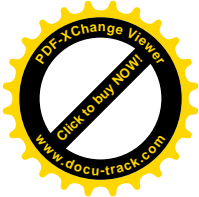
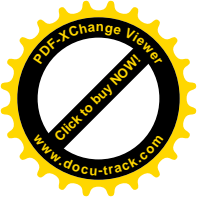
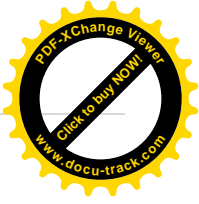




- 38 Winer-Muram HT, Jennings SG, Tarver RD, et al. Volumetric growth rate of stage I lung cancer prior to treatment: serial CT scanning. *Radiology*. 2002; 223:798–805.
- 39 Truong MT, Sabloff BS, Ko JP. Multidetector CT of solitary pulmonary nodules. *Radiol Clin North Am*. 2010; 48:141–55.
- 40 Aoki T, Nakata H, Watanabe H, et al. Evolution of peripheral lung adenocarcinomas: CT findings correlated with histology and tumor doubling time. *AJR Am J Roentgenol*. 2000; 174:763–8.
- 41 Yankelevitz DF, Reeves AP, Kostis WJ, Zhao B, Henschke CI. Small pulmonary nodules: volumetrically determined growth rates based on CT evaluation. *Radiology*. 2000; 217:251–6.
- 42 de Hoop B, Gietema H, van Ginneken B, Zanen P, Groenewegen G, Prokop M. A comparison of six software packages for evaluation of solid lung nodules using semi-automated volumetry: what is the minimum increase in size to detect growth in repeated CT examinations. *Eur Radiol*. 2009 Apr; 19:800–8.
- 43 Jennings SG, Winer-Muram HT, Tann M, Ying J, Dowdeswell I. Distribution of stage I lung cancer growth rates determined with serial volumetric CT measurements. *Radiology*. 2006; 241:554–63.
- 44 Lowe VJ, Hoffman JM, DeLong DM, Patz EF, Coleman RE. Semi-quantitative and visual analysis of FDG-PET images in pulmonary abnormalities. *J Nucl Med*. 1994; 35:1771–6.
- 45 Bryant AS, Cerfolio RJ. The maximum standardized uptake values on integrated FDG-PET/CT is useful in differentiating benign from malignant pulmonary nodules. *Ann Thorac Surg*. 2006; 82:1016–20.
- 46 Truong MT, Viswanathan C, Erasmus JJ. Positron emission tomography/computed tomography in lung cancer staging, prognosis, and assessment of therapeutic response. *J Thorac Imaging*. 2011; 26:132–46.
- 47 Kagna O, Solomonov A, Keidar Z et al. The value of FDG-PET/CT in assessing single pulmonary nodules in patients at high risk of lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009; 36:997–1004.
- 48 Divisi D, Di Tommaso S, Di Leonardo G, Brianzoni E, De Vico A, Crisci R. 18-fluorine fluorodeoxyglucose positron emission tomography with computerized tomography versus computerized tomography alone for the management of solitary lung nodules with diameters inferior to 1.5 cm. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 58:422–6.
- 49 Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, Cook DJ. Transthoracic needle aspiration biopsy for the diagnosis of localized pulmonary lesions: a meta-analysis. *Thorax*. 1999; 54:884–93.
- 50 Wallace MJ, Krishnamurthy S, Broemeling LD, et al. CT-guided percutaneous fine-needle aspiration biopsy of small (1-cm) pulmonary lesions. *Radiology*. 2002; 225:823–8.
- 51 Murphy JM, Gleeson FV, Flower CD. Percutaneous needle biopsy of the lung and its impact on patient management. *World J Surg*. 2001 Mar; 25:373–9.
- 52 Kim TJ, Lee JH, Lee CT, et al. Diagnostic accuracy of CT-guided core biopsy of ground-glass opacity pulmonary lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 2008; 190:234–9.
- 53 Loubeyre P, Copercini M, Dietrich PY. Percutaneous CT-guided multisampling core needle biopsy of thoracic lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 2005; 185:1294–8.
- 54 Wu CC, Maher MM, Shepard JA. Complications of CT-Guided Percutaneous Needle Biopsy of the Chest: Prevention and Management. *AJR Am J Roentgenol*. 2011; 196:W678–82.
- 55 Yeow KM, Su IH, Pan KT, et al. Risk factors of pneumothorax and bleeding: multivariate analysis of 660 CT-guided coaxial cutting needle lung biopsies. *Chest*. 2004; 126:748–54.
- 56 Khan MF, Straub R, Moghaddam SR, et al. Variables affecting the risk of pneumothorax and intrapulmonary hemorrhage in CT-guided transthoracic biopsy. *Eur Radiol*. 2008; 18:1356–63.
- 57 MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2005; 237:395–400.
- 58 Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD, et al. Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007; 132(Suppl 3):108S–130S.
- 59 Godoy MC, Naidich DP. Subsolid pulmonary nodules and the spectrum of peripheral adenocarcinomas of the lung: recommended interim guidelines for assessment and management. *Radiology*. 2009; 253:606–22.





Contaminación atmosférica y enfermedad tromboembólica venosa: ¿existe relación?

DOLORES NAUFFAL MANSSUR, MARTA BALLESTER CANELLES, RAQUEL LÓPEZ REYES

Servicio de Neumología. Hospital La Fe.

Correspondencia: Dolores Nauffal Manssur
Bulevar Sur s/n Valencia

e-mail: dneuffal@separ.es

RESUMEN

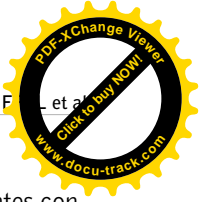
Los efectos deletéreos de la contaminación sobre la salud son conocidos desde el pasado siglo. Se ha demostrado, que una mayor exposición a los agentes contaminantes, aumenta la mortalidad perinatal y aumenta el riesgo de aparición de EPOC, de agudizaciones asmáticas y de cáncer de pulmón, así como de mortalidad por enfermedades cardiovasculares. Sin embargo la asociación entre contaminación y enfermedad tromboembólica venosa está todavía sujeta a controversia, pues los estudios al respecto han mostrado resultados contradictorios. En la presente revisión se realiza una descripción de los contaminantes más frecuentes y de los estudios más importantes que se han llevado a cabo para analizar la asociación entre contaminación, enfermedades cardiovasculares y enfermedad tromboembólica venosa. Asimismo se exponen los posibles mecanismos de esta interacción y finalmente se expone una breve conclusión.

PALABRAS CLAVE: contaminación atmosférica, partículas contaminantes, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar.

Introducción

El efecto de los agentes contaminantes atmosféricos o ambientales sobre la salud es conocido desde principios del siglo XX. Ejemplos de ello son los elevados picos de mortalidad descritos en Bélgica y en Londres coincidiendo con unas elevadísimas tasas de contaminación atmosférica en los años 1930 y 1952 respectivamente^{1,2}. Diversos estudios han analizado en los últimos años la relación entre el nivel de conta-

minación y la presencia de enfermedades respiratorias, así como del aumento de mortalidad por las mismas. Los hallazgos de Lacasana et al. y Gauderman et al. mostraron que el aumento de la contaminación ambiental se asociaba a un aumento de la mortalidad perinatal de causa respiratoria y al menor desarrollo pulmonar funcional en la infancia^{3,4}. En el estudio de Atkinson et al. se encontró que el exceso de contaminación atmosférica se asociaba a un aumento del riesgo de aparición de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica



- Combustión industrial
- Procesamiento de metales
- Emisiones de vehículos a motor
- Uso de pesticidas en la agricultura
- Quema indiscriminada de bosques y zonas verdes
- Construcción y demolición de edificios
- Uso doméstico: calefacción, cocina
- Lava volcánica

Tabla I. Fuentes más frecuentes de los agentes contaminantes

- | | |
|----------|-------------------------|
| • O3 | • Formaldehido |
| • NO2 | • Propano |
| • SO2 | • Benceno |
| • CO | • Sulfatos |
| • NH3 | • Nitratos |
| • HNO3 | • Compuestos carbonados |
| • Metano | |

Tabla II. Agentes contaminantes más comunes

(EPOC), mientras que en el de Mammesier la contaminación provocaba un aumento de las agudizaciones asmáticas ^{5,6}. Vi-neis et al. encontraron que existía relación entre tener la residencia habitual cerca de lugares con tráfico rodado intenso y el desarrollo de cáncer de pulmón ⁷. Asimismo, varios trabajos han demostrado la asociación entre la presencia de niveles altos de contaminación atmosférica y el aumento de la incidencia y de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares ⁸⁻⁹. Sin embargo, la vinculación entre la contaminación y la aparición de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es todavía controvertida y es el motivo de la presente revisión.

A continuación se hace una descripción de los agentes contaminantes más frecuentes y se hace una reseña de los estudios más importantes que han analizado la relación entre contaminación y enfermedades cardiovasculares, con referencia especial a la ETV, así como de los posibles mecanismos de esta interacción.

Agentes contaminantes

Los agentes contaminantes ambientales son un conjunto de elementos líquidos, gaseosos y partículas en suspensión que cambian de tamaño y composición química de forma continua. A continuación se exponen las características más importantes de estos elementos.

1) Las partículas en suspensión o material particulado (PM) pueden ser primarias, las que se emiten directamente a la atmósfera y secundarias, las que se forman mediante procesos fisico-químicos a partir de los gases. El origen y los constituyentes de la mayor parte de las PM pueden verse en las tablas I y II. Según las PM sean de tamaño menor de 10 µm, menor de 2,5 µm, entre 10 y 0,25 µm o menor de 0,1 µm, se clasifican en PM 10, PM 2,5, PM 10-2.5 y ultrafinas (UFP) respectivamente¹⁰. Las PM 10 y PM 2,5 se miden en masa por volumen de aire (µg/m³) y las UFP en nº por cm³. Las PM grandes se depositan en la vía aérea superior mientras que las UFP llegan hasta los alvéolos pudiendo pasar desde allí al torrente sanguíneo ¹⁰. Existen evidencias científicas suficientes que indican que los contaminantes con mayor impacto en nuestra salud son precisamente las PM ¹⁰.

2) Óxidos de nitrógeno (NO_x). Se incluyen en este grupo el óxido nítrico (NO), el dióxido de nitrógeno (NO₂), el trióxido de nitrógeno (NO₃), el tetraóxido de nitrógeno (NO₄) y el pentóxido de dinitrógeno (N₂O₅). El ácido nítrico gaseoso (NO₃H) se forma cuando el NO₂ reacciona con radicales hidroxílicos o con el vapor de agua (H₂O) según sea durante el día o durante la noche ¹⁰. El NO₂ es el agente más frecuentemente evaluado porque su medición es fácil y accesible y porque tiene un papel primordial en la formación del ozono (O₃). Las fuentes principales de los NO_x son la combustión industrial y los carburantes provenientes de los vehículos de



motor, pero también el humo del tabaco y las cocinas y calefacciones de los hogares lo son en buena medida¹⁰.

3) Monóxido de carbono (CO). El CO es el producto de la combustión incompleta de los carburantes ricos en carbono, teniendo su origen en las mismas fuentes que los NO_x. Es sabido que tiene 250 veces más afinidad que el oxígeno (O₂) por la hemoglobina y interfiere en la liberación del O₂ a los tejidos¹⁰.

4) Dióxido de sulfuro (SO₂). Es un gas muy irritante para la piel y las mucosas especialmente cuando entra en contacto con H₂O y se convierte en ácido sulfuroso. Su concentración en el aire ambiente es muy baja pero aumenta de forma importante en las grandes catástrofes naturales como son las erupciones volcánicas entre otras¹⁰.

5) Ozono (O₃). Es un gas con un olor característico que se forma por la acción de los rayos ultravioleta sobre los NO_x. Se forma especialmente en los días soleados y húmedos y es el principal componente del "smog". Su concentración en el aire es baja pero ampliamente extendida ya que se origina a partir de las actividades de la raza humana¹⁰.

Conviene señalar que fenómenos atmosféricos como el viento, el grado de humedad y/o de la temperatura ambiente pueden modificar el grado de contaminación atmosférica.

Contaminación y enfermedades cardiovasculares

Con el objetivo de analizar la relación entre ambas, Pope et al, en el estudio prospectivo de cohortes del programa "Prevención del Cáncer" con más de 1.000.000 adultos participantes y 15 años de duración, midieron el grado de contaminación ambiental diariamente, recogieron los datos de los fallecimientos y analizaron si había relación entre muerte y contaminación¹¹. Consideraron las siguientes variables: lugar de residencia, grado de contaminación ambiental, tabaquismo, género, alcoholismo, nivel de educación, nivel social, tener o no y tipo de trabajo, índice de masa corporal y tipo de dieta habitual¹¹. Durante el seguimiento, falleció el 22,5% de la cohorte y casi en la mitad (45%) de ellos, la

muerte se debió a una enfermedad cardiovascular mientras que en el 8% de los casos se debió a enfermedades respiratorias. Dada que los resultados mostraron significación estadística, los autores confirmaron la relación entre el grado de contaminación y el riesgo de mortalidad cardiovascular¹¹.

El proyecto APHEA 2, estudio multicéntrico llevado a cabo en 29 ciudades europeas, mostró que el aumento en 10 µg/m³ de las PM₁₀ condujo a un incremento del 1,97% y del 4,2% de fallecimientos por enfermedades cardiovasculares y respiratorias respectivamente¹². Variables como la edad, el tabaquismo, la historia previa o concomitante de cáncer, variables climáticas y el área geográfica, fueron evaluadas en el análisis de regresión para descartarlas como variables de confusión¹². Los autores encontraron que el NO₂ fue la PM más frecuentemente elevada en este estudio.

Ballester et al, en el único estudio multicéntrico realizado en nuestro país, analizaron la relación entre las hospitalizaciones por problemas cardio-vasculares y el grado diario de contaminación ambiental en 14 ciudades entre los años 1995 y 1999⁹. Confirmando los resultados de los trabajos anteriores, hallaron que el aumento de 10 µg/m³ de las PM₁₀ se asoció a un incremento del 0,9% en las hospitalizaciones por enfermedad cardiovascular⁹. Las mediciones ambientales mostraron que el CO y el O₃ fueron los elementos más constantemente elevados.

La edad avanzada, las enfermedades cardiorrespiratorias crónicas y el nivel socioeconómico bajo fueron los factores de riesgo para un mayor riesgo de mortalidad de causa cardiovascular y respiratoria asociada a la contaminación atmosférica en todos los estudios conocidos hasta la actualidad¹⁰.

Contaminación y enfermedad tromboembólica venosa

Menos conocida y más controvertida es la relación entre el nivel de contaminación y la aparición de cualquiera de las manifestaciones de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV), tanto se trate de una trombosis venosa profunda de los miembros inferiores (TVPMI) como de una embolia de pulmón (EP).

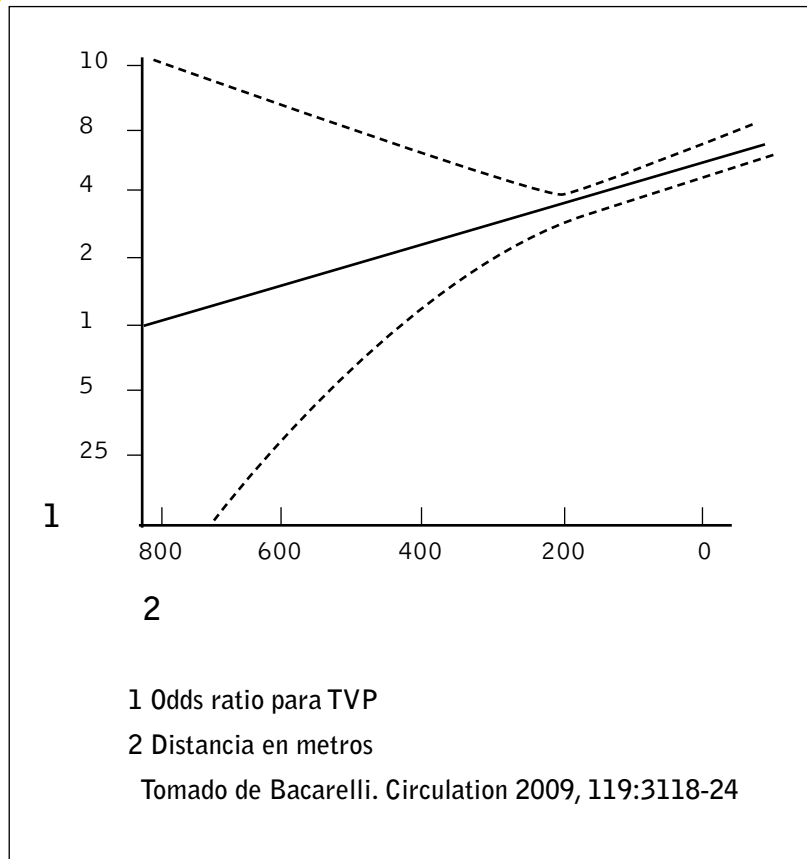
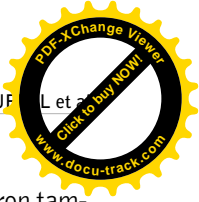


Figura 1. Odds ratio para TVP según distancia en metros a la zona de mayor tráfico.

Los mismos investigadores analizaron también si la contaminación debida al tráfico rodado podía precipitar el desarrollo de una TVP ¹⁴. Para ello incluyeron 663 pacientes diagnosticados de TVPMI y 859 controles sanos, todos residentes en la misma zona. Las variables recogidas y las mediciones fueron las mismas que para el estudio anterior, añadiéndose un "spline penalizado" en el análisis estadístico para determinar el número de metros entre la zona más contaminada y el lugar de residencia ¹⁴. Asumiendo que había una relación lineal entre el nivel de contaminación y el riesgo de aparición de TVP, establecieron una línea hipotética en el percentil 10 th (3 metros) y otra en el percentil 90 th (245 metros) desde del lugar de residencia con respecto al punto más cercano con mayor tráfico¹⁴. La figura 1 muestra un gráfico con los resultados obtenidos y como puede verse, el riesgo de presentar una TVPMI aumentaba conforme menor era la distancia entre el lugar de residencia y el punto de tránsito más intenso y por tanto con mayor contaminación ¹⁴.

Dales et al. en un estudio multicéntrico llevado a cabo en Chile entre los años 2001 y 2005, analizaron si la contaminación ambiental influía en el número de hospitalizaciones por ETV ¹⁵. Con este objetivo recogieron por una parte el número de ingresos diarios por TVP o EP a través del Instituto Nacional de Estadística y por otra parte obtuvieron la media de las concentraciones diarias de las distintas partículas contaminantes¹⁵. El cálculo estadístico fue realizado mediante un análisis serie-tiempo. Los resultados mostraron que la media de ingresos diarios por ETV fue de 2,3 de un total de 5,4 millones de personas objetos del estudio ¹⁵. En la tabla III puede verse el riesgo relativo (RR) de aparición de TVP y EP para las distintas partículas. Los autores concluyeron que la contaminación atmosférica constituía un factor de riesgo para la aparición de ETV ¹⁵.

Baccarelli et al. en un estudio caso-control, analizaron en 871 pacientes diagnosticados de TVPMI por métodos objetivos entre los años 1995 y 2005, si la exposición a las PM₁₀ pudo contribuir a la aparición de la enfermedad ¹³. Recogieron los siguientes factores de riesgo para ETV de todos ellos: cirugía previa, traumatismo, inmovilización por causa médica, tratamientos hormonales, embarazo y estados de trombofilia congénitos. Incluyeron como grupo control 1.210 personas sanas. Todos, pacientes y personas sanas, vivían en la misma región, teniendo un lugar de residencia próximo entre sí ¹³. Para el análisis de de las PM se colocaron medidores en 53 puntos diferentes de la región, tomándose la media de las PM₁₀ de los 365 días anteriores al diagnóstico¹³. Después de ajustar todas las variables, edad y sexo, los resultados mostraron que las personas expuestas a un aumento en 10 µg/m³ de las PM₁₀ en el aire ambiente, presentaban una OR para TVP de 1.70 (p<0.01), concluyéndose que el aumento de las PM en el año anterior se asociaba a un aumento del riesgo de aparición de TVPMI ¹³.



	TVP	EP
O3 aumento en 58.4 ppb	1.07	1.10
SO2 aumento de 5,85 ppb	1.08	1.05
NO2 aumento 29,25 µg/m ³	1.06	1.07
PM 2,5 aumento 20.02 µg/m ³	1.05	1.05

Datos de Dales, J Thromb Haemost 2010; 8:669-74

Tabla III. Riesgo relativo para TVP y EP en Chile.

zaron 26.450 mujeres de dad comprendida entre 50 y 79 años a recibir bien estrógenos o bien estrógenos más progestágenos versus placebo. Asimismo midieron diariamente la concentración de PM 10 y PM 2,5 para obtener la media anual durante el período de seguimiento que fue de 7,7 años¹⁷. Quinientas ocho mujeres (2%) presentaron algún episodio de ETV durante el estudio, pero el análisis covariado no encontró una relación estadísticamente significativa entre el nivel de contaminación y la aparición de la enfermedad¹⁷. Estos hallazgos les permitió concluir que ni la terapia hormonal ni la contaminación atmosférica parecían asociarse a un aumento del riesgo de presentar una ETV¹⁷.

Sin embargo, no todos los estudios han hallado resultados similares. Kan et al. investigaron para corroborar los resultados de Bacarelli et al, el papel de la contaminación debida al tráfico rodado en el desarrollo de la ETV¹⁶. Para ello, realizaron un estudio prospectivo de cohortes, incluyendo 13.143 personas de ambos sexos y mediana edad, entre 1987 y 2005, sin historia ni signos físicos de ETV en el momento inicial del estudio y residentes en 4 comunidades lejanas entre sí¹⁶. Las variables recogidas en todos ellos fueron: edad, género, índice de masa corporal, el hábito tabáquico y la presencia de diabetes mellitus. Obtuvieron la media anual de la concentración de PM₁₀ y NO₂ y establecieron la distancia de 150 metros como punto de corte respecto a los puntos con tránsito más intenso. Un total de 405 personas presentaron TVPMI o EP durante el seguimiento, siendo la hazard ratio de 1.16 y 1.12 para aquellos que vivían a 150 y 100 metros de dicho punto respectivamente¹⁶. Por lo tanto, concluyeron que este estudio prospectivo no pudo demostrar la asociación entre la densidad del tráfico y la aparición de ETV¹⁶.

El trabajo titulado Terapia Hormonal para la Salud de las Mujeres, que se trataba de un estudio multicéntrico randomizado tenía 2 objetivos: analizar por una parte el papel del tratamiento hormonal sustitutivo y por otra el de la contaminación, en mujeres post-menopáusicas¹⁷. Para ello randomi-

Mecanismos por los que los agentes contaminantes se asocian a procesos cardiovasculares y respiratorios

Diversos mecanismos parecen estar implicados en ello, desde la inflamación hasta las alteraciones de la coagulación, el estrés oxidativo o la lesión de la pared vascular¹⁰.

Nemmar et al. demostraron en el animal de experimentación la relación entre los contaminantes y los fenómenos trombóticos. Para ello, introdujeron partículas de diesel en suspensión en suero fisiológico con Tween 80 en la tráquea de hamsters, de los que una vez sacrificados, obtuvieron un lavado broncoalveolar¹⁸. El análisis de éste mostró que a los 40 minutos de la instilación, se producía ya un aumento del número de leucocitos y de plaquetas así como de la concentración de histamina y de lactodeshidrogenasa, quedando rápida y completamente formado un trombo, siendo el proceso dosis-dependiente¹⁸. La actividad protrombótica de los agentes contaminantes, sería según los autores, el mecanismo por el que éstos inducen el aumento de la mortalidad cardiovascular¹⁸.

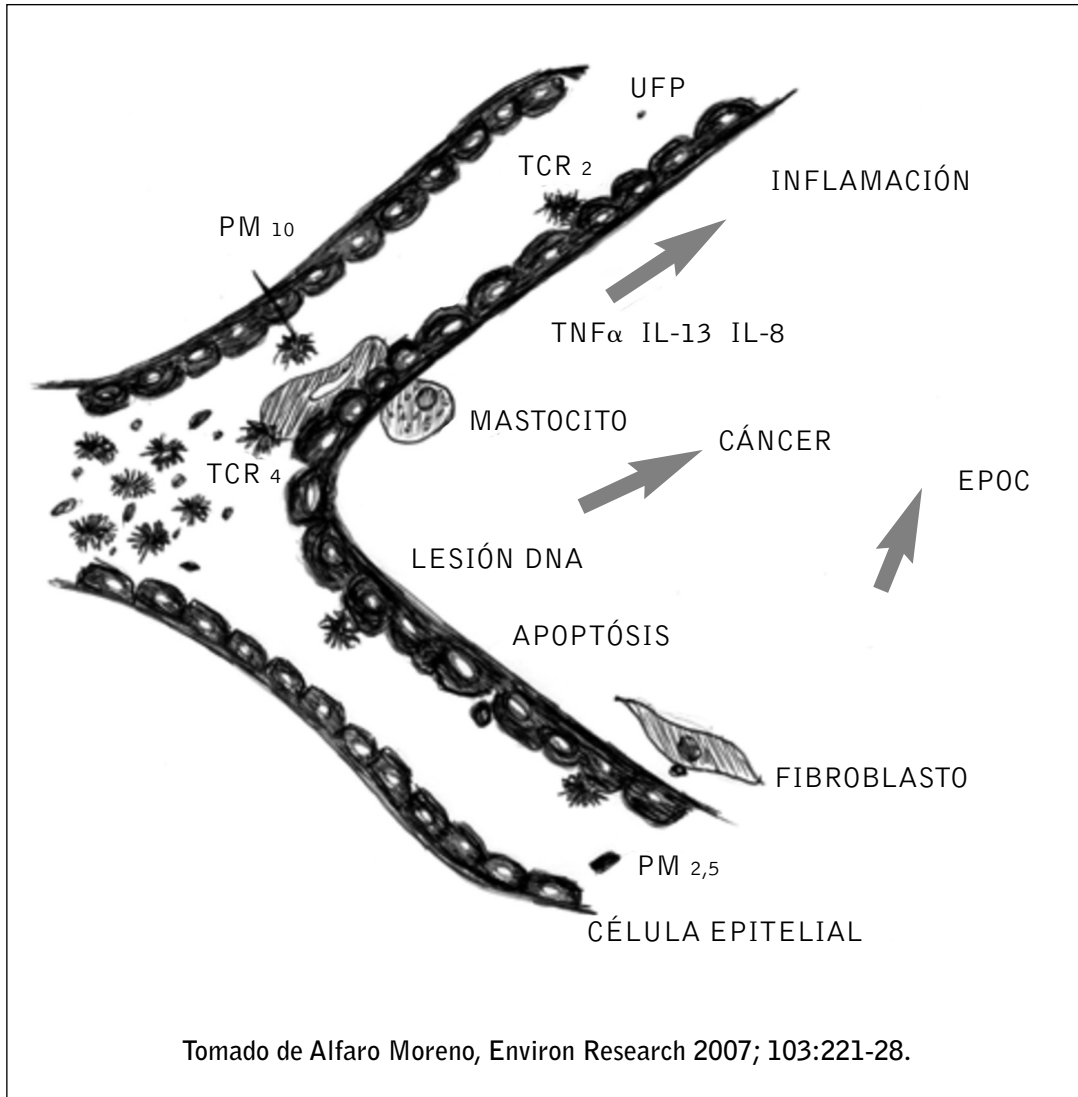


Figura 2. Mecanismos acción de los agentes contaminantes.

Gilmour et al. confirmaron esta hipótesis al investigar la respuesta procoagulante de cultivos celulares con células del epitelio bronquial, las alveolares tipo II, macrófagos y células endoteliales de la vena del cordón umbilical, frente a las PM₁₀¹⁹. Con este objetivo midieron la expresión de la IL-8, del factor tisular (TF), del factor activador del plasminógeno (tPA) y la capacidad de favorecer la coagulación del medio de cultivo a las 6 y 24 horas de la exposición a las partículas. Encontraron un aumento significativo de la apoptosis en los macrófagos, que a su vez inducían la expresión del TF mientras que se inhibía la expresión de tPA en el medio¹⁹. Concluyeron que las PM₁₀ favorecen los fenómenos

trombóticos por medio de la activación de la vía extrínseca y de la inhibición de la fibrinólisis¹⁹.

Alfaro-Moreno et al. analizaron en un estudio experimental papel de la inflamación en las alteraciones cardiovasculares inducidas por la contaminación²⁰. Con la hipótesis de trabajo de que la activación del endotelio tiene un papel muy importante en los procesos inflamatorios y que la E-selectina se sintetiza a partir de las células endoteliales en respuesta a estímulos diversos -TNF α, IL-1, endoxina, interferón-, evaluaron los efectos de las PM₁₀ sobre la expresión de la E-selectina y la adhesión de los monocitos en las células



endoteliales de la vena umbilical (HUVEC) obtenidos de un Hospital Maternal ²⁰. Se recogieron las PM 10 de la zona central de Ciudad de Méjico, la zona con más alto nivel de contaminación de la ciudad, y los cultivos HUVEC fueron expuestos a concentraciones de PM 10 de 5,10, 20 o 40 µg/cm². Los resultados mostraron que las PM₁₀ inducían la activación de las células endoteliales, por medio del aumento de a expresión de la E-selectina ²⁰. Estos resultados apoyan la teoría de de la capacidad de las partículas contaminantes de inducir la inflamación ²⁰. En la figura 2 se expone un esquema de su teoría.

Se ha especulado sobre el hecho que un nivel bajo de ADN metilado en sangre se asocia a procesos cardiovasculares. En este sentido Baccarelli et al. estudiaron si las PM_{2,5}, especialmente las relacionadas con la contaminación debida al tráfico, podían alterar el proceso de metilación del ADN ²¹. Incluyeron 713 personas sanas de 73 años de edad media, que formaban parte de un estudio longitudinal sobre los efectos de la edad llevado a cabo por la US Veterans Administration entre 1999 y 2007 ²¹. Los sujetos a estudio eran visitados en el Hospital por lo menos una vez cada 3 años y en cada visita se le extraía una muestra de sangre. El medidor de contaminación estaba colocado a 1 Km del Hospital y se tomaron las medias de la concentración de las partículas desde las 4 horas hasta los 7 días anteriores al análisis sanguíneo. Los resultados mostraron que el nivel de ADN metilado descendía tras la exposición a las PM 2,5 en los 7 días anteriores a la extracción de sangre, concluyendo que el tráfico puede jugar un papel importante en este proceso pero ello debería ser confirmado en más estudios ²¹.

Otros estudios han demostrado que la exposición a las PM 2,5 induce la producción de las especies reactivas del oxígeno, favoreciendo de esta manera la aparición de stress oxidativo y de aterosclerosis a nivel sistémico, otros de los mecanismos del daño cardiovascular ^{22,23}.

Sin embargo y en contra de los anteriores trabajos, el grupo de Bonzini et al. no encontró ninguna anomalía en la coagulación en 37 trabajadores de una fábrica de acero caracterizada por tener siempre un nivel elevado de partículas contaminantes en su interior ²⁴. Para ello les habían extraído muestras de sangre el 1º da de la semana de trabajo, después

de 2 días de descanso, y después los días 4º, 5º 6º y 7º, analizando el tiempo de protrombina, el tiempo parcial de tromboplastina activada, activador del plasminógeno, dímero D y PCR ²⁴. Ninguno de los parámetros sufrió alteración alguna, por los que los investigadores concluyeron que el efecto de los agentes contaminantes sobre la coagulación debe ser confirmado e más estudios²⁴.

Conclusiones

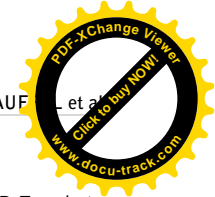
La acción deletérea de la contaminación sobre la salud está fuera de toda duda, habiéndose comprobado en diversos trabajos su relación con la aparición y con el aumento de la mortalidad de enfermedades cardiovasculares y respiratorias.

En la presente revisión, se ha expuesto en primer lugar los agentes contaminantes más comunes en el habitat urbano, para comentar a continuación los estudios más importantes tanto a favor como en contra sobre la asociación entre contaminación y ETV así como de los posibles mecanismos que interviene en este proceso. Si bien, los resultados obtenidos no son del todo concordantes, es, sin embargo, probable que la asociación exista. Para poder demostrarlo de forma fehaciente, es necesaria la realización de más estudios multicéntricos que lo analicen y de ser así, se podría incluir la contaminación como un factor de riesgo para la aparición de la enfermedad.

Ello conllevaría a neumólogos/as a dialogar con las autoridades y con la ciudadanía para mejorar nuestros hábitos y reducir el nivel de contaminación de nuestras ciudades.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Zeger SL, Dominici F, McDermott A, Samet JM. Mortality in the Medicare population and chronic exposure to fine particulate air pollution in urban centres (2000-2005). *Environ Health Perspect* 2008; 116:1614-18.
- 2.- Elliot P, Shaddick G, Wakefield JC, de Hoogh C, Broggs DJ. Long term associations of outdoor air pollution with mortality in Great Britain. *Thorax* 2007; 62:1088-94.



3.- Lacasana M, Esplugues A, Ballester F. Exposure to ambient air pollution and prenatal and early childhood effects. *Eur J Epidemiol* 2005; 20:183-99.

4.- Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Eng J Med* 2006; 355:21-30.

5.- Atkinson RW, Anderson HR, Sunyer J et al. Acute effects of particulate air pollution on respiratory admissions: results from APHEA 2 project: Air Pollution and Health: a European approach. *Am J Crit Care Med* 2001; 164:1860-66.

6.- Mammesier E, Nieves A, Verloet D, Magnan A. Diesel exhaust particles enhance T-cell activation in severe asthmatics. *Allergy* 2006; 61:581-88.

7.- Vineis P, Hoek G, Krzyzanowski M et al. Air pollution and risk of lung cancer in a prospective study in Europe. *Int J Cancer* 2006; 119:169-74.

8.- Brook RD, Franklin B, Cascio W, Hong Y, Howard G, Lipsset M et al. Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. *Circulation* 2004; 109:2655-71

9.- Ballester F, Rodriguez P, Iñiguez C, Saez M, Daponte A, Galan I et al. Air pollution and cardiovascular admissions association in Spain; results within the MECAS project. *J Epidemiol Community Health* 2006; 60:328-36.

10.- Brook RD, Rajagopalan A, Pope A, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease. An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121:2331-78.

11.- Pope CA, Burnett RT, Thurston GD, Thun MJ, Calle E, Krewski D et al. Cardiovascular mortality and long term exposure to particulate air pollution. Epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease. *Circulation* 2004; 109:71-77.

12.- Katsouyanni K, Touloumi G, Samoli E, Gyparis A, le Tertre A, Monopoli Y et al. Confounding and effect modification in the short-term effects of ambient particles on total mortality: results from 29 European cities within the APHEA 2 project. *Epidemiology* 2001; 12:521-31

13.- Baccarelli A, Martinelli I, Zanobetti A, Grillo P, Hou LF, Bertazzi PA et al. Exposure to particulate air pollution and risk of deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2008; 168:920-27.

14.- Baccarelli A, Martinelli I, Pegoraro V, Melly S, Grillo P, Zanobetti A, et al. Living near major traffic roads and risk of deep venous thrombosis. *Circulation* 2009; 119:3118-24.

15.- Dales RE, Cakmak S and Vidal CB. Air pollution and hospitalization for venous thromboembolic disease in Chile. *J Thromb Haemost* 2010; 8:669-74.

16.- Kan H, Folsom AR, Cushman M, Rose KM, Rosamond WD, Liao SD. Traffic exposure and incident venous thromboembolism in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Thromb Haemost* 2011; 9:672-78

17.- Shih RA; Griffin BA, Salkowski N, Jewell A, Elbner C, Bird CE et al. Ambient particulate matter air pollution and venous thromboembolism in the women's health initiative hormone therapy trials. *Environ Health Perspect* 2011; 119(8):326-31.

18.- Nemmar A, Hoet PHM, Dinsdale D, Vermeylen J, Hoylaerts MF, Nemery B. Diesel exhaust particles in lung acutely enhance experimental peripheral thrombosis. *Circulation* 2003; 107:1202-08.

19.- Gilmour PS; Morrison ER, Vickers MA, Ford I, Ludlam CA, Greaves M et al. The procoagulant potential of environmental particles. *Occup Environ Med* 2005 ; 62 :164-71.

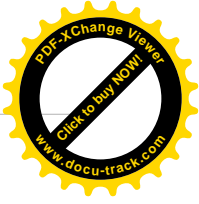
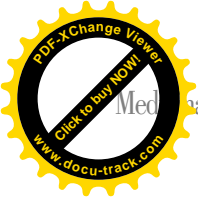
20.- Alfaro-Moreno E, López-Marure R, Montiel-Dávalos A, Symonds P, Osornio-Vargas AR, Rosas I et al. E-selectin expression in human endothelial cells exposed to PM10. The role of endotoxin and insoluble fraction. *Environ Research* 2007; 103:221-28.

21.- Baccarelli A, Wright RO, Bollati V, Tarantini L, Litonjua AA, Suh HH et al. Rapid DNA methylation changes after exposure to traffic particles. *Am J Crit Care Med* 2009 ; 179 :572-79.

22.- Araujo JA, Barajas B, Kleinman M, Wang X, Bennet BJ, Gong KW et al. Ambient particulate pollutants in the ultrafine range promote early atherosclerosis and systemic oxidative stress. *Circ Res* 2008; 102:589-96.

23.- Sun Q, Wang A, Jin X, Natanzon A, Duquaine D, Brook RD et al. Long term air pollution exposure and acceleration of atherosclerosis and vascular inflammation in an animal model. *JAMA* 2005; 294:3003-10.

24.- Bonzini M, Tripodi A, Artoni A, Tarantini L, Marinelli B, Bertazzi PA. Effects of inhalable particulate matter on blood coagulation. *J Thromb Haemost* 2010; 8:662-68.



EPOC y enfermedad cardiovascular: causa, coincidencia o confusión

JOSÉ LUIS IZQUIERDO ALONSO

S. Neumología
Hospital Universitario

Correspondencia:
C/ Donante de sangre sn
19002 Guadalajara

e.mail: jlizquierdo@sescam.org

RESUMEN

Diversos estudios transversales, tanto observacionales como de casos y controles, han descrito que los pacientes con EPOC tienen una elevada prevalencia de trastornos asociados, siendo especialmente frecuentes los relacionados con la enfermedad cardiovascular (ECV). Aunque se ha descrito una asociación entre el deterioro funcional de la EPOC y una mayor prevalencia de estos procesos, que se ha intentado relacionar con un nexo común que sería la inflamación sistémica, existen múltiples aspectos que han podido condicionar una correcta valoración de estos resultados. Mientras no dispongamos de una adecuada información obtenida en estudios longitudinales, podemos concluir que el concepto de EPOC-inflamación sistémica-ECV carece de un sólido soporte científico, pero que la mayor prevalencia de enfermedades asociadas nos debe exigir un esfuerzo adicional para identificarlas y establecer un tratamiento integral del paciente.

Algunos fármacos, de uso común en la EPOC, como tiotropio o roflumilast han demostrado un efecto favorable sobre los eventos cardiovasculares. Por el contrario, algunos datos favorables procedentes de estudios observacionales o "post Hoc" con corticoides inhalados no se han confirmado en series más recientes. Mientras no se disponga de estudios adecuadamente controlados, el uso de estatinas, IECAS o ARA II sólo estará indicado cuando el paciente con EPOC tenga una enfermedad asociada en la que esté indicado su uso. Del mismo modo, si el paciente con EPOC presenta una patología cardíaca asociada que pueda beneficiarse de un tratamiento con beta-bloqueantes, estos pueden usarse de forma segura y pueden tener un impacto favorable sobre su supervivencia

PALABRAS CLAVE: EPOC, enfermedad cardiovascular, enfermedades asociadas.

Introducción

En España, la edad media de los pacientes con EPOC vistos en consultas externas es de 68 años¹, y supera los 70 años en los que ingresan en el hospital². En ese margen de edad no resulta extraño que diversos estudios observacionales hayan confirmado que los pacientes con EPOC presentan con gran frecuencia otras enfermedades,

relacionadas con la edad avanzada, que empeoran su evolución y calidad de vida.

Los procesos que más frecuentemente se presentan en pacientes con EPOC son, además de la enfermedad cardiovascular, el cáncer de pulmón, la enfermedad tromboembólica, trastornos psiquiátricos, anemia, diabetes, síndrome metabólico y osteoporosis. Estas enfermedades tienen un gran

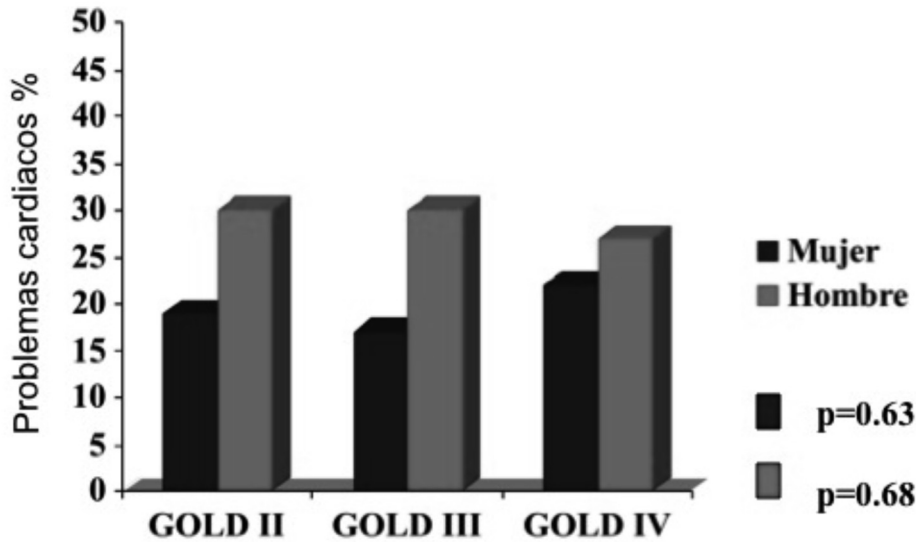


Figura 1. Datos similares a los obtenidos en España en el estudio ARCE han sido descritos recientemente en el estudio ECLIPSE, en el que se observó que la presencia de comorbilidades cardiovasculares fue independiente del grado de limitación al flujo aéreo, presentándose de forma similar en los pacientes con obstrucción moderada, grave y muy grave (datos obtenidos de cita 15)

impacto en el pronóstico y en la calidad de vida. Por este motivo, no resulta sorprendente que varios estudios hayan mostrado que el estado de salud es un buen predictor de mortalidad, independientemente del FEV₁. De hecho, el cuestionario St Georges (SGRQ) es más consistente para predecir mortalidad que un cuestionario centrado en síntomas respiratorios (CRC). Una posible razón para estos hallazgos es que el estado de salud, medido con el cuestionario SGRQ, captura el efecto de las enfermedades asociadas. Ante estos datos, es lógico plantear que, en el manejo clínico del paciente con EPOC, debe realizarse una búsqueda sistemática de estas enfermedades, ya que además de su impacto sobre la evolución, el tratamiento de los diferentes procesos puede ser clave para un adecuado control del paciente.

En esta revisión se analiza el impacto de la enfermedad cardiovascular en pacientes con EPOC, la relevancia de los factores de riesgo clásicos y la importancia de un tratamiento adecuado, que siempre deberá tener en cuenta una visión integral del paciente.

Función pulmonar y riesgo cardiovascular

En las dos últimas décadas, diversos estudios epidemiológicos han objetivado que la presencia de valores reducidos del FEV₁ predicen un mayor riesgo de enfermedad coronaria, tanto en fumadores como en no fumadores. Así, se ha descrito que el FEV₁ ajustado por edad, hábito tabáquico, hipertensión e hipercolesterolemia, constituía un factor de riesgo, tanto de mortalidad por todas las causas, como de mortalidad cardiovascular, con un valor predictivo sólo superado por el hábito tabáquico para la mortalidad general y por las cifras de tensión arterial diastólica para la mortalidad cardiovascular^{3,4}. Otro estudio realizado en Finlandia concluyó que los síntomas de bronquitis crónica predicen el riesgo de enfermedad coronaria independientemente de los factores de riesgo cardiovascular clásicos⁵. El Buffalo Health Study⁶, que es un estudio de cohortes prospectivo, de 29 años de seguimiento, también objetivó que el FEV₁ es un factor predictor de riesgo de mortalidad por todas las cau-

	GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4
HTA	9 (60)	143 (52,8)	75 (52,8)	13 (31,7)
Dislipemia	8 (53,3)	104 (38,4)	47 (33,1)	9 (22)
Diabetes	4 (26,7)	60 (22,1)	27 (19)	6 (14,6)
IMC ≥ 30	3 (21,4)	77 (29,1)	29 (20,4)	6 (14,6)
Cardiopatía isquémica				
No	12 (80)	215 (79,3)	114 (80,3)	36 (87,8)
Sí	2 (13,3)	25 (9,2)	15 (10,6)	2 (4,9)
Ns/Nc	1 (6,7)	7 (2,6)	4 (2,8)	0 (0)

Tabla I. Factores de riesgo y comorbilidad cardiovascular estratificados por gravedad de la obstrucción al flujo aéreo. Datos del estudio ARCE expresados como frecuencias (porcentajes). Modificado de cita 14.

sas y, más concretamente, de mortalidad por enfermedad isquémica coronaria en ambos sexos, independientemente del tabaquismo. Este riesgo también se observó en no fumadores. Otro estudio de cohortes prospectivo de 22 años de seguimiento, el First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I)⁷, demostró que la presencia de EPOC moderada o grave estaba asociada con un aumento de riesgo de muerte prematura.

Los resultados de estos trabajos observacionales se ven apoyados por datos obtenidos en estudios de casos y controles^{8,9} y en estudios más básicos que analizan directamente el daño vascular, ya sea mediante resonancia nuclear magnética, tomografía o ultrasonografía¹⁰⁻¹².

Basándose en los datos previos podría concluirse que los pacientes con peor función pulmonar tienen mayor frecuencia de eventos cardíacos y que existe una relación inversa entre el FEV₁ y la muerte por cardiopatía isquémica. Sin embargo, puede haber varios factores que estén condicionando una correcta interpretación de estos hallazgos. De hecho, cuando se analizan con detalle estos estudios, puede observarse que frecuentemente no se ha evaluado la presencia de obstrucción (no se analiza la relación FEV₁/FVC)⁴. En otros casos sólo se tienen en cuenta síntomas de bronquitis crónica, sin espirometría,⁵ y en otros, la definición de EPOC se basa en el hecho de que el paciente haya sido eti-

quetado según el ICD-9, de EPOC, enfisema o bronquitis crónica, pero sin confirmación espirométrica⁶. Cuando se analiza con detalle el estudio sobre la cohorte NHANES I, el riesgo fue mayor en el antiguo estadio 0 de GOLD (síntomas sin obstrucción) y en los pacientes restrictivos que en el estadio 1⁷. Más recientemente, Johnston et al.¹³ han confirmado una asociación entre peor función pulmonar y mayor riesgo cardiovascular en un estudio de base poblacional. Sin embargo, este estudio plantea grandes interrogantes ya que cuando los resultados se ajustaron para otros factores de riesgo clásicos como edad, sexo, raza, hipertensión, diabetes colesterol, fibrinógeno y tabaquismo, la asociación entre función pulmonar y el riesgo cardiovascular solamente se mantuvo en 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. En el estudio ARCE¹⁴, realizado en nuestro medio, un mayor descenso del FEV₁ en una población correctamente diagnosticada de EPOC no se asoció con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Resultados similares se han descrito recientemente en el estudio ECLIPSE, en el que se observó que la presencia de comorbilidad cardiovascular fue independiente del grado de limitación al flujo aéreo, presentándose de forma similar en los pacientes con obstrucción moderada, grave y muy grave¹⁵ (figura 1).

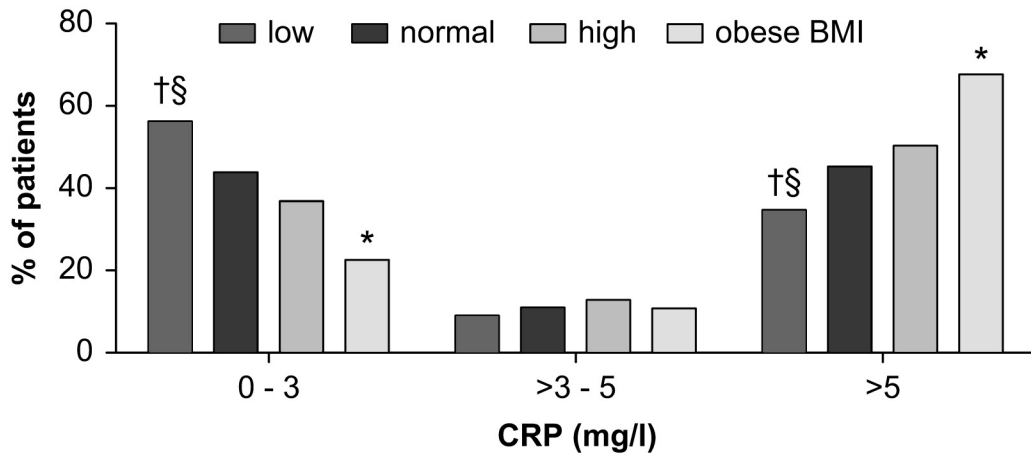


Figura 2. Prevalencia de niveles normales (0-3), elevados (>3-5) o muy elevados (>5) de proteína C reactiva (CRP) tras estratificar por valores de índice de masa corporal (BMI) (N= 628).

CRP *p < 0.01 vs bajo (low), normal y alto (high) BMI.

+p < 0.05 vs. normal BMI;

§p < 0.05 vs. high BMI.

Reproducido con permiso de cita 23

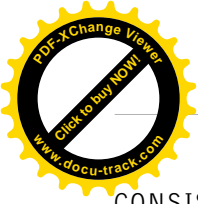
Prevalencia de los factores de riesgo clásicos en la EPOC

En el estudio ARCE, realizado en 572 pacientes con diagnóstico confirmado de EPOC hemos encontrado que los pacientes con EPOC presentan una prevalencia de factores de riesgo cardiovascular mayor que la reseñada en población general para los mismos estratos de edad²⁴. La mayoría de los pacientes se encontraban en estadio moderado o grave con un FEV₁ medio del 53,7%^{16,8} y una relación FEV₁/FVC del 57,9%^{10,9}. En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular, aparte el hábito tabáquico, se observó una prevalencia de HTA del 53,3%, dislipemia en el 35%, obesidad (definida como un índice masa corporal (IMC) mayor o igual a 30 Kg/m²) en el 26,9%, y diabetes en el 22% de los casos. Estratificados por gravedad funcional, no encontramos diferencias significativas entre grupos para ninguno de los factores de riesgo considerados (tabla 1). Por el contrario, sí se puso de manifiesto una relación con la edad, de manera que en los grupos de mayor edad se observaba un incremento progresivo en todos los factores de riesgo cardiovascular. Esta tendencia alcanzó la significación estadística

en el caso de la HTA. La conclusión de este estudio es que, en pacientes con EPOC existe una elevada prevalencia de enfermedades asociadas y, de forma especial, de ECV. La edad y los factores de riesgo cardiovascular clásicos se relacionaron con un incremento en la morbilidad cardiovascular pero no así la gravedad de la limitación al flujo aéreo. Los resultados no variaron significativamente cuando en esta población, para establecer el diagnóstico de EPOC, se utilizó el criterio GOLD o el límite inferior de la normalidad (LIN). El uso del LIN excluyó un elevado número de pacientes con repercusión clínica y con un elevado consumo de recursos sanitarios pero no modificó los resultados previos a la hora de establecer una posible relación entre la EPOC y la ECV¹⁶.

En otro estudio español (estudio ECCO) las cifras encontradas, en este caso en pacientes hospitalizados por descompensación de su EPOC, fueron muy similares. En este estudio, los pacientes presentaron de media 3,6 (1.8) enfermedades asociadas¹⁷

Más recientemente, se ha finalizado en España un estudio de casos y controles, con un diseño transversal (estudio



CONSISTE)¹⁸. Los sujetos fueron reclutados de manera consecutiva siempre y cuando fueran mayores de 40 años, tuvieran una historia de tabaquismo y estuvieran en fase estable. La historia clínica y las pruebas de función pulmonar se realizaron a todos los sujetos y se asignaron al grupo EPOC (970 casos) o no EPOC (278 controles) de acuerdo con los criterios de GOLD. Los pacientes con EPOC tenían una tasa mayor que los controles de hipertensión arterial, dislipemia, diabetes y enfermedad cardiovascular isquémica. En el caso de enfermedad cardiovascular, la prevalencia fue el triple en el grupo de pacientes con EPOC que en los controles (12.5% vs 4.7%). Apoyando estos datos, los resultados del estudio ECLIPSE han confirmado una mayor prevalencia de enfermedades asociadas en pacientes con EPOC que en el grupo control, especialmente las relacionadas con ECV; los autores resaltan la importancia clínica de identificarlas y tratarlas precozmente si aparecen en el curso evolutivo del proceso.

¿Es la EPOC causa de enfermedad cardiovascular?

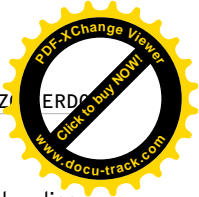
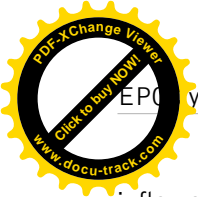
Aunque parece claro que los pacientes con EPOC tienen más enfermedades asociadas, especialmente cardiovasculares, el primer punto que debe analizarse es por qué diversos estudios poblacionales han objetivado una relación entre el descenso en el FEV₁ y una mayor prevalencia de ECV, mientras que otros estudios que analizan poblaciones bien definidas de pacientes con EPOC, no han confirmado una asociación entre una mayor obstrucción y mayor comorbilidad cardiovascular.

Para poder entender esta aparente incongruencia hay que tener en mente que no siempre la reducción del FEV₁ es consecuencia de obstrucción al flujo aéreo. Esto es especialmente importante en estudios poblacionales observacionales pues, como se ha comentado previamente, en muchas ocasiones no parten de una confirmación de la obstrucción mediante espirometría. De hecho, los valores del FEV₁ también pueden reducirse en trastornos restrictivos que poco tienen que ver con la EPOC. Para abordar este problema, Leone et al¹⁹ realizaron un estudio poblacional transversal en

121,965 hombres y mujeres evaluados en París entre 1999 y 2006. Los autores definieron síndrome metabólico con los criterios del American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute. En esta gran serie, el deterioro de la función pulmonar se asoció con una mayor prevalencia de síndrome metabólico independientemente de la edad, sexo, tabaquismo, consumo de alcohol, nivel de educación, índice de masa corporal (IMC), actividad física e historia de trastornos cardiovasculares (odds ratio [OR] [95% IC], 1.28 [1.20–1.37] y OR, 1.41 [1.31–1.51] para FEV₁ y FVC, respectivamente). Todos los factores tuvieron una relación inversa con la función pulmonar, pero la obesidad abdominal fue el parámetro que mejor predijo el deterioro funcional (OR, 1.94 [1.80–2.09] y OR, 2.11 [1.95–2.29], para FEV₁ y FVC, respectivamente), independientemente del IMC. Los resultados fueron similares en hombres y en mujeres. La reducción de la FVC observada en este estudio puede dar lugar a espirometrías restrictivas o acentuar el deterioro funcional (FEV₁ y FVC) en pacientes obstructivos. De este modo, la obesidad abdominal, sería responsable del descenso del FEV₁ en los pacientes restrictivos y podría acentuar la disminución del FEV₁ en pacientes obstructivos, pero en ambos casos este descenso estaría condicionado por una reducción de la FVC y sería independiente del grado de obstrucción. En estos casos, el descenso de los valores espirométricos solo sería un epifenómeno y la interpretación de que la obstrucción al flujo aéreo es un factor de riesgo “per se”, sería errónea.

Como propone Enright en un editorial acompañante²⁰, ciertos hábitos de vida poco saludables darían lugar a sobrepeso, con la consiguiente reducción de la capacidad vital y un mayor riesgo de enfermedades asociadas, especialmente aquellas relacionadas con un mayor riesgo de cardiovascular. Esta observación permite entender la aparente incongruencia de los resultados de las series previas, pero supone un gran cambio conceptual frente a la postura más o menos oficial de que la EPOC, “per se”, debe entenderse como una enfermedad sistémica.

Según esta información, la EPOC podría favorecer el riesgo cardiovascular pero por mecanismos colaterales a la propia obstrucción y no necesariamente por un mecanismo de

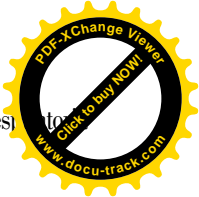
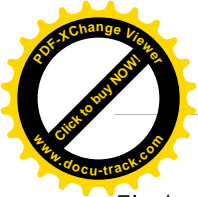


inflamación sistémica producido por la enfermedad obstructiva. Durante los últimos años se ha propuesto que la EPOC puede producir inflamación sistémica y que esta inflamación podría ser el nexo de unión entre la EPOC y un aumento de ECV en estos pacientes. Esta teoría ha resultado muy atractiva, especialmente si tenemos en cuenta que tanto la EPOC como la arteriosclerosis se consideran enfermedades inflamatorias y que en ambas es posible observar elevados algunos mediadores inflamatorios (especialmente la proteína C reactiva -PCR-) que podrían justificar una patogenia común. Sin embargo, a pesar de ser un concepto muy extendido, se desconoce qué debemos entender por inflamación sistémica en la EPOC. Aunque en series de pacientes con EPOC es posible observar valores más elevados de ciertos componentes inflamatorios (interleucina 8, TNF-alfa, fibrinógeno, PCR, etc.), estos incrementos sólo se observan en grupos específicos de pacientes; además, desconocemos si ese incremento está relacionado con la propia obstrucción o con factores colaterales. La variable inflamatoria más estudiada en esta área ha sido la PCR. Aunque algunos pacientes con EPOC (aproximadamente el 50%) pueden presentar valores elevados de PCR, son varios los factores que pueden condicionar dicho aumento²¹. En un estudio de Aronson²² la mayor elevación de PCR en pacientes con EPOC se observó en aquellos que presentaban obesidad asociada. Más recientemente el grupo holandés de Wouters ha confirmado que los pacientes con EPOC y sobrepeso tienen valores más elevados de PCR que los pacientes con peso normal. Los autores sugieren un papel muy relevante de la obesidad en la inflamación sistémica que se observa en algunos pacientes con EPOC²³ (figura 2). Analizando con más detalle la grasa corporal mediante tomografía DEXA, el mismo grupo ha demostrado que la masa grasa abdominal contribuye de forma significativa a la inflamación sistémica que puede observarse en pacientes estables con EPOC moderada y grave²⁴.

Todos estos datos apoyan la importancia de la obesidad entre las comorbilidades que pueden observarse en el paciente con EPOC, permiten comprender algunos hallazgos aparentemente inconsistentes de series previas y obligan a replantear el concepto de la inflamación sistémica en el paciente con EPOC. Este último aspecto es crucial si quere-

mos entender mejor la patogenia de la enfermedad y diseñar estrategias que se traduzcan en cambios que ayuden a mejorar la historia natural del paciente con EPOC.

Dos estudios recientes realizados en nuestro medio, con un abordaje diferente, pueden ayudarnos a entender mejor la relación entre EPOC y enfermedad cardiovascular. En el estudio CONSISTE (en este estudio los casos eran pacientes con EPOC), cuando se ajustó por los factores de confusión utilizados habitualmente en este tipo de estudios (edad, hipertensión, diabetes, dislipemia), el análisis multivariado de regresión logística mostró que la EPOC se mantiene como un factor independiente de riesgo cardiovascular (OR; 2,23, IC95%: 1,18-4,24 p: 0014)^{18,25}. Por el contrario, en otro estudio de casos y controles, en el que se analizaron como casos los pacientes con cardiopatía isquémica y se compararon con controles de similares características pero sin cardiopatía isquémica la presencia de EPOC no se asoció con un mayor riesgo cardiovascular: OR 1.19 (0.67-2.13). En este estudio, sí se encontró que el perímetro abdominal, la obesidad, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la dislipemia constituían factores de riesgo de cardiopatía isquémica²⁶. Aunque aparentemente estos datos pueden ser contradictorios, el mensaje que puede extraerse de estos estudios y otros datos de la literatura es que los pacientes con EPOC tienen más comorbilidades que la población sin EPOC, y que éstas inciden en un mayor riesgo cardiovascular. Este riesgo aumentado se mantiene cuando ajustamos para algunas variables, pero es necesario tener presente que el ajuste para otras variables presenta importantes limitaciones ya que en estudios transversales no se pueden analizar adecuadamente otros factores de riesgo vascular como actividad física, ingesta alcohólica, dieta o presencia de trastornos respiratorios durante el sueño, cuya relevancia está por determinar en pacientes con EPOC. Además, la obesidad puede ser clave, pero es necesario clarificar cuál es el parámetro ligado a obesidad que identifica mejor el riesgo cardiovascular. Sin entrar en valoraciones complejas, que incluirían el uso de técnicas específicas, incluso desde el punto de vista clínico, la obesidad troncular, medida como aumento del perímetro abdominal podrían ser un parámetro predictivo mejor que el IMC, que ha sido el más utilizado en pacientes con EPOC²⁷.



Finalmente, y antes de plantear estrategias específicas, debemos ser conscientes de que en estudios transversales es sumamente difícil evaluar la interrelación existente entre todos los factores de riesgo²⁸. Por ejemplo, el hábito de fumar, prácticamente constante en estos pacientes, además de estar relacionado de forma independiente con la enfermedad cardiovascular, también se asocia con un incremento de las cifras de tensión arterial. Por otra parte, la escasa actividad física tan frecuente en estos pacientes²⁹, puede condicionar sobrepeso, situación que ocurre en más del 50% de nuestros pacientes con EPOC³⁰.

Mientras no se disponga de una adecuada información obtenida de estudios longitudinales, puede concluirse que el concepto de EPOC como enfermedad sistémica carece de un sólido soporte científico, pero que la mayor prevalencia de enfermedades asociadas exige un esfuerzo adicional para identificarlas y establecer un tratamiento integral del paciente.

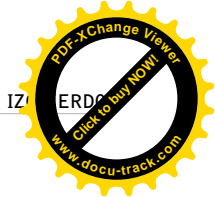
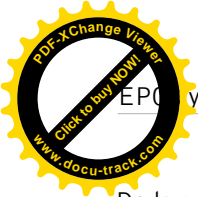
Efecto del tratamiento

Sobre un planteamiento teórico de que la EPOC es una enfermedad que cursa con inflamación pulmonar y sistémica, en la pasada década hubo una auténtica avalancha de información que postulaba un beneficio de los corticoides inhalados sobre la ECV en pacientes con EPOC, la mayoría procedente de estudios observacionales no controlados^{31,32}. Aunque se describieron reducciones de marcadores inflamatorios como la PCR, e incluso reducción de los eventos cardiovasculares y de la mortalidad, algunos de estos estudios fueron seguidos por resultados contradictorios, incluso en la misma población³³. Al margen de los posibles sesgos que pudieran haber tenido estos estudios (entre ellos el famoso sesgo de tiempo inmortal), lo cierto es que el estudio TORCH dejó clara la ausencia de un beneficio de los corticoides inhalados sobre la mortalidad, con datos rotundamente negativos en el grupo de pacientes tratados sólo con altas dosis de fluticasona³⁴. Aunque algunos autores proponen que la falta de eficacia sólo ocurre con dosis elevadas, con las cuales los efectos secundarios limitan el potencial efecto favorable del fármaco³⁵, el nivel de prueba con dosis

reducidas no es mejor que con dosis elevadas.

Aunque no fue el objetivo principal del estudio UPLIFT, el resultado más consistente y relevante fue la eficacia de tiotropio sobre la mortalidad, con un efecto especial en la reducción de los eventos cardiovasculares³⁶. Algunos autores han propuesto que este efecto se debería a una reducción de la presión intratorácica. Sin embargo otra posible explicación es que los fármacos que reducen los síntomas y favorecen una mayor actividad física podrían incidir sobre la mortalidad. En un estudio realizado en la comunidad valenciana, el perfil de los pacientes EPOC estables controlados ambulatoriamente por neumólogos se caracterizaba por un predominio de varones, con IMC elevado, edad media avanzada, frecuente comorbilidad (65%), preferentemente cardiovascular, y un bajo nivel de actividad física (AF). Una menor AF se asoció con un peor estado de salud y con mayor gravedad de la enfermedad³⁷. La importancia de la AF para la salud está bien reconocida en población general y se ha demostrado su efecto beneficioso tanto en la prevención primaria como secundaria de diversas enfermedades crónicas. En la EPOC, una mayor AF regular se asocia a mejor calidad de vida y menor morbilidad y mortalidad, y es un indicador predictivo para cualquier causa de mortalidad³⁸⁻⁴⁰. Además, diversos estudios realizados en el contexto de programas de rehabilitación respiratoria han constatado que los pacientes que son más activos físicamente, muestran un enlentecimiento en la pérdida de función pulmonar y una disminución del número de exacerbaciones. Recientemente se ha descrito que en pacientes con EPOC, varios factores de riesgo cardiovascular, incluidas hipertensión arterial y rigidez aórtica, mejoraron tras un programa estándar de rehabilitación pulmonar⁴¹.

Como sucede en población general de edad avanzada, mantener al paciente en su peso óptimo e incentivar una actividad física regular puede ser muy importante para un adecuado control de las comorbilidades, incluyendo las cardiovasculares y, de este modo, puede ser, al menos en parte, la explicación de una mayor supervivencia en esta población⁴². Recientemente se ha descrito una reducción de los eventos cardiovasculares con un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa IV (roflumilast) en pacientes con EPOC.



Dado que roflumilast reduce el peso a expensas del componente grasa y puede actuar favorablemente sobre la diabetes y el síndrome metabólico, este resultado, procedente de un análisis de más de 12.000 pacientes incluidos en 14 ensayos clínicos controlados, hace recomendable poner en marcha estudios específicos, ya que podría tener un efecto beneficioso adicional en pacientes con EPOC y comorbilidad cardiovascular⁴³.

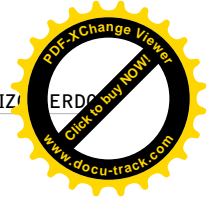
En los últimos años ha habido un gran interés por el papel de ciertos medicamentos usados en el área cardiovascular como las estatinas, los inhibidores de la ECA, los ARA II y los beta-bloqueantes para reducir la morbilidad y mortalidad en los pacientes con EPOC. Los estudios observacionales que evalúan el uso de estatinas en la EPOC han mostrado resultados de eficacia sorprendentemente altos. Sin embargo, antes de establecer su utilidad real es preciso realizar un análisis más detallado. En una revisión crítica de la literatura sobre este tema, Suissa, tras un estudio metodológico detallado de los estudios con estatinas y los resultados, concluye que existe un sesgo significativo, especialmente el denominado sesgo de tiempo inmortal y el sesgo de tiempo inconmensurable⁴⁴. La corrección de estos defectos de método con un adecuado análisis estadístico atenúa e incluso elimina los beneficios potenciales. Como ocurrió con los corticoides inhalados, este autor pone de relieve las limitaciones de los estudios observacionales en la evaluación de la eficacia de estos fármacos. Aunque los estudios observacionales son útiles para determinar la utilidad de los medicamentos, los ensayos controlados siguen siendo el estándar para evaluar la eficacia de un fármaco. Mientras no se disponga de estudios adecuadamente controlados, el uso de estatinas, IECAS o ARA II sólo está indicado cuando el paciente con EPOC tenga, además, una enfermedad asociada en la que esté claramente indicado su uso. Lo que sí que parece cada día más claro es que cuando el paciente con EPOC presenta una patología cardiológica asociada que pueda beneficiarse de un tratamiento con beta bloqueantes, estos pueden usarse de forma segura y pueden tener un impacto favorable sobre su supervivencia⁴⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Izquierdo JL, Rodríguez JM, de Lucas P, Martín Centeno A, Gorbartt E. ¿Ha cambiado el manejo de la EPOC en España? Resultados de un estudio multicéntrico comunitario (VICE). *Rev Clin Esp*. 2008; 208: 18-25.
2. Pozo-Rodríguez F, Alvarez CJ, Castro-Acosta A, et al. Clinical audit of patients admitted to hospital in Spain due to exacerbation of COPD (AUDIPOC study): method and organisation. *Arch Bronconeumol* 2010; 46: 349-57.
3. 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. *Annals of Internal Medicine*. 2005; 142: 233-239.
4. 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; 313:711-715.
5. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease. *Lancet*. 1996; 348: 567-72.
6. 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: 656-664.
7. Mannino DM, Buist AS, Petty TL, Enright PL, Redd S.C. Lung function and mortality in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow up study. *Thorax*. 2003; 58: 388-393.
8. 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.
9. Curkendall S, DeLuise C, Jones K, et al. Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol*. 2006; 16:63-70.
10. Liao D, Higgins M, Bryan NR, et al. Lower pulmonary function and cerebral subclinical abnormalities detected by MRI: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Chest* 1999, 116: 150-156.
11. Newman AB, Naydeck BL, Sutton-Tyrrell K, Feldman A, Edmondowicz D, Kuller LH. Coronary artery calcification in older adults to age 99: prevalence and risk factors. *Circulation*, 2001. 104: 2679-2684.
12. Iwamoto H, Yokoyama A, Kitahara Y, et al. Airflow limitation in smokers is associated with subclinical atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179; 35-40.



13. 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.
14. 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.
15. Agusti A, Calverley PMA, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohorte. *Respiratory Research* 2010, 11:122.
16. Izquierdo JL, de Lucas P, Rodríguez JP, Rodríguez JM, Pons S. Características clínicas de dos poblaciones diagnosticadas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica por criterios espirométricos GOLD o por el límite inferior de la normalidad. *Rev Patol Resp*. 2010;13:159-64.
17. Almagro P, López-Gracia F, Cabrera FJ, et al. 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.
18. Izquierdo Alonso JL, Rodríguez Gonzalez-Moro JM, Vaquero Lopez P, Fernandez Frances J, de Lucas-Ramos P. Systemic consequences of COPD. Results of the Spanish Consiste Study. *Am J Respir Care Med* 183; 2011; A 2976.
19. Leone N, Courbon D, Thomas F, et al. Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:509-516.
20. Enright P. Overindulgence/overweight/reduced vital capacity/reduced longevity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:432-433.
21. Wilson PWF, Nam BH, Pencina M, et al. C-Reactive Protein and Risk of Cardiovascular Disease in Men and Women From the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 2473-2478.
22. 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: 626-632.
23. Breyer MK, Spruit MA, Celis APM, et al. Highly elevated C-reactive protein levels in obese patients with COPD: A fat chance? *Clinical Nutrition* 2009. 28, 642-647.
24. Rutten EPA, Breyer MK, Spruit MA, et al. Abdominal fat mass contributes to the systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Nutrition* 2010. 29; 756-760.
25. Lucas-Ramos P, Izquierdo Alonso JL, Fernandez Frances J, Vaquero Lopez P, Rodriguez Gonzalez-Moro JM. Is COPD A Cardiovascular Risk Factor?. Results Of A Cross Sectional Study. *Am J Respir Care Med* 183; 2011; A2623.
26. Izquierdo JL, Martínez A, Guzmán E, De Lucas P, Rodríguez JM. Lack of association of ischemic Heart disease with COPD when taking into consideration classical cardiovascular risk factors. *International Journal of COPD*. 2010; 5; 1-8.
27. Chen Y, Rennie D, Cormier YF, Dosman J. Waist circumference is associated with pulmonary function in normal-weight, overweight, and obese subjects. *Am J Clin Nutr* 2007;85:35-39.
28. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-952.
29. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir care Med* 2005; 171: 972-977.
30. Izquierdo JL; Martín A, De Lucas P, Rodríguez JM, Almonacid C, Paravisini A. Misdiagnosis of patients receiving inhaled therapies in primary care. *International Journal of COPD*. 2010; 5: 1-9.
31. Sin DD, Tu JV. Inhaled corticosteroids and the risk of mortality and readmission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164:580-4.
32. Soriano JB, Vestbo J, Pride NB, Kiri V, Maden C, Maier WC. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur Respir J*. 2002; 20:819-25.
33. 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.
34. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007; 356:775-89.
35. Huiart L, Ernst P, Ranouil R, Suissa S. Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction in COPD. *Eur Respir J* 2005; 25: 634-639
36. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M, for the UPLIFT Study Investigators. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2008; 359:1543-54.
37. Marín Royo M, Pellicer Císcar C, González Villaescusa C, et al. Actividad física y su relación con el estado de salud en pacientes EPOC estables. *Arch Bronconeumol*. 2011;47: 335-342.
38. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Anto JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chro-



nic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. Thorax. 2006; 61: 772-8.

39. Waschki B, Kirsten A, Holz O, et al. Physical activity is the strongest predictor of all cause mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study. Chest. 2011; Chest. 2011 Jan 27. [Epub ahead of print]. PMID: 21273294

40. Watz H, Waschki, Meyer T, Magnussen H. Physical activity in patients with COPD. Eur Respir J. 2009;33:262-72.

41. Gale NS, Duckers JM, Enright S, et al. Does pulmonary rehabilitation address cardiovascular risk factors in patients with COPD?. BCM pulmonary medicine. 2011; 11: 20. Doi: 10.1186/1471-2466-11-20.

42. Villareal DT, Chode S, Parimi N et al. Weight Loss, Exercise, or Both and Physical Function in Obese Older Adults. N Engl J Med 2011; 364:1218-1229

43. Whie WB, Gorelick PhB, Cooke Ge, et al. Cardiovascular events in patients receiving roflumilast: findings from a pooled analyssis of 14 randomized clinical trials involving over 12,000 patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Care Med 183; 2011; A3092.

44. Suissa S. Co-Morbidity in COPD: The Effects of Cardiovascular Drug Therapies. Respiration 2010;80:3-7

45. Short PM, Lipworth SIW, Elder DHJ, et al. Effect of , blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. BMJ. 2011; 342: d2549. Published online 2011 May 10. doi: 10.1136/bmj.d2549.