 2011;66:430-7.
5. Grosdidier S, Ferrer A, Faner R, Piñero J, Roca J, Cosío B, et al. Network medicine analysis of COPD multimorbidities. *Respir Res.* 2014;15:111.
6. Almagro P, Cabrera FJ, Díez J, Boixeda R, Alonso Ortiz MB, Murio C, et al; Working Group on COPD, Spanish Society of Internal Medicine. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: the EPOC en Servicios de medicina interna (ESMI) study. *Chest.* 2012;142:1126-33.
7. Almagro P, López García F, Cabrera FJ, Montero L, Morchón D, Díez J, et al; Grupo EPOC de la Sociedad Española de Medicina Interna. Estudio de las comorbilidades en pacientes hospitalizados por descompensación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica atendidos en los servicios de Medicina Interna. *Estudio ECCO. Rev Clin Esp.* 2010;210:101-8.
8. Miniati M, Monti S, Pavlickova I, Bottai M. Survival in COPD: impact of lung dysfunction and comorbidities. *Medicine (Baltimore).* 2014;93:e76.
9. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, Van Empel VP, Bruijnzeel PL, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:728-35.
10. Divo M, Cote C, De Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al; BODE Collaborative Group. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:155-61.
11. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015;3:631-9.
12. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest.* 2010;137:1091-7.
13. Pavasini R, D'Ascenzo F, Campo G, Biscaglia S, Ferri A, Contoli M, et al. Cardiac troponin elevation predicts all-cause mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2015;191:187-93.
14. Pavasini R, Biscaglia S, D'Ascenzo F, Del Franco A, Contoli M, Zaraket F, et al. Antiplatelet Treatment Reduces All-Cause Mortality in COPD Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *COPD.* 2016;13:509-14.
15. Piepoli MF, Hoes A, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37:2315-81.
16. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, Sachs AP, Kirkels JH, Lammers JW, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J.* 2005;26:1887-94.
17. Singh B, Mielke MM, Parsaik AK, Roberts RO, Scanlon PD, Geda YE, et al. A prospective study of chronic obstructive pulmonary disease and the risk for mild cognitive impairment. *JAMA Neurol.* 2014;71:581-8.
18. Graat-Verboom L, Wouters EF, Smeenk FW, Van den Borne BE, Lunde R, Spruit MA. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J.* 2009;34:209-18.
19. Okazaki R, Watanabe R, Inoue D. Osteoporosis Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Bone Metab.* 2016;23:111-20.
20. Ho TW, Tsai YJ, Ruan SY, Huang CT, Lai F, Yu CJ; HINT Study Group. In-hospital and one-year mortality and their predictors in patients hospitalized for first-ever chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a nationwide population-based study. *PLoS One.* 2014;9:e114866.
21. Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, Albert RK, Bailey WC, Casaburi R, et al; COPD Clinical Research Network; Canadian Institutes of Health Research. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med.* 2014;370:2201-10.
22. Gonzalez J, Marín M, Sánchez-Salcedo P, Zulueta JJ. Lung cancer screening in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Transl Med.* 2016;4:160.
23. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PM, Celli BR, Crim C, et al; SUMMIT Investigators. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387:1817-26.

24. Rabe KF, Wedzicha JA, Wouters EF, editors. COPD and Comorbidity. European Respiratory Society Monograph 59; 2013. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/1025448x.erm5913>.

25. Díez Manglano, López García F, coordinadores. Manejo Diagnóstico y Terapéutico de las Comorbilidades en la EPOC. Barcelona: Sociedad Española de Medicina Interna; 2014. Disponible en: <https://www.fesemi.org/publicaciones/semi/protocolos/protocolos-manejo-diagnostico-y-terapeutico-de-las-comorbilidades-en-la-epoc>.

26. Bérard E, Bongard V, Roche N, Perez T, Brouquières D, Taraszkievicz D, et al. Undiagnosed airflow limitation in patients at cardiovascular risk. Arch Cardiovasc Dis. 2011;104:619-26.

27. Llordés M, Jaén A, Almagro P, Heredia JL, Morera J, Soriano JB, et al. Prevalence, risk factors and diagnostic accuracy of COPD among smokers in primary care. COPD. 2015;12:404-12.

28. Franssen FM, Soriano JB, Roche N, Bloomfield PH, Brusselle G, Fabbri LM, et al. Lung function abnormalities in smokers with ischemic heart disease. Am J Respir Crit Care Med. 2016;194:568-76.

29. Almagro P, Lapuente A, Pareja J, Yun S, Garcia ME, Padilla F, et al. Underdiagnosis and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease after percutaneous coronary intervention: a prospective study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015;10:1353-61.

**PROCESO DE LA ATENCIÓN INICIAL AL PACIENTE CON EPOC. ESTRATEGIAS DE CRIBADO**

**Puntos clave:**

- La demostración de una limitación al flujo aéreo no completamente reversible es imprescindible para el diagnóstico de la EPOC.
- Es preciso diagnosticar la EPOC en fases precoces de la enfermedad.
- La determinación del nivel de riesgo permite una racionalización de los recursos en la atención al paciente con EPOC.
- La determinación del fenotipo en pacientes de alto riesgo permite una aproximación personalizada al tratamiento.

El proceso de atención inicial al paciente con EPOC debe seguir cuatro pasos:

- Paso 1: diagnóstico de la EPOC.
- Paso 2: estratificación del riesgo en bajo o alto.
- Paso 3: determinación del fenotipo en pacientes de alto riesgo.
- Paso 4: tratamiento guiado por síntomas (bajo riesgo) o por fenotipo (alto riesgo).

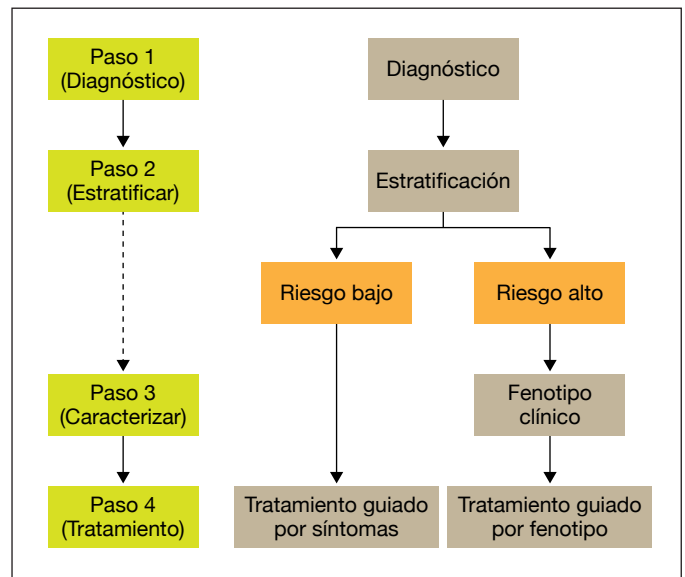
**Paso 1: diagnóstico de la EPOC**

*Sospecha clínica*

Los cuatro pasos del proceso diagnóstico se resumen en la figura 1. El diagnóstico clínico de sospecha de EPOC ha de considerarse en todas las personas adultas con exposición a factores de riesgo, básicamente el hábito tabáquico (con una exposición de al menos 10 paquetes/año) que presentan tos crónica, con o sin producción de esputo o disnea. Habitualmente el paciente con EPOC es o ha sido fumador durante un tiempo prolongado y refiere el comienzo de sus síntomas a partir de los 35 años.

Las manifestaciones clínicas de la EPOC son inespecíficas y en las etapas tempranas de la enfermedad la sintomatología puede ser mínima y la progresión e intensidad de los síntomas, muy variable en cada individuo. Con cierta frecuencia, los pacientes con EPOC pueden permanecer asintomáticos hasta estadios avanzados de la enfermedad. La presencia de tos crónica y expectoración suele preceder en varios años a la obstrucción de la vía aérea, y no todos los individuos que presenten estos síntomas acabarán desarrollando la enfermedad.

La disnea es el síntoma principal de la EPOC y el que mayor pérdida de calidad de vida produce, especialmente en los pacientes de mayor edad, aunque no todos los pacientes la aprecian de la misma forma. Aparece en fases avanzadas y es persistente, empeora con el



**Figura 1** Proceso de la atención inicial al paciente con EPOC.

ejercicio y se desarrolla de forma progresiva hasta limitar las actividades de la vida diaria<sup>1</sup>. Cuando se consulta por este motivo, es frecuente que ya tenga una evolución de años y que el paciente haya ido adaptándose a la limitación de sus actividades.

La tos crónica se caracteriza por su inicio insidioso, aunque más tarde aparece a diario; es de predominio matutino, suele ser productiva y puede no tener relación con el grado de obstrucción al flujo aéreo ni con la gravedad de la enfermedad.

La expectoración suele ser mucoides y, por su utilidad clínica, siempre deben valorarse sus características. Así, el cambio de color o de volumen del esputo puede ser indicativo de una exacerbación; un volumen excesivo (> 30 ml/día) sugiere la presencia de bronquiectasias, y la expectoración hemoptoica obliga a descartar otros diagnósticos: principalmente carcinoma broncopulmonar.

También pueden presentarse otros síntomas inespecíficos, como sibilancias u opresión torácica, y en los estadios avanzados de la enfermedad son comunes la pérdida de peso, la anorexia y los síntomas de depresión y ansiedad.

Se ha observado una relación estrecha entre la afectación respiratoria de la EPOC y la afectación de diversa índole en otros órganos, así como con una mayor prevalencia de diversas enfermedades crónicas —ya sean respiratorias o no— en pacientes con EPOC respecto a la población general<sup>2,3</sup>. Los diversos efectos asociados a la enfermedad que afectan a otros órganos se han denominado efectos sistémicos. Entre estos efectos sistémicos figuran como más relevantes la pérdida de peso, la disfunción muscular, la osteoporosis, la depresión y la inflamación sistémica.

La sospecha clínica debe confirmarse por medio de una espirometría forzada con prueba broncodilatadora realizada en la fase estable de la enfermedad, imprescindible para establecer el diagnóstico de EPOC (fig. 2).

*Espirometría*

La espirometría forzada es la prueba que permite el diagnóstico de la EPOC, ya que define la limitación al flujo aéreo. La espirometría es una prueba no invasiva, sencilla, barata, estandarizada, reproducible y objetiva que mide la limitación al flujo aéreo. Para que los resultados tengan valor clínico, la técnica requiere unas condiciones que garanticen su calidad. Estas condiciones están bien establecidas, tanto para el instrumental como para la técnica, y es imprescindible que el profesional que la realice esté formado y entrenado<sup>4</sup>.