

**FACTORES ASOCIADOS AL AUMENTO DE RIESGO DE
EVENTOS CARDIOVASCULARES TRAS UNA
EXACERBACIÓN DE EPOC**



TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA

2024/2025

AUTOR: GUILLERMO LUIS COLÁS GARCÍA

TUTORES: TOMÁS RUIZ ALBI y DANIEL ÁLVAREZ GONZÁLEZ

INDICE

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN	4
2.1 Concepto de EPOC	4
2.2 Epidemiología: prevalencia y mortalidad del EPOC	4
2.3 Exacerbaciones: definición e importancia	4
2.4 Exacerbaciones de EPOC y eventos cardiovasculares	5
2.4.1 Definición de evento cardiovascular e importancia	5
2.4.2 Evidencias sobre la relación de las exacerbaciones de EPOC (aEPOC) y eventos cardiovasculares	5
2.4.3 Mecanismos patogénicos y fisiopatológicos de la relación aEPOC y eventos cardiovasculares	6
2.4.4 Variables de las exacerbaciones de EPOC predictoras relacionadas o predictoras de eventos cardiovasculares	7
3. OBJETIVOS	9
4. MATERIAL Y MÉTODOS	9
4.1 Diseño y población de estudio	9
4.2 Variables analizadas	10
4.3 Metodología estadística	10
5. RESULTADOS	11
6. DISCUSIÓN	17
7. CONCLUSIONES	18
8. BIBLIOGRAFIA	19

1. RESUMEN

La EPOC es una condición respiratoria crónica y heterogénea caracterizada por síntomas persistentes como disnea, tos y producción de esputo, causados por alteraciones en las vías aéreas y/o los alveolos. A nivel mundial, afecta a más de 328 millones de personas y es la cuarta causa de muerte. Su prevalencia es mayor en hombres, aumenta con la edad y es más común en países de ingresos medios y bajos. En España, diversos estudios estiman una prevalencia del 15 % en hombres y del 9% en mujeres, con un infra diagnóstico del 75 %.

Las exacerbaciones de la EPOC son episodios agudos de empeoramiento de los síntomas respiratorios y representan un factor clave en la progresión de la enfermedad, aumentando la mortalidad, la hospitalización y los costes sanitarios. Estas exacerbaciones están fuertemente asociadas con un mayor riesgo de ECV como infartos, ACV, arritmias e insuficiencia cardíaca. Este riesgo se incrementa especialmente en los primeros 30 días tras una exacerbación, aunque puede persistir hasta un año.

Los mecanismos que explican esta asociación incluyen un estado inflamatorio sistémico, hipoxemia, estrés oxidativo, envejecimiento pulmonar acelerado, isquemia miocárdica y un estado de hipercoagulabilidad. Variables como la hospitalización por exacerbación, disfunción ventricular izquierda, tabaquismo, arritmias, uso de broncodilatadores, comorbilidades cardiovasculares previas y el tiempo desde la exacerbación actúan como predictores de eventos cardiovasculares. Estos hallazgos subrayan la importancia de prevenir y tratar eficazmente las exacerbaciones para reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con EPOC.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Concepto de EPOC

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es, según la guía gold, “una condición pulmonar heterogénea caracterizada por síntomas respiratorios crónicos (disnea, tos, producción de esputo) debido a alteraciones en las vías aéreas (bronquitis, bronquiolitis) y/o alveolos (enfisema) que causan una obstrucción del flujo aéreo persistente, a menudo progresiva”. (1)

2.2. Epidemiología: prevalencia y mortalidad del EPOC

A nivel global, la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) afecta aproximadamente a 328 millones de personas en todo el mundo, causando más de 3.3 millones de muertes al año. Esta enfermedad se posiciona como la cuarta causa de muerte, superada únicamente por la cardiopatía isquémica y los accidentes cerebrovasculares. La EPOC tiene una mayor prevalencia en hombres que en mujeres y su incidencia aumenta con la edad, así como en los países de ingresos medios y bajos. (1)

El estudio Episcan II estimó que la prevalencia de EPOC en España es del 14,6% en varones y del 9,4% en mujeres. El infradiagnóstico es del 75%. Los casos con EPOC son en promedio siete años mayores, mayoritariamente hombres, tienen menor nivel educativo y fuman más que la población sin EPOC. También hubo diferencias sociales y clínicas significativas, incluyendo vivir solo, diagnósticos respiratorios previos, más comorbilidades medidas con el índice de Charlson, mayores puntuaciones BODE y COTE, deterioro cognitivo y depresión. A partir de esto se llegó a la conclusión de que la EPOC sigue siendo prevalente en España y frecuentemente infradiagnosticada. (2)

2.3. Exacerbaciones: definición e importancia

La definición más aceptada de exacerbación de EPOC es “episodio agudo de inestabilidad clínica que acontece en el curso natural de la enfermedad y que se caracteriza por un empeoramiento mantenido de los síntomas respiratorios que va más allá de sus variaciones diarias” (3), y en este mismo contexto, en la guía GOLD se define como exacerbación de EPOC a “un evento caracterizado por disnea y/o tos y esputo que empeoran durante 14 días, que puede ser acompañado de taquipnea y/o taquicardia y a menudo se asocia con aumento de la inflamación local y sistémica

causada por una infección de las vías respiratorias, contaminación u otro insulto a las vías respiratorias". (1)

Las exacerbaciones del EPOC tienen un impacto significativo tanto a nivel clínico como económico. Clínicamente, están asociadas con un aumento de la mortalidad, hospitalizaciones y utilización de recursos de salud (4) . Además, contribuyen a un deterioro en la calidad de vida relacionada con la salud y aceleran la progresión de la enfermedad, lo que lleva a una disminución más rápida de la función pulmonar. Económicamente, representan una carga considerable debido a la pérdida de productividad laboral y el aumento en la utilización de recursos de atención médica (5). La prevención y reducción de las exacerbaciones se han convertido en objetivos clave en el tratamiento del EPOC, ya que pueden mejorar los resultados a largo plazo y reducir la carga de la enfermedad. (6)

2.4. Exacerbaciones de EPOC y eventos cardiovasculares

2.4.1. Definición de evento cardiovascular e importancia

En el contexto de una exacerbación de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), se entiende por evento cardiovascular a incidentes como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, arritmias o mortalidad relacionada con el sistema cardiovascular. Estos eventos revisten especial importancia debido al incremento significativo del riesgo que enfrentan los pacientes con EPOC durante y después de una exacerbación.

Los pacientes con EPOC tienen un riesgo incrementado de eventos cardiovasculares, que puede ser de tres a cinco veces mayor en el año siguiente a una exacerbación aguda de EPOC en comparación con períodos sin exacerbaciones (7). El riesgo de eventos cardiovasculares es especialmente alto en los primeros 30 días después de una exacerbación, pero puede permanecer elevado hasta un año después (7)(8).

2.4.2. Evidencias sobre la relación de las exacerbaciones de EPOC (aEPOC) y eventos cardiovasculares

Las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) están asociadas con un aumento significativo en el riesgo de eventos cardiovasculares agudos, como infartos de miocardio (IM) y accidentes cerebrovasculares (ACV), pero

realmente hay pocos estudios sobre el grado de asociación, la temporalidad, las variables relacionadas y la forma de prevenirlos.

Un metaanálisis reciente encontró que el riesgo relativo de ACV y IM en los meses posteriores a una exacerbación de EPOC es de 1.68 y 2.43, respectivamente, es decir, identificó un riesgo marcadamente mayor de accidente cerebrovascular o IAM dentro de un período de tiempo relativamente corto después de una exacerbación de EPOC. (9)

En otro estudio realizado con más de 1000 pacientes con EPOC, el 55% experimentó una exacerbación y el 13% experimentó tanto una exacerbación como un evento CV durante 6 meses. Las probabilidades de un evento CV fueron 1,5 veces mayores en pacientes con una exacerbación moderada y más de 6 veces mayores en aquellos con una exacerbación grave en comparación con los pacientes sin exacerbación(es). La mayoría de los eventos CV ocurrieron dentro de los 30 días posteriores a la exacerbación en pacientes que experimentaron tanto una exacerbación como un evento CV. En total, 113 pacientes murieron durante el período del estudio y de estos, el 28% fueron causadas por ECV. (10)

Finalmente, en un estudio de cohorte retrospectivo de 152.000 pacientes con EPOC con una edad media de 73 años durante un seguimiento de 12 meses, 63.182 (41,4%) pacientes experimentaron al menos una exacerbación y 13.314 (8,7%) pacientes experimentaron al menos un evento cardiovascular grave. Después de una exacerbación de la EPOC, el riesgo de un evento cardiovascular grave aumentó en los primeros 30 días y permaneció elevado durante 365 días posteriores a la exacerbación. En concreto, los riesgos de síndrome coronario agudo o arritmias se mantuvieron significativamente aumentados hasta 180 días, y el riesgo de insuficiencia cardíaca descompensada durante 1 año.(11)

2.4.3. Mecanismos patogénicos y fisiopatológicos de la relación aEPOC y eventos cardiovasculares

Los mecanismos que vinculan las exacerbaciones de EPOC con un mayor riesgo de ECV no están bien definidos, pero se sugieren varios factores:

- **Estado proinflamatorio:** los pacientes con EPOC suelen presentar concentraciones elevadas de biomarcadores inflamatorios sistémicos circulantes como la proteína C reactiva, IL-6 y fibrinógeno, que predicen el riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) en la población general y en la EPOC. Las exacerbaciones agudas de la EPOC se asocian a menudo con concentraciones

especialmente altas de estos biomarcadores, que pueden tardar en volver a sus valores iniciales. (12)

- **Hipoxemia y estrés oxidativo:** La hipoxemia crónica es otra causa de aumento del estrés oxidativo y de la inflamación sistémica. La hipoxia y la inflamación crónicas en la EPOC promueven la vasoconstricción pulmonar y la remodelación vascular, lo que perjudica la función ventricular derecha. (12)
- **Envejecimiento pulmonar:** Muchos de los cambios anatómicos observados en la EPOC, como la pérdida de la elasticidad y el desarrollo de enfisema, también se observan en el pulmón sano que envejece y, como tal, hay cada vez más evidencia de que la EPOC puede considerarse una enfermedad de envejecimiento acelerado. Los mecanismos detrás del envejecimiento acelerado incluyen el acortamiento de los telómeros, la reducción del potencial de proliferación y la senescencia celular. Se han identificado vías de envejecimiento similares en la ECV que sugieren mecanismos subyacentes comunes del envejecimiento tanto en la aEPOC como en la ECV. (12)
- **Isquemia y daño cardíaco:** Las exacerbaciones de la EPOC pueden causar necrosis miocárdica a través de isquemia miocárdica tipo 1 (ruptura o erosión de la placa coronaria y trombosis superpuesta) o isquemia miocárdica tipo 2 (desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno). Además de la isquemia miocárdica, las exacerbaciones pueden deprimir agudamente el gasto cardíaco a través de múltiples mecanismos, por ejemplo, la inflamación inhibe directamente la contractilidad miocárdica o la hiperinsuflación dinámica induciendo presión positiva intrínseca al final de la espiración. (13)
- **Estado de hipercoagulabilidad:** En cuanto al estado de hipercoagulabilidad observado durante las exacerbaciones se sustenta en una inflamación sistémica, lo que convierte a las exacerbaciones en un potente estímulo protrombótico, que combina la activación de la cascada de coagulación con una fibrinólisis alterada (14).

2.4.4. Variables de las exacerbaciones de EPOC predictoras relacionadas o predictoras de eventos cardiovasculares

Dentro de las exacerbaciones, existen una serie de variables que se han relacionado con un aumento del riesgo de sufrir eventos cardiovasculares:

- **Necesidad de hospitalización** Un estudio comunitario reveló que el riesgo de accidente cerebrovascular durante el período de 7 semanas después de una hospitalización por EA fue 6,6 veces mayor que el de la enfermedad estable. En otros estudios, la hospitalización por AEPOC siguió siendo un predictor

independiente de mortalidad a 90 días y general por eventos cardiovasculares y estos hallazgos se reforzaron aún más ya que los pacientes con hospitalizaciones más frecuentes por AEPOC tenían una tendencia hacia mayores riesgos de mortalidad a 90 días y general por IAMCEST y arritmias (FA y arritmias ventriculares) (15)(16)

- **Disfunción Ventricular Izquierda (DVI):** Un historial de DVI predice eventos cardiovasculares. Un estudio mostró que quienes sufren descompensación de insuficiencia cardíaca (IC) durante exacerbaciones moderadas y graves de EPOC tienen más incidencia de enfermedades cardiovasculares (ECV) posteriores. (17) Otro estudio encontró que el riesgo de eventos cardiovasculares aumenta tras una exacerbación, siendo mayor y más prolongado tras una exacerbación grave, especialmente en la descompensación de la IC (1-7 días, HR: 72,34; IC del 95 %: 64,43 a 81,22). (18)
- **Índice de paquetes/año (IPA):** El tabaquismo de por sí es el principal factor de riesgo para desarrollar EPOC y posteriormente exacerbaciones, a la vez que también lo es para ECV. En este sentido se ha observado un mayor riesgo de ECV en pacientes fumadores con exacerbaciones, especialmente las graves.(19)(20)
- **Arritmias:** Sufrir arritmias durante una exacerbación de la EPOC se relaciona con un aumento significativo del riesgo de eventos cardiovasculares posteriores.(15)(16)
- **Uso de broncodilatadores beta-agonistas o anticolinérgicos:** Algunos estudios sugieren que el uso intensivo de estos medicamentos puede inducir taquiarritmias o aumentar la carga cardiovascular en ciertos pacientes. (21)(22)
- **Comorbilidades cardiovasculares preexistentes:** Si bien no actúan necesariamente como factores predictivos de forma independiente, la presencia de comorbilidades como la hipertensión arterial, la enfermedad coronaria o la insuficiencia cardíaca contribuye significativamente a aumentar el riesgo cardiovascular tanto durante la exacerbación como en el periodo posterior a la misma.
- **Tiempo desde la exacerbación:** Diversos estudios han demostrado que el riesgo de ECV se incrementa de forma significativa tras una exacerbación de EPOC, especialmente durante el periodo inmediatamente posterior al evento agudo. Este aumento es más pronunciado en los primeros siete días, intervalo en el cual los pacientes presentan una vulnerabilidad particularmente elevada. Sin embargo, este estado de riesgo no se limita al corto plazo. La evidencia sugiere que el riesgo cardiovascular continúa siendo elevado durante semanas e incluso meses posteriores a la exacerbación, manteniéndose significativamente aumentado hasta al menos un año.(23)

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal

Determinar las variables de una exacerbación de EPOC que se asocian y pueden predecir un evento cardiovascular en los siguientes 12 meses

3.2. Objetivos secundarios

- Describir la población con exacerbación de EPOC
- Conocer la incidencia de eventos cardiovasculares tras 12 meses de seguimiento.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño y población de estudio

Estudio retrospectivo, longitudinal y observacional sobre una cohorte de pacientes recogida previamente para estudiar el riesgo de reingreso tras una exacerbación de EPOC (Aprobado por el comité de ética del Hospital Río Hortega (CEIC 7/17). La cohorte incluirá a 240 pacientes, de los cuales se ha recopilado prospectivamente un conjunto de variables sociodemográficas, así como datos sobre su situación y tratamiento previa al ingreso.

Se incluyeron los pacientes que cumplieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

- **Criterios de inclusión:** Diagnostico de EPOC en la historia clínica electrónica del paciente de acuerdo con los criterios GOLD, que ingresa por exacerbación de su enfermedad con edad comprendida entre 40 y 85 años. Se define exacerbación como un empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios que da lugar a la visita a un centro asistencial y/o un cambio en la medicación.
- **Criterios de exclusión:** No residir en Valladolid (provincia). No firmar el consentimiento informado

Se revisan las historias clínicas de estos pacientes registrando la aparición de nuevos eventos cardiovasculares o muerte desde el primer día del alta hasta un año de seguimiento.

4.2. Variables analizadas

La base de datos realizada incluye las siguientes variables relacionadas con la situación previa al ingreso, no se han analizado las variables relacionadas con el ingreso y el tratamiento alta.

- Variable dependiente: Cualquier evento cardiovascular. Como eventos cardiovasculares se han recogido: Antecedentes de cardiopatía isquémica, arritmias, enfermedad cerebrovascular, enfermedad tromboembólica venosa.
- Fallecimiento: Se ha registrado el fallecimiento del paciente durante el estudio. Se ha considerado como evento cardiovascular el fallecimiento si ha producido por uno de los motivos previamente citados
- Variables sociodemográficas, antropométricas, de estilo de vida, hábitos tóxicos y calidad de vida (EuroQol)
- Variables relacionadas con la situación de la EPOC: espirometría, gravedad, disnea, CAT y clasificación GOLD
- Variables relacionadas con el tratamiento previo al ingreso

4.3. Metodología estadística

Para el análisis descriptivo se utiliza la media y la desviación estándar en variables cuantitativas, y las frecuencias y proporciones para variables categóricas. Para la comparación de variables cuantitativas con el riesgo de eventos en el análisis univariante, se ha utilizado el T-Test y para variables categóricas el Chi-cuadrado. En el análisis multivariante, hemos empleado regresión logística binaria, incluyendo en los modelos las variables que presentaban una asociación estadística con p menor de 0,1 o que podrían ser clínicamente importantes. Para la selección de los mejores modelos se ha utilizado un método hacia atrás basado en la razón de verosimilitud. Se ha considerado significación estadística un p menor de 0,05. Los cálculos se han realizado con el programa estadístico SPSS versión 29, con la licencia de la Universidad de Valladolid.

Aspectos éticos: La investigación cumple con la legislación vigente en materia de investigación biomédica y protección de datos. Se ajusta a los principios éticos de la Unión Europea y del Grupo Europeo de Ética. Los datos serán tratados según el RGPD y la Ley Orgánica 3/2018 de protección de datos en España. Dictamen favorable del CEIm (PI-25-169-H) en la reunión celebrada el 12/03/2025 en la que acepta que dicho proyecto de investigación sea realizado por el investigador principal y su equipo.

5. RESULTADOS

Como se ha mencionado previamente, se incluyeron un total de 240 pacientes, de los cuales 30 experimentaron un evento cardiovascular, lo que corresponde al 12,5% de la muestra. El evento cardiovascular más frecuente fueron las arritmias, con 15 casos (6,3%), seguido de la cardiopatía isquémica, con 11 casos (4,6%). También se produjeron cuatro episodios de enfermedad tromboembólica venosa (1,7% de los casos) y un ictus (0,4%). Durante el año de seguimiento fallecieron por diferentes causas 23 pacientes (9,6% de la muestra). (Figura 1)

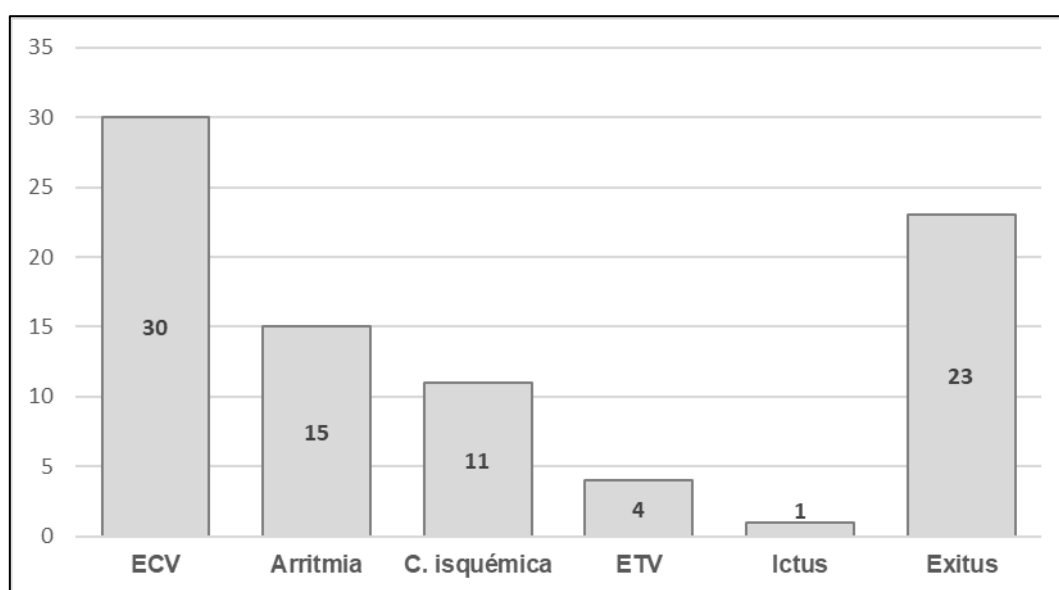


Figura 1: Número de eventos cardiovasculares

La Tabla 1 presenta los resultados de las variables sociodemográficas y hábitos tóxicos y las diferencias entre pacientes con y sin eventos ECV.

No hubo diferencias con respecto a la edad, sexo, estudios, hogar o estado civil, sin embargo, sí que se encontraron diferencias significativas con respecto al IMC (29 Vs 27; p 0,037), la residencia en medio urbano contra rural (15.4% vs 6.4%; p 0,048) y el índice de paquetes/año (67 vs 55; 0,098)

Tabla 1. Variables sociodemográficas y hábitos tóxicos

Variable		Total X (DS)/%	ECV		P
			No	Sí	
Edad		73,4 (9,5)	73	74	0,667
Sexo	Hombre	76,3	88,5	11,5	0,390
	Mujer	23,7	84,2	15,8	
IMC		26,9 (4,9)	27	29	0,037
Procedencia	Rural	32,5	93,6	6,4	0,048
	Urbano	67,5	84,6	15,4	
Estado Civil	Soltero	12,9	96,8	3,2	0,262
	Casado	64,6	85,8	14,2	
	Viudo	15,4	83,8	16,2	
	Separado	7,1	94,1	5,9	
Hogar	Residencia	4,2	90	10	0,512
	Solo	17,1	92,7	7,3	
	Familiares	78,7	86,2	13,8	
Barthel		87,1 (21,1)	88	81	0,109
Tabaco	Nunca	2,5		0,0	0,589
	Fumador	25,8		11,3	
	Exfumador	71,7		13,4	
IPA		56,1 (37,1)	55	67	0,098
Alcohol	No	76,3		13,1	0,606
	Sí	23,8		10,5	

IMC= Índice masa corporal; E. Civil= Estado civil

En la Tabla 2 se muestran los resultados de las variables relacionada con la actividad y la calidad de vida. Como se puede ver, no se encontraron diferencias con respecto a la actividad laboral, ni escalas de calidad de vida según actividad o depresión. Sin embargo, existían diferencias significativas con respecto la movilidad cama-sillón en contraste con alguien con una vida activa (31.3% vs 10.2%; p 0,043) y en la escala EuroQol dolor (26.7 siempre vs 0 ninguno; p 0,045).

Tabla 2. Movilidad y calidad de vida

Variable		Total %	ECV		p
			No (%)	Sí (%)	
A. laboral	Activo	3,3	100	0	0,129
	Jubilado	88,4	88,2	11,8	
	Incapacidad	8,3	75	25	
Movilidad	Cama-sillón	6,7	68,7	31,3	0,043
	Domicilio	15,1	86,1	13,9	
	Sale calle	78,2	89,8	10,2	
EuroQol movilidad	Ninguno	50,8	81	9	0,166
	Algunos	47,9	84,3	15,7	
	Muchos	1,3	76,7	33,3	
EuroQol Cuidado personal	Ninguno	70,4	89,3	10,7	0,389
	Algunos	25,4	83,6	16,4	
	Muchos	4,2	80	20	
EuroQol Actividad	Ninguno	58,3	90	10	0,381
	Algunos	34,2	84,1	15,9	
	Muchos	7,5	83,3	16,7	
EuroQol dolor	Ninguno	0,4	100	0	0,045
	Algunos	41,3	93,9	6,1	
	Muchos	52,1	84	16	
	Siempre	6,3	73,3	26,7	
EuroQol depresión	Ninguno	55,4	91	9	0,159
	Algunos	35,0	82,1	17,9	
	Muchos	9,6	87	13	

IPA: Índice paquetes por año; EuroQol: Escala de calidad de vida

La tabla 3 muestra los resultados relacionados con la situación funcional, gravedad según la clasificación GOLD, cuestionario CAT, grado de disnea y presencia de ingresos previos. Solo el grado de obstrucción y el grado de disnea tienen una asociación significativa con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares. Las formas leves de obstrucción muestran un menor porcentaje (0% vs. 21% moderadas, 8% graves, y 8% muy graves; $p=0.015$). Para la disnea, el grado 0 mmMRC es del 6% frente al 24% en el grado 4; $p=0.026$.

Tabla 3. Variables relacionadas con situación previa de EPOC

Variable		Total X(DS)/%	ECV		p
			No	Sí	
FVC (%)		66,8 (19,3)	66,8	67,0	0,948
FEV1 (%)		48,4 (17,4)	48,0	51,7	0,275
Grado Obstrucción	Leve	5,9	100	0	0,015
	Moderado	40,5	79,8	20,8	
	Grave	37,1	72	8	
	Muy grave	16,5	92,3	7,7	
CAT		22,1 (8,3)	21,9	23,2	0,422
CAT>20	No	11,9	89,3	10,7	0,780
	Sí	88,1	87,4	12,6	
mMRC	0	6,7	93,7	6,3	0,026
	1	23,8	89,5	10,5	
	2	21,3	96,1	3,9	
	3	32,5	85,9	14,1	
	4	15,8	73,7	26,3	
Grado GOLD	A	14,2	88,2	11,8	0,704
	B	49,6	86,6	13,4	
	E	36,2	87,2	12,8	
Ingresos previos	No	61,3	87,8	12,2	0,881
	Sí	38,7	87,1	12,9	

FVC: Cap. vital forzada; FEV1:volumen espirado en 1º segundo; mMRC: escala de disnea

En la tabla 4 se reflejan las comorbilidades previas. De ellas, únicamente hemos encontrado relaciones estadísticamente significativas en la cardiopatía isquémica (33,3 VS 10.8), la depresión (30 VS 11.7) y en la insuficiencia cardiaca, en este caso con una asociación significativa (0 VS 13.8). Sin embargo, la HTA (13.7 VS 10.3), la diabetes (14.3 VS 11.9), la dislipemia (15.2 VS 10.8), las arritmias (0 VS 13.2), o ACV (12.5 VS 12.6) entre otras, no se han mostrado diferencias significativas.

En la tabla 5 se exponen los tratamientos administrados basales previos a la exacerbación, de los cuales únicamente la toma de corticoides orales (96.7 VS 3.3) han mostrado una asociación significativa con un aumento del riesgo de tener un evento cardiovascular. En cambio, la medicación inhalada, la oxigenoterapia continua domiciliaria, la VMNI, la teofilina, los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 y los mucolíticos no han mostrado asociación representativa.

Tabla 4. Comorbilidades

Variable		Total X (DS)/%	ECV		P
			No	Sí	
hipertensión arterial	No	36,3	89,7	10,3	0,446
	Sí	63,7	86,3	13,7	
Diabetes	No	73,7	88,1	11,9	0,618
	Sí	26,3	85,7	14,3	
Dislipemia	No	61,7	89,2	10,8	0,316
	Sí	38,3	84,8	15,2	
C. Isquémica	No	92,5	89,2	10,8	0,005
	Sí	7,5	66,7	33,3	
Insuf. Cardíaca	No	90,8	86,2	13,8	0,063
	Sí	9,2	100	0,0	
Insuf. Respiratoria	No	49,6	89,3	10,7	0,407
	Sí	50,4	85,7	14,3	
Bronquiectasias	No	80,4	87	13	0,667
	Sí	19,6	89,4	10,6	
Arritmia	No	95%	86,8	13,2	0,179
	Sí	5%	100	0,0	
Ictus	No	95,8	87,4	12,6	0,807
	Sí	4,2	87,5	12,5	
Neoplasia	No	74,6	86,6	13,4	0,466
	Sí	25,4	90,2	9,8	
TEP	No	95,8	87,4	12,6	0,807
	Sí	4,2	90	10,0	
SAS	No	74,6	88,8	11,2	0,287
	Sí	25,4	83,6	16,4	
Índice Carlson		5,2(1,8)	5	6	0,393
GRC	0	12,9	87,1	12,9	0,175
	1	18,3	95,5	4,5	
	2	25,0	90	10,0	
	3	43,8	82,9	17,1	

TEP: Tromboembolismo pulmonar; GRC: grupo relacionado complejidad

Finalmente, la tabla 6 muestra los resultados del análisis multivariable realizado mediante regresión logística. En este análisis se observa que los pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica tienen 4 veces más riesgo de padecer un evento cardiovascular (OR 3,8; IC95% 1,26-11,4), y los pacientes que tomaban corticoides orales presentaban cerca de 6 veces más riesgo de sufrir un evento un año después del

alta (OR 5,8; IC95% 1,14-29). Cabe destacar que vivir en el medio rural ha presentado una asociación negativa con el riesgo cardiovascular (OR 2,56; IC95% 0,9-7,26)

Tabla 5. Variables relacionadas con EPOC: tratamiento basal

Variable		Total %	ECV		P
			No	Sí	
Oxígeno domicilio	No	58,8		9,9	0,151
	Sí	41,2		16,2	
VMNI	No	80,0		13,5	0,329
	Sí	20,0		8,3	
Sin tratamiento	No	96,3		13,0	0,248
	Sí	3,7		0,0	
Tto inhalado	LABA o LAMA	5,8		7,1	0,222
	LABA + LAMA	17,9		9,3	
	LABA + CI	13,8		24,2	
	LABA + LAMA + CI	52,1		10,4	
	Otros	10,4		16,0	
Corticoides orales	No	96,7		11,6	0,030
	Sí	3,3		37,5	
Teofilina	No	90,0		12,5	0,999
	Sí	10,0		12,5	
Inhibidores FD-4	No	97,1		12,9	0,310
	Sí	2,9		0,0	
Mucolíticos	No	93,8		11,6	0,087
	Sí	6,2		26,7	

VMNI: ventilación no invasiva; Tto: tratamiento; FD-4: fosfodiseterasa-4

Tabla 6. Análisis multivariante*

Variable	p	OR	IC95%	
			L. Inferior	L. Superior
Procedencia urbana	0,077	2,56	0,90	7,26
Cardiopatía isquémica	0,017	3,80	1,26	11,4
Corticoides orales	0,033	5,80	1,14	29,3
EPOC moderado-grave	0,054	0,44	0,19	1,01

*Modelo hacia atrás por razón de verosimilitud

6. DISCUSIÓN

El estudio muestra una asociación entre las exacerbaciones graves de EPOC y un mayor riesgo de desarrollar ECV. En nuestra muestra, el 12.5% de los pacientes tuvo un evento cardiovascular en el año siguiente del alta hospitalaria. Estos hallazgos son similares a otros estudios publicados. Por ejemplo, Løkke A et al, encontraron un 13% de EVC en un periodo de seguimiento de 6 meses con más de 1,000 pacientes. (10)

Entre todas las variables analizadas, la más relevante y estrechamente relacionada con un evento cardiovascular posterior es el antecedente de cardiopatía isquémica, tal como se ha observado en otros estudios que describen esta asociación. Esto puede explicarse por un proceso mediante el cual las exacerbaciones de la EPOC ocasionan necrosis miocárdica y una disminución aguda del gasto cardíaco, lo que provoca una situación de angina tanto durante la propia exacerbación como posteriormente, dado que el daño a corto plazo resulta ser irreversible (13).

En nuestro estudio, se observó un aumento significativo en el riesgo de ECV entre pacientes tratados con corticoides orales. Este hallazgo no se ha descrito en la literatura revisada y podría estar relacionado con una mayor gravedad de la EPOC o un fenotipo eosinofílico con mayor riesgo cardiovascular. Con respecto al resto de tratamientos basales llama la atención que salvo los corticoides orales ninguno aumenta el número de ECV posteriores mientras que algunos estudios se contraponen a esto y argumentan que existe una asociación entre el inicio de LABA o LAMA y un incremento modesto, pero clínicamente relevante, en el riesgo de eventos cardiovasculares. Este aumento del riesgo parece concentrarse principalmente en las fases iniciales del tratamiento, lo que sugiere que podría estar relacionado con la adaptación fisiológica a los efectos de estos fármacos. En particular, los LABA pueden inducir taquicardia, aumentar la demanda de oxígeno miocárdico y favorecer la aparición de arritmias en pacientes predispuestos, mientras que los LAMA, también han sido implicados en alteraciones del ritmo cardíaco en ciertos contextos clínicos. (21)(22)

En nuestro estudio hemos encontrado que los residentes en medio urbano desarrollan más ECV que aquellos que habitan en un medio rural, No hemos encontrado, en la literatura revisada un aumento significativo de ECV en habitantes de entorno urbano de manera aislada, se pueden plantear hipótesis como la mayor exposición a contaminación y a factores de riesgo cardiovascular, como el sedentarismo y la alimentación.

No encontramos una asociación estadística entre el consumo de tabaco y los eventos cardiovasculares, a diferencia de otros estudios. En nuestro caso, los pacientes con ECV tenían un consumo medio de 67 paquetes-año frente a 56 en el grupo control; probablemente el tamaño de la muestra influye en esta falta de significación estadística.

Las principales limitaciones de nuestro estudio incluyen la naturaleza retrospectiva de la revisión de las historias clínicas, el tamaño muestral reducido que podría haber influido en la identificación de asociaciones significativas, y que se realizó en un solo centro, lo cual puede no reflejar variaciones poblacionales o diferencias en el manejo clínico de las exacerbaciones y patologías.

7. CONCLUSIONES

- La frecuencia de eventos cardiovasculares tras una exacerbación de EPOC es elevada.
- Los eventos cardiovasculares más comúnmente asociados con las exacerbaciones de EPOC incluyen arritmias, cardiopatía isquémica y enfermedad tromboembólica.
- Las variables que han mostrado una mayor asociación con el riesgo de eventos cardiovasculares han sido los antecedentes de cardiopatía isquémica y la administración de corticoides orales antes del ingreso.
- La residencia en un medio rural se asocia con un menor riesgo de eventos cardiovasculares tras una exacerbación de EPOC.

8. BIBLIOGRAFIA

- 1- 2025 global initiative for chronic obstructive lung disease. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2024/01/POCKET-GUIDE-GOLD-2024-ver-1.2-11Jan2024_WMV-1.pdf
- 2- Soriano JB, Alfageme I, Miravittles M et al. Prevalence and determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. Arch bronconeumol (Engl Ed). 2021 Jan;57(1):61-69. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2020.07.024. Epub 2020 Sep 17
- 3- Beghé B, Verduri A, Roca M et al. Exacerbation of respiratory symptoms in COPD patients may not be exacerbations of COPD. Eur Respir J. 2013 Apr;41(4):993-5. doi: 10.1183/09031936.00180812.
- 4- Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. Chest. 2000 May;117(5 Suppl 2):398S-401S. doi: 10.1378/chest.117.5_suppl_2.398s.
- 5- Kim, Victor and Aaron, Shawn D.What is a COPD exacerbation? Current definitions, pitfalls, challenges and opportunities for improvement},1801261,2018 apr,Doi{10.1183/13993003.01261-2018}
- 6- Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. Lancet. 2007 Sep 1;370(9589):786-96. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61382-8. PMID: 17765528
- 7- Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events. A post hoc cohort analysis from the summit randomized clinical trial. Am J Respir Crit Care Med. 2018 Jul 1;198(1):51-57. doi: 10.1164/rccm.201711-2239OC.
- 8- Løkke A, Hilberg O, Lange P et al. Exacerbations predict severe cardiovascular events in patients with COPD and stable cardiovascular disease-A Nationwide, Population-Based Cohort Study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2023 Apr 1;18:419-429. doi: 10.2147/COPD.S396790. PMID: 37034899
- 9- Müllerová H, Marshall J, de Nigris E et al. Association of COPD exacerbations and acute cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. Ther Adv Respir Dis. 2022 Jan-Dec;16:17534666221113647. doi: 10.1177/17534666221113647.
- 10- Løkke A, Hilberg O, Lange P et al. Exacerbations predict severe cardiovascular events in patients with COPD and stable cardiovascular disease-A nationwide, population-based cohort study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2023 Apr 1;18:419-429. doi: 10.2147/COPD.S396790.
- 11- Matsunaga K, Yoshida Y, Makita N et al. Increased risk of severe cardiovascular events following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Results of the EXACOS-CV study in Japan. Adv Ther. 2024 Aug;41(8):3362-3377. doi: 10.1007/s12325-024-02920-y. Epub 2024 Jul 8.
- 12- Sami O Simons, Amy B Heptinstall, ZoeMarjenberg, Temporal dynamics of cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease during stable disease and exacerbations: Review of the mechanisms and implications. 10 October 2024 Volume 2024. DOI <https://doi.org/10.2147/COPD.S466280>

- 13- Wallström O, Stridsman C, Lindberg A et al. Exacerbation history and risk of myocardial infarction and pulmonary embolism in COPD. *Chest*. 2024 Dec;166(6):1347-1359. doi: 10.1016/j.chest.2024.07.150. Epub 2024 Jul 31.
- 14- Kyriakopoulos C, Gogali A, Kostikas K et al. Hypercoagulable state in COPD-A comprehensive literature review. *diagnostics (Basel)*. 2021 Aug 10;11(8):1447. doi: 10.3390/diagnostics11081447.
- 15- Grymonprez M, Vakaet V, Kavousi M et al. Chronic obstructive pulmonary disease and the development of atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2019 Feb 1;276:118-124. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.056. Epub 2018 Sep 15.
- 16- Konecny T, Park JY, Somers KR et al. Relation of chronic obstructive pulmonary disease to atrial and ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol*. 2014 Jul 15;114(2):272-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.04.030. Epub 2014 May 2.
- 17- Hu, Wp., Lhamo, T., Zhang, Fy. *et al*. Predictores de eventos cardiovasculares agudos después del período de exacerbación aguda para pacientes con EPOC: un estudio anidado de casos y controles. *BMC Cardiovasc Disord* **20**, 518 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01803-8>
- 18- Hawkins, N., Nordon, C., Rhodes, K., Talukdar, M., McMullen, S., Ekwaru, P., Pham, T., Randhawa, A., & Sin, D. (2024). Heightened long-term cardiovascular risks after exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Heart*, 110, 702 - 709. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2023-323487>.
- 19- Mkorombindo, T, Dransfield, MT. COPD exacerbations and MACE: More than a chance encounter? *Respirology*. 2019; 24: 1129-1130. <https://doi.org/10.1111/resp.13683>
- 20- Ellis P, Bailey E, Choate R, et al. Prevalence of cardiovascular disease and rate of major adverse cardiovascular events in severe alpha-1 antitrypsin deficiency COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2024;19:149-159 <https://doi.org/10.2147/COPD.S419846>
- 21- Sammy suissa, Sophie dell aniello et al. El uso concomitante de broncodilatadores de acción prolongada en la EPOC y el riesgo de eventos cardiovasculares adversos *Revista Respiratoria Europea* 2017 49(5): 1602245; DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.02245-2016>
- 22- Singh D, Martinez FJ, Hurst JR et al. effect of triple therapy on cardiovascular and severe cardiopulmonary events in chronic obstructive pulmonary disease: A *Post Hoc* Analysis of a randomized, double-blind, phase 3 clinical trial (ETHOS). *Am J respir crit care med*. 2025 Feb;211(2):205-214. doi: 10.1164/rccm.202312-2311OC.
- 23- Hawkins NM, Nordon C, Rhodes K, *et al*. Aumento de los riesgos cardiovasculares a largo plazo después de la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Heart* 2024;**110**:702-709.

FACTORES ASOCIADOS AL AUMENTO DE RIESGO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES TRAS UNA EXACERBACIÓN DE EPOC



Universidad de Valladolid

ALUMNO: GUILLERMO LUIS COLÁS GARCÍA
TUTOR: TOMÁS RUIZ ALBI
COTUTOR: DANIEL ÁLVAREZ GONZÁLEZ

Introducción

La EPOC es una afección pulmonar, caracterizada por síntomas respiratorios persistentes como disnea, tos y esputo, y asocia una obstrucción del flujo aéreo.

A nivel mundial, afecta a más de 328 millones de personas y es una de las principales causas de muerte, siendo más prevalente en hombres, personas mayores y en países de bajos ingresos.

Las exacerbaciones agudas de la EPOC aumentan significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares, especialmente en los primeros días tras la exacerbación y diversos factores como la inflamación sistémica, hipoxemia, o el estado protrombótico y explican esta asociación.

OBJETIVOS

- Determinar las variables de una exacerbación de EPOC que se asocian y pueden predecir un evento cardiovascular en los siguientes 12 meses
- Describir la población con exacerbación de EPOC
- Conocer la incidencia de eventos cardiovasculares tras 12 meses de seguimiento

METODOLOGÍA

Tipo de estudio: Retrospectivo, longitudinal y observacional sobre una cohorte de 240 pacientes recogida previamente para estudiar el riesgo de reingreso tras una exacerbación de EPOC.

Criterios de inclusión: Diagnóstico de EPOC en la historia clínica electrónica del paciente de acuerdo con los criterios GOLD, que ingresa por exacerbación de su enfermedad con edad comprendida entre 40 y 85 años. Se define exacerbación como un empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios que da lugar a la visita a un centro asistencial y/o un cambio en la medicación.

Criterios de exclusión: No residir en Valladolid (provincia). No firmar el consentimiento informado



Resultados

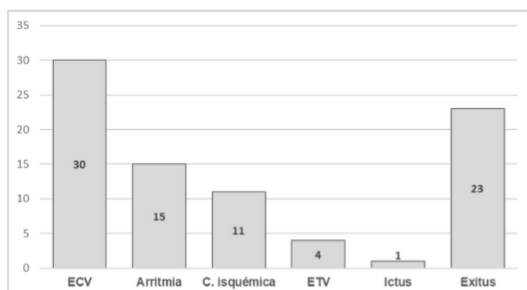


Figura 1: Número de eventos cardiovasculares

Tabla 6. Análisis multivariante*

Variable	p	OR	IC95%	
			L. Inferior	L. Superior
Procedencia urbana	0,077	2,56	0,90	7,26
Cardiopatía isquémica	0,017	3,80	1,26	11,4
Corticoides orales	0,033	5,80	1,14	29,3
EPOC moderado-grave	0,054	0,44	0,19	1,01

*Modelo hacia atrás por razón de verosimilitud

Tabla 4. Comorbilidades

Variable		Total X (DS)/%	ECV		P
			No	Si	
Hipertensión arterial	No	36,3	89,7	10,3	0,446
	Si	63,7	86,3	13,7	
Diabetes	No	73,7	88,1	11,9	0,618
	Si	26,3	85,7	14,3	
Dislipemia	No	61,7	89,2	10,8	0,316
	Si	38,3	84,8	15,2	
C. Isquémica	No	92,5	89,2	10,8	0,005
	Si	7,5	66,7	33,3	
Insuf. Cardíaca	No	90,8	86,2	13,8	0,063
	Si	9,2	100	0,0	
Insuf. Respiratoria	No	49,6	89,3	10,7	0,407
	Si	50,4	85,7	14,3	
Bronquiectasias	No	80,4	87	13	0,667
	Si	19,6	89,4	10,6	
Arritmia	No	95%	86,8	13,2	0,179
	Si	5%	100	0,0	
Ictus	No	95,8	87,4	12,6	0,807
	Si	4,2	87,5	12,5	
Neoplasia	No	74,6	86,6	13,4	0,466
	Si	25,4	90,2	9,8	
TEP	No	95,8	87,4	12,6	0,807
	Si	4,2	90	10,0	
SAS	No	74,6	88,8	11,2	0,287
	Si	25,4	83,6	16,4	
Índice Carlson		5,2(1,8)	5	6	0,393
	0	12,9	87,1	12,9	
GRC	1	18,3	95,5	4,5	0,175
	2	25,0	90	10,0	
	3	43,8	82,9	17,1	

TEP: Tromboembolismo pulmonar; GRC: grupo relacionado complejidad

Conclusión

- La frecuencia de eventos cardiovasculares tras una exacerbación de EPOC es elevada.
- Los eventos cardiovasculares más comúnmente asociados con las exacerbaciones de EPOC incluyen arritmias, cardiopatía isquémica y enfermedad tromboembólica.
- Las variables que han mostrado una mayor asociación con el riesgo de eventos cardiovasculares han sido los antecedentes de cardiopatía isquémica y la administración de corticoides orales antes del ingreso.
- La residencia en un medio rural se asocia con un menor riesgo de eventos cardiovasculares tras una exacerbación de EPOC.

Bibliografía relacionada

