

Los mejores artículos de 2007 sobre la EPOC

Rodríguez Estévez, César

Médico de familia. C.S Bertamirans- Ames (A Coruña)

Timiraos Carrasco, Rosario

Médico de familia. C.S Acea da Ma. Culleredo (A Coruña)

González Rey, Jaime

Médico de familia. C.S López Mora. Vigo

Cad Aten Primaria
Año 2007
Volumen 14
Pág. 299-307

1-PREGUNTA

¿Los hábitos de vida saludable reducen el riesgo de desarrollar EPOC?

Artículo comentado

García aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. (Copenhagen Study Group). Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Mar 1; 175 (5):458 – 63

Antecedentes y justificación: Es conocido que la actividad física regular reduce el riesgo de exacerbación de EPOC. Sin embargo, no existen estudios consistentes sobre su influencia en el riesgo de desarrollar la enfermedad.

Objetivo: Estimar la asociación longitudinal entre la actividad física regular, la disminución de FEV1 y FVC y el riesgo de EPOC.

Metodología:

Ámbito: población general de Copenhague.

Diseño: estudio de cohortes prospectivo.

Población de estudio: se seleccionó una muestra de 2386 pacientes diagnosticados de EPOC de acuerdo con los test de función pulmonar. Los pacientes seleccionados correspondían al estudio Copenhague realizado en los periodos 1981-1983 y 1991-1994. Se siguieron hasta el año 2000.

VARIABLES DE ESTUDIO: la actividad física, el tabaquismo, la función pulmonar, y otras covariables. El nivel promedio de actividad física se clasifica en "bajo", "moderado", y "alto." La disminución de las tasas de FEV1 y FVC se expresa como mililitros por año. EPOC se define como FEV1/FVC < 70%. Las asociaciones entre la actividad física y la disminución de FEV1 y FVC y la incidencia de la EPOC, se obtuvieron utilizando regresión logística y lineal, respectivamente.

Resultados: Los fumadores activos moderados y con alta actividad física tenían un reducido descenso de FEV1 y FVC en comparación con las personas con baja actividad física (cambios relativos de +2,6 y +4,8 ml/año de FEV1, P = 0,006, y de +2,6 y +7,7 ml/año de FVC, de P < 0,0001, para los grupos de moderada y alta actividad física, respectivamente), después de ajustar por posibles factores de confusión y de todos los factores de riesgo de disminución de la función pulmonar. Los fumadores activos con moderada y alta actividad física tenían un riesgo reducido de desarrollar EPOC, en comparación con el grupo de baja actividad física (OR de 0,77; P = 0,027).

Conclusiones: Este estudio prospectivo muestra que moderados a altos niveles de actividad física regular se asocia con una mejoría en la función pulmonar y disminución del riesgo de EPOC entre los fumadores.

Comentarios: Así como es de sobra conocido que el tabaquismo (incluido el tabaquismo pasivo) es el factor causal más determinante de la EPOC¹, se ha demostrado recientemente que otros hábitos insanos como el sedentarismo y el consumo de grasas animales también aumentan el riesgo de presentar EPOC. Por ello, el consejo que se hace en atención primaria sobre hábitos de vida saludable como evitar el tabaco, realizar actividad física regular y hacer una dieta rica en frutas, verduras y pescado reduce el riesgo de EPOC². La exposición a contaminantes atmosféricos también se asocia con un aumento de la prevalencia³.

Bibliografía:

1. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, TH Lam, Lam KH, Miller MR, Zhang WS, Thomas GN, Adab P. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China. *Lancet*.2007; 370:751-7.
2. Varroso R, Fung TT, Hu FB, Willett W, Camargo CA. Prospective study of dietary patterns and COPD among US men. *Thorax.* 2007; 62(9):786-91.
3. Ko FW, Tam W, Wong TW, Chan DP, AH Tung, Lai CK, Hui DS. Temporal relationship between air pollutants and hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease in Hong Kong *Thorax*.2007; 62(9):780-3.

2- PREGUNTA

¿Diagnosticamos correctamente la EPOC en Atención Primaria?

Artículo comentado

Han MK, Kim MG, Mardon R, Renner P, Sullivan S, Diette GB, Martinez FJ. Spirometry utilization for COPD: how do we measure up?. *Chest*. 2007 Aug; 132(2):403-9.

Antecedentes y justificación: la EPOC es una causa importante de morbilidad y mortalidad. Las guías recomiendan la confirmación de un diagnóstico de EPOC con espirometría. Existe sin embargo evidencia limitada que documente la frecuencia de uso de la espirometría en la práctica clínica.

Objetivo: determinar con que frecuencia se utiliza la espirometría para establecer el diagnóstico de EPOC.

Metodología:

Ámbito y población de estudio: 1.597.749 individuos de los EEUU distribuidos en 3 seguros de salud.

Diseño y variables de estudio: El Comité Nacional para la Garantía de Calidad contrató cinco planes de salud para determinar la proporción de pacientes de ≥ 40 años con un nuevo diagnóstico de EPOC a los que se les había realizado espirometría durante el intervalo comprendido entre 720 días antes de su diagnóstico y 180 días después del diagnóstico. Los pacientes fueron identificados a través de los códigos de diagnóstico de la CIE-9 durante el período comprendido entre el 1 de julio de 2002, hasta el 30 de junio de 2003. Para cada paciente, los planes participantes proporcionaban los datos demográficos y de reclamaciones procedentes de los sistemas de datos administrativos.

Resultados: Los planes de salud participantes cubrían 1.597.749 miembros, con un total de 5.039 pacientes electos con EPOC identificado. Los pacientes entre los 40 a 64 años de edad tenían el porcentaje más alto de nuevos diagnósticos de EPOC. Las mujeres eran ligeramente más proclives a someterse a la espirometría (33,5% frente a 29,4%, $p = 0,001$). Aproximadamente el 32% de los pacientes con un nuevo diagnóstico de EPOC se habían sometido a la espirometría en el intervalo especificado. La frecuencia de espirometrías fue más baja en los pacientes de mayor edad, sobre todo en los ≥ 75 años de edad.

Conclusiones: Este estudio sugiere que aproximadamente solo el 32% de una amplia gama de pacientes con un nuevo diagnóstico de EPOC habían sido sometidos a la espirometría en el intervalo comprendido entre los 2 años anteriores y los 6 meses posteriores al diagnóstico. Además, la realización de pruebas espirométricas parece disminuir al aumentar la edad. En contraposición a un informe anterior, las mujeres no son menos proclives a someterse a la espirome-

tría. Este estudio muestra que la espirometría se usa con poca frecuencia en la práctica clínica para el diagnóstico de la EPOC y sugiere oportunidades para mejorar la práctica.

Comentarios: La EPOC es una causa importante de morbilidad y mortalidad. Hasta un 70% de casos no están diagnosticados¹.

Además en atención primaria se observa existen frecuentes errores de diagnóstico (se codifica a pacientes respiratorios como EPOC cuando en realidad no lo son)². Todas las guías clínicas de consenso indican que es imprescindible la realización de espirometrías con prueba broncodilatadora para el diagnóstico de EPOC³.

En el artículo comentado se determina con una muestra muy amplia de pacientes que la espirometría se usa con poca frecuencia en la práctica clínica para el diagnóstico de la EPOC, lo cual concuerda con otros estudios realizados en España^{4,5}, explicándose así el infradiagnóstico y los errores diagnósticos.

Se ha demostrado que si hay una formación adecuada la mayoría de los médicos de familia pueden realizar e interpretar espirometrías con resultados concordantes a los observados en especializada y de esta manera se podría mejorar el diagnóstico y manejo correcto de estos pacientes⁶.

Bibliografía:

1. Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez C, Villasante C, Masa F. Geographical variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC, multicenter epidemiological study. *Chest* 2000; 118:981-989.
2. Sichelidis L, Chloros D, Spyros D, Chatzidimitriou N, Chatziiliadis P, Protopappas N, Charalambidou O, Pelagidou D, Zarvalis E, Patakas D. The validity of the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in general practice. *Prim Care Respir J*. 2007 Apr; 16(2):82-8.
3. Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2006.
4. Naberan K, De la Roza C, Lamban M, Gobartt E, Martín A, Miravittles M. Uso de la espirometría en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en atención primaria. *Arch Bronconeumol*. 2006 Dec; 42(12):638-44.
5. Huetto J, Cebollero P, Pascal I, Cascante JA, Eguía VM, Teruel F, Carpintero M. Spirometry in primary care in Navarre, Spain. *Arch Bronconeumol* 2006 Jul; 42(7):326-31.
6. Barbara P, Yawn P, Paul L, Enright, Robert F, Lemanske, Jr, Elliot Israel, Wilson Pace, Peter Wollan and Homer Boushey. Spirometry can be done in family physicians' offices and alters clinical decisions in management of asthma and COPD. *CHEST*. 2007; 132; 1162-1168.

3- PREGUNTA

¿Es rentable el screening de la EPOC en fumadores mayores de 40 años de edad en Atención Primaria?

Artículo comentado

Tinkelman DG, Price D, Nordyke RJ, Halbert RJ. COPD screening efforts in primary care: what is the yield?. *Prim Care Respir J*. 2007 Feb; 16(1):41-8.

Antecedentes y justificación: El infradiagnóstico de la EPOC parece ser común diagnosticándose un gran número de casos en estadios avanzados, si bien rara vez se mide el grado de dicho infradiagnóstico. Es evidente que si se detecta de forma precoz la obstrucción de las vías aéreas podrán ser más efectivos los esfuerzos para conseguir el abandono del tabaco lo que ralentizará de forma notable la progresión de la enfermedad.

Objetivo: Determinar si se detecta un número apreciable mayor de casos de EPOC realizando espirometría a todos los fumadores mayores de 40 años aunque no tengan síntomas.

Metodología:

Ámbito: Consultas de atención primaria de Aberdeen (Escocia) y Denver (Colorado).

Población de estudio: Se incluyeron fumadores actuales y ex fumadores de edades comprendidas entre los 40 años o más sin diagnóstico previo de EPOC (y que no hubiesen usado fármacos respiratorios en el último año). Respondieron al correo un total de 1613 pacientes.

Diseño: Se seleccionaron a través de correo al azar.

VARIABLES DE ESTUDIO: Los participantes se sometieron a espirometría pre y post broncodilatador. Las variables medidas fueron la edad, el sexo, el status de tabaquismo, el nº de paquetes-año, el índice de masa corporal, y la relación FEV1/FVC. La variable de estudio es el número de pacientes diagnosticados de EPOC. El diagnóstico de EPOC se define cuando después de los broncodilatadores el FEV1/FVC es <0,70.

Resultados: El examen espirométrico fue completo en 818 pacientes, de los cuales 155 (18,9%) presentaron un diagnóstico de EPOC. Usando los criterios de gravedad de la GOLD, la EPOC era leve en el 57,4%, moderada en el 36,8%, y grave en el 5,8%. No había pacientes en fase muy grave según criterios GOLD.

Conclusiones: El screening de los fumadores de más de 40, puede producir en la práctica un 10 - 20% de casos de EPOC sin diagnosticar, con una proporción sustancial de ellos que tienen una enfermedad moderada a grave. El diagnóstico precoz a través de la búsqueda oportunista de casos de casos permitirá llevar a cabo precozmente esfuerzos agresivos para dejar de fumar lo cual puede llevar a una reducción de los síntomas de EPOC y a una reducción del impacto

de la enfermedad sobre la salud relacionados con la calidad de vida en estos pacientes.

Comentarios: El diagnóstico precoz de la EPOC es importante ya que permitirá llevar a cabo precozmente esfuerzos agresivos para dejar de fumar lo cual ralentiza la progresión de la enfermedad puede llevar a una reducción del impacto sobre la calidad de vida en estos pacientes¹.

El infradiagnóstico de la EPOC es muy habitual en torno al 20%², e incluso en los pocos estudios realizados en nuestro medio se observó que el porcentaje es incluso mucho más elevado³. Como en este artículo que estamos comentando se llega a la conclusión de que es rentable la búsqueda oportunista de casos en atención primaria realizando espirometrías a todos los fumadores mayores de 40 años, es evidente que en nuestro medio, debido el mayor infradiagnóstico, este screening está todavía más justificado.

Bibliografía:

1. Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2006.
2. Zielinski J, Bednarek M, Górecka D; Grupy Poznaj Wiek Swoich Pluc. National Program of Early Detection and Prevention of COPD in the years 2000-2002. *Pneumonol Alergol Pol*. 2005; 73(2):116-121.
3. Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez C, Villasante C, Masa F. Geographical variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC, multicenter epidemiological study. *Chest* 2000; 118:981-989.

4- PREGUNTA

¿Es el tiotropio el tratamiento farmacológico de primera elección para la EPOC?

Artículo comentado

Chan CK, Maltais F, Sigouin C, Haddon JM, Ford GT. A randomized controlled trial to assess the efficacy of tiotropium in Canadian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J*. 2007 Nov-Dec; 14(8):465-72.

Antecedentes y justificación: Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que fuman tienen una mayor tasa anual de disminución del FEV1 que los pacientes que han dejado de fumar.

Objetivo: Evaluar el efecto del tiotropio en FEV1 pre-broncodilatación en pacientes con EPOC.

Metodología:

Ámbito: población de Toronto (Canadá)

Población de estudio: 913 paciente con EPOC

Diseño: Estudio aleatorio doble ciego de grupos paralelos. Los 913 pacientes fueron asignados al azar para recibir ya sea tiotro-

pio 18 mcg una vez al día (n = 608) o placebo (n = 305) durante 48 semanas.

Variables de estudio: Se examinó el efecto de tiotropio en mediciones de la función pulmonar (FEV1, FEV6 y FVC), en los síntomas relacionados con la salud, en la calidad de vida (St George's Respiratory Questionnaire) y en las exacerbaciones.

Resultados: El tiotropio a través de la mejora del FEV1 en los fumadores actuales y ex-fumadores en comparación con el placebo. El FEV1 basal en los fumadores y ex-fumadores fue 1,03 L y 0,93 L, respectivamente (P <0,001). A las 48 semanas, la diferencia media entre los grupos de tiotropio y placebo fue 0,14 +/-0,04L (P <0,001) en el grupo de fumadores y 0,08 +/-0,02 L (P <0,0001) en el grupo de ex-fumadores. Tiotropio mejoraba también de forma significativa la capacidad vital forzada y FEV6 en comparación con placebo en todo el período de tratamiento (P <0,05, para todos). Además, tiotropio mejoró significativamente la puntuación total del Cuestionario Respiratorio de St George en comparación con el placebo en la semana 48 (40,9 frente a 43,7 unidades, P <0,005).

Conclusiones: En comparación con el grupo placebo, el tiotropio proporciona mejoras sostenidas en la función pulmonar en pacientes con EPOC, tanto para los fumadores como para los ex fumadores.

Comentarios: En los últimos años el enfoque sobre la EPOC ha cambiado sustancialmente; actualmente se considera que intervienen múltiples factores, entre los que se incluye un factor obstructivo parcialmente reversible. De hecho entre un 23% y un 42% de los pacientes presentan algún tipo de respuesta broncodilatadora, y esta reversibilidad puede ser clínicamente relevante en pacientes con obstrucción grave. Las vías aéreas de los pacientes con EPOC presentan un aumento del tono colinérgico, que se pone de manifiesto por un mayor efecto broncodilatador de los fármacos anticolinérgicos; éstos actúan por bloqueo competitivo de los receptores colinérgicos muscarínicos frente a la acetilcolina, de forma que inhiben la broncoconstricción y la hipersecreción bronquial con lo que se ocasiona un aumento del flujo aéreo. La superioridad de la eficacia broncodilatadora de tiotropio comparado con placebo y con el ipatropio, el otro anticolinérgico disponible, ha sido demostrada medida por el incremento del FEV1. El tratamiento con tiotropio también ha demostrado su eficacia para mejorar la disnea, la tolerancia al ejercicio, la hiperinsuflación dinámica y estática, así como la capacidad inspiratoria¹. Recientemente la guía Cochrane ha elaborado un metaanálisis (en total 6.584 distribuidos en 9 estudios) con la finalidad de determinar la eficacia de tiotropio, comparado con placebo y con otros broncodilatadores usados para el tratamiento de la EPOC estable. Se concluyó que el tiotropio disminuía los síntomas y las exacerbaciones y mejoraba la función pulmonar. Por otra parte está demostrado que los pacientes que toman tiotropio tienen una adherencia significativamente más larga al tratamiento en comparación con otros tratamientos^{2,3,4}. Se puede así recomendar el uso del tiotropio como tratamiento de elección en la EPOC estable.

Bibliografía:

1. Alfageme I. El bloqueo colinérgico en el tratamiento de la EPOC. Arch Bronconeumol 2007; 43: 297-29
2. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Raw FS. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. Thorax 2006; 61(10):854-62.
3. Kerstjens HA, Bantje TA, Loursema PB, Sinninghe Damste HE, de Jong JW, Lee A, Wijkers SP, Cornelissen PJ. Effects of short-acting bronchodilators added to maintenance tiotropium therapy. Chest. 2007; 132(5):1493-9
4. Cramer JA, Bradley C, Kennedy, Scaleria A. Treatment persistence and compliance with medications for COPD. Can Respir J. 2007; 14(1):25-9

5- PREGUNTA

La asociación de corticoide inhalado y beta agonista de larga duración ¿mejora la función pulmonar, la calidad de vida y supervivencia en la EPOC?

Artículo comentado

Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J; (TORCH investigators). Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2007 Feb 22; 356(8):775-89

Antecedentes y justificación: Los beta-agonistas de larga acción y los corticoides inhalados se utilizan para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), pero su efecto sobre la supervivencia es desconocido.

Objetivo: Conocer si la asociación de corticoide inhalado y beta-agonista de larga duración mejora tanto la función pulmonar como la calidad de vida y la supervivencia en los pacientes con EPOC moderado a severo, y si lo hacen en mayor grado que los tratamientos en monoterapia.

Metodología:

Ámbito: población de 444 centros de 42 países.

Población de estudio: pacientes EPOC de 40 a 80 años, con historia de tabaquismo de más de 10 paquetes-año y con FEV1/FVC < 60%.

Diseño: ensayo aleatorizado doble ciego que comparaba el salmeterol a una dosis de 50 mcg más propionato de fluticasona a una dosis de 500 mcg dos veces al día (en régimen de combinación), frente a administración con un único inhalador, con placebo, salmeterol solo, o propionato de fluticasona solo por un período de 3 años.

Variables de estudio: El resultado primario fue la muerte por cualquier causa; se evaluaron también la frecuencia de las exacerbaciones, el estado de salud, y los valores de la espirometría también se evaluaron.

Resultados principales: De 6112 pacientes EPOC en la población inicial, 875 murieron dentro de los 3 años después del inicio del tra-

tamiento en estudio. Las tasas de mortalidad eran 12,6% en la combinación de terapia de grupo, el 15,2% en el grupo placebo, 13,5% en el grupo con salmeterol, y 16,0% en el grupo de fluticasona. El riesgo de muerte en la combinación de terapia de grupo, en comparación con el grupo placebo, fue 0,825 (95% [IC] 0,681 a 1,002; $P = 0,052$, ajustado para el análisis), correspondiente a una diferencia de 2,6 puntos porcentuales o a una reducción en el riesgo de muerte de 17,5%. La tasa de mortalidad de solo salmeterol o propionato de fluticasona por sí sola no fue significativamente diferente de la debida a placebo. En comparación con el placebo, el régimen de combinación redujo la tasa anual de exacerbaciones de 1,13 a 0,85 y la mejora de la situación sanitaria y los valores espirométricos ($P < 0,001$ para todas las comparaciones con placebo). No hubo diferencias en la incidencia de efectos secundarios óseos u oculares. La probabilidad de tener neumonía informada como evento adverso, fue mayor entre los pacientes tratados con medicamentos que contienen propionato de fluticasona (19,6% en el grupo de terapia de combinación y el 18,3% en el grupo de fluticasona sola) que en el grupo placebo (12,3%, $P < 0,001$ para las comparaciones entre estos tratamientos y el placebo).

Conclusiones: La reducción de la muerte por todas las causas entre los pacientes con EPOC, en el grupo de terapia de combinación no alcanzó el nivel predeterminado de significación estadística. Hubo importantes beneficios en el resto de los resultados de los pacientes.

Comentarios: Últimamente se debate si las asociaciones de corticoide inhalado/beta agonista de acción prolongada se deben usar de forma habitual en pacientes con EPOC severo y en aquellos moderados más próximos al estadio severo. El presente artículo está incluido dentro del ambicioso estudio TORCH (Towards a Revolution in COPD Health). Revisiones sistemáticas Cochrane difundidas recientemente^{1,2,3} y otros artículos publicados en 2007^{4,5} concuerdan con el artículo que estamos comentando. No se han observado diferencias entre Budesonida y Fluticasona. A pesar de que no se mejora la supervivencia, la efectividad demostrada en cuanto a calidad de vida y disminución de las exacerbaciones recomendaría el uso del tratamiento combinado. Como comentaremos en otro artículo esta decisión debería ser sopesada valorando el riesgo de efectos adversos como es la neumonía. Se podría explicar esta mayor efectividad mediante otro estudio de 2007⁶ que demuestra que los efectos antiinflamatorios del tratamiento combinado no se ven con los tratamientos en monoterapia.

Bibliografía:

1. Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17; (4):CD006829
2. Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus inhaled steroids for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17; (4):CD006826.

3. Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17; (4):CD003794.
4. Soriano JB, Sin DD, Zhang X, Camp PG, Anderson JA, Anthonisen NR, Buist AS, Burge PS, Calverley PM, Connett JE, Petersson S, Postma DS, Szafranski W, Vestbo J. A pooled analysis of FEV1 decline in COPD patients randomized to inhaled corticosteroids or placebo. *Chest.* 2007 Mar; 131(3):682-9.
5. Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Jan 15; 175(2):144-9.
6. Bourbeau J, Christodouloupoulos P, Maltais F, Yamauchi Y, Olivenstein R, Hamid Q. Effect of salmeterol/fluticasone propionate on airway inflammation in COPD: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2007 Nov; 62(11):938-43.

6- PREGUNTA

El tratamiento con corticoides inhalados en la EPOC ¿aumenta el riesgo de presentar neumonía?

Artículo comentado

Ernst P, González AV, Brassard P, Suissa S. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Jul 15; 176(2):162 - 6.

Antecedentes y justificación: los corticoides inhalados se prescriben a los pacientes con EPOC. Interesa saber si hay limitaciones a su uso en cuanto a los efectos secundarios.

Objetivo: examinar si estos medicamentos podrían estar asociados con un exceso de riesgo de neumonía.

Metodología:

Diseño: estudio de casos y controles.

Ámbito: Pacientes mayores de 65 años de la población de Quebec (Canadá) durante el período 1988-2003.

Población de estudio: cohorte de 175906 pacientes con EPOC. Variables de estudio: Por cada sujeto hospitalizado por neumonía durante el seguimiento (caso) se estudiaron a cuatro sujetos de control de la misma edad. El efecto de la utilización de corticoides inhalados se evaluó por medio de la regresión logística condicional, después de ajustar por comorbilidad y por gravedad de la EPOC.

Resultados: de la cohorte de 175906 pacientes con EPOC, 23942 fueron hospitalizados por neumonía durante el seguimiento, para una tasa de 1,9 por 100 y por año, y corresponde a 95768 sujetos de control. La tasa ajustada de hospitalización por neumonía asociada al uso habitual de corticoides inhalados fue 1,70 (95% IC 1,63 a 1,77) y de 1,53 (95% IC, 1.30-1.80) para hospitalización por neumonía seguida de muerte en un intervalo de 30 días. La tasa de hospitalización por neumonía fue mayor con las dosis más altas de cor-

ticoides inhalados, equivalente a la fluticasona en 1000 mcg/día o más (cociente de la tasa, 2,25, IC 95%, 2.07-2.44). La mortalidad por todas las causas fue similar para los pacientes hospitalizados por neumonía, hubiesen o no recibido corticoides inhalados en los últimos años (7,4 y 8,2%, respectivamente).

Conclusiones: El uso de corticoides inhalados se asoció con un exceso de riesgo de hospitalización por neumonía y de hospitalización por neumonía seguida de muerte en los primeros 30 días, entre los pacientes EPOC de edad más avanzada.

Comentarios: El presente artículo obliga a reflexionar sobre el uso generalizado de corticoides inhalados asociados a beta-agonistas de larga duración. Una reciente revisión Cochrane¹ y el artículo de 2007 previamente comentado² coinciden en el riesgo aumentado de neumonía debido al uso de corticoides inhalados (solos o en combinación). Debido que el riesgo es mayor en personas de edad avanzada, es en este grupo de edad en el cual nos debemos pensar más si usar el tratamiento combinado en vez de broncodilatadores solamente.

Bibliografía

1. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Apr 18; (2):CD002991. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. Yang IA, Fong KM, Sim EH, Black PN, Lasserson TJ.
2. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J; TORCH investigators. University Hospital Aintree, Liverpool, United Kingdom. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007 Feb 22; 356(8):775-89

7- PREGUNTA

¿Cómo influyen los corticoides inhalados usados en la EPOC en el riesgo de presentar cáncer de pulmón?

Artículo comentado

Am J Respir Crit Care Med. 2007 Apr 1; 175 (7):712 - 9. Parimon T, Chien JW, Bryson CL, McDonnell MB, Udris EM, Au DH. Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Antecedentes y justificación: El cáncer de pulmón es una causa frecuente de muerte entre los pacientes con EPOC.

Objetivo: Examinar si el uso de los corticoides inhalados en pacientes con EPOC se asoció con una disminución en el riesgo de cáncer de pulmón.

Metodología:

Ámbito: pensionistas de Estados Unidos inscritos en consultorios de atención primaria entre diciembre de 1996 y mayo de 2001. Población de estudio: pacientes diagnosticados de EPOC según

CIE-9. Los pacientes con antecedentes de cáncer de pulmón fueron excluidos.

Diseño: Se realizó un estudio de cohortes. Para ser expuestos, los pacientes deben haber sido por lo menos en un 80% adherentes a los corticoides inhalados. Se utilizaron modelos de regresión de COX para estimar el riesgo de cáncer y para ajustar posibles factores de confusión.

VARIABLES DE ESTUDIO: número de pacientes con EPOC diagnosticados de cáncer de pulmón en expuestos a corticoides inhalados y en no expuestos, al final del periodo de seguimiento.

Resultados: Se identificaron 10474 pacientes con un promedio de seguimiento de 3,8 años. En comparación con los no usuarios de corticoides inhalados, ajustando por edad, consumo de tabaco, intensidad en el hábito de fumar, historia previa de cáncer maligno no pulmonar, enfermedades coexistentes, y uso de broncodilatadores, existe una disminución dosis-dependiente del riesgo de cáncer de pulmón asociado a la toma de corticoides inhalados (dosis de <1200 mcg/día. ajustado RR, 1,3; 95% intervalo de confianza, 0.67-1.90; dosis > o = 1200 mcg/día: RR ajustado 0,39; 95% IC(0.16-0.96). Los cambios en las definiciones de cohorte han tenido efectos mínimos sobre el riesgo estimado. Examen de los análisis de confusión por indicación sugieren sesgos en la dirección contraria de los efectos descritos.

Conclusiones: Los resultados sugieren que los corticoides inhalados pueden tener un papel potencial en la prevención del cáncer de pulmón entre los pacientes con EPOC. Estos primeros resultados requieren confirmación por separado y en cohortes más grandes.

Comentarios: El cáncer de pulmón como es conocido es más frecuente en los pacientes con EPOC. Un estudio publicado en 2007 indica que el aumento de riesgo existe incluso en los EPOC que nunca fumaron en su vida¹, siendo mayor en los hombres que en las mujeres². Lo que se muestra en este artículo es un efecto colateral novedoso de los corticoides orales como es la disminución de riesgo de cáncer de pulmón. Debemos estar atentos a los estudios que se sigan realizando en años posteriores y que expliquen los fenómenos observados.

Bibliografía:

1. Turner MC, Chen Y, Krewski D, Calle EE, Thun MJ. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Aug 1; 176(3):285-90.
2. Loganathan RS, Stover DE, Shi W, Venkatraman E. Prevalence of COPD in women compared to men around the time of diagnosis of primary lung cancer. *Chest.* 2006 May;129(5):1305-12.

8- PREGUNTA

¿Son útiles en atención primaria los biomarcadores para predecir la evolución y el pronóstico de la EPOC?

Artículo comentado

Garrod R, Marshall J, Barley E, Fredericks S, Hagan G. *The relationship between inflammatory markers and disability in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. *Prim Care Respir J*. 2007 Aug; 16(4):236-40.

Antecedentes y justificación: Como se viene indicando en los últimos años, la EPOC es una enfermedad multisistémica en la que los mediadores inflamatorios juegan un papel muy importante en la progresión de la enfermedad y en la patogénesis de las exacerbaciones. Hasta ahora se ha visto que los pacientes con proteína C reactiva (PCR) elevada tienen peor calidad de vida y menor capacidad de ejercicio.

Objetivo: Analizar las relaciones entre los marcadores de inflamación sistémica y las mediciones de discapacidad funcional en pacientes EPOC y determinar si pueden ser útiles en atención primaria

Metodología:

Ámbito: Pacientes EPOC atendidos en las consultas de atención primaria de un área de Londres.

Población de estudio: 41 pacientes con EPOC estable.

Diseño: se estratificaron utilizando escala de disnea del Medical Research Council (MRC).

VARIABLES DE ESTUDIO: Se midieron la distancia caminada en seis minutos (DC6M), el % del peso corporal en el cuádriceps (QBW), el Cuestionario Respiratorio del Hospital de St George (SGRQ), la escala de actividad de la vida diaria del London Chest (LCADL), la PCR, la interleucina 6 (IL6), el factor de necrosis tumoral alfa, y la neopterinina. Se evaluaron las relaciones entre las variables y las diferencias en los marcadores de inflamación entre las categorías MRC.

Resultados: la inflamación se incrementó con el aumento en la categoría de disnea MRC y fue significativamente diferente según los grados; CRP ($p = 0,002$) y IL6 ($p = 0,04$). Se pusieron de manifiesto las relaciones entre la PCR y los parámetros DC6M, LCADL y SGRQ, $r = -0,47, 0,50, 0,43$ (todos $p < 0,01$), respectivamente, y entre IL6 y los parámetros QBW y LCADL, $r = -0,36, 0,51$ ($p < 0,05$).

Conclusiones: Las mediciones de inflamación sistémica, en particular la PCR, pueden resultar útiles en la evaluación de marcadores de la gravedad de la EPOC en la atención primaria.

Comentarios: La EPOC no solo presenta manifestaciones pulmonares sino también extrapulmonares (caquexia, pérdida de la masa muscular, aumento del riesgo cardiovascular, osteoporosis). Ambas

manifestaciones interaccionan entre sí contribuyendo conjuntamente a la progresiva disminución en la capacidad de ejercicio y a la pérdida de calidad de vida. Los mediadores inflamatorios juegan un papel importante en la patogénesis y en la progresión de la enfermedad. Se ha observado la relación de los niveles de numerosos mediadores inflamatorios (coceptina, PCR, procalcitonina, IL-6, neopterinina, leptina, mieloperoxidasa (MPO) y las proteínas catiónicas eosinófilas (ECP) con distintas circunstancias de la enfermedad¹.

En otro estudio se apreció que los niveles plasmáticos de coceptina, PCR y procalcitonina estaban elevados durante las exacerbaciones agudas. Copeptina se asoció con una estancia hospitalaria prolongada y fracaso clínico a largo plazo, con lo que se sugiere como marcador pronóstico en pacientes con exacerbaciones agudas de EPOC que requieren hospitalización².

La PCR es el biomarcador que mejor predice la hospitalización futura y la muerte por EPOC¹.

El artículo escogido relaciona los biomarcadores (sobre todo PCR) con predictores de calidad de vida (índice BODE y otros), y además el estudio está hecho en el ámbito de la atención primaria.

Por todo lo expuesto, en atención primaria se podría recomendar la determinación de PCR en los pacientes EPOC para ser usada como un predictor pronóstico adicional. Hacen falta más estudios para poder incluir otros marcadores.

Bibliografía:

1. Jones PW, Agustí AG. Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006 Apr; 27(4):822-32.
2. Stolz D, de Cristo-Crain M, Morgenthaler NG, Leuppi J, Miedinger D, Bingisser R, Müller C, Struck J, Müller B, M. Tamm. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2007 Apr; 131(4):1058-67.
3. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Feb 1; 175(3):250-5.

9- PREGUNTA

¿ES el índice BODE un instrumento sensible para evaluar el impacto de las exacerbaciones de la EPOC?

Artículo comentado

Cote CG, Dordelly LJ, Celli BR. *Bay Pines Veterans Affairs Health Care System. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes*. *Chest*. 2007 Mar; 131(3):696 – 704

Antecedentes y justificación: Las exacerbaciones frecuentes se asocian con una disminución más rápida en el FEV1, con problemas de salud, y peor supervivencia. Su impacto y relación temporal con otros

resultados como el estado funcional, la disnea y el índice multidimensional BODE (índice de masa corporal, obstrucción, disnea, capacidad de ejercicio) permanece desconocida.

Objetivo: Se plantea que las exacerbaciones afectan al índice BODE y a sus componentes, y que los cambios en el índice BODE pueden ser usados para monitorizar el efecto de las exacerbaciones en el paciente.

Metodología:

Diseño: estudio prospectivo observacional

Ámbito: centro médico de atención a jubilados de Bay Pines.

Población: 205 pacientes con EPOC (media de FEV1 43+/-15%)

VARIABLES a medir: el índice de masa corporal, el porcentaje previsto de FEV1 (con las modificaciones del Consejo de Investigación Médica), la escala de disnea modificada del Medical Research Council, la distancia a pie en 6 minutos, y el índice BODE basal, durante la exacerbación, y en 6, 12, y 24 meses después del primer episodio, y se documentaron todas las exacerbaciones durante 2 años después de la primera exacerbación aguda.

Resultados: De la cohorte de 205 pacientes, 130 pacientes (63%) experimentaron 352 exacerbaciones (0,85 exacerbaciones por paciente y por año). De esos 205 pacientes, 48 pacientes (23%), experimentaron un episodio, 82 pacientes (40%) experimentaron 2 o más exacerbaciones; 50 pacientes necesitaron hospitalización. Al comienzo del estudio, los que presentaron exacerbaciones tenían un peor promedio de índice BODE(4,2+/-2,1 frente a 3,57+/-2,3, respectivamente; $P<0,03$). El índice BODE empeoró 1,38 puntos durante la exacerbación, y se mantuvo 0,8 y 1,1 puntos por encima del valor basal en 1 y 2 años, respectivamente. No hubo grandes cambios en el índice BODE en 2 años en los que no presentaron exacerbaciones.

Conclusión: Las exacerbaciones de la EPOC repercuten negativamente en el índice BODE y en sus componentes. El índice BODE es un instrumento sensible utilizado para evaluar el impacto de las exacerbaciones de la EPOC y para controlar la progresión de la enfermedad.

Comentarios: En 2004, Cell et al¹ definieron un índice con el fin de caracterizar mejor a los pacientes con EPOC. Es el índice BODE, en el que cada letra representa a una de sus cuatro variables: Body mass index, airway Obstruction, Dysnea, Exercise capacity. A cada una de estas variables: el FEV1, la disnea, el IMC y la prueba de la marcha de 6 min, se le asigna un valor en puntos que, de menor a mayor, expresan un incremento del grado de afectación de la enfermedad. La puntuación del índice BODE, oscila entre 0 (mejor valor) y 10 (mayor gravedad de la EPOC). El índice BODE es un mejor predictor del pronóstico de los pacientes con EPOC que el FEV1. Así se esta-

blece que el riesgo de muerte por cada punto de aumento del BODE supone un incremento en la mortalidad global y respiratoria de un 34 y un 62% respectivamente. No obstante, todavía está por demostrar su papel como predictor en la respuesta a diferentes tratamientos².

Bibliografía:

1. Celli BR, Cote CG, Marian JM, Casanova C, Montes de Oca M, Méndez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dysnea and exercise capacity index in COPD. *N Engl J Med.* 2004; 350:1005-12.
2. Calle M, Rodríguez JL, Ortega A, Alvarez-Sala JL. Fenotipos de la EPOC. *Med Clin.* 2007; 8:17-22

10- PREGUNTA

¿Es la EPOC un factor independiente de riesgo cardiovascular?

Artículo comentado

McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, Mair G, Miller J, Anderson D, Newby DE, Murchison JT, Macnee W. Arterial Stiffness is Independently Associated with Emphysema Severity in Patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Dec; 176: 1208-1214.

Antecedentes y justificación: Más pacientes con EPOC mueren por causas cardiovasculares que mueren por causas respiratorias, y en los pacientes con EPOC han aumentado la morbilidad y la mortalidad de los accidentes cerebrovasculares y la cardiopatía coronaria. La rigidez arterial predice de forma independiente el riesgo cardiovascular, se asocia con un aumento de placas ateromatosas, y se incrementa en pacientes con EPOC, en comparación con los controles. La fragmentación de la elastina y los cambios en el colágeno se encuentran en el tejido conectivo tanto de pulmones enfisematosos como de arterias rígidas, pero no se sabe si la gravedad de la rigidez arterial de los pacientes con EPOC está asociada con la severidad del enfisema.

Objetivo: determinar si el grado de rigidez arterial se asocia con la gravedad del enfisema.

Métodos:

Ámbito: pacientes EPOC de Escocia.

Población de estudio: 177 pacientes EPOC con FEV1/FVC < 70% y historia de tabaquismo de más de 10 paquetes-año.

Diseño: estudio de cohortes diseñado para identificar marcadores pronósticos en EPOC.

VARIABLES de estudio: Se mide la velocidad de la onda de pulso (una medida de validación arterial de rigidez), la presión arterial, el hábito de fumar en "paquetes-año", la glucosa, el colesterol y la proteína C reactiva en 157 pacientes con EPOC. Se evaluó el enfisema utilizando tomografía cuantitativa, en un subgrupo de 73 pacientes.

Resultados: Se encontró que la gravedad del enfisema se asoció con la rigidez arterial ($r = 0,471$, $p < 0,001$). La asociación es indepen-

diente del hábito de fumar, la edad, el sexo, el FEV1% previsto, las concentraciones de glucosa y de la proteína C reactiva, la relación colesterol total/HDL, y las saturaciones de oxígeno medidas con pulsioxímetro.

Conclusiones: El mayor nivel de severidad de la EPOC aumenta de forma independiente el riesgo cardiovascular, a través de un aumento de la rigidez arterial. Actualmente se necesitan nuevos estudios para identificar los mecanismos subyacentes a esta asociación recién descrita.

Comentarios: Según la guía de consenso GOLD la EPOC no solo afecta a los pulmones sino que tiene unas manifestaciones sistémicas o extrapulmonares, debido a la acción de los mediadores inflamatorios¹. En los pacientes EPOC hay un mayor riesgo independiente de arteriosclerosis y por tanto de enfermedades isquémicas cardiovasculares, así como un mayor riesgo de osteoporosis². El estudio

presentado controla todos los posibles factores de confusión. Parece ser que en la EPOC se produce una rigidez arterial que es mayor cuanto mayor sea la gravedad de la EPOC, lo cual explicaría ese mayor riesgo cardiovascular. Otro estudio de 2007 que apoya estos datos nos indica que la Budesonida inhalada reduce los eventos cardíacos en pacientes con EPOC³. Se trata de otro efecto colateral positivo de los corticoides inhalados.

Bibliografía

1. Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2006.
2. Sabit R, Bolton CE, Edwards PH, Pettit RJ, Evans WD, McEniery CM, Wilkinson IB, Cockcroft JR, Shale DJ. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Jun 15; 175(12):1259-65.
3. Löfdahl CG, Postma DS, Pride NB, Boe J, Thorén A. Possible protection by inhaled budesonide against ischaemic cardiac events in mild COPD. *Eur Respir J.* 2007 Jun; 29(6):1115-9.