



## Editorial

## El dilema entre el pulmón y el corazón en EPOC: historia de dos ciudades

### The Heart-Lung Dilemma in COPD: A Tale of Two Cities

 José Luis López-Campos<sup>a,b,\*</sup>, Laura Carrasco Hernández<sup>a,b</sup> y Esther Quintana Gallego<sup>a,b</sup>
<sup>a</sup> Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Hospital Universitario Virgen del Rocío, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

<sup>b</sup> Centro de Investigación en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, España


A pesar de ser 2 órganos diferenciados y con un desarrollo embrionario distinto, el pulmón y el corazón están asociados entre sí por sus relaciones anatómicas y funcionales, de manera que la fisiología de uno no se entiende completamente sin el otro. Esta relación se hace más notable en el contexto de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) por varios motivos: muchas enfermedades cardiológicas comparten factores de riesgo, comparten además parte de la expresión clínica, la fisiopatología de sus enfermedades puede terminar afectando al otro órgano, y por la potencial interacción de los tratamientos empleados<sup>1</sup>. Como consecuencia, el estudio de la interacción entre pulmón y corazón tiene una especial relevancia dentro del estudio de las comorbilidades de la EPOC.

Hasta hace pocos años existían 2 debates principales en la relación pulmón-corazón del paciente con EPOC. En primer lugar, las interacciones entre los beta-bloqueantes orales y los fármacos beta-adrenérgicos inhalados plantean desafíos significativos para los clínicos<sup>2</sup>, tanto por su potencial interacción farmacológica, como por el potencial efecto de los beta-bloqueantes en la prevención de las agudizaciones de la EPOC o su uso durante las mismas<sup>3</sup>. En segundo lugar, la seguridad cardiovascular de broncodilatadores sigue siendo un tema de debate. A pesar de los resultados de grandes ensayos clínicos sobre seguridad<sup>4</sup>, aún existen publicaciones con resultado contrarios<sup>5</sup>.

Estos 2 debates evalúan el posible efecto perjudicial que podrían tener estos tratamientos en el otro órgano. Sin embargo, recientemente se ha establecido un tercer debate en la relación pulmón-corazón en el que se discute si los tratamientos inhalados no solo no serían perjudiciales para el corazón, sino que, más al contrario, podrían ser beneficiosos en pacientes con EPOC e hiperinsuflación pulmonar. La hipótesis que se plantea es la mejoría de parámetros de fisiología cardiológica mejorando la hiperinsuflación<sup>6</sup>. En este sentido, se han publicado al menos 4 estudios recientemente, todos ellos con un diseño cruzado.

Dos de estos trabajos utilizan la ecocardiografía para estudiar el papel de un broncodilatador de acción prolongada sobre el funcionamiento cardiaco. El primer estudio, evalúa la respuesta cardiológica aguda de indacaterol (IND) frente a placebo a los 60 y 180 min tras una administración única en una muestra de 40 pacientes con EPOC<sup>7</sup>. El segundo estudio compara tiotropio contra placebo durante 28 días sin periodo de lavado entre tratamientos en 40 pacientes con EPOC<sup>8</sup>. Interesantemente, ambos estudios dan resultados distintos. Mientras que con tiotropio los autores observaron una mejoría significativa de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de entre el 5 y el 5,5% según el grupo de randomización, en el trabajo con indacaterol no encontraron mejorías significativas en ninguno de los parámetros de corazón derecho a excepción de la excursión sistólica del plano anular tricúspide que aumentó 0,41 mm a los 180 min y en el tiempo de desaceleración de onda E tricúspide que aumentó en 11,9 ms a los 180 min. Sin embargo, no se detectaron cambios en el corazón izquierdo con indacaterol. Serían necesarios, por tanto, estudios de comparación directa entre ambas familias de broncodilatadores para explorar mejor estas diferencias.

Los otros 2 estudios cruzados disponibles evalúan el papel de combinaciones de fármacos en un solo dispositivo de inhalación sobre la función cardiaca evaluada por resonancia magnética. El primero de estos estudios evaluaba el papel de la combinación furoato de fluticasona con vilanterol (FF/VI) frente a placebo durante 7 días, con 7 días de lavado entre tratamientos, y con el índice de volumen tele-diastólico derecho como variable principal en 45 pacientes con EPOC<sup>9</sup>. El segundo estudio evaluaba IND con bromuro de glicopirronio (GB) también por resonancia magnética durante 14 días, con 14 días de lavado entre tratamientos, y con el índice de volumen tele-diastólico izquierdo como variable principal en 60 pacientes con EPOC<sup>10</sup>. Los beneficios obtenidos con FF/VI fueron de 5,35 ml/m<sup>2</sup> frente al valor basal (78,6 ml/m<sup>2</sup>) y de 5,83 ml/m<sup>2</sup> frente a placebo para el corazón derecho y de 3,66 ml/m<sup>2</sup> frente al valor basal (65,3 ml/m<sup>2</sup>) y de 3,63 ml/m<sup>2</sup> frente a placebo para el corazón izquierdo. Los beneficios IND/GB fueron de 6,36 ml/m<sup>2</sup> frente al valor basal (56,16 ml/m<sup>2</sup>) y de 4,61 ml/m<sup>2</sup> frente a placebo para el corazón derecho y 6,30 ml/m<sup>2</sup> frente al valor basal (55,46 ml/m<sup>2</sup>)

\* Autor para correspondencia.

 Correo electrónico: [lcampos@separ.es](mailto:lcampos@separ.es) (J.L. López-Campos).

y 5,23 ml/m<sup>2</sup> frente a placebo para el izquierdo. Aunque no disponemos de comparaciones directas, los resultados parecen similares.

Estos estudios ayudan a concienciar al clínico sobre la importancia de la hiperinsuflación y su impacto cardiológico en la EPOC. Aunque la ecocardiografía continúa siendo la modalidad más utilizada para la evaluación de la función miocárdica, los avances tecnológicos han permitido una evaluación más precisa de esta función con nuevas formas de medida como la resonancia magnética<sup>11,12</sup>. Sin embargo, estos resultados deben hacernos plantear algunas cuestiones. En primer lugar, sería necesario evaluar la magnitud de la mejoría descrita en el contexto clínico del paciente. Los valores basales que se describen en los estudios de resonancia magnética están dentro de la normalidad<sup>13</sup>, como es esperable por los criterios de inclusión. Por otro lado, las implicaciones clínicas de las mejorías descritas en los volúmenes tele-diastólicos son difíciles de determinar en pacientes sin anomalías cardíacas relevantes. Estas cuestiones dejan la pregunta abierta sobre el potencial efecto de los broncodilatadores en pacientes con EPOC, hiperinsuflación y un corazón enfermo. Igualmente, sería necesario evaluar el seguimiento longitudinal de estos cambios para evaluar si se mantienen o si se relacionan con eventos agudos futuros o progresión de la enfermedad respiratoria o cardiológica. Además, estos estudios longitudinales deberían evaluar la seguridad cardiovascular en pacientes con hiperinsuflación y antecedentes cardiológicos como objetivo necesario. La seguridad cardiovascular de broncodilatadores sigue siendo un tema de debate<sup>4,5</sup>, y su impacto en pacientes con hiperinsuflación no está suficientemente explorado. Finalmente, sería deseable evaluar el impacto en estudios de vida real en los que se incluyan pacientes con comorbilidad cardiovascular más avanzada con alteración basal de la fisiología cardíaca. Por tanto, son necesarios ensayos clínicos con un número adecuado de pacientes y con un diseño controlado aleatorizado que controle, al menos, por estos aspectos mencionados.

En resumen, la relación entre los fármacos del pulmón y del corazón constituye un dilema actual, con un delicado equilibrio entre el potencial efecto beneficio/seguridad. Rememorando la obra del escritor inglés Charles Dickens (1812-1870) «Historia de dos ciudades», podríamos decir que las historias del pulmón y el corazón corren paralelamente en la salud y en la enfermedad. La investigación futura deberá dilucidar los posibles efectos de eficacia y seguridad en los distintos tipos de pacientes con EPOC y con cardiopatías, de manera que podamos ofertar la medicina más personalizada posible.

## Conflicto de intereses

J.L. López-Campos ha recibido honorarios por impartir conferencias, asesoría científica, participación en estudios clínicos o redacción de publicaciones para: Almirall, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Cantabria Pharma, Chiesi, Esteve, Faes, Ferrer, Gebro, GlaxoSmithKline, Grifols, Menarini, MSD, Novartis, Pfizer, Rovi, Teva y Takeda.

El resto de los autores declaran no tener conflicto de intereses con el contenido del presente manuscrito.

## Bibliografía

- Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: What are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis*. 2018;12:1753465817750524.
- Lipworth B, Wedzicha J, Devereux G, Vestbo J, Dransfield MT. Beta-blockers in COPD: Time for reappraisal. *Eur Respir J*. 2016;48:880–8.
- Lopez-Campos JL, Marquez-Martin E, Casanova C. Beta-blockers COPD: The show must go on. *Eur Respir J*. 2016;48:600–3.
- Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B, et al. Tiotropium Respirimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med*. 2013;369:1491–501.
- Wang MT, Liou JT, Lin CW, Tsai CL, Wang YH, Hsu YJ, et al. Association of Cardiovascular Risk With Inhaled Long-Acting Bronchodilators in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nested Case-Control Study. *JAMA Intern Med*. 2018;178:229–38.
- O'Donnell DE, Webb KA, Neder JA. Lung hyperinflation in COPD: Applying physiology to clinical practice. *COPD Research and Practice*. 2015;1:2–12.
- Santus P, Radovanovic D, di Marco S, Valenti V, Raccanelli R, Blasi F, et al. Effect of indacaterol on lung deflation improves cardiac performance in hyperinflated COPD patients: An interventional, randomized, double-blind clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1917–23.
- Kato M, Komamura K, Kitakaze M, Hirayama A. The Impact of Bronchodilator Therapy on Systolic Heart Failure with Concomitant Mild to Moderate COPD. *Diseases*. 2017;6:pii: E4.
- Stone IS, Barnes NC, James WY, Midwinter D, Boubertakh R, Follows R, et al. Lung Deflation and Cardiovascular Structure and Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:717–26.
- Hohlfeld JM, Vogel-Claussen J, Biller H, Berliner D, Berschneider K, Tillmann HC, et al. Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): A double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6:368–78.
- Kinno M, Nagpal P, Horgan S, Waller AH. Comparison of Echocardiography Cardiac Magnetic Resonance, and Computed Tomographic Imaging for the Evaluation of Left Ventricular Myocardial Function: Part 1 (Global Assessment). *Curr Cardiol Rep*. 2017;19:9.
- Kinno M, Nagpal P, Horgan S, Waller AH. Comparison of Echocardiography Cardiac Magnetic Resonance, and Computed Tomographic Imaging for the Evaluation of Left Ventricular Myocardial Function: Part 2 (Diastolic and Regional Assessment). *Curr Cardiol Rep*. 2017;19:6.
- Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, Vogel-Claussen J, Turkbey EB, Williams R, et al. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17:29.