

# La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y el internista.

## 1ª parte: una enfermedad sistémica.

Beatriz Seoane González, Álvaro Mena de Cea, Fernando de la Iglesia Martínez

Unidad de Corta Estancia Médica. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

### Introducción

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) afecta en España al 9% de la población entre 40 a 69 años<sup>1</sup>, y su prevalencia es progresivamente mayor en los que superan los 70 años. Una gran parte de estos pacientes presentan una significativa comorbilidad, como arterioesclerosis coronaria, cerebral y periférica, hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, insuficiencia cardiaca, etc, lo que por un lado condiciona su manejo y pronóstico, y por otro, hace a los internistas especialmente capacitados para proporcionar los cuidados adecuados a esta población, sobre todo en fases de agudización que impliquen ingreso hospitalario.

Las consecuencias y el coste que supone esta enfermedad se deducen de los siguientes datos:

- De las 6 principales causas de muerte en Estados Unidos sólo la EPOC ha aumentado sostenidamente desde 1970 (Fig1)<sup>2</sup>. Según la OMS, se convertirá en la tercera causa mundial de defunción y la quinta de invalidez prematura en el año 2020<sup>3</sup>.
- La media del gasto económico directo por paciente en España es de unos 2000 euros al año. La Unión Europea estima que los costes directos de las enfermedades respiratorias suponen el 6% del total del gasto sanitario europeo, siendo responsable la EPOC del 56% del mismo<sup>3</sup>.
- Al menos una de cada diez consultas al Médico de Atención Primaria encuentran su causa en la EPOC, así como un 35% de las consultas al Neumólogo y entre en 9 y 13% de todas las causas de hospitalización<sup>4</sup>.
- El estudio IBERCOP realizado en España confirmó que un 78% de los pacientes desconocían que padecían la enfermedad y que sólo un 39% recibían tratamiento correcto<sup>1</sup>

En los últimos años asistimos a un cambio conceptual muy importante, ha emergido el reconocimiento de que la EPOC es una enfermedad que va más allá de su síntomas respiratorios; es una entidad caracterizada no sólo por inflamación local pulmonar y cambios estructurales a dicho nivel, sino también por inflamación sistémica que puede afectar negativamente a órganos extrapulmonares como vasos sanguíneos, corazón, músculo esquelético, etc<sup>5</sup>.

### Definición y clasificación

La revisión más reciente de la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) define a la EPOC como “una enfermedad prevenible y tratable con algunos efectos extrapulmonares significativos que pueden contribuir a la severidad en pacientes individuales. Su componente pulmonar se caracteriza por una limitación al flujo aéreo que no es totalmente reversible. Dicha limitación es generalmente progresiva y se asocia a una respuesta inflamatoria pulmonar anormal a partículas o gases nocivos”<sup>3</sup>. A continuación señalan que el principal factor de riesgo para desarrollar EPOC en todo el mundo es fumar cigarrillos, aunque en algunos países la polución aérea resultante de quemar madera u otro combustible biomasa se ha identificado como factor de riesgo.

Esta definición cambia el paradigma de las más antiguas en dos aspectos muy importantes. El primero es adoptar una actitud positiva frente a la enfermedad. Es una *enfermedad prevenible y tratable*. Existe evidencia de medidas que aumentan la supervivencia de los pacientes como el abandono del hábito tabáquico o la oxigenoterapia crónica en pacientes hipoxémicos, y otras medidas, como el uso de algunos fármacos, que disminuyen el riesgo relativo de fallecer. En segundo lugar resalta la frecuente expresión de *manifestaciones sistémicas en la EPOC*, ya que el reconocimiento de ellas y la comprensión de las mismas tienen indudables implicaciones en el cuidado de estos pacientes.

El diagnóstico se debe considerar en pacientes con síntomas como tos, disnea y expectoración, y antecedente de exposición a factores de riesgo, como tabaquismo de  $\geq 20$  paquetes-año. Se debe confirmar mediante la realización de una espirometría que demuestre limitación del flujo aéreo que no es completamente reversible, con índice FEV<sub>1</sub>/FVC < 70%.

La GOLD ha propuesto una clasificación de la gravedad de la EPOC en cuatro estadios en función de los valores de la espirometría post-broncodilatación, que debe considerarse como instrumento educativo y de orientación general para el tratamiento de la enfermedad<sup>3</sup>:

Estadio	FEV1%	Síntomas crónicos
I. Leve	≥ 80	+ / -
II. Moderado	50 - 79	+
III. Severo	30 - 49	++
IV. Muy severo	< 30 ó < 50 + IRC*	+++

\* IRC: Insuficiencia Respiratoria Crónica: PaO<sub>2</sub> < 60 mm Hg +/- PaCO<sub>2</sub> > 50  
EPOC: FEV<sub>1</sub> / FVC < 70.

## Etiopatogenia y fisiopatología

La inhalación de partículas nocivas y gases, especialmente el humo de tabaco, causan inflamación en el pulmón, inducen destrucción tisular, afectan los mecanismos de defensa que sirven para limitar dicha destrucción e interrumpe los mecanismos reparadores capaces de restaurar las estructuras titulares<sup>6</sup>.

La inflamación de la EPOC se caracteriza por el aumento de los neutrófilos, macrófagos y linfocitos T, especialmente los CD8<sup>+</sup>, a diferencia del aumento de eosinófilos, linfocitos CD4<sup>+</sup> y mastocitos que ocurre en el asma (Figura 2)<sup>7</sup>. En la patogénesis de la EPOC influye la inflamación, el desbalance entre proteinasas/antiproteinazas y el stress oxidativo<sup>8</sup>. Todo ello provoca cambios anatómicos: hipersecreción de moco, disfunción ciliar, estrechamiento y fibrosis de la vía aérea, destrucción del parénquima (enfisema), y cambios vasculares.

Estos cambios conducen a la característica limitación al flujo aéreo, así como a la hiperinsuflación pulmonar, anomalías

en el intercambio gaseoso, hipertensión pulmonar y efectos sistémicos como datos de inflamación sistémica y disfunción músculo-esquelética<sup>9</sup>. Este círculo vicioso condiciona una disminución de la tolerancia al ejercicio, lo que favorece un menor grado de actividad física y condiciona un progresivo deterioro de la forma física que limita la capacidad de ejercicio del paciente y disminuye su estado de salud.

En la sangre de los pacientes con EPOC estable se objetiva un incremento de los leucocitos, proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno y citoquinas inflamatorias<sup>5,10</sup>, lo que demuestra un estado de inflamación sistémica persistente de bajo grado en estos pacientes. Durante las exacerbaciones se han demostrado niveles más elevados de interleukina-6, así como de PCR, fibrinógeno y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) que disminuyen de nuevo durante la recuperación<sup>5,10</sup>.

Se postulan varios mecanismos posibles para explicar el origen de esta inflamación sistémica:

- que se origine en el parénquima pulmonar inflamado, por “desbordamiento” de moléculas pro-inflamatorias desde el pulmón y/o activación de células inflamatorias (neutrófilos, monocitos, linfocitos) durante su paso por la circulación pulmonar;
- es igualmente posible que otros órganos (músculo esquelético, hígado, médula ósea) puedan contribuir a la producción de citoquinas proinflamatorias;
- el humo del cigarrillo tiene por sí mismo potencial para producir inflamación sistémica como lo demuestra la ocurrencia de enfermedad coronaria (también una enfermedad inflamatoria) en fumadores, independientemente de la presencia o ausencia de EPOC<sup>10</sup>.

Independientemente de su origen esta inflamación sistémica junto con otros factores como el sedentarismo, la hipoxia tisular, el envejecimiento, la malnutrición y los efectos secundarios de los fármacos conducen a los efectos sistémicos de la EPOC: pérdida de peso, disfunción músculo esquelética, enfermedades cardiovasculares, diabetes o intolerancia a la glucosa, depresión, etc<sup>10,11</sup>

## Efectos sistémicos de la EPOC

### Pérdida de peso y anomalías nutricionales

La pérdida de peso no explicada ocurre en un 50% de los pacientes con EPOC severo y en el 10–15% de los que tienen enfermedad leve o moderada, debiéndose fundamentalmente a la pérdida de masa muscular<sup>5,11</sup>. Fisiopatológicamente se considera que el metabolismo basal elevado que presentan estos pacientes no compensado por un incremento en la ingesta juega un importante papel<sup>15</sup>. Además esta pérdida de peso conlleva un peor pronóstico independiente de otros factores como la FEV<sub>1</sub> ó la PaO<sub>2</sub>, si bien este peor pronóstico es reversible si el paciente gana peso<sup>12</sup>.

### Disfunción del músculo esquelético

Muchos pacientes con EPOC presentan disfunción de los músculos esqueléticos y ello contribuye significativamente a

Figura 1: principales causas de muerte en Estados Unidos reproducida con permiso de "Jemal et al. Trends in the leading causes of death in the United States 11970-2002. JAMA 2005; 294: 1255-9"

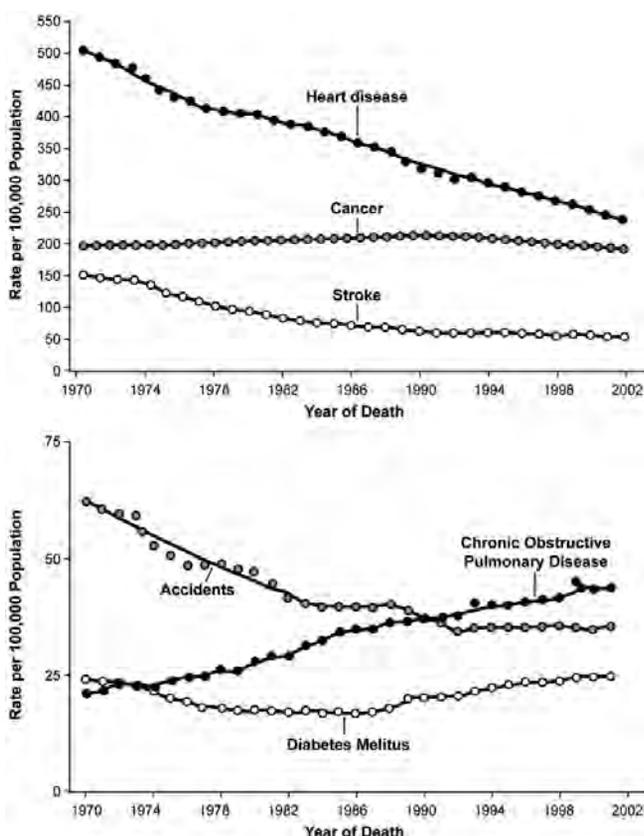


Figura 2: células inflamatorias implicadas en la EPOC

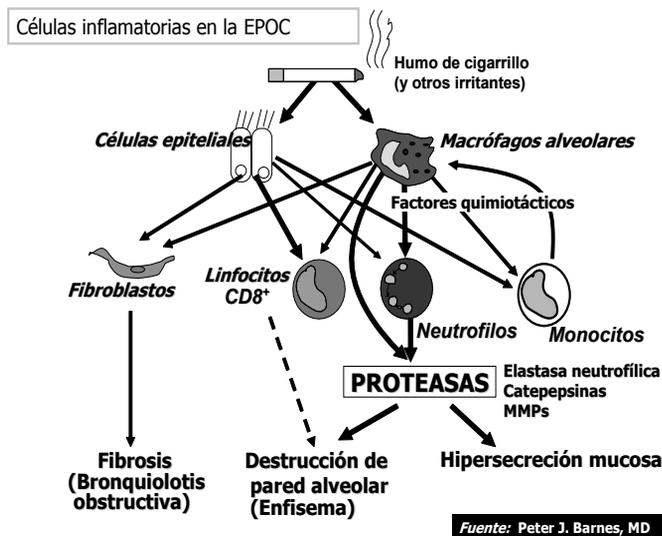
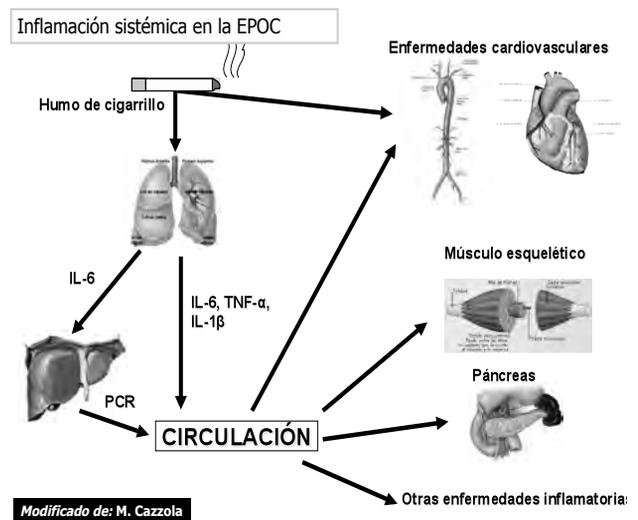


Figura 3: EPOC e inflamación sistémica



Figuras 2 y 3 reproducidas con permiso de "Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. www.golcopd.com"

limitar su capacidad de ejercicio, reduce su calidad de vida, aumentan la utilización de los recursos sanitarios y se discute si disminuye su supervivencia<sup>5,10,13</sup>. Esta disfunción se caracteriza por dos fenómenos relacionados: una pérdida neta de masa muscular y una disfunción o malfuncionamiento de los restantes músculos<sup>13</sup>. Se postulan varios mecanismos interdependientes como el sedentarismo, la inflamación sistémica, el estrés oxidativo y la hipoxia tisular.

### Enfermedades cardiovasculares

Existe una fuerte evidencia epidemiológica que concluye que la reducción del FEV<sub>1</sub>, independientemente de fumar cigarrillos, de los niveles de colesterol y de la presencia o no de hipertensión arterial, es un marcador de morbilidad y mortalidad cardiovascular<sup>14</sup>. Además, la insuficiencia cardiaca, posiblemente en relación con aterosclerosis coronaria, se encuentra en un 20% de los pacientes<sup>15</sup>.

Además de compartir el tabaquismo como importante factor de riesgo, actualmente se cree que la llave del mecanismo patogénico de la aterosclerosis es tanto la disfunción endotelial como la inflamación sistémica<sup>16</sup> y en la EPOC además de inflamación sistémica se han demostrado anomalías en la función endotelial de las circulaciones pulmonar y sistémica-renal<sup>17</sup>.

### Diabetes e intolerancia a la glucosa

El riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 es casi el doble en pacientes con EPOC y la hiperglucemia se asocia a peor pronóstico en la exacerbación que precisa ingreso<sup>18</sup>. La explicación puede basarse en que tanto el estrés oxidativo como la PCR, IL-6 y el TNF-α han sido implicados en la patogénesis de la resistencia insulínica y el tratamiento esteroideo puede inducir hiperglucemia.

### Osteoporosis y fracturas

Comparados con los controles los pacientes con EPOC tienen un aumento del riesgo relativo de osteoporosis y frac-

turas de 3.1 y 1.6 respectivamente<sup>19</sup>. La EPOC puede compartir factores de riesgo como el tabaquismo, deficiencia de vitamina D, bajo IMC, movilidad disminuida, inflamación sistémica y uso de corticoides.

### Depresión

Es frecuente que los pacientes con enfermedades crónicas presenten depresión y ansiedad, pero la prevalencia en la EPOC es mayor que en la población general y en otras enfermedades crónicas. Se estima que el 40% de los EPOC presentan depresión frente a un 15% de la población adulta general<sup>20</sup>. La depresión en estos pacientes conduce a una peor calidad de vida, una baja adherencia a las medidas terapéuticas y quizá a un incremento en la mortalidad<sup>10</sup>.

### Anemia

Se estima que entre un 10 y 15% de los pacientes con EPOC severo sufren anemia que, probablemente como en otros trastornos crónicos, se deba a inflamación sistémica y contribuye a limitar la capacidad de ejercicio de estos pacientes e incrementa su morbi-mortalidad<sup>20,21</sup>.

### Otros efectos sistémicos

Algunos autores defienden la hipótesis de que la EPOC puede tener un componente autoinmune<sup>10</sup>, aunque no se conoce bien la prevalencia de estas enfermedades en la EPOC. Otros efectos extrapulmonares frecuentes asociados a esta enfermedad incluyen las cataratas, relacionadas con los esteroides inhalados, glaucoma, úlcera péptica, impotencia y reflujo gastroesofágico entre otros<sup>10</sup>.

### Valoración multidimensional

Dado el componente sistémico de la EPOC su pronóstico escapa a la mera relación con el grado de obstrucción aérea, y el enfoque debe ser más global valorando la percepción del paciente, la afectación sistémica, la comorbilidad y la calidad de vida.

La valoración del estado perceptivo se centra en la cuantificación del principal síntoma subjetivo de los pacientes, la disnea. Existen datos objetivos que nos la aproximan (frecuencia y patrón respiratorio, uso de musculatura accesoria, color de la piel o capacidad del paciente para hablar), pero para su evaluación se recomienda el uso de escalas validadas, siendo las más habituales la escala analógica visual o la escala MRC del Medical Research Council<sup>22</sup>:

- Grado 0. Disnea sólo con ejercicios extenuantes
- Grado 1. Disnea cuando camina rápidamente en llano o sube una pendiente
- Grado 2. Camina más lento que las personas de su edad en llano.
- Grado 3. Tiene que detenerse en  $\leq 100$  m. caminando en llano.
- Grado 4. No sale de casa o se fatiga sólo con vestirse o desvestirse.

La valoración de la afectación multisistémica incluye:

- valorar la capacidad de ejercicio, para lo que se emplea la prueba de marcha de 6 minutos<sup>23</sup>: distancia recorrida en un pasillo llano en dicho tiempo, estimulándoles a caminar y permitiéndoles descansar si lo precisan
- valorar la disfunción muscular esquelética anatómica, por ejemplo, midiendo el área transversal del muslo por resonancia, y funcional, estimando la fuerza de los músculos inspiratorios y espiratorios o la fuerza del diafragma<sup>3</sup>,
- y la valoración del estado nutricional con un método sencillo como es el índice de masa corporal (peso/talla<sup>2</sup>).

La comorbilidad, el total de enfermedades no relacionadas con el diagnóstico principal, tiene importantes implicaciones

clínicas y pronósticas, y es especialmente relevante a la hora de decidir la actitud terapéutica ante determinadas situaciones graves. Para ello se puede emplear el índice de comorbilidad de Charlson cuya mayor puntuación indica mayor gravedad y mayor riesgo relativo de mortalidad<sup>24</sup>.

La calidad de vida de vida relacionada con la salud aporta la valoración subjetiva de los pacientes en los cambios de su estado de salud y en la forma de vivir su enfermedad. Se emplean cuestionarios genéricos validados al castellano, como el cuestionario de salud SF-36 o el Euro-QoL-5D, y específicos como el St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) o el Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ)<sup>25,26</sup>.

Tratando de unificar y simplificar todos los datos anteriormente señalados Celli et al. desarrollaron un índice multidimensional con capacidad para predecir mortalidad, riesgo de exacerbación, riesgo de ingreso hospitalario y calidad de vida<sup>27,28</sup>. Un índice BODE  $\geq 7$  se asocia a una mortalidad del 80% a los 52 meses. El índice BODE incluye cuatro componentes: (B) índice de masa corporal, (O) grado de obstrucción aérea, (D) grado de disnea, y (E) capacidad de ejercicio, y se puntúa como sigue:

Variable	Puntos en el índice BODE			
	0	1	2	3
FEV <sub>1</sub> (% del predicho)	$\geq 65$	50-64	36-49	$\leq 35$
Metros caminados en 6 minutos	$\geq 350$	250-349	150-249	$\leq 149$
Escala MRC de disnea	0-1	2	3	4
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	$> 21$	$\leq 21$		

## Bibliografía

- Comité Científico del Estudio IBERCOP. IBERCOP: valoración de resultados. Arch Bronconeumol 1999; 35 (Supl. 3): S40-3.
- Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. JAMA 2005; 294: 1255-9.
- Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease – 2008 updated [consulta 30 de Diciembre 2008]. Disponible en: [www.golcopd.com](http://www.golcopd.com).
- Schellevis FG, Van de Lisdonk EH, Van der Velden J, Hoogbergen SH, Van Eijik JT, Van Weel C. Consultation rates and incidence of intercurrent morbidity among patients with chronic disease in general practice. Br J Gen Pract 1994; 44: 259-62.
- Decramer M, De Benedetto F, Del Ponte A, Marinari S. Systemic effects of COPD. Respir Med 2005; 99 (Supl. B): S3-10.
- Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. Eur Respir J 2003; 22: 672-88.
- O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV<sub>1</sub>. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 852-7.
- Shapiro SD. Elastolytic metalloproteinases produced by human mononuclear phagocytes. Potential roles in destructive lung disease. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150 (6 Pt 2): S160-4.
- Agustí A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we don't know (but should). Proc Am Thorac Soc 2007; 4: 522-5.
- Agustí A, Soriano JB. COPD as a systemic disease. COPD 2008; 5: 133-8.
- Cazzola M, Matera MG, Rogliani P, Page C. Treating systemic effects of COPD. Trends Pharmacol Sci 2007; 28: 544-50.
- Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157 (6 Pt 1): 1791-7.
- American Thoracic Society, European Respiratory Society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 25-40.
- Sin DD, Man SF. Systemic inflammation and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Can J Physiol Pharmacol 2007; 85: 141-7.
- Rutten FH, Moons KG, Cramer MJ et al. Recognising heart failure in elderly patient with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. BMJ 2005; 331: 1379-85.
- Stoll G, Bendszus M. Inflammation and atherosclerosis: novel insights into plaque formation and destabilization. Stroke 2006; 37: 1923-32.
- Howes TQ, Deane CR, Levin GE, Baudouin SU, Moxham J. The effects of oxygen and dopamine on renal and aortic blood flow in chronic obstructive pulmonary disease with hypoxemia and hypercapnia. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 378-83.
- Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH et al. Effects of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 1999; 340: 1941-7.
- 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.
- Norwood R, Balkisson R. Current perspectives on management of co-morbid depression in COPD. COPD 2005; 2: 185-93.
- Similowski T, Agustí A, MacNee W, Schonhofer B. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. Eur Respir J 2006; 27: 390-6.
- Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. Chest 2002; 121: 1434-40.
- Brown CD, Wise RA. Field tests of exercise in COPD: the six-minute walk test and the shuttle walk test. COPD 2007; 4: 217-23.
- Marti S, Muñoz X, Ríos J, Morell F, Ferrer J. Body weight and comorbidity predict mortality in COPD patients treated with oxygen therapy. Eur Respir J 2006; 27: 689-96.
- Sans-Torres J, Domingo C, Rué M, Durán-Tauleria E, Marín A. An assessment of the quality of life of patients with COPD and chronic hypoxemia by using the Spanish version of the Chronic Respiratory Disease Questionnaire. Arch Bronconeumol 1999; 35: 428-34.
- Rutten-vanMöllen MP, Oostenbrink JB, Tashkin DP, Burkhart D, Monz BU. Does quality of life of COPD patients as measured by the generic EuroQoL five-dimension questionnaire differentiate between COPD severity stages? Chest 2006; 130: 1117-7.
- Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Méndez RA, Pinto Plata V. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004; 350: 1005-12.
- Medinas-Amorós M, Alorda C, Renom F, Rubí M, Centeno J, Ferrer V, Gorritz T, Mas-Tous C, Ramis F. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the predictive validity of the BODE index. Chron Respir Dis 2008; 5: 7-11.