



EPOC y enfermedad cardiovascular

José Luis Izquierdo Alonso

Servicio de Neumología, Hospital Universitario, Guadalajara, España

RESUMEN

Palabras clave:

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Enfermedad cardiovascular
Inflamación sistémica

Durante la última década se ha indicado que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) podría favorecer la aparición de cardiopatía isquémica. Varios estudios observacionales y de casos y controles han confirmado que los pacientes con EPOC tienen un riesgo mayor de presentar trastornos cardiovasculares. Sin embargo, este riesgo aumentado podría justificarse en gran parte por una prevalencia mayor de factores de riesgo clásicos. Actualmente, no hay datos que permitan establecer una relación de causalidad entre la EPOC y las enfermedades cardiovasculares, y el concepto de inflamación sistémica como mecanismo patogénico común no está demostrado. Tampoco hay suficiente evidencia para poder afirmar que ciertos fármacos, como estatinas o corticoides inhalados, a través de una reducción de la inflamación sistémica, puedan incidir de forma favorable en el riesgo cardiovascular del paciente con EPOC. Actualmente, sólo deben recomendarse cuando el paciente presente una situación específica que aconseje su uso.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease

ABSTRACT

Keywords:

Chronic obstructive pulmonary disease
Cardiovascular disease
Systemic inflammation

In the last decade, various studies have suggested that chronic obstructive pulmonary disease (COPD) could favor the development of ischemic heart disease. Several observational and case-control studies have confirmed that patients with COPD have a higher risk of cardiovascular disorders. However, this increased risk could be largely explained by a greater prevalence of classical risk factors. Currently, there are no data to indicate a causal relation between COPD and cardiovascular disease and the concept of systemic inflammation as a common pathogenic mechanism has not been demonstrated. Equally, there is insufficient evidence to conclude that some drugs, such as statins or inhaled corticoids, could decrease cardiovascular risk in patients with COPD by reducing systemic inflammation. Currently, these drugs should only be recommended if patients show specific indications for their use.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En España, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) constituye la quinta causa de muerte entre los varones, con una tasa anual de 60 fallecimientos por 100.000 habitantes y la séptima entre las mujeres, con una tasa anual de 17 muertes por 100.000 habitantes. Durante décadas se ha asumido que las principales causas de esta mortalidad eran las exacerbaciones y/o la insuficiencia respiratoria. Esta visión procede de datos obtenidos en pacientes graves que ingre-

saban en el hospital por insuficiencia respiratoria. Sin embargo, en los estadios leves y moderados, las enfermedades cardiovasculares (ECV) y el cáncer de pulmón ocupan un puesto más destacado. Actualmente, la mayoría de los pacientes con EPOC leve y moderada y una proporción importante de los pacientes más graves fallecen con su EPOC, pero por cáncer o ECV¹. La pregunta que surge de estas observaciones es: ¿qué relación existe entre estos procesos? Desde el punto de vista clínico, es imprescindible clarificar si existe una patogenia común o si se trata de procesos asociados pero independientes entre sí.

Cuando se han intentado desarrollar marcadores pronósticos en la EPOC, habitualmente se han establecido con parámetros de función pulmonar. En base a los valores del volumen espirado máximo en el primer segundo (FEV₁) pueden establecerse 4 grados con superviven-

Correo electrónico: jlizquierdo@sescam.org (J.L. Izquierdo Alonso).

cias bien diferenciados: a) por encima del 50%; b) entre el 40 y el 49%; c) entre el 30 y el 39%, y d) cuando es menor del 30%. También el cociente entre la capacidad inspiratoria y la capacidad pulmonar total (IC/TLC, en sus siglas en inglés) tiene un valor predictivo independiente de mortalidad. Otras variables, como la prueba de esfuerzo (valorada con el test de marcha de 6 minutos), la disnea, la pérdida de peso no intencionada, la suma de varias de ellas en un índice, o las exacerbaciones²⁻⁵ han sido capaces de predecir el riesgo de muerte en pacientes con EPOC. En la práctica, estas variables nos están identificando al paciente más grave, que tiene más probabilidades de morir por causas respiratorias. Pero ¿qué sucede con los pacientes que mueren con EPOC pero por cáncer o ECV? Para explicar esta asociación entre EPOC y ECV, se ha propuesto que la EPOC podría, per se, favorecer la aparición de complicaciones cardiovasculares. Según esta hipótesis, el estrés oxidativo y la inflamación sistémica que acompañan a la EPOC podrían ser los elementos de conexión entre ambos procesos, de manera que ambas enfermedades compartirían una vía patogénica común. Esta hipótesis ha abierto la puerta al desarrollo de nuevos marcadores pronósticos que, como la proteína C reactiva (PCR), podrían aportarnos información adicional sobre la morbimortalidad del paciente con EPOC y su relación con las ECV.

Sin embargo, aunque en la última década hemos asistido a una auténtica avalancha de información, antes de implementar estas teorías en la práctica clínica, habría que plantearse los interrogantes siguientes: a) ¿existe realmente una asociación entre la EPOC y un riesgo cardiovascular mayor?; b) si existe esta asociación, ¿puede afirmarse que la EPOC sea la causa del mayor riesgo cardiovascular?, y c) ¿están justificados tratamientos específicos en pacientes con EPOC para reducir el riesgo cardiovascular?

Bases teóricas que justifican una posible relación entre EPOC y ECV

A favor

La EPOC se define como una enfermedad inflamatoria. La arterioesclerosis también se define como una enfermedad inflamatoria, en la cual la inflamación de la pared arterial es un elemento clave en el desarrollo y en la inestabilización del proceso aterogénico^{6,7}.

Durante los últimos años se han publicado gran cantidad de artículos que han comunicado la existencia de inflamación sistémica en pacientes con EPOC, inflamación que según algunos autores podría favorecer la aparición de enfermedad arteroesclerótica. Esta teoría asumiría una relación causal de la EPOC en las ECV.

Apoyando esta hipótesis, Sin y Man⁸ han descrito un vínculo entre la EPOC y las ECV, que asociaron al componente inflamatorio sistémico de estos pacientes. Se postuló que la presencia de inflamación sistémica aumentaba este riesgo, incluso en pacientes con obstrucción leve-moderada (FEV₁ entre el 50 y el 80%). Estos datos intentaban explicar por qué incluso pequeñas reducciones del flujo aéreo se asocian a un incremento de 2-3 veces en el riesgo de morbilidad y mortalidad por ECV. Este estudio también resaltó la importancia de la PCR como factor de riesgo de cardiopatía isquémica, ya que se duplicaba cuando adicionalmente existía un incremento de la PCR. Se han comunicado resultados en la misma línea con otros marcadores de inflamación sistémica, como fibrinógeno, plaquetas o leucocitos en sangre.

Posteriormente, otros autores con datos obtenidos de estudios longitudinales^{9,10} han comunicado que, en pacientes con EPOC leve y moderada, la PCR sérica era un buen predictor de complicaciones, de muerte por cualquier causa, de muerte por cáncer y de trastornos cardiovasculares, apoyando su uso habitual en la práctica, e incluso justificando estrategias terapéuticas a partir de este parámetro. Este planteamiento sería lógico si, como propugnan algunos autores desde el área de la cardiología, la PCR fuera un factor involucrado en el daño vascular. Teóricamente, la PCR ejerce multitud de efectos en la biología endotelial, lo que favorece un fenotipo proinflamatorio y proatero-

génico; la PCR disminuye la transcripción de la óxido nítrico sintetasa endotelial, aumenta los valores de endotelina 1 y promueve la expresión de moléculas de adhesión endotelial (ICAM-1, VCAM-1) y de proteínas quimiotácticas (MCP-1). La PCR también podría activar la vía de señalización del factor de transcripción nuclear kappa B en las células endoteliales, disminuyendo la diferenciación y la supervivencia de las células progenitoras endoteliales. Los efectos proaterogénicos de la PCR no quedan limitados a la afectación endotelial, ya que aumenta la expresión del receptor de la angiotensina tipo 1 en las células musculares lisas, promoviendo su proliferación y migración, así como la producción de radicales libres de oxígeno. Por lo tanto, valores aumentados de PCR, como los que se observan en aproximadamente el 50% de los pacientes con EPOC estable, junto con el incremento del componente inflamatorio sistémico y el estrés oxidativo que se observa durante los episodios de agudización, podrían contribuir a la patogenia de la disfunción endotelial y, por lo tanto, a la aparición de trastornos cardiovasculares y cerebrovasculares^{11,12}.

En contra

En el otro polo, diversos autores cuestionan el valor pronóstico de la PCR. De Torres et al¹³ observaron que en pacientes con EPOC moderada y grave los valores de PCR no fueron capaces de predecir mortalidad. En esta serie, la PCR no añadió valor pronóstico frente a otros parámetros clásicos como el índice BODE (Bode mass index, Obstruction, Dyspnea y Exercise). En la misma línea, en un estudio de Wilson et al¹⁴, a partir de datos de la cohorte Framingham, la PCR no se mantenía como factor de riesgo cardiovascular cuando se ajustaba para otros factores de riesgo clásico. De hecho, se ha propuesto que la PCR es un simple marcador que puede verse aumentado en situaciones de riesgo cardiovascular clásicos, como la obesidad o el sedentarismo (tabla 1).

Ante estos datos, ¿cómo se explican estos resultados negativos con el concepto de inflamación sistémica? La hipótesis de la inflamación sistémica en la EPOC es atractiva, e incluso se ha introducido en las guías clínicas, pero su definición y relevancia no está establecida. Aunque se ha asociado a un incremento en sangre de ciertos mediadores (moleculares y celulares), esta elevación sólo ocurre en grupos concretos de pacientes con EPOC, y de forma muy heterogénea cuando analizamos individualmente cada mediador^{15,16}. Por otro lado, los pacientes con EPOC frecuentemente presentan situaciones que por sí mismas puede elevar estos mediadores, especialmente la PCR (obesidad, sedentarismo, envejecimiento, etc.), independientemente de la propia obstrucción. Estos trastornos por sí mismos también pueden favorecer las ECV.

Además de la PCR, se han descrito otros marcadores inflamatorios asociados a un daño coronario mayor, pero la mayoría no se han analizado de forma específica en pacientes con EPOC. Los principales serían: marcadores de la activación macrofágica (neopterina), metaloproteasas de la matriz (MMP-2 y MMP-9) y moléculas de adhesión (sICAM-1)¹².

Tabla 1

Factores que afectan los valores séricos de proteína C reactiva

Aumentan los valores de PCR	Disminuyen los valores de PCR
Hipertensión arterial	Consumo moderado de alcohol
Incremento del IMC	Ejercicio físico
Síndrome metabólico/diabetes mellitus	Pérdida de peso
Valores bajos de HDL/aumento de triglicéridos	Fármacos: estatinas, fibratos, niacina, IECA, aspirina
Uso de estrógenos o progesterona	
Infecciones crónicas (gingivitis, bronquitis)	
Inflamación crónica (artritis reumatoide)	

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice de masa corporal; PCR: proteína C reactiva.

Situación actual

En estos momentos hay una gran incertidumbre sobre el concepto de inflamación sistémica en la EPOC, y más aún sobre su papel como causa de ECV. Si evaluamos de forma específica la PCR, persiste el dilema acerca de si la PCR es un simple marcador o es la causa directa del daño vascular. Dado que tanto la PCR como otros mediadores sólo se encuentran elevados en algunos pacientes con EPOC, es preciso clarificar el papel de otros factores de riesgo vascular, que pueden presentarse con mayor frecuencia en pacientes con EPOC, pero que no están relacionados directamente con la obstrucción al flujo aéreo¹⁷.

¿Es la obstrucción al flujo aéreo causa de riesgo cardiovascular?

A favor

Diversos estudios han demostrado que el FEV₁ es un predictor de enfermedad coronaria tanto en fumadores como en no fumadores¹⁸. Incluso se ha propuesto que podría ser mejor que factores de riesgo ya establecidos como el colesterol sérico. En un trabajo prospectivo observacional con un seguimiento de 15 años y publicado en 1996, se puso de manifiesto que, ajustado por edad, hábito tabáquico, hipertensión e hipercolesterolemia, el FEV₁ constituía un predictor de riesgo de mortalidad por ECV, enfermedad cerebrovascular y cáncer de pulmón¹⁹. Otro estudio realizado en Finlandia concluye que los síntomas de bronquitis crónica predicen el riesgo de enfermedad coronaria independientemente de los factores de riesgo cardiovasculares clásicos²⁰. El Buffalo Health Study²¹ es un estudio de cohortes prospectivo realizado en población general y con 25 años de seguimiento en el que se concluye que el FEV₁ es un factor de riesgo de mortalidad por todas las causas, y más concretamente de mortalidad por enfermedad isquémica coronaria, independientemente del tabaquismo. Este riesgo también se observó en no fumadores. En un estudio de cohortes, prospectivo, de 22 años de seguimiento, el First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I)²², se demostró que la presencia de EPOC moderada o grave estaba asociada con un aumento de riesgo de muerte prematura. En el estudio «Malmo Men Born in 1914», Engstrom et al²³ observaron que la reducción de la relación FEV₁/capacidad vital forzada (FVC) fue un factor de riesgo independiente para arritmias, episodios coronarios y mortalidad por cualquier causa.

Como resumen, podría concluirse que la mayoría de los estudios observacionales publicados en las últimas 2 décadas confirman una asociación entre la reducción del FEV₁ y un mayor riesgo cardiovascular y cerebrovascular. Estos datos obtenidos de trabajos observacionales se ven apoyados por los resultados obtenidos en estudios de casos y controles^{24,25} y en estudios más básicos que analizan directamente el daño vascular, ya sea mediante resonancia magnética, tomografía computarizada o ultrasonografía²⁶⁻²⁸.

En contra

A partir de los datos previos podría concluirse que los pacientes con peor función pulmonar tienen una frecuencia mayor de episodios cardíacos y que existe una relación inversa entre el FEV₁ y la muerte por cardiopatía isquémica. Sin embargo, aunque los mensajes parecen confirmarse en diferentes series y se ven apoyados por estudios básicos, hay múltiples limitaciones que condicionan la validez de esta información a la hora de establecer una relación de causalidad entre EPOC y ECV.

La mayor parte de los estudios observacionales describen una asociación entre FEV₁ y riesgo cardiovascular. Sin embargo, cuando se analizan con detalle, puede observarse que frecuentemente no se ha evaluado la presencia de obstrucción (no se analiza la relación FEV₁/FVC)¹⁹; en otros casos sólo se tienen en cuenta síntomas de bronquitis clínica sin espirometría²⁰, y, en otros, la definición de EPOC se asume a partir de que se haya etiquetado según el ICD-9 de EPOC, enfisema o bronquitis crónica, pero sin confirmación espirométrica²¹.

En el estudio sobre la cohorte NHANES I, el riesgo fue mayor en el estadio 0 de GOLD (síntomas sin obstrucción) y en los pacientes restrictivos que en el estadio 1²². Más recientemente, Johnston et al²⁹ han confirmado una asociación entre función pulmonar peor y riesgo cardiovascular mayor en un estudio de base poblacional. Sin embargo, este estudio plantea interrogantes muy importantes, ya que cuando los resultados se ajustaron para otros factores de riesgo clásicos, como edad, sexo, raza, hipertensión arterial, diabetes mellitus, colesterol, fibrinógeno y tabaquismo, la asociación entre función pulmonar y el riesgo cardiovascular solamente se mantuvo con los pacientes restrictivos en el grupo de no fumadores, con los restrictivos y los EPOC grado 2-4 en el grupo de exfumadores, y con ningún grupo en los fumadores activos. Es necesario tener presente que, aunque el ajuste para otras variables que generan confusión fue notable, estos ajustes presentan limitaciones, y en este caso no se incluyeron otros factores de riesgo vascular, como actividad física, obesidad, ingesta alcohólica, dieta o presencia de trastornos respiratorios durante el sueño, cuya relevancia está por determinar en pacientes con EPOC (tabla 2). Además, es sumamente difícil en estudios observacionales evaluar la interrelación entre estos factores. Por ejemplo, el hábito de fumar, prácticamente constante en estos pacientes, además de estar relacionado de forma independiente con la ECV, también se asocia con un incremento de las cifras de presión arterial.

Después de confirmar estos resultados obtenidos en el ámbito anglosajón, en los cuales el efecto del FEV₁ cayó drásticamente tras ajustar por otras variables, en un reciente estudio realizado en nuestro medio hemos encontrado que los pacientes con EPOC presentan una prevalencia de factores de riesgo cardiovascular mayor que la reseñada en población general para estratos similares de edad. Al igual que en series previas, también se observó una elevada prevalencia de ECV. Sin embargo, aunque la edad y los factores clásicos de riesgo cardiovascular se relacionaron con un incremento de la morbilidad cardiovascular, cuando ajustamos para las principales covariantes no observamos una relación entre el riesgo cardiovascular y la gravedad de la limitación al flujo aéreo³⁰. Estos resultados nos indican que, efectivamente, hay una relación entre EPOC y ECV, pero que en gran parte puede explicarse por la prevalencia mayor de factores de riesgo clásicos (tabaquismo, edad avanzada, escasa actividad física, sobrepeso, hipertensión arterial o diabetes mellitus).

Dado que no disponemos de ningún estudio longitudinal que permita dar una respuesta definitiva a esta cuestión, los estudios de casos y controles, con sus limitaciones, podrían aportarnos información adicional respecto a las series observacionales. La serie de Saskatchewan²⁵ incluyó a un grupo control, pero la definición de EPOC cuestiona los resultados. En el estudio inglés procedente de la UK Practice Research Database²⁴, no se ajustó adecuadamente para otros factores. En un estudio de casos (pacientes con cardiopatía isquémica) y controles (sin cardiopatía isquémica) realizado en nuestro medio, los da-

Tabla 2

Factores que pueden modificar el riesgo de presentar un trastorno cardiovascular en población general. La interrelación entre ellos puede hacer difícil la estimación de su importancia real en estudios observacionales como los realizados en pacientes con EPOC (ver texto)

Dislipemia
Tabaquismo
Diabetes mellitus
Hipertensión
Obesidad
Factores psicosociales
Consumo diario de frutas y verduras
Ejercicio
Ingesta de alcohol moderada
Edad
Sexo

tos preliminares confirman que la obstrucción al flujo aéreo no se mantiene como riesgo vascular cuando se ajusta para factores de riesgo clásicos³¹.

Situación actual

Los pacientes con EPOC presentan una frecuencia mayor de episodios cardíacos y existe una relación inversa entre el FEV₁ y la muerte por cardiopatía isquémica. La causa de esta asociación puede tener un origen multifactorial. En los estudios en los que se ha analizado la reducción del FEV₁ no siempre se ha confirmado el diagnóstico de EPOC ni se han valorado de forma adecuada otros factores de riesgo. Actualmente no hay datos consistentes que apoyen que la obstrucción crónica al flujo aéreo y la inflamación sistémica –que pudiera acompañarla– sea causa de ECV.

¿Están justificados tratamientos específicos en pacientes con EPOC para reducir el riesgo cardiovascular?

A favor

Se ha descrito que los corticoides orales o inhalados son eficaces para reducir los valores séricos de PCR en pacientes con EPOC³². Esto permitiría justificar su uso, no sólo por síntomas o por criterios de función pulmonar, sino también como una medida para reducir la mortalidad del paciente con EPOC, asumiendo un efecto favorable adicional en el riesgo cardiovascular.

Durante las agudizaciones pueden acentuarse estos fenómenos. Se ha descrito que la infección crónica por gramnegativos o por *Chlamydia pneumoniae* puede participar en el componente inflamatorio de la arterioesclerosis³³. Estos hallazgos, y el hecho de que durante las agudizaciones de la EPOC puedan observarse valores plasmáticos elevados de endotelina 1, permite especular que las exacerbaciones pueden tener un efecto negativo en el ámbito vascular^{34,35}. Sobre esta base, y si asumimos que la inflamación sistémica es un elemento relevante en la EPOC, tanto en fase estable como durante las exacerbaciones, cualquier medida que las reduzca podría incidir de forma favorable en la disminución de la ECV. Inicialmente, el principal interés recayó en los corticoides inhalados. Diversos estudios observacionales y subanálisis de ensayos clínicos mostraron una acción favorable de estos fármacos en la mortalidad, que en parte se atribuyó a un posible efecto en la inflamación sistémica y su repercusión en el ámbito cardiovascular.

Al margen de los corticoides inhalados, que están indicados en las guías clínicas con criterios bien establecidos, otros fármacos, al menos desde un punto de vista teórico, también podrían tener un efecto favorable por esta vía, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o el ácido acetilsalicílico pueden reducir los valores de PCR, pero el principal foco de atención se ha dirigido hacia las estatinas^{36,37}. Varios estudios han comunicado un efecto favorable de las estatinas en las hospitalizaciones de pacientes con EPOC y en su mortalidad³⁸. A pesar de que este efecto se ha intentado ajustar para otros factores de riesgo, se trata de observaciones obtenidas de forma retrospectiva de series no controladas. El potencial beneficio de otros fármacos, como los bloqueadores beta, debe valorarse en el ámbito de un tratamiento correcto del paciente, que frecuentemente presenta enfermedades asociadas. En estos casos, un tratamiento integral de todas las enfermedades del paciente puede modificar su riesgo de hospitalización o de muerte³⁹.

En contra

Dos argumentos de peso cuestionan el uso de los corticoides inhalados como tratamiento específico para reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con EPOC. En el estudio TORCH, los resultados obtenidos en el grupo de pacientes tratados exclusivamente con fluticasona

fueron claramente negativos y no confirmaron los resultados favorables previos de los estudios observacionales o de los análisis post hoc obtenidos de ensayos clínicos⁴⁰. De hecho, este grupo fue el que presentó resultados peores sobre mortalidad al final de los 3 años de seguimiento. Otro estudio interesante, que refleja perfectamente el grado de confusión sobre este tema, es el de Sin et al⁴¹, en el que se analiza el efecto de los corticoides inhalados en la PCR. Inicialmente, estos autores habían descrito que los corticoides orales o inhalados eran eficaces para reducir los valores séricos de PCR en pacientes con EPOC³³. En la nueva serie de estos mismos autores⁴¹, los corticoides inhalados no modificaron ni la PCR ni la interleucina 6. Los autores proponen varias explicaciones para justificar estos resultados contradictorios. Algunos de estos argumentos (y otros no enumerados) resaltan las limitaciones de estos trabajos y cuestionan los estudios que intentan relacionar EPOC con inflamación sistémica y riesgo cardiovascular. De hecho, el posible efecto favorable de las estatinas en la mortalidad, aunque también se ha intentado relacionar con una acción antiinflamatoria, podría justificarse simplemente por la mayor presencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos³⁰, situaciones en las que las estatinas han demostrado un claro efecto favorable.

En el momento actual, el seguimiento de las guías clínicas para el tratamiento de la EPOC es la mejor medida para reducir las complicaciones cardiovasculares, siempre que al mismo tiempo se identifiquen y manejen correctamente los factores de riesgo vascular clásicos que pudiera tener el paciente. En los países desarrollados, el factor de riesgo más importante para desarrollar EPOC es el humo del tabaco. Éste es un riesgo compartido para EPOC, cáncer de pulmón y ECV, por lo que cuando iniciamos el tratamiento del tabaquismo podemos modificar las 3 causas principales de muerte en estos pacientes. En el estudio del instituto de la salud estadounidense, la principal conclusión fue que un programa intensivo de abandono tabáquico redujo la mortalidad global (especialmente por cáncer y ECV) en pacientes con EPOC leve-moderada¹⁸. Cualquier medida que sea eficaz para reducir o eliminar el tabaquismo debe considerarse como el tratamiento de primera elección.

Como tratamiento farmacológico específico de la EPOC, los fármacos de primera elección son los broncodilatadores. Actualmente se recomiendan sólo para el control de síntomas y reducción de las exacerbaciones. Tanto los beta 2 agonistas como los anticolinérgicos se han cuestionado en pacientes con EPOC, ya que se les ha asociado a un riesgo mayor de complicaciones cardiovasculares. Los estudios TORCH⁴⁰ y UPLIFT⁴² han demostrado la seguridad y la eficacia de los beta 2 agonistas y de los anticolinérgicos en el tratamiento de la EPOC. De hecho, el uso de tiotropio se asoció a una reducción de las ECV. Aunque se han propuesto varios mecanismos para justificar estos resultados favorables, sabemos que una actividad física reducida incide de modo desfavorable en la evolución de la enfermedad⁴³, de modo que cualquier tratamiento que reduzca los síntomas y favorezca la actividad del paciente podría tener un efecto favorable; de hecho, el ejercicio físico y el control de peso son 2 medidas que reducen marcadores de inflamación sistémica como la PCR^{44,45}.

Situación actual

En los pacientes con EPOC y con enfermedades o factores de riesgo cardiovascular asociados, un correcto manejo integral de todos los procesos puede incidir favorablemente en su supervivencia. No hay evidencia de que ciertos fármacos, como estatinas o corticoides inhalados, tengan un efecto favorable en la reducción del riesgo cardiovascular a través de una reducción de la inflamación sistémica, por lo que actualmente su uso sólo debe recomendarse cuando el paciente con EPOC presenta una situación específica que aconseje su uso.

Declaración de conflicto de intereses

El autor ha declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Soriano J, Izquierdo JL. La EPOC en la vida y en la muerte. Arch Bronconeumol. 2006;42:421-2.
- Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2004;350:1005-12.
- Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, Ter Riet G, Antó JM, Agustí AG, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. Lancet. 2009;374:704-11.
- Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, Kida K, Dickson-Spillmann M, Harding S, et al. Derivation and Validation of a Composite Index of Severity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease - The DOSE Index. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180:1189-95.
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2005;60:925-31.
- Bhatt DL, Topol EJ. Need to test the arterial inflammation hypothesis. Circulation. 2002;106:136-40.
- Arroyo-Espiguero R, Avanzas P, Kaski JC. Atherosclerotic coronary artery disease: usefulness of C-reactive protein for the identification of the vulnerable plaque and the vulnerable patient. Rev Esp Cardiol. 2004;57:375-8.
- Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Circulation. 2003;107:1514-9.
- Man P, Connett JE, Anthonisen NR, Wise RA, Tashkin DP, Sin DD. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2006;61:849-53.
- Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive Protein As a Predictor of Prognosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175:250-5.
- Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, Paul EA, Donaldson GC, Bhowmik A, 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.
- Izquierdo Alonso JL, Arroyo Espiguero R. EPOC y riesgo Cardiovascular. Arch Bronconeumol. 2005;41:410-2.
- De Torres JP, Pinto-Plata V, Casanova C, Mullerova H, Córdoba-Lanús E, Muros de Fuentes M, et al. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD. Chest. 2008;133:1336-43.
- Wilson PWF, Nam BH, Pencina M, D'Agostino RB, Benjamin EJ, O'Donnell CJ. C-Reactive Protein and Risk of Cardiovascular Disease in Men and Women From the Framingham Heart Study. Arch Intern Med. 2005;165:2473-8.
- Agustí A. EPOC e inflamación sistémica. Una vía de enlace para la comorbilidad. Arch Bronconeumol. 2009;45(Supl 4):14-7.
- Izquierdo JL, Almonacid C, Parra T, Perez J. Inflamación y estrés oxidativo en dos fenotipos de EPOC. Arch Bronconeumol. 2006;42:332-7.
- Wilson AM, Ryan MC, Boyle AJ. The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: Risk marker or pathogen. Int J Cardiol. 2006;106:291-7.
- Nicholas R, Anthonisen MD, Melissa A, Skeans MS, Wise MD, Manfreda J, et al. The Effects of a Smoking Cessation Intervention on 14.5-Year Mortality. Ann Intern Med. 2005;142:233-9.
- Hole J, Watt GC, Davey-Smith, Hart CL, Gillis CR, Hawthorne VM. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. BMJ. 1996;313:711-5.
- Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease. Lancet. 1996;348:567-72.
- Schünemann HJ, Dorn J, Grant BJB, Winkelstein W, Trevisan M. 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.
- Mannino DM, Buist AS, Petty TL, Enright PL, Redd SC. Lung function and mortality in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow up study. Thorax. 2003;58:388-93.
- Engstrom G, Wollmer P, Hedblad B, Juul-Møller S, Valind S, Janzon L. Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function: a study from «men born in 1914», Malmo, Sweden. Circulation. 2001;103:3086-91.
- 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.
- Curkendall S, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E, et al. Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. Ann Epidemiol. 2006;16:63-70.
- Liao D, Higgins M, Bryan NR, Eigenbrodt ML, Chambless LE, Lamar V, et al. Lower pulmonary function and cerebral subclinical abnormalities detected by MRI: the Atherosclerosis Risk in Communities study. Chest. 1999;116:150-6.
- Newman AB, Naydeck BL, Sutton-Tyrrell K, Feldman A, Edmundowicz D, Kuller LH. Coronary artery calcification in older adults to age 99: prevalence and risk factors. Circulation. 2001;104:2679-84.
- Iwamoto H, Yokoyama A, Kitahara Y, Ishikawa N, Haruta Y, Yamane K, et al. Airflow limitation in smokers is associated with subclinical atherosclerosis. Am J Respir Crit Care Med. 2009;179:35-40.
- 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.
- Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-González Moro JM, Bellón Cano JM, Ancochea-Bermúdez J, Calle-Rubio M, et al. Asociación de factores de riesgo cardiovascular y EPOC. Resultados de un estudio epidemiológico (estudio ARCE) Arch Bronconeumol. 2008;238:233-8.
- Izquierdo JL, Martínez A, Guzmán E, Arnalich B, Almonacid C, Resano P. Chronic obstructive pulmonary disease does not increase the risk of ischemic heart disease. Eur Respir J. 2009;34(Suppl 53):68s.
- Sin DD, Lacy P, York E, Man SFP. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170:760-5.
- Arroyo-Espiguero R, Avanzas P, Jefery S, Kaski JC. CD 14 and toll-like receptor 4: a link between infection and acute coronary events? Heart. 2004;90:983-8.
- Roland M, Bhowmik A, Sapsford RJ, Seemungal TA, Jeffries DJ, Warner TD, et al. Sputum and plasma endothelin-1 levels in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2001;56:30-5.
- Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, Paul EA, Donaldson GC, Bhowmik A, 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.
- Mancini GB, Etminan M, Zhang B, Levesque LE, FitzGerald JM, Brophy JM. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Am Coll Cardiol. 2006;47:2554-60.
- Wilson AM, Ryan MC, Boyle AJ. The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: Risk marker or pathogen. Int J Cardiol. 2006;106:291-7.
- Søyseth V, Brekke PH, Smith P, Omland T. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. Eur Respir J. 2007;29:279-83.
- Boyd CM, Darer J, Boulton C, Fried LP, Boulton L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. JAMA. 2005;294:716-24.
- Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2007;356:775-89.
- Sin DD, Man SF, Marciniuk DD, Ford G, FitzGerald M, Wong E, et al. 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.
- Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al, for the UPLIFT Study Investigators. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med. 2008;359:1543-54.
- García-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Anto JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. Thorax. 2006;61:772-8.
- Selvin E, Paynter NP, Erlinger TP. The Effect of Weight Loss on C-Reactive Protein. A Systematic Review. Arch Intern Med. 2007;167:31-9.
- Aronson D, Roterman I, Yigla M, Kerner A, Avizohar O, Sella R, et al. Inverse Association between Pulmonary Function and C-Reactive Protein in Apparently Healthy Subjects. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:626-32.