

EPOC y riesgo cardiovascular

J.L. Izquierdo Alonso^a y R. Arroyo-Espliguero^b

^aServicio de Neumología. Hospital Universitario. Guadalajara. España.

^bServicio de Cardiología. Hospital Universitario. Guadalajara. España.

En España, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la quinta causa de muerte, con una tasa global de 33 casos por 100.000 habitantes, que se eleva a 176 por 100.000 habitantes mayores de 75 años. Además de su elevada mortalidad, la EPOC es una de las principales causas de morbilidad y una de las enfermedades que más costes económicos genera en los sistemas de salud de los países desarrollados. El futuro no es nada tranquilizador, ya que, aunque se rectifiquen las tasas actuales de tabaquismo, es de esperar que la mortalidad por EPOC duplique las cifras actuales en los próximos 20 años. De hecho, aunque se está confirmando un descenso de mortalidad por problemas cardiovasculares y cerebrovasculares, la mortalidad por EPOC aumentó un 71% entre 1966 y 1995¹⁻⁹.

Sobre este escenario, habría que preguntarse de qué mueren los pacientes con EPOC. Desafortunadamente, no es fácil responder a esta cuestión dada la limitada fiabilidad de los registros de defunción, en los cuales tiende a infraestimarse la contribución de la EPOC¹⁰. En espera de los resultados del estudio TORCH¹¹, que por primera vez analizará este aspecto de forma controlada, puede especularse que las enfermedades vasculares son una de las principales causas de muerte en pacientes con EPOC. De hecho, el estudio de Soriano et al¹², que analizaba la supervivencia de estos pacientes usando bases de datos del Reino Unido, demostró que las causas de muerte fueron de origen respiratorio en el 33,8%, por cáncer en el 16,1% y de origen cardiovascular en el 24,4%.

La EPOC es un trastorno heterogéneo, ya que sus lesiones pueden afectar de forma variable las vías respiratorias y el parénquima pulmonar. Durante décadas, las principales líneas de investigación se han centrado en estas alteraciones, responsables de la obstrucción crónica al flujo respiratorio. Sin embargo, las manifestaciones clínicas y, posiblemente, la patogenia podrían no depender en exclusiva de los cambios inflamatorios y estructurales que acontecen en el pulmón. Para apoyar esta teoría, se ha propuesto que ciertas lesiones que pueden observar-

se en la EPOC podrían estar mediadas por mecanismos hematógenos¹³. Además, y de forma especialmente evidente en fases avanzadas de la enfermedad, es posible observar manifestaciones sistémicas que contribuyen a modificar el fenotipo de la enfermedad^{14,15}. A pesar de que nadie discute la existencia de “un componente sistémico de la EPOC”, aún existen múltiples interrogantes sobre su importancia real en el curso evolutivo de la enfermedad. Además, se desconoce cuáles son los mecanismos diferenciales de la respuesta inflamatoria pulmonar y sistémica que se observa en los fumadores no susceptibles y en pacientes que desarrollan EPOC. Tampoco se conoce cómo interaccionan los trastornos sistémicos y los localizados en el pulmón, ni cómo pueden participar estos trastornos en la aparición de comorbilidades.

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica sigue siendo la principal causa de muerte en el mundo occidental y la EPOC es un factor de riesgo significativo en la presentación de las complicaciones agudas de este proceso aterosclerótico¹⁶⁻¹⁸. Incluso leves reducciones del flujo respiratorio se asocian a un riesgo mayor de cardiopatía isquémica, accidentes cerebrovasculares y muertes súbitas cardíacas, independientemente de otros factores de riesgo. Se ha descrito incluso que la presencia de una función pulmonar deprimida es un factor pronóstico de mortalidad total y cardiovascular más potente que otros factores de riesgo más “populares” como el colesterol sérico.

La inflamación de la pared arterial se ha consolidado como uno de los mecanismos etiopatogénicos implicados en el desarrollo, progresión e inestabilización del proceso aterogénico. De hecho, la arteriosclerosis se considera actualmente una enfermedad inflamatoria¹⁹. Sobre este nuevo concepto de la arteriosclerosis, ¿hasta qué punto el componente sistémico de la EPOC puede participar en la patogenia de las enfermedades vasculares?

Hasta la fecha se han publicado numerosos estudios en los que se describen incrementos de diversos mediadores inflamatorios en sangre periférica de pacientes con EPOC. Sin embargo, sólo recientemente se ha prestado atención a 2 factores, el fibrinógeno y, especialmente, la proteína C reactiva (PCR), que pueden ser trascendentales en el curso de la enfermedad²⁰. La PCR, reactante de fase aguda producida en el hígado en respuesta a la interleucina 6, es un factor predictivo de riesgo cardiovascular, tanto en pacientes con enferme-

Correspondencia: Dr. J.L. Izquierdo Alonso.
Servicio de Neumología. Hospital Universitario.
Donantes de Sangre, s/n. 19002 Guadalajara. España.
Correo electrónico: jlizquierdo@sescam.org

Recibido: 23-12-2004; aceptado para su publicación: 18-1-2005.

dad coronaria como en sujetos aparentemente sanos^{21,22}. La PCR es un predictor de riesgo cardiovascular más potente que los valores de colesterol unido a proteínas de baja densidad y añade valor pronóstico al de la escala de Framingham²³. Sin embargo, estudios recientes indican que la PCR no es un mero marcador inespecífico de inflamación, sino que representa un auténtico factor de riesgo cardiovascular directamente implicado en la génesis de la inestabilización coronaria aterosclerótica, lo que se traduce en el desarrollo de episodios cardiovasculares agudos y en la presencia de una enfermedad coronaria rápidamente progresiva²⁴⁻²⁶. La PCR ejerce un efecto proinflamatorio y proaterogénico sobre las células endoteliales, aumentando la expresión de moléculas de adhesión (como la molécula 1 de adhesión intercelular 1 y la molécula 1 de adhesión vascular), así como de moléculas quimiotácticas (como la proteína quimiotáctica 1 de los monocitos). La PCR también induce la secreción endotelial de interleucina 6 y de endotelina 1, y disminuye la expresión y biodisponibilidad de la óxido nítrico sintasa endotelial. Estimula la liberación de citocinas proinflamatorias como la interleucina 1b y el factor de necrosis tumoral alfa por los monocitos, favoreciendo la opsonización del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad por los macrófagos, un importante paso en la formación de las células espumosas. Es más, se ha planteado recientemente que las acciones proinflamatorias de la PCR podrían estar mediadas, al menos en parte, por la activación de la vía de señalización del factor de transcripción nuclear kappa B, que también se ha relacionado con la diferenciación y supervivencia de las células progenitoras endoteliales. Los efectos proaterogénicos de la PCR no quedan limitados a la afectación endotelial, ya que también aumenta la proliferación y migración de las células musculares lisas a través del aumento de expresión del receptor de la angiotensina tipo 1, aumenta la producción de radicales libres de oxígeno y potencia la activación endotelial y monocítica en respuesta al lipopolisacárido de la pared de las bacterias gramnegativas^{27,28}.

En un estudio reciente sobre 6.629 sujetos, Sin y Man²⁹ han descrito un vínculo entre la EPOC y las enfermedades cardiovasculares ligadas al componente inflamatorio sistémico de estos pacientes. A diferencia de otros estudios limitados por un número escaso de sujetos, esta gran serie ha podido demostrar la presencia de inflamación sistémica incluso en pacientes con obstrucción leve-moderada (volumen espiratorio forzado en el primer segundo entre el 50 y el 80%). Estos datos pueden explicar por qué incluso pequeñas reducciones del flujo respiratorio producen un incremento de 2-3 veces en el riesgo de morbimortalidad por enfermedades cardiovasculares. Este estudio resalta la importancia de la PCR como factor de riesgo, ya que el riesgo de lesión cardíaca se duplica cuando, además, existe un incremento de la PCR. Por otro lado, el fibrinógeno sérico puede favorecer la aterosclerosis y sus complicaciones aumentando la viscosidad sanguínea y actuando como cofactor en la agregabilidad plaquetaria³⁰. Dado que los corticoides orales o inhalados son eficaces a la hora de reducir las concentraciones séricas de PCR en pacientes

con EPOC³¹, estos hallazgos son sumamente interesantes, ya que permitirían justificar el uso de fármacos antiinflamatorios y/o abrir el camino al uso de nuevos fármacos, no sólo basándose en parámetros de función pulmonar o de síntomas.

Durante las agudizaciones pueden acentuarse estos fenómenos inflamatorios. Se ha descrito que la infección crónica por gramnegativos o por *Chlamydia pneumoniae* puede participar en el componente inflamatorio de la arteriosclerosis³². Estos hallazgos, y el hecho de que durante las agudizaciones de la EPOC es posible objetivar concentraciones plasmáticas elevadas del péptido vasoconstrictor endotelina 1, permiten conjeturar la existencia de un deterioro de la función vascular durante estos períodos³³. Además, la presencia de un mayor componente inflamatorio sistémico, el aumento del estrés oxidativo y los incrementos de las concentraciones de fibrinógeno³⁴ durante las agudizaciones de la EPOC podrían contribuir a la patogenia de la disfunción endotelial y, por tanto, a la aparición de complicaciones cardíacas y cerebrovasculares.

Como conclusión, actualmente existen importantes indicios de que la EPOC es, *per se*, un importante factor de riesgo vascular. Profundizar en esta área permitirá conocer mejor la patogenia y la historia natural de la enfermedad. Si se confirma esta hipótesis, no sólo se habrá avanzado en un mejor conocimiento de la enfermedad, sino que se podrían iniciar nuevas estrategias terapéuticas que, actuando sobre el componente inflamatorio y/o el estrés oxidativo, podrían modificar el riesgo de desarrollar complicaciones y/o reducir su mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barberà JA, Peces-Barba G, Agustí AGN, et al. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol. 2001;37:297-316.
2. Jaén Díaz JI, Castro Mesa C, Gontán García-Salamanca MJ, López de Castro F. Prevalencia y factores de riesgo de EPOC en fumadores y ex fumadores. Arch Bronconeumol. 2003;39:554-8.
3. Conferencia de Consenso sobre EPOC. Arch Bronconeumol. 2003;39 Supl 3:1-47.
4. Izquierdo JL. The burden of COPD in Spain: results from the confronting survey. Respir Med. 2003;97:S61-S9.
5. Escarabill J. Costes sanitarios de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Arch Bronconeumol. 2003;39:435-6.
6. Izquierdo JL, De Miguel J. Economic impact of pulmonary drugs on direct costs of stable chronic obstructive pulmonary disease. Journal of COPD. 2004;1:215-23.
7. Izquierdo Alonso JL, Jiménez de Castro D. Presente y futuro en el tratamiento de la EPOC. Arch Bronconeumol. 2001;37:34-81.
8. Izquierdo Alonso JL. EPOC y asma. Arch Bronconeumol. 2001;37:1-2.
9. 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.
10. Hansell AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. Eur Respir J. 2003;22:809-14.
11. The TORCH study group. The TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) survival study protocol. Eur Respir J. 2004;24:206-10.
12. Soriano JB, Vestbo J, Pride NB. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. Eur Respir J. 2003;21:559-64.
13. Kim WD, Eidelman D, Izquierdo JL, et al. Centrilobular and panlobular emphysema in smokers. Two distinct morphological and functional entities. Am Rev Respir Dis. 1991;144:1385-90.

14. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59:574-80.
15. Wouters EFM, Creutzberg EC, Schools AM. Systemic effects in COPD. *Chest*. 2002;121:127S-30S.
16. Schunemann HJ, Dorn J, Grant BJ, et al. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest*. 2000;118:656-64.
17. Bang KM, Gergen PJ, Kramer R, et al. The effect of pulmonary impairment on all-cause mortality in a national cohort. *Chest*. 1993;103:536-40.
18. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ*. 1996;313:711-5.
19. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-26.
20. Engstrom G, Lind P, Hedblad B, et al. Lung function and cardiovascular risk: relationship with inflammation-sensitive plasma proteins. *Circulation*. 2002;106:2555-60.
21. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336:973-9.
22. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*. 2000;321:199-204.
23. Koenig W, Lowel H, Baumert J, et al. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation*. 2004;109:1349-53.
24. Arroyo-Espliguero R, Avanzas P, Cosín-Sales J, et al. C-reactive protein elevation and disease activity in patients with coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2004;25:401-8.
25. Arroyo-Espliguero R, Avanzas P, Kaski JC. Enfermedad cardiovascular aterosclerótica: la utilidad de la proteína C reactiva en la identificación de la placa vulnerable y del paciente vulnerable. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:375-8.
26. Zouridakis E, Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, et al. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. *Circulation*. 2004;110:1747-53.
27. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-43.
28. Verma S, Li S, Badiwala M, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation*. 2002;105:1890-6.
29. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 2003;107:1514-9.
30. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J, et al. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Crit Care Med*. 2001;164:1008-11.
31. Sin DD, Lacy P, York E, et al. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:760-5.
32. Arroyo-Espliguero R, Avanzas P, Jeffery S, et al. CD 14 and toll-like receptor 4: a link between infection and acute coronary events? *Heart*. 2004;90:983-8.
33. Roland M, Bhowmik A, Sapsford RJ, et al. Sputum and plasma endothelin-1 levels in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2001;56:30-5.
34. Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost*. 2000;84:210-5.