



**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**Influencia de la Depresión y la Ansiedad en las
agudizaciones de la EPOC**

**Influence of Depression and anxiety on COPD
exacerbations**

Autora: Brezo Gómez-Laínz Manzano

Director: Dr. Carlos Antonio Amado Diago

Santander, mayo 2021

RESUMEN

Introducción:

La ansiedad y la depresión son dos comorbilidades de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Su presencia se puede medir con el cuestionario *Hospital Anxiety and Depression* (HAD). El objetivo de este estudio es evaluar si la puntuación en este cuestionario se asocia con otras variables clínicas de la EPOC, y analizar si la puntuación en el HAD se puede usar como predictor de agudizaciones e ingresos.

Metodología:

Estudio de cohortes retrospectivo en una cohorte de pacientes con EPOC del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander, Cantabria. Se obtuvieron los datos de 114 pacientes. Se registraron las principales variables clínicas de la EPOC y los resultados de la encuesta HAD. Se hizo un seguimiento de sus agudizaciones en el año posterior, realizando un análisis univariante y multivariante para comprobar la influencia de la ansiedad y la depresión en las agudizaciones de la EPOC.

Resultados:

La puntuación media de la HAD total resultó $12,57 \pm 7,66$. Se encontraron diferencias significativas entre los pacientes sintomáticos y no sintomáticos categorizados según el CAT (Sintomáticos >9 en CAT) en la HAD total ($13,9 \pm 7,8$ Vs. $8,8 \pm 5,8$; $p=0,002$) la HAD ansiedad ($7,6 \pm 4,2$ Vs. $5,3 \pm 3,9$; $p=0,013$) y la HAD depresión ($6(4-9)$ $3(2-5)$; $P<0,001$). La puntuación total de HAD se correlaciona con el CAT ($r=0,273$, $p=0,003$) y la edad de forma negativa ($r=-0,230$, $p=0,014$); el HAD ansiedad con el CAT ($r=0,231$, $p=0,018$) y la Edad de forma negativa ($r=-0,265$, $p=0,024$); el HAD depresión con el CAT ($r=0,308$ $p=0,001$). Tener una puntuación en el HAD total de <15 se asocia con mayor riesgo de agudizaciones moderadas RR 1,805 (IC 95% 1,028-3,168) ($p=0,038$), pero no con agudizaciones graves ($p=0,769$).

Conclusion:

La depresión y la ansiedad se relaciona con la calidad de vida de los pacientes. una puntuación baja en el HAD aumenta el riesgo de agudizaciones por EPOC.

Palabras clave: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cuestionario HAD, agudizaciones EPOC, comorbilidades de EPOC.

ABSTRACT

Introduction:

Anxiety and depression are two comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Their presence can be measured with the Hospital Anxiety and Depression (HAD) questionnaire. The aim of this study is to evaluate whether the score on this questionnaire is associated with other clinical variables of COPD, and to analyze whether the HAD score can be used as a predictor of exacerbations and admissions.

Methodology:

Retrospective cohort study in a cohort of COPD patients at the Marqués de Valdecilla University Hospital in Santander, Cantabria. Data were obtained from 114 patients. The main clinical variables of COPD and the results of the HAD survey were recorded. Their exacerbations were followed up in the following year, performing univariate and multivariate analysis to test the influence of anxiety and depression on COPD exacerbations.

Results:

The mean total HAD score was 12.57 ± 7.66 . Significant differences were found between symptomatic and non-symptomatic patients categorized according to CAT (Symptomatic >9 in CAT) in total HAD (13.9 ± 7.8 Vs. 8.8 ± 5.8 ; $p=0.002$) anxiety-HAD (7.6 ± 4.2 Vs. 5.3 ± 3.9 ; $p=0.013$) and depression-HAD ($6(4-9)$ $3(2-5)$; $P<0.001$). HAD total score correlated with CAT ($r=0.273$, $p=0.003$) and Age negatively ($r=-0.230$, $p=0.014$); HAD-anxiety with CAT ($r=0.231$, $p=0.018$) and Age negatively ($r=-0.265$, $p=0.024$); HAD-depression with CAT ($r=0.308$, $p=0.001$). Having a total HAD score of <15 is associated with increased risk of moderate exacerbations RR 1.805 (95% CI 1.028-3.168) ($p=0.038$), but not with severe exacerbations ($p=0.769$).

Conclusion:

Depression and anxiety is related to patients' quality of life. A low HAD score increases the risk of COPD exacerbations.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease, HAD questionnaire, COPD exacerbations, COPD comorbidities.

ÍNDICE

A. INTRODUCCIÓN	5
1. LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA	5
1.1. <i>Definición de la EPOC:</i>	5
1.2. <i>Importancia epidemiológica y económica:</i>	6
1.3. <i>Etiología y factores de riesgo</i>	6
1.4. <i>Fisiopatología:</i>	9
1.5. <i>Clínica</i>	13
1.6. <i>Diagnóstico</i>	14
1.7. <i>Fenotipos clínicos</i>	17
1.8. <i>Exacerbaciones</i>	18
1.9. <i>Tratamiento</i>	21
1.10. <i>Comorbilidades</i>	23
2. ANSIEDAD Y DEPRESIÓN EN LA EPOC	27
B. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO	31
C. OBJETIVOS	31
D. METODOLOGÍA	31
1. PARTICIPANTES.....	31
2. VARIABLES RECOGIDAS.....	32
2.1. <i>Variables de la primera visita sucesiva a la consulta EPOC</i>	32
2.2. <i>Variables obtenidas tras la revisión de la historia clínica hasta un año después de la visita primera sucesiva</i>	33
3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	34
4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	34
E. RESULTADOS	35
1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS:.....	35
2. ESCALA HOSPITAL ANXIETY AND DREPESSION	36
3. CORRELACIONES ENTRE LOS RESULTADOS DE LA HAD Y LAS VARIABLES CLÍNICAS DE LA EPOC.	36
3.1. <i>Correlaciones paramétricas</i>	36
3.2. <i>Correlaciones no paramétricas</i>	37
4. DIFERENCIAS ENTRE GRUPOS.....	39
5. ESCALA HAD COMO PREDICTORA DE AGUDIZACIONES E INGRESOS.....	41
F. DISCUSIÓN	43
G. CONCLUSIÓN:	45
H. BIBLIOGRAFIA	46
ANEXO 1: THE HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE	52
AGRADECIMIENTOS	54

A. INTRODUCCIÓN

1. LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

1.1. Definición de la EPOC:

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una patología que afecta al árbol bronquial pulmonar provocando una obstrucción crónica y progresiva al flujo aéreo. La manera de medir esta obstrucción es mediante la espirometría, en la que se objetiva un cociente entre el flujo aéreo espirado en el primer segundo (FEV₁) y la capacidad vital forzada (FVC), inferior a 0,7, con una test broncodilatador negativo (1).

Se trata de una enfermedad prevenible y tratable, causada por la respuesta a la exposición a sustancias y gases nocivos, entre los que destaca la exposición a humo de tabaco, producida sobre un individuo con una susceptibilidad individual (1).

El síntoma guía y principal de esta patología es la disnea progresiva. Por otro lado, también deberemos prestar atención a síntomas como la tos con/sin expectoración (2).

Para entender la EPOC, es necesario entender los siguientes conceptos:

- **Enfisema:** caracterizado por la destrucción de los alvéolos pulmonares, lo que provoca el agrandamiento del espacio aéreo y su atrapamiento. Se trata de un trastorno anatómico.
- **Bronquitis crónica:** trastorno clínico que se caracteriza por la persistencia de tos con expectoración.
- **Enfermedad de vía aérea pequeña:** reducción del diámetro y el número de los bronquiolos. (3)

La EPOC es una patología crónica, con un curso habitual de empeoramiento progresivo, tanto clínico como espirométrico, que presenta a lo largo de su evolución episodios de empeoramiento o **exacerbaciones**, como son clínicamente denominadas dentro de esta enfermedad (2). Estas se definen según la guía GOLD como “un empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios que requiere un ajuste en el tratamiento” (1).

La importancia de éstas recae en que influyen de manera directa y significativa sobre la evolución del paciente, la calidad de vida y los ingresos hospitalarios. Por lo que una parte importante del tratamiento irá dirigida a evitarlas (1).

Por otro lado, el paciente con EPOC presenta habitualmente comorbilidades, éstas se definen en la Guía Española de la EPOC (GesEPOC) como “patologías asociadas a una enfermedad concreta” (2). No se conoce del todo el mecanismo por el que aparecen dichas comorbilidades, si bien es cierto que se postulan diferentes teorías, principalmente el fenómeno inflamatorio sistémico (4). Más adelante, se incidirá tanto en las exacerbaciones como en las comorbilidades.

1.2. Importancia epidemiológica y económica:

La EPOC es uno de los mayores problemas de salud pública, ya que es actualmente la tercera causa principal de muerte en todo el mundo. Además, presenta gran prevalencia y morbilidad (3,5).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prevalencia de la EPOC fue de 251 millones de casos en 2016 y se estima que murieron alrededor de 3'17 millones de personas en el mundo a causa de esta patología, lo que representa el 5% de las muertes de dicho año (6).

El principal factor de riesgo para la EPOC es el hábito tabáquico. Su consumo está muy extendido en el mundo, se estima 244 millones de personas en 2018 (7). Se considera, además, que la deshabituación tabáquica es la medida terapéutica más eficaz y coste-efectiva (1,2).

Además de la importancia que recae sobre esta enfermedad debida a su alta prevalencia e incidencia, hay que señalar que significa un gran coste económico para la Salud Pública.

Se estima que en 2016 el coste directo de las enfermedades respiratorias en la Unión Europea fue de aproximadamente 47'3 mil millones de euros, lo que significa un 6% de todo el presupuesto en Salud Pública. La EPOC es la enfermedad respiratoria que más dinero cuesta a los gobiernos, estimándose un total de 38'7 mil millones de euros, por delante del asma con un coste de 27'7 mil millones de euros. Esta gran diferencia se explica porque los determinantes más influyentes en los costes sanitarios de una patología son: la gravedad de la enfermedad, la presencia de exacerbaciones o empeoramientos del curso de la enfermedad frecuentes y la presencia de comorbilidades. Se calcula que entre el 30 y el 57% de los pacientes con EPOC reúnen estas características. Por otro lado, la mayor parte del gasto se dirige a cubrir los ingresos hospitalarios, significando en EEUU 18 mil millones de dólares al año, además de una mortalidad del 21% al año y del 55% a los 5 años (5).

1.3. Etiología y factores de riesgo:

Se definen tres factores etiológicos principales: el consumo de tabaco, el tabaquismo pasivo y la quema de combustible biomasa (2).

Consumo de tabaco.

En España en el año 2018, la Encuesta Nacional de Salud demostró que un 18'8% de mujeres y un 25'6% de hombres fuman diariamente. Para las mujeres, el grupo de mayor prevalencia se encuentra entre los 45 y los 54 años, mientras que en los hombres entre los 25 y 34 años (8).

Numerosos estudios de prospectivos de cohortes como el British Medical Research Council (9) y el Framingham Heart Study Offspring (10) ya demostraron la relación causal entre el consumo de tabaco y el padecimiento de la EPOC (2,11). Se ha demostrado que esa relación es proporcional, de manera que cuanto mayor sea el Índice de paquetes-

año, que muestra el consumo acumulado de tabaco, mayor es el riesgo de padecer la enfermedad (2).

Por otro lado, se ha observado que existe una cierta susceptibilidad genética a padecer EPOC en fumadores, ya que solamente el 20-30% de ellos desarrolla la enfermedad (12).

Según la Guía GOLD, los fumadores de tabaco tienen mayor prevalencia de síntomas, así como peor función pulmonar, con un descenso más marcado de FEV₁, y mayor mortalidad, que los no fumadores.

Se observa que en estos pacientes susceptibles a la enfermedad, al exponerse a las sustancias nocivas, se desarrolla una respuesta inmune amplificada que provoca una inflamación crónica, tanto pulmonar como sistémica (12–15), que provoca la hipersecreción de mucosidad y la destrucción de parénquima pulmonar, el aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS), la alteración del balance entre proteasas y antiproteasas, y la reparación anómala del tejido pulmonar (11).

Actualmente se ha observado un aumento en el consumo de los dispositivos susceptibles de liberación de nicotina, más conocidos como cigarrillos electrónicos, sobre todo entre adolescentes (16,17). Según la Organización de Consumidores y Usuarios, un cigarrillo electrónico es un dispositivo que contiene líquido en su interior con propilenglicol, glicerina y aromatizantes, con o sin nicotina (18). Según la Ley 28/2005 y la Directiva 2014/40/UE se define como “un producto, o cualquiera de sus componentes, incluidos los cartuchos y el dispositivo sin cartucho, que pueda utilizarse para el consumo de vapor que contenga nicotina a través de una boquilla. Los cigarrillos electrónicos pueden ser desechables, recargables mediante un contenedor de carga, o recargables con cartucho de un solo uso” (17).

En el estudio ESTUDES 2018-19 el 48'8% de los estudiantes entre 14 y 18 años han utilizado alguna vez uno de estos dispositivos, lo que significa un incremento significativo respecto al ESTUDES 2016 (20'05%) (17). Pese a la idea extendida de que su consumo es inocuo, se ha demostrado que pueden igualmente provocar alteraciones en el árbol bronquial (19), y además, no hay evidencia de que su consumo ayude en la deshabituación tabáquica (17).

Consumo de tabaco pasivo:

En España se comienza con la protección de los no fumadores con la creación de los llamados “espacios sin humo” con la Ley 28/2005, de 26 de diciembre de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de los productos del tabaco (20), la cual fue modificada con la Ley 42/2010, de 30 de diciembre (21). En un estudio epidemiológico observacional realizado en España en el que se entrevistó a 6800 personas en 2005, 3289 personas en 2007 y 3298 personas en 2011, se comprobó que la Ley 28/2005, de 26 de diciembre, redujo del 49'5% de fumadores pasivos a 37'7%, mientras que la modificación en la Ley 42/2010, de 30 de diciembre, redujo al 21% (22).

Se observa que el tabaquismo pasivo también se asocia a un mayor riesgo de EPOC (2)(23)(24). El estudio más importante acerca de esta relación se realizó en Guanzhou,

China, en 2007 y se comprobó que una gran exposición a humo de tabaco de manera pasiva, 40 horas/semana durante más de 5 años, aumenta el riesgo de EPOC, con una odds ratio ajustada de 1'48 (1'18-1'85) (23). Se demostró además una asociación con sintomatología respiratoria (odds ratio 1'16, 1'07-1'25) (23).

Quema de combustible biomasa:

El combustible de biomasa, es decir, madera, carbón vegetal y estiércol, entre otros, está mundialmente extendido, siendo la fuente de energía de aproximadamente el 50% de los hogares a nivel mundial y el 90% de las casas rurales (2,11). Esto significa que por cada persona fumadora mundialmente, hay tres que están expuestas a humo de biomasa (25), lo que significa un factor de riesgo muy importante, asociado concretamente a mujeres en países en vías de desarrollo (1).

Se considera que el combustible de biomasa contiene alrededor de 200 componentes químicos, entre ellos partículas tóxicas con gran capacidad oxidativa, y que el 90% de ese humo penetra en la vía aérea pequeña, creando una inflamación crónica y alterando el parénquima pulmonar (11).

Se observa un riesgo de padecer EPOC aumentado con respecto a no expuestos a este combustible con una odds ratio de 2'44 (11). Este dato, junto con la alta prevalencia de exposición hace que sea a nivel mundial el factor de riesgo más importante (11,25), aunque no sea tan prevalente en países desarrollados como España. Por ejemplo, se demostró que en Galicia, solo un 24'4% de pacientes con EPOC se debía a la quema de combustible biomasa, en comparación al 75'5% causado por el consumo de tabaco (2,26).

Contaminación ambiental:

Por un lado, no se ha establecido relación entre la contaminación atmosférica y la obstrucción crónica al flujo aéreo al comparar grupos de pacientes que vivían en zonas urbanas y rurales, sin embargo, sí se correlaciona con una mayor sintomatología (3).

Por otro lado, sí que se ha comprobado que la contaminación atmosférica influye en el nivel de leucocitos circulatorios (polimorfonucleares y monocitos) así como citoquinas inflamatorias (13).

Predisposición genética:

Se ha comprobado que entre el 20-30 % de los fumadores acaban teniendo EPOC (13), y la obstrucción entre unos fumadores y otros es muy variable (3). Esto hace pensar que existe cierta susceptibilidad individual a las agresiones externas para provocar la enfermedad (12).

Así mismo, se conocen alteraciones genéticas que determinan claramente un riesgo mayor a desarrollar enfisema pulmonar como es el déficit grave de α_1 -Antitripsina (1-3,11). La presencia de alelo Z en homocigosis implica la reducción casi total de esta proteína, lo que predispone a la aparición de EPOC a edades tempranas en fumadores (3).

Existen otras alteraciones genéticas identificadas, como son el gen codificador de la metaloproteinasa 12 de la matriz, y el de la glutatión S-transferasa (1), así como el gen HHIP (Hedgehog Interacting Protein) en el cromosoma 4 (3), que se relacionan con mayor susceptibilidad.

Infecciones:

Pese a las dificultades a la hora de realizar estudios longitudinales, se ha demostrado que sufrir neumonía durante la infancia aumenta el riesgo de desarrollar EPOC durante la edad adulta (1,3).

Edad y sexo:

La prevalencia de EPOC aumenta con la edad (1), y aunque es más prevalente en hombres (2), ser mujer es un factor de riesgo para padecerla (1). Se observa que en países en vías de desarrollo la EPOC afecta más a mujeres, sobre todo, la enfermedad debida a la exposición a humo de biomasa. Esto se debe a que se trata de una exposición doméstica y el grueso de las tareas del hogar es realizado por mujeres (11).

Estatus socioeconómico:

Las clases sociales más desfavorecidas acumulan por lo general un mayor número de factores de riesgo (2), aunque no se han relacionado cuáles son en concreto los factores que más relacionan la pobreza con el desarrollo de la enfermedad (1).

Otros Factores de riesgo (1):

- ***Historia de asma en la infancia:*** Aumenta la hiperreactividad bronquial y la limitación al flujo aéreo.
- ***Bronquitis Crónica:*** Aumenta el riesgo a exacerbar dentro del curso de la enfermedad.
- ***Desarrollo pulmonar:*** Las alteraciones en el crecimiento y desarrollo del pulmón durante la gestación o infancia, potencian el riesgo de desarrollar EPOC.

1.4. Fisiopatología:

La EPOC se produce por una respuesta anómala a la inhalación de sustancias tóxicas que se caracteriza por una inflamación crónica y una hipersecreción mucosa, que puede tener asociada o no una destrucción patológica de los alveolos, creando el denominado enfisema (12). Hay muchos mecanismos fisiopatológicos que producen la enfermedad, todos ellos relacionados entre sí. Existe una alteración inmunológica, en la que participa tanto el sistema inmune innato (epitelio respiratorio, macrófagos alveolares y células dendríticas), como el adaptativo (linfocitos T y B) (12). Esto provoca una inflamación crónica, un desbalance entre sustancias proteolíticas y antiproteolíticas, un aumento de sustancias reactivas de oxígeno (ROS) y un aumento de la apoptosis celular, que provocan la limitación del flujo aéreo, la hipersecreción de moco (bronquitis crónica) y la destrucción tisular (enfisema) (14).

RESPUESTA INMUNE:

Dentro de los mecanismos fisiopatológicos descritos en esta enfermedad, el influjo de células inflamatorias hacia el pulmón, provocando una inflamación crónica, es de los más complejos, ya que existen conexiones entre los diferentes elementos para potenciar la respuesta (14). En este apartado se describirán las diferentes líneas celulares que intervienen en este proceso.

Epitelio respiratorio:

La primera línea de defensa ante agresiones inhaladas (infecciones o gases nocivos) es el epitelio respiratorio, que actúa tanto como barrera física, como iniciador y mediador de la respuesta inmune en el pulmón. El humo del tabaco provoca una alteración en él, por la que pierde esta función de barrera, además de una disminución del aclaramiento mucociliar y una metaplasia escamosa (12).

En un epitelio sano, se secreta una citoquina inmunosupresora, la TGF β , sin embargo, al verse alterado el microambiente tras la agresión por el tabaco, disminuye su secreción, lo que provoca un aumento de la secreción de citoquinas proinflamatorias y una consiguiente infiltración celular (12). Además, pueden secretar quimioquinas proinflamatorias directamente, que atraen a los linfocitos T, los neutrófilos y las células dendríticas (12).

Otra alteración que provoca la exposición a humo de tabaco sobre estas células es el aumento de producción de Sustancias Reactantes de Oxígeno (ROS). Cuando estas sustancias superan la defensa antioxidante, se produce el denominado “estrés oxidativo”, que provoca disfunción y muerte celular, así como daño de la matriz extracelular (14).

Macrófagos alveolares:

Los macrófagos alveolares son una de las células más importantes en el desarrollo de la enfermedad (14), se considera que orquestan la respuesta inflamatoria. Se puede ver un aumento en la cantidad de estas células en las biopsias pulmonares de pacientes EPOC y se ha relacionado el aumento de los mismos con la progresión de la enfermedad (12).

En las zonas de daño pueden producir mediadores proinflamatorios, por ejemplo, citoquinas específicas como son la IL-8, que atrae a los neutrófilos; y las C-X-C motif ligando (CXCL), CXCL9, CXCL10, CXCL11, que atraen a los linfocitos T *helper* (Th1/Th2) (12).

Los macrófagos contribuyen a la formación del enfisema pulmonar con la secreción de metaloproteinasas (MMP) de la matriz extracelular, que alteran el balance con las antiproteinasas y destruyen el tejido (12).

Células dendríticas

Las células dendríticas son el enlace entre la inmunidad innata y la adaptativa, ya que contactan con los antígenos, los procesan y los presentan a los linfocitos. Es por ello que, al existir una clara correlación entre la progresión de la enfermedad y la infiltración linfocitaria, debe existir una actividad importante de estas células. Se ha demostrado que existe un aumento en los niveles del receptor de quimioquinas CCR6 en pacientes EPOC, estos se asocian con la infiltración de células dendríticas proinflamatorias (12).

También se relacionan con la secreción de MMP-12, al igual que los macrófagos, que se correlaciona con la formación de enfisema (12).

Linfocitos T:

Se ha documentado la presencia de colecciones linfoides en el parénquima pulmonar de pacientes EPOC con diferentes grados de complejidad, desde pequeños agregados de linfocitos a folículos linfoides completos, con centros germinales y zonas separadas de linfocitos T y B, lo que confirma la actividad del sistema inmune adaptativo en la patogenia de la enfermedad. La prevalencia de estas colecciones aumenta a medida que se desarrolla la enfermedad, de manera que se encuentra en el 25-30% de los pacientes EPOC con menos del 50% de FEV₁, mientras que solo se encuentran en el 5% de los pacientes menos graves (13).

La infiltración de linfocitos T citotóxicos, sobre todo tipo CD8+, es un factor de inflamación en el desarrollo de la enfermedad y se relaciona con el desarrollo del enfisema. Estos se encuentran en ambos pulmones de fumadores y se mantienen una vez se cesa el consumo de tabaco. Se trata de un marcador de limitación del flujo aéreo y de progreso de la enfermedad (12).

Los linfocitos T CD4+ también tienen su papel en la patogenia de la enfermedad. Dentro de este tipo de linfocitos, los que predominan en pacientes EPOC son los Linfocitos T helper (Th1), que expresan interferón- γ (IFN- γ), por encima de los Th2 que expresan IL-4 e IL-5 (12).

Por un lado, se ha estudiado que la hiperproducción transgénica de IFN- γ en ratones provoca la creación del enfisema. Asimismo, se ha descubierto que la acción de los Th1, junto con los Th17, provocan el aumento de secreción de mucina en el epitelio respiratorio, relacionado con la bronquitis crónica. Esto nos identifica la importancia de los linfocitos T en la patogenia de la enfermedad (12).

Linfocitos B:

Los linfocitos T, sobre todo los CD4+, ayudan a la promoción de la proliferación de linfocitos B y al *switch* de isotopos de los anticuerpos en los linfocitos B. Se han visto estas células en los folículos linfoides, además de auto-anticuerpos contra el epitelio pulmonar dañando en el suero de los pacientes EPOC, lo que refleja el papel de linfocitos B (12).

REPARACIÓN TISULAR Y REMODELADO:

La variación que sufre el volumen expirado en el primer segundo se correlaciona mejor con la alteración en el remodelado de la vía aérea pequeña, que con la inflamación crónica presente en los fumadores (13).

En los pacientes sanos, la agresión producida por los gases nocivos estimula la reparación tisular, que comienza con la maduración de fibroblastos intersticiales latentes a miofibroblastos. Estos se encargan de producir la matriz de tejido conectivo. En la pared alveolar, en un paciente sano, los fibroblastos también participan en la migración de células inflamatorias por el espacio intersticial. En cambio, en los pulmones enfisematosos se pierde esta función ya que, por un lado, se altera la arquitectura de los fibroblastos y por otro, se pierde la lámina basal (13).

Junto con los fibroblastos, las células epiteliales también contribuyen al formar las membranas basales. La TGF β producida por el epitelio alveolar sano juega un papel en los cambios producidos en la matriz extracelular. Existen dos vías mediante las cuales la TGF β actúa: una vía estimuladora, en la que las proteínas Smad-2/3 y 4 provocan la transcripción de genes como el colágeno; y una vía inhibitoria, a partir de la proteína Smad-7, que por un lado inhibe la vía anterior y por otro, activa la transcripción de otras proteínas de la matriz, como es la decorina. De manera que en un pulmón de un paciente EPOC, ante la exposición a humo de tabaco, se expresa TNF α , que activa la vía inhibitoria de la Smad-7, que altera el remodelado normal y produce fibrosis de la vía aérea (13).

La apoptosis es esencial en el mantenimiento de la homeostasis normal en un tejido, ya que debe existir un equilibrio entre esta y la proliferación y diferenciación celular (14).

Diferentes estudios correlacionan el aumento de la apoptosis con el desarrollo de EPOC, sobre todo, con el del enfisema. La importancia del aumento de la apoptosis de diferentes células pulmonares debe ir de la mano de un descenso o mantenimiento de la regeneración celular, ya que es esta diferencia la que provocará el balance negativo, es decir, la destrucción del tejido (14).

Calabrese et al. compararon tanto el grado de apoptosis, como el de proliferación celular de 16 pulmones con enfisema (9 de ellos asociados al consumo de tabaco, los otros 7 al déficit de α 1-Antitripsina) de pacientes que estaban a la espera de recibir un trasplante pulmonar, con 6 pulmones que sirvieron de control. Se comprobó que el índice apoptótico era mayor en pacientes enfisematosos que en el grupo control ($p \leq 0.01$), mientras que el índice de proliferación fue se mantuvo similar en ambos grupos (1.9 ± 2.2 vs 1.7 ± 1.1) (27).

ACTIVIDAD ANTIPROTEOLÍTICA:

Existe una disrupción entre la actividad proteolítica y la antiproteolítica del tejido pulmonar, de manera que predomina la proteolítica, provocando la destrucción del parénquima. Este incremento puede ser consecuencia de la inflamación generalizada ya que células como los neutrófilos y los macrófagos alveolares secretan enzimas proteolíticas. Otra de las posibles causas de esta situación es debida a alteraciones genéticas, como la deficiencia de α 1-Antitripsina (14).

Otra interacción del estrés oxidativo, mencionado anteriormente, es la activación de las proteasas y la inactivación de las antiproteinasas, lo que contribuye al desbalance que provoca la destrucción del tejido.

ENFISEMA.

El enfisema es el aumento del espacio aéreo pulmonar de manera permanente y patológica, acompañada de destrucción de la pared alveolar, sin fibrosis establecida. Aunque fue descrito en 1834 por primera vez, no fue hasta la década de 1950 que se relacionó la respuesta inflamatoria con su formación (13).

Existen dos tipos de enfisema: el producido por el déficit de α 1-Antitripsina, el cual es panacinar; y el producido por la agresión ambiental, que es centrolobulillar (13).

Se ha comprobado que la inhalación de humo de tabaco provoca destrucción del parénquima pulmonar al mismo tiempo que la fibrosis mencionada anteriormente (13).

La teoría principal de creación del enfisema ha sido, durante más de 40 años, la alteración del balance entre enzimas proteolíticas y antiproteolíticas, siendo estas últimas superiores (13). Los macrófagos y las células dendríticas contribuyen a la formación del enfisema pulmonar con la secreción de metaloproteinasas de la matriz extracelular, enzimas proteolíticas (12).

Por otro lado, la apoptosis también juega un papel en la formación del enfisema, ya que es esencial en el mantenimiento de la homeostasis normal en un tejido. Esto se debe que existe un equilibrio entre la proliferación y diferenciación celular y la apoptosis. En cuanto al proceso que ocurre en esta enfermedad, los linfocitos T CD8+ se ven implicados en el aumento de la apoptosis con respecto a la proliferación (12).

BRONQUITIS CRÓNICA:

Se define la Bronquitis Crónica como la presencia de tos productiva durante la mayoría de días del mes, durante al menos 3 meses, en los últimos dos años, sin otra explicación aparente. Estos síntomas se deben a una respuesta inflamatoria de la mucosa, las glándulas submucosas y los conductos glandulares en la vía aérea pequeña. Las células que se han visto implicadas son los macrófagos los polimorfonucleares, los linfocitos T (CD4 y CD8) y linfocitos B (13).

Puede existir bronquitis crónica en pacientes sin EPOC y su presencia no predice su desarrollo. Sin embargo, si aparece en pacientes con limitación al flujo aéreo, se asocia a una progresión más rápida de la enfermedad, disminuyendo la función pulmonar y aumentando el riesgo de hospitalización, en comparación a pacientes con una limitación al flujo similar sin bronquitis crónica (13).

1.5. Clínica:

La clínica de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica se caracteriza principalmente por la disnea, la cual se define como “experiencia subjetiva de malestar respiratorio que consiste en sensaciones cualitativamente distintas que varían en intensidad” (28). Se

trata del síntoma más importante, no solo por su frecuencia en los pacientes con EPOC (70%), sino por la limitación que produce (29).

Se considera que la causa de la disnea es el desbalance entre la demanda de ventilación y la capacidad de alcanzar esa demanda (28). Al inicio, la dificultad respiratoria se produce durante la actividad y va progresando hasta hacerse de reposo (29). Se produce la llamada “espiral de la disnea”, en la que el paciente limita su actividad por el *discomfort* que le supone, adoptando una vida sedentaria, lo que provoca que la musculatura esquelética se atrofie, el paciente se aisle y que en general empeore, tanto física como psicológicamente (28).

La disnea puede ser la responsable de la disminución de la calidad de vida de los pacientes, por ejemplo, se comprueba que el 36% de los pacientes catalogados con sintomatología moderada-severa refiere no salir del domicilio por ésta (30). En un estudio observacional se comprobó que el 56,7% de los pacientes tenían síntomas las 24 horas del día y el 79,9%, en al menos dos terceras partes del día, siendo la disnea el síntoma predominante (31).

Por otro lado, encontramos otros síntomas cardinales de la enfermedad, como son la tos y la expectoración. La aparición de la tos puede preceder incluso en varios años a la obstrucción de la vía aérea. Se caracteriza por un curso insidioso, que acaba apareciendo a diario, sobre todo a primera hora de la mañana. Cuando se acompaña de expectoración, ésta suele ser de aspecto mucoide (29).

La presencia y gravedad de los síntomas varía de un paciente a otro y cambia en función del fenotipo de la enfermedad. Se observa, además, que la intensidad de estos sigue un ritmo circadiano, siendo más acusados por la noche y a primera hora de la mañana. La consecuencia de este hecho es el empobrecimiento de la calidad de sueño y el empeoramiento de la calidad de vida (29).

1.6. Diagnóstico:

Sospecha clínica:

En primer lugar, en general se sospecha EPOC en un paciente adulto a partir de los 35 años con un índice de paquetes-año mayor de 10, tanto fumadores como exfumadores, que presente síntomas respiratorios. Los síntomas más frecuentes por los que consultan son la tos crónica, con o sin expectoración, y la disnea (32).

Diagnóstico definitivo:

Para confirmar la sospecha diagnóstica es necesaria la realización de una espirometría. Se trata de una prueba funcional que mide los volúmenes de aire que moviliza el aparato respiratorio del paciente. Característicamente, la obstrucción del flujo aéreo propia de esta enfermedad se presenta como un cociente entre el FEV₁ y el FVC < 0,7 tras una prueba broncodilatadora negativa (32).

Para realizar la espirometría de manera correcta se sigue la Normativa para la Práctica de la Espirometría Forzada recogida por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía

Torácica (SEPAR). En ella se recomienda que el paciente que va a realizar la prueba no se tome la medicación broncodilatadora habitual la mañana de la prueba. Además, especifica que el profesional que realiza la prueba debe de estar entrenado, ya que debe animar y guiar al paciente durante la realización de la misma para conseguir un flujo espirado forzado de buena calidad de manera que no se desvirtúe el resultado (33).

La prueba broncodilatadora consiste en realizar por segunda vez la espirometría tras administrar un broncodilatador inhalado. De esta manera se objetiva la reversibilidad de la obstrucción. Se considera positiva si el FEV₁ aumenta 200mL y el 12% del valor de la primera espirometría realizada (2). Como norma general, la prueba broncodilatadora negativa confirma el diagnóstico de EPOC al demostrar la no reversibilidad de la limitación al flujo. Sin embargo, su resultado positivo no descarta el diagnóstico (34).

Valoración de los pacientes EPOC:

Una vez alcanzado el diagnóstico definitivo, se debe considerar al paciente de una manera integral. Para ello, hay que prestar atención a la función pulmonar y la evolución de la obstrucción, al impacto en la calidad de vida que le produce, al riesgo de empeorar o de agudizar y las diferentes comorbilidades que tiene cada uno de los pacientes (1). Las comorbilidades se tratarán en un apartado diferente.

Función pulmonar:

La guía GOLD estratifica, en primer lugar, la gravedad de la enfermedad en función de la limitación al flujo aéreo, es decir, el valor de FEV₁ (**tabla 1**) (1). Se ha comprobado que esta clasificación es buena predictora del estado de salud de los pacientes, agudizaciones y mortalidad (32).

Tabla 1: Clasificación de la EPOC en función del FEV₁ según la guía GOLD.

Gravedad:	FEV₁ (% del predicho) post-broncodilatador
GOLD 1: EPOC Leve	FEV ₁ ≥ 80%
GOLD 2: EPOC Moderado	50% ≥ FEV ₁ < 80%
GOLD 3: EPOC Grave	30% ≥ FEV ₁ < 50%
GOLD 4: EPOC Muy Grave	FEV ₁ < 30%

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. FEV₁: flujo de aire espirado en el primer segundo.

Impacto en la calidad de vida:

La severidad de los síntomas y su frecuencia es muy variable en los pacientes EPOC y puede no corresponderse con el grado de obstrucción que presentan. Por ello se utilizan diferentes herramientas para analizar la influencia de la clínica en la calidad de vida de los pacientes. La manera de medir los síntomas más utilizada es a través de escalas unidimensionales o multidimensionales (29).

La escala modificada del Medical Research Council (mMRC) mide de manera sencilla y fiable la disnea y ha demostrado ser predictor de la calidad de vida y de la mortalidad de la enfermedad (29). Esta escala consta de 5 grados, del 0 al 4, de menor a mayor limitación funcional.

Como ejemplo de escala multidimensional, encontramos el *COPD Assessment Test* (CAT)(29). Se trata de un cuestionario autoadministrado en el que se responden 8 preguntas relacionadas con los síntomas más importantes de la enfermedad y se les da una puntuación en función de la frecuencia con la que aparece cada uno de ellos. De esta forma, se consigue una puntuación entre 0 y 40, donde a mayor puntuación, más sintomatología (35). Permite medir el impacto real de la enfermedad y comprender de manera global la limitación que produce (29).

Evaluación del riesgo:

La Guía Española de la EPOC define riesgo como “la probabilidad de que el paciente pueda presentar exacerbaciones (con o sin ingreso hospitalario), progresión de la enfermedad, futuras complicaciones, mayor consumo de recursos sanitarios o mayor mortalidad”.

La estratificación de los pacientes en función de la gravedad es la base para la creación de planes de atención y de propuestas de abordaje individualizadas (36).

En 2017 se publicaron los resultados de la Encuesta *Expert Meeting*, en la que se recogieron las opiniones de neumólogos acerca del manejo clínico de los pacientes en función de su complejidad. La mayoría de ellos estaba de acuerdo en la categorización de los pacientes en dos grandes grupos: los de bajo riesgo y los de moderado/alto riesgo (36). En las guías clásicas se utilizaba el FEV₁ como único determinante para clasificar a los pacientes. Sin embargo, actualmente se considera que la sintomatología, las agudizaciones, con o sin ingreso, y las comorbilidades deben influir a la hora de calificar a los pacientes, ya que son mejores predictores de la calidad de vida y progreso de la enfermedad, que el FEV₁ por separado (37). En la **Figura 1** se recogen los criterios para determinar el riesgo definidos por el comité de expertos (36).

Figura 1. Clasificación en función del riesgo elaborada por la *Expert Meeting*.

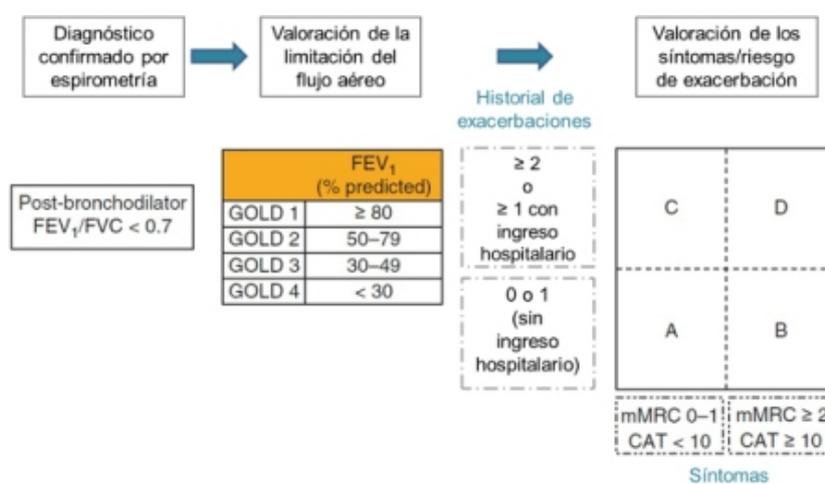
	Baja complejidad	Moderada/alta complejidad
Obstrucción FEV1 postbroncodilatador (%)	> 50%	< 50 %
Disnea (mMRC)	0 - 2	≥ 2 (sin tratamiento) ≥ 3 (con tratamiento)
Exacerbaciones moderada en el último año	≤ 2	≥ 2 (sin tratamiento) ≥ 3 (con tratamiento)
Hospitalizaciones en el último año	0	≥ 1
Sintomatología (CAT)	< 15	> 15
Comorbilidades (Índice de Charlson)	< 3	> 3
Insuficiencia respiratoria	Ausente	Presente

FEV₁: volumen espiratorio máximo en el primer segundo; mMRC: grado en la escala de disnea por la *Medical Research Council*; CAT: puntuación en la escala *COPD Assessment Test*.

Se comprueba cómo la Guía Española utilizaba solamente la escala de disnea de la mMRC para evaluar el riesgo de los pacientes y que el comité de expertos recomienda utilizar también la escala CAT, sobre todo en pacientes de alto riesgo (36). La utilización de la escala mMRC en la clínica habitual está muy extendida, sin embargo, se comprueba que la escala CAT, al ser multidimensional, informa mejor del impacto real de la enfermedad (37).

Por otro lado, la guía GOLD, define los grupos de riesgo atendiendo a la sintomatología (tanto con la escala mMRC, como con la escala CAT) y a las agudizaciones y hospitalizaciones. Así determina 4 grupos: A, B, C, D, representados en la **Figura 2**. Esta Guía también tiene en cuenta la limitación del flujo aéreo, creando otros cuatro grupos, del 1 al 4 en función del FEV₁, como se definió en la **Imagen 1**.

Figura 2. Clasificación según la guía GOLD.



FEV₁: volumen espiratorio máximo en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; mMRC: grado en la escala de disnea por la *Medical Research Council*; CAT: puntuación en la escala *COPD Assessment Test*; GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*.

1.7. Fenotipos clínicos

Se define fenotipo clínico como “aquellos atributos de la enfermedad que solos o combinados describen las diferencias entre individuos con EPOC en relación a parámetros que tienen significado clínico” (34).

El interés de considerar esta nueva clasificación de los pacientes es el de optimizar el tratamiento, ya que se ha comprobado una asociación entre los fenotipos y su respuesta terapéutica (34). Se reconocen 4 fenotipos: no agudizador, mixto asma-EPOC o ACO (*asthma-COPD overlap*); agudizador con enfisema, y agudizador con bronquitis crónica.

No agudizador: se trata del paciente con menor riesgo. Se caracteriza por presentar una o ninguna agudización moderada en el año previo, definiendo agudización moderada como la que no precisa ingreso hospitalario. De cara al tratamiento, este tipo de pacientes no necesita medicación antiinflamatoria, ya que es útil de cara a reducir las agudizaciones (38).

Mixto asma-EPOC: se define como “una obstrucción no completamente reversible al flujo aéreo acompañada de síntomas o signos de una reversibilidad aumentada de la obstrucción” (39). La importancia de clasificar este grupo es debida a la presencia de una inflamación eosinófila, en vez de la neutrófila típica de los pacientes EPOC, que es más sensible a la acción de corticoides inhalados (34).

Agudizadores: se definen como los pacientes que han tenido dos o más agudizaciones moderadas en el año previo, o una agudización grave en el año previo, definiendo agudización grave como la que necesita ingreso hospitalario (2). Se ha comprobado que pertenecer a este grupo se mantiene de manera estable, de manera que parece existir cierta susceptibilidad individual a sufrir descompensaciones (34).

Agudizador con enfisema: Dentro de los agudizadores, diferenciamos a los que presentan enfisema, ya que se trata de un factor de riesgo de mortalidad independiente (40). Se trata de pacientes que presentan mayor grado de disnea y de intolerancia a la actividad física (34), además se asocia a una tendencia a presentar bajo índice de masa corporal y debilidad muscular (2). En cuanto al tratamiento, se ha visto que los pacientes enfisematosos se benefician del uso de la doble broncodilatación (en concreto formoterol y tiotropio); y, en caso de presentar enfisema en lóbulos superiores y baja capacidad para el ejercicio, de cirugía reductora (34).

Agudizador con bronquitis crónica: en el caso de que el paciente agudizador presente bronquitis crónica será necesario realizar una tomografía axial computarizada de tórax (TAC), para descartar la presencia de bronquiectasias (41). En numerosos estudios se demuestra que la presencia de bronquitis crónica es un factor de riesgo de agudización, que se explica por la asociación entre la bronquitis crónica y la inflamación de la vía aérea, que la hace más propensa a las infecciones (34). Se ha comprobado que en este grupo de pacientes los antiinflamatorios son de gran utilidad, también se recomienda el uso de Roflumilast o de Macrólidos de manera preventiva, ya que reducen el riesgo de agudizar (38).

1.8. Exacerbaciones:

Definición e importancia:

Se denomina agudización o exacerbación de la EPOC (AEPOC) al empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios (disnea, tos y/o esputo) para el que se precisa un cambio en el tratamiento (42). Se las clasifica en función de la atención que reciben para controlar los síntomas, y según la *European Respiratory Society* se distinguen tres niveles (32):

- Nivel I, agudizaciones leves o moderadas: requieren tratamiento domiciliario.
- Nivel II, agudizaciones severas: requieren de ingreso hospitalario.
- Nivel III, agudizaciones muy severas: presentan insuficiencia respiratoria.

En general, a la hora de estudiar las exacerbaciones de EPOC, se diferencian únicamente las moderadas, con tratamiento domiciliario, y las severas, con ingreso hospitalario (42).

La importancia de las agudizaciones se debe a que influyen negativamente en la clínica del paciente, la pérdida de función pulmonar, la comorbilidad cardiovascular y significan un aumento en el coste sanitario (42).

Se calcula que aproximadamente la mitad de los pacientes diagnosticados de EPOC sufren al menos una agudización al año, y el 20% requiere un ingreso (43). De los pacientes hospitalizados, el 5% muere en el hospital a causa de la exacerbación. Además existe una supervivencia a los 5 años de menos del 50% en los pacientes que ingresan por AEPOC (42).

Por otro lado, las agudizaciones, sobre todo las severas, se relacionan con un empobrecimiento de la calidad de vida de los pacientes. Se ha comprobado que, cuanto mayor gravedad y frecuencia de los ingresos hospitalarios por esta razón, más rápidamente se deteriora el estado de salud, la capacidad de trabajo y la actividad física de los pacientes (44).

En cuanto al impacto económico, se estima que los ingresos hospitalarios a costa de las agudizaciones suponen entre el 60 y el 70% del coste total asociado a la EPOC en los países desarrollados. Se comprobó que en Estados Unidos en 2006 hubo 1.254.704 ingresos por AEPOC, lo que significó un coste de 11,9 miles de millones de dólares, es decir, 9.545\$ por cada ingreso de media. Otro coste a tener en cuenta es la atención en los Servicios de Urgencias. En España se estima que las AEPOC significan entre el 1 y el 2% de las visitas a Urgencias, de las que el 10% acaban ingresando (42).

Etiología:

La gran mayoría de las AEPOC se deben a infecciones respiratorias, tanto víricas como bacterianas, siendo estas últimas las grandes causantes de las exacerbaciones. Existen otras causas no infecciosas como son la contaminación ambiental, los gases nocivos interiores o los cambios ambientales (43).

Factores de riesgo:

La prevención de las exacerbaciones, en especial las severas, es un objetivo cada vez más importante en la práctica clínica (45). Para ello, se estudian diferentes factores de riesgo, de manera que se pueda detectar a los pacientes con más probabilidad de presentar exacerbaciones y actuar en consecuencia.

Se ha comprobado que uno de los predictores de riesgo para las hospitalizaciones es la limitación al flujo aéreo representada por el FEV₁, así como la presencia de comorbilidades. Por otro lado, se ha relacionado la bronquitis crónica y la edad avanzada con una mayor probabilidad de sufrir una AEPOC de cualquier tipo (46).

Las comorbilidades que se asocian con más frecuencia con un aumento de las hospitalizaciones son las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, el asma, las enfermedades mentales como la ansiedad y la depresión, el reflujo gastroesofágico y la hipertensión pulmonar (42).

Manejo de las exacerbaciones:

La atención temprana a las exacerbaciones es un factor determinante en la obtención de un buen resultado y el mantenimiento de la calidad de vida (47). Existen diferentes líneas terapéuticas posibles en el tratamiento de las AEPOC. Aquí resumiremos las principales.

Antibióticos:

Como se ha mencionado antes, la mayor parte de las exacerbaciones se deben a infecciones respiratorias de tipo bacteriano. Sin embargo, no se deben tratar todas las agudizaciones con antibiótico, a no ser que se sospeche esta causa. Los criterios para comenzar con este tratamiento son los denominados Criterios de Anthonisen: aumento de la disnea, aumento de la expectoración, aumento de la purulencia del esputo. En general, se utiliza antibiótico cuando se cumplen dos de los tres criterios y/o el último de ellos, ya que ha demostrado ser predictor de las agudizaciones por infección bacteriana (48).

A la hora de decidir qué antibiótico usar de manera empírica es necesario conocer los patrones de resistencia típicos de cada zona, así como los patógenos más frecuentemente implicados y las características del paciente (48). Las bacterias más habituales son *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*. En las agudizaciones severas también es frecuente la presencia de Gram-negativos como *Pseudomona aeruginosa* (42).

Se recomienda tratar a pacientes con un FEV₁ superior al 50%, sin factores de riesgo (comorbilidad cardíaca, más de dos agudizaciones en el año previo o tratamiento antibiótico previo) con amoxicilina-clavulánico. Si presentan alguno de los factores de riesgo mencionados, se puede plantear el uso de Moxifloxacino o Levofloxacino. En cambio, si se trata de un paciente con un FEV₁ inferior al 50%, se recomienda tratar directamente con Moxifloxacino o Levofloxacino. Y, por último, si se trata de un paciente con alto riesgo de presentar infección por *Pseudomona aeruginosa*, se recomienda un tratamiento intravenoso con Ciprofloxacino.

Corticoides:

El tratamiento con corticoides sistémicos mejor la función pulmonar, acorta el tiempo de hospitalización y de recuperación, y reduce los fracasos terapéuticos (42)(49). Se ha comprobado que la mejor manera de pautar este tratamiento es en dosis bajas (42) y en pautas de menos de 7 días (49). Se prefiere el tratamiento vía oral, que el intravenoso, ya que ninguno ha demostrado ser más eficaz en la reducción de la hospitalización o de los fallos terapéuticos, pero la vía intravenosa se asocia a más efectos secundarios (42).

Broncodilatadores:

Los broncodilatadores (BD) inhalados, tanto los β_2 -agonistas de acción corta (SABA), como los antagonistas muscarínicos de acción corta (SAMA), se usan habitualmente en el tratamiento de las agudizaciones de EPOC. Se pueden administrar mediante

nebulización o con inhaladores con cámara espaciadora. Ambas maneras han demostrado ser eficaces, pero se suele preferir la cámara espaciadora porque no genera aerosoles, de manera que se previene el contagio en el caso de agudizaciones de tipo infeccioso (43).

Oxigenoterapia:

Es frecuente que los pacientes con agudizaciones severas presenten hipoxemia, es decir, una saturación de oxígeno arterial menor del 90%. En este caso es necesario administrar oxigenoterapia hasta conseguir valores de saturación por encima de 88-92%. Hay que evaluar con frecuencia la gasometría arterial en el caso de los pacientes con oxigenoterapia, ya que puede conducir a la acidosis e hipercapnia (42).

Ventilación no invasiva:

Se recomienda el uso de ventilación no invasiva en aquellos pacientes hospitalizados con acidosis respiratoria, disnea severa con trabajo respiratorio aumentado y/o fatiga muscular, y en pacientes que no recuperan saturaciones de oxígeno adecuadas pese al tratamiento con oxigenoterapia. Tras la introducción de este manejo terapéutico, se redujo la mortalidad en un 40%, así como el fracaso terapéutico, las complicaciones y la necesidad de intubación (42).

1.9. Tratamiento

MEDIDAS GENERALES EN LA EPOC:

Dentro del manejo de la enfermedad, el control de la calidad de vida con medias no farmacológicas tiene un gran peso. Existen tres actividades principales en las que se debe prestar especial atención: la deshabituación tabáquica, la rehabilitación pulmonar y la vacunación (50).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO:

La EPOC es una enfermedad heterogénea, en la que cada paciente puede presentar un fenotipo clínico, una evolución y unas comorbilidades asociadas diferentes. Por esa razón, la elección de un tratamiento u otro se debe hacer de manera individualizada (1).

En este trabajo se van a definir las opciones terapéuticas atendiendo a la clasificación de la Guía Española de la EPOC. En ella se marcan tres objetivos principales de tratamiento:

- Reducción de los síntomas crónicos.
- Disminución de la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones.
- Mejora del pronóstico.

Como se mencionó en apartados anteriores, podemos considerar dos tipos de pacientes: los de bajo riesgo y los de alto riesgo. Esta clasificación es esencial a la hora de elegir el tratamiento, ya que para los pacientes de bajo riesgo se utiliza la misma línea terapéutica, mientras que en los pacientes de alto riesgo hay que atender al fenotipo clínico que presentan (36).

Paciente de bajo riesgo:

Broncodilatadores de acción corta:

Tienen dos mecanismos de acción, por un lado los beta-2 agonistas (SABA) y por otro, los anticolinérgicos (SAMA). Ambos tipos producen la relajación del músculo liso bronquial, permitiendo la broncodilatación y mejora de la disnea. El caso de los de acción corta serviría para controlar síntomas muy puntuales, como mejorar la tolerancia al ejercicio (32).

Broncodilatadores de acción larga:

Cuando el paciente presenta persistencia de los síntomas la mayor parte del día o limita su actividad diaria normal, es necesario utilizar BD de acción prolongada. En la EPOC de bajo riesgo se prefiere comenzar con BD en monoterapia (2).

Dentro de los BD de acción larga encontramos también los beta-2 agonistas (LABA) y los anticolinérgicos (LAMA). En la EPOC se prefiere el uso de los LAMA, en concreto el Tiotropio ha demostrado eficacia y seguridad a largo plazo, mejora la función pulmonar, los síntomas, la calidad de vida y reduce las exacerbaciones (51).

Cuando la monoterapia no controla del todo los síntomas, se prefiere utilizar una doble broncodilatación añadiendo un LABA. Se ha demostrado que el Oldaterol potencia el efecto del Tiotropio, mejora la función pulmonar y la calidad de vida y disminuye la disnea (51).

Paciente de alto riesgo, fenotipo no agudizador:

En este caso, se prefiere comenzar con un tratamiento de doble broncodilatación, con LAMA y LABA, obteniendo de esta forma una dilatación óptima de la vía aérea. LA doble terapia consigue grandes beneficios sobre la calidad de vida del paciente y no significa un aumento de los efectos secundarios (51).

Otra opción terapéutica en este tipo de pacientes es la teofilina, que es antiinflamatorio y produce una leve broncodilatación. Se utiliza en combinación a la doble broncodilatación cuando el paciente permanece sintomático (32).

Paciente de alto riesgo, fenotipo mixto asma-EPOC:

Los pacientes pertenecientes a este subgrupo presentan características similares al asma, por lo que la base de su tratamiento consistirá en la presencia de corticoides inhalados. El primer escalón terapéutico en este caso es la combinación de LABA con corticoides (36).

En pacientes que continúan disneicos a pesar del tratamiento anterior, se les añade un LAMA, como el tiotropio. Se ha comprobado que mejora la calidad de vida y reduce las exacerbaciones (52).

Paciente de alto riesgo, fenotipo agudizador enfisematoso

El primer escalón en los pacientes de alto riesgo y tipo agudizador también es una doble terapia, en este caso, consistente en LABA y LAMA, ya que han demostrado reducir las exacerbaciones (2). Otra opción de doble terapia es la combinación de glucocorticoides con LABA, que parece útil en pacientes que presentan agudizaciones frecuentes, sobre todo cuando presentan eosinofilia en sangre periférica, que sirve como predictor de buena respuesta a los glucocorticoides (52).

El siguiente escalón de tratamiento es la combinación de LABA, LAMA y corticoides inhalados que se administra cuando existe una limitación a la actividad física, mantenimiento de la disnea o exacerbaciones frecuentes (52).

Cuando persisten las exacerbaciones (más de dos en el año previo) o se trata de un paciente de alto riesgo ($FEV_1 < 50\%$), se puede considerar la administración de mucolíticos. La N-acetil-cisteína ha demostrado reducir la frecuencia de AEPOC en pacientes que no reciben glucocorticoides inhalados. En el caso de los pacientes con poca expectoración, como los enfisematosos, se cree que la reducción de las agudizaciones se debe a su efecto antioxidante (2).

Paciente de alto riesgo, fenotipo agudizador bronquítico crónico:

Como se dice en el apartado anterior, ante este tipo de pacientes agudizadores de alto riesgo, el primer escalón consiste en la doble terapia BD con LABA y LAMA.

Ante la persistencia de síntomas o exacerbaciones, existen diferentes opciones terapéuticas, como añadir un corticoide o un mucolítico, igual que el caso anterior, o añadir un inhibidor de la fosfodiesterasa-4 (Roflumilast) o un macrólido de manera crónica (2).

En concreto el Roflumilast ha demostrado reducir las agudizaciones en pacientes de elevado riesgo con bronquitis crónica, por lo que se recomienda en este tipo de pacientes (53).

.10. Comorbilidades:

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica es una patología sistémica, que se ha relacionado con múltiples comorbilidades. La relación fisiopatológica entre la EPOC y el resto de enfermedades concurrentes no está completamente definida, sin embargo, parece tener relación con la inflamación sistémica que se produce. Otras explicaciones son la edad avanzada de los pacientes o la existencia de factores de riesgo comunes entre la EPOC y sus comorbilidades (54).

Existen varias maneras de medir la presencia e importancia de las comorbilidades en la EPOC, la más utilizada es el Índice de Charlson (IC). Se trata de una lista de 19 patologías, cuantificadas del 1 al 3 en función del riesgo de mortalidad. De manera que el paciente suma la puntuación de cada una de las comorbilidades que presenta de esa lista. Más adelante se consideró la edad como un factor de riesgo independiente, para lo que se

ajustó el IC en función de la misma: se añade un punto por cada década de edad que supere los 40 años (4).

Importancia de las comorbilidades:

La importancia de las comorbilidades recae en primer lugar en su frecuencia (55). En un estudio retrospectivo realizado en Alemania, publicado en 2017 se recogieron los datos de más de 140.000 pacientes EPOC y se controlaron con un control sano no-EPOC de la misma edad y sexo. Todas las comorbilidades estudiadas, incluyendo enfermedades cardiovasculares, enfermedad renal crónica, ansiedad/depresión, diabetes, osteoporosis y cáncer bronquial y pulmonar, entre otras, fueron significativamente más prevalentes en los pacientes con EPOC (56).

En cuanto al IC, se comprobó que la media en los controles fue de 1.33, mientras que en los pacientes EPOC, 3.17. Esta media se mantuvo entre 3,48 y 3,58 al diferenciar a los pacientes en los grupos GOLD en función del FEV₁ (56), lo que nos hace comprobar la influencia de las comorbilidades en cualquier nivel de la enfermedad. Además, dentro del grupo de controles, sólo el 5,58% tuvo un IC ≥ 5, frente al 15,57% de los pacientes con EPOC (56).

En cuanto a los efectos sobre la EPOC, la presencia de las comorbilidades es importante ya que suponen un peor pronóstico y una mayor mortalidad. Más del 50% de las muertes en pacientes EPOC se deben a las comorbilidades (55). Por otro lado, las comorbilidades significan un empeoramiento de la calidad de vida de los pacientes, un aumento del coste sanitario asociado a la EPOC (57) y un mayor riesgo de hospitalización (55).

En la **Tabla 2** se presentan las comorbilidades más frecuentes y su prevalencia en los pacientes EPOC (55).

Tabla 2. Comorbilidades más frecuentes (prevalencia en pacientes EPOC en porcentaje)

Enfermedad cardiovascular:
- Hipertensión arterial (60%)
- Cardiopatía isquémica (10-23%)
- Fibrilación auricular (6-14%)
- Ictus (10-14%)
- Enfermedad arterial periférica (17.34%)
- Hipertensión pulmonar
- Insuficiencia cardiaca (30%)
Diabetes mellitus (12-13%). Síndrome metabólico (22%)
Cáncer de pulmón (20%)
Trastornos psiquiátricos:
- Ansiedad (10-33%)
- Depresión (20-60%)
Osteoporosis, osteopenia, osteoartritis (>50%)
Disfunción muscular esquelética, pérdida de masa muscular (32%)
Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (30-60%)

Bronquiectasias
Insuficiencia renal (20-22%)
Deterioro cognitivo
Enfermedad tromboembólica
Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (10%)

Tipos de comorbilidades:

A continuación, se describirán las principales comorbilidades de la EPOC, dejando para el siguiente apartado las comorbilidades psiquiátricas, por interés del propio trabajo.

Enfermedades cardiovasculares:

Se trata de las comorbilidades más frecuentes (4) y son de las más importantes por su efecto sobre la morbilidad y la mortalidad, produciendo aproximadamente un tercio de las muertes (55).

Se considera que aproximadamente un 70% de los pacientes tiene hipertensión arterial primaria (56). Se ha relacionado con mayor disnea, mayor limitación de la actividad física y mayor limitación al flujo aéreo, pero no se ha asociado a un aumento en la mortalidad (57).

Además, los pacientes con EPOC tienen el doble de riesgo de presentar insuficiencia cardíaca congestiva (56), ya que, aunque se haya relacionado con insuficiencia cardíaca sistólica, se demuestra que la mayoría de pacientes con EPOC tienen insuficiencia cardíaca diastólica (55). Se trata de una de las patologías más asociadas a la hospitalización y mortalidad en estos pacientes (57).

Por otro lado, la EPOC se relaciona con la enfermedad coronaria porque comparten el principal factor de riesgo que es el tabaco. Algunos estudios consideran que hasta el 30% de los pacientes con EPOC sufren un episodio de cardiopatía isquémica a lo largo de su vida. El pronóstico de los pacientes en los que coexisten ambas patologías es peor que al compararlas separadamente (4).

Finalmente, encontramos otras comorbilidades menos frecuentes que las anteriormente descritas, pero relevantes a la hora de manejar al paciente con EPOC como son las arritmias cardíacas, los accidentes cerebrales isquémicos y la enfermedad arterial periférica (55).

Cáncer de pulmón:

En función de las fuentes, se encuentran prevalencias de cáncer de pulmón en pacientes EPOC desde el 20% (55), al 70% (57). Se encuentra un riesgo aumentado de padecer cáncer de pulmón en pacientes EPOC, que en fumadores sin esta patología, se calcula que el riesgo aumenta entre 2 y 6 veces en pacientes EPOC (55,57).

Es necesario destacar que la presencia de estadios avanzados de EPOC puede influir negativamente en el manejo del cáncer de pulmón. Esto es debido a que la baja función

pulmonar puede contraindicar el tratamiento quirúrgico en las neoplasias operables. La supervivencia a los tres años en los pacientes EPOC cuando presentan cáncer de pulmón es del 15%, frente al 26% de los pacientes no-EPOC (57).

Sin embargo, no existe un método de *screening* estandarizado recomendado para el diagnóstico precoz del cáncer en los pacientes con EPOC (54).

Enfermedades metabólicas:

La diabetes mellitus y el síndrome metabólico son dos entidades muy prevalentes en la EPOC, se encuentran en el 12,7% y el 22,5% de los pacientes, respectivamente (55). Se ha comprobado que la diabetes se comporta como factor de peor pronóstico en la evolución de la enfermedad, aumentando la estancia hospitalaria y la mortalidad. Por otro lado, el manejo de la EPOC con BD mediante beta-2 agonistas y con corticoides sistémicos o inhalados a altas dosis empeora el control de la diabetes (54).

Enfermedades musculoesqueléticas:

La osteoporosis se encuentra en la mitad de los pacientes con EPOC y su prevalencia aumenta cuanto mayor es el grado de la enfermedad. Los pacientes con bajo índice de masa corporal y muscular tienen mayor riesgo de presentar osteoporosis, siendo los pacientes enfisematosos los más afectados (55).

Por otro lado, en los estadios más graves de la EPOC existe una disfunción musculoesquelética que genera un círculo vicioso de intolerancia al ejercicio físico, empeoramiento de la disfunción muscular y mayor descenso de la función pulmonar, lo que aumenta el riesgo hospitalario y la mortalidad (55).

Se considera de las comorbilidades que más afectan a la calidad de vida y de las que más se benefician de la rehabilitación pulmonar y física (30).

2. ANSIEDAD Y DEPRESIÓN EN LA EPOC

La ansiedad se define como la sensación subjetiva de inquietud, temor o aprensión (58). Se trata de una de las patologías psiquiátricas más prevalentes en la población y se estima que entre el 6 y el 33% (media de 16%) de los pacientes con EPOC la padecen (57). Dentro de los trastornos de ansiedad en la EPOC encontramos: ataques de pánico, trastorno de pánico, síndrome de ansiedad generalizada y síndrome de estrés post-traumático (59).

La depresión es un trastorno del estado de ánimo caracterizado por la tristeza, apatía, indiferencia o irritabilidad, lo que suele conllevar un cambio en el hábito de sueño, el apetito, la falta de disfrute, la dificultad en la concentración y los pensamientos relacionados con la muerte (58). La depresión es una comorbilidad frecuente en los pacientes EPOC, siendo más habitual cuanto mayor es la gravedad del paciente. Se estima que un 80% de los pacientes que reciben oxigenoterapia domiciliaria a costa de la enfermedad padecen depresión (57). Se calcula que una media del 25% de pacientes EPOC tienen depresión, siendo el 19,9% en los pacientes leves, y un 44% en los pacientes hospitalizados (55).

Los pacientes con más riesgo de padecer depresión son: las mujeres, los jóvenes, los que viven solos, los fumadores, los que ha sufrido una AEPOC reciente, los que presentan peor FEV₁ y los que presentan historia de enfermedad cardiovascular (59).

Existe mucha disparidad en la bibliografía sobre la prevalencia de estas comorbilidades ya que, por un lado, la manera de diagnosticarla se puede basar en diferentes herramientas, y por otro, los síntomas de la ansiedad y la depresión pueden confundirse con los de la EPOC (55).

Esto conlleva también que haya un gran infradiagnóstico. Se considera que un 25% de los pacientes EPOC que tienen depresión no están diagnosticados y que dos terceras partes de los mismos no reciben tratamiento antidepresivo (57). En otros estudios se considera que sólo el 35% está diagnosticado y que sólo el 22% recibe tratamiento (55).

Se considera que los principales determinantes de calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes EPOC son (60):

- Grado de disnea.
- Intensidad de los síntomas.
- Grado de tolerancia a ejercicio.
- Exacerbaciones.
- **Morbilidad psiquiátrica (ansiedad y depresión).**

Se recomienda la búsqueda sistematizada de estas patologías, por su gran prevalencia y porque su presencia tiene grandes efectos sobre la salud de los pacientes (55).

Impacto de la Ansiedad y la Depresión en la EPOC:

La ansiedad y la depresión influyen negativamente sobre el pronóstico de la EPOC, ya que se han relacionado con una disminución de la actividad física, peor nutrición y

aumento del consumo de tabaco. Esto provoca que aumente la dependencia y el aislamiento social (55).

La influencia de estas comorbilidades contribuye al mantenimiento del “círculo vicioso de la disnea”, mencionado anteriormente, en el que el paciente con disnea, por miedo a la falta de aire, se aísla y limita su actividad física, lo que empeora los músculos respiratorios, aumentando la disnea (60).

Se ha relacionado la presencia de la ansiedad y la depresión con una intensidad y una frecuencia de síntomas mayor que en pacientes que no presentan estas comorbilidades (54,57). Puede ser una causa por la que reducen su actividad física y por la que estos pacientes puntúan peor en las escalas de calidad de vida (57).

Por otro lado, el padecimiento de estas enfermedades psiquiátricas se asocia con un mayor riesgo de exacerbaciones y hospitalizaciones en un paciente estable. Se comprueba que la primera hospitalización ocurre antes en los pacientes con estas comorbilidades que en los que están libres de ellas. Además, su estancia hospitalaria media también es mayor, lo que significa un empeoramiento en su pronóstico y un aumento del coste sanitario (55).

Por último, la depresión y la ansiedad se consideran factores de riesgo de mortalidad. En el caso de la ansiedad, la mortalidad es mayor en mujeres (57).

Diagnóstico:

Se considera que estas comorbilidades son muy influyentes en el curso y pronóstico de la EPOC, sin embargo, no son tan estudiadas como otras enfermedades. Es de vital importancia desarrollar una atención generalizada, incluyendo el estudio del padecimiento psiquiátrico de los pacientes con EPOC. Para ello, se han creado diferentes herramientas o cuestionarios que permiten detectar en la práctica clínica habitual qué pacientes tienen un mayor riesgo de presentar ansiedad y/o depresión. Entre ellas encontramos la Escala *Hospital Anxiety and Depression (HAD)*, que se considera una herramienta útil y accesible (54).

La HAD se creó en 1983 por Zigmond y Snaith en Yorkshire, Inglaterra. Se desarrolló con la necesidad de encontrar una herramienta que ayudase en las consultas no psiquiátricas a detectar estas patologías (61).

Previamente existía una escala denominada *General Health Questionnaire (GHQ)*, que intentaba detectar enfermedades psiquiátricas en pacientes con patologías somáticas crónicas, sin embargo, no era muy utilizada por ser muy larga y por obtener resultados que no diferenciaban entre depresión y ansiedad. Por esa razón se desarrolló la escala HAD, que se rellena por los propios pacientes, es corta y se centra en las dos patologías más frecuentes en la práctica hospitalaria: la ansiedad y la depresión (61).

Se ha validado en diferentes estudios como una escala válida para detectar trastornos del ánimo (62). Además, se ha comprobado su utilidad en diferenciar la ansiedad y la depresión en un *screening* inicial, pero también en el seguimiento de esta comorbilidad en consultas sucesivas (62).

¿Existen otras escalas válidas para detectar la ansiedad y la depresión?

Existen otras herramientas que han demostrado validez a la hora de diagnosticar la ansiedad y la depresión como comorbilidades de la EPOC. Una de ellas es el cuestionario ya mencionado, el *General Hospital Questionnaire*; y también encontramos la Escala Geriátrica de la Depresión (Yesavage).

En cuanto a la Escala de Yesavage inicialmente constaba de 30 ítems, pero se redujeron a 15. Ambas opciones están validadas en España para detectar depresión en pacientes geriátricos (63,64). Aunque su uso es útil en pacientes mayores, muchos pacientes EPOC tienen edades inferiores, por lo que la escala HAD se utiliza más habitualmente (2).

En 2013 se publicó un estudio en el que se comparaba la HAD con la versión 20 del GHQ en pacientes con EPOC. El cuestionario GHQ en un inicio contaba con 60 ítems, del que salieron diferentes versiones más cortas, entre ellas la versión 20, es decir, con 20 ítems. La diferencia entre ambas escalas es que la HAD pregunta por la sintomatología de la semana anterior, mientras que el GHQ pregunta por la diferencia que siente con respecto a lo habitual (65).

En el estudio se comprobó que no existían diferencias significativas entre ambos cuestionarios a la hora de detectar problemas psiquiátricos en pacientes con EPOC. Sin embargo, hay que tener en cuenta que no miden lo mismo. La escala HAD mide exclusivamente síntomas de ansiedad y de depresión, en concreto de anhedonia, mientras que el GHQ mide muchos factores de la patología psiquiátrica, como la interacción social, las preocupaciones, la autoestima, el sueño, e incluye la ansiedad y la depresión. Por lo que se concluye que ambas son herramientas válidas, pero que tratan de detectar problemas diferentes (65).

¿Cómo es y cómo se administra la escala HAD?

En el **anexo 1** se muestra la Escala *Hospital Anxiety and Depression*.

El paciente debe leer detenidamente las 14 preguntas que se le presentan y seleccionar una de las cuatro opciones de respuesta que se ofrecen. Se recomienda seleccionar respondiendo cómo se sintieron en la semana previa, ya que comprobaron que, si respondían lo que sentían en ese mismo momento, la puntuación de ansiedad aumentaba. No deben reflexionar la respuesta, sino reflejar lo que creen inmediatamente al leerlo (61,62).

De las 14 preguntas, 7 de ellas dan la puntuación de la subescala de la depresión y las otras 7, de la ansiedad. Cada una de las subescalas se centran en los síntomas psicológicos más importantes y frecuentes de cada una de las patologías, sin considerar los síntomas somáticos, que se pueden confundir con la enfermedad subyacente. Tampoco se consideran los síntomas más graves de la depresión y la ansiedad, como las ideas de suicidio, ya que son síntomas menos frecuentes y no son útiles en el *screening* que se pretende conseguir con esta escala (61).

En la publicación de la misma, se consideró como momento ideal la sala de espera previa a la consulta médica, ya que se estimó una media de 20 minutos en rellenarse (61). En estudios posteriores, se redujo ese tiempo medio a 2-5 minutos (62).

La escala fue probada en pacientes de entre 16 y 65 años en un inicio. Posteriormente se validó su uso en adolescentes y en pacientes más mayores (62,66).

Tratamiento de la Ansiedad y la depresión:

El tratamiento de la ansiedad y de la depresión como comorbilidades de la EPOC debe ser individualizado (60). Las opciones de tratamiento son las mismas que las de los pacientes sin la enfermedad pulmonar, pero se suele preferir un manejo no farmacológico (55).

La terapia cognitivo-conductual es la más utilizada. En pacientes estables, rompe con círculo vicioso de la disnea y el aislamiento social. Y en pacientes hospitalizados, da técnicas de control de la respiración, lo que reduce la ansiedad y la depresión asociadas a la disnea (59).

Existen otras técnicas de psicoterapia que también se utilizan, como son: la resolución de conflictos, técnicas de apoyo en grupo, *biofeedback*, distracción de la atención mediante ejercicio, humor o risa, y técnicas de relajación. Estos manejos han sido menos estudiados, por lo que no hay tanta evidencia sobre ellos. Sí que se recomiendan en centros especializados en psicoterapia con experiencia en el tratamiento de la ansiedad y la depresión (59).

Por otro lado, la rehabilitación pulmonar de la EPOC también mejora la clínica de los trastornos psiquiátricos asociados a ella, sobre todo, la que asocia entrenamiento físico (55,59).

En cuanto al tratamiento farmacológico para la ansiedad, se prefiere evitar las benzodiacepinas como primera línea de tratamiento, ya que deprimen el centro respiratorio. De utilizarlas, se prefiere las de vida media corta. Se pauta habitualmente la buspirona, que disminuye la disnea y la ansiedad y mejora la capacidad de ejercicio. Otro grupo de fármacos utilizados es el de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (55).

Para la depresión se utilizan los antidepresivos habituales, que reducen la intensidad de los síntomas y, por tanto, mejoran la calidad de vida (54). Los preferidos son los ISRS, como la fluoxetina, la paroxetina y el citalopram (55).

B. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

La depresión y la ansiedad determinadas mediante la escala HAD se relacionan con la gravedad de la EPOC, y pueden usarse para estimar el riesgo de agudizaciones y hospitalizaciones.

C. OBJETIVOS

Objetivo principal:

1. Estimar el riesgo de agudización moderada o grave en función de las puntuaciones del HAD.

Objetivos secundarios:

2. Estimar la ansiedad de los pacientes con EPOC mediante la escala HAD.
3. Estimar la depresión de los pacientes con EPOC mediante la escala HAD.
4. Correlacionar las puntuaciones del HAD con variables clínicas de la EPOC.
5. Describir la HAD en los diferentes grupos GOLD de la EPOC.

D. METODOLOGÍA

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo. Se parte de un grupo de pacientes en seguimiento por la consulta de EPOC en el Servicio de Neumología del Hospital Universitario Marques de Valdecilla (HUMV), en Cantabria (España). Se trata de un hospital de 800 camas de asistencia sanitaria del sistema público de salud. Se han revisado las historias clínicas y los resultados en la encuesta HAD de la primera visita sucesiva en el servicio.

1. PARTICIPANTES.

Los participantes seleccionados partieron de los registros de la primera consulta de educación biosanitaria en enfermería en el servicio de EPOC de Neumología del HUMV, donde se recogieron los resultados de la encuesta HAD de cada paciente entre febrero de 2014 y septiembre de 2017. Las variables clínicas de los pacientes se obtuvieron mediante la revisión de historias clínicas.

Solo se incluyeron en el análisis, pacientes con diagnóstico definitivo de EPOC confirmado por espirometría realizada según criterios SEPAR (33) con cociente FEV1/FVC postbroncodilatación inferior a 0,7.

Se excluyeron pacientes que no hayan recibido seguimiento posterior por alta, éxitus, por causas distintas a la EPOC durante el periodo de seguimiento, pacientes cuyo diagnóstico definitivo no se corresponda con EPOC o pacientes que no contestasen la encuesta HAD en la primera visita sucesiva a la unidad de EPOC, y pacientes que contestasen el cuestionario previamente a la realización de un programa de rehabilitación respiratoria, o pacientes que durante el seguimiento hayan recibido terapia farmacológica o psicológica para la depresión.

2. VARIABLES RECOGIDAS.

2.1. *Variables de la primera visita sucesiva a la consulta EPOC.*

En primer, se recogieron las variables básicas, que se mostrarán a continuación, de los registros de la primera visita sucesiva al servicio mediante los registros de enfermería, las pruebas de función respiratoria y la historia electrónica en el Visor Corporativo del HUMV.

- Edad.
- Género.
- Fumador/exfumador.
- Variables espirométricas post-broncodilatación: Volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV1), Capacidad Vital Forzada (FVC), FEV1/FVC. La espirometría se realizó según criterios SEPAR (33).
- Puntuación en el cuestionario HAD. Se trata de una encuesta auto-administrada. En ella aparecen 14 preguntas con cuatro opciones de respuesta cada una. El paciente debe contestar según lo que sintió la semana previa a la consulta donde está rellenando la encuesta. Las preguntas están divididas en 7 preguntas sobre los síntomas de la ansiedad y 7 preguntas sobre síntomas de depresión, sobre todo, de anhedonia. Se obtiene un resultado entre 0 y 42 puntos en total, pero al dividir en las subescalas de depresión y ansiedad, de cada una se pueden obtener entre 0 y 21 puntos. A mayor puntuación, mayor riesgo de padecer estas patologías y mayor necesidad de recibir tratamiento, tanto farmacológico, como no farmacológico (61). En el **anexo 1** viene añadida la encuesta HAD.
- El cuestionario de calidad de vida CAT (67). Se autoadministra antes de entrar a la consulta, de manera que los pacientes puntúan 8 preguntas en una escala del 0 al 5 en función de la severidad del síntoma de cada una de las preguntas. Los síntomas son: tos, esputo, dolor en el pecho, disnea al subir unas escaleras, dificultad para dormir, dificultad para llevar a cabo las tareas del hogar, dificultad o miedo para salir de casa por su enfermedad y disminución de la energía. Al sumar las puntuaciones de las 8 preguntas, se consigue un resultado entre 0 y 40 puntos, lo que sirve en la práctica clínica para clasificarles en sintomáticos (con 10 puntos o más) y no sintomáticos (menos de 10 puntos).
- Grado de disnea según la escala de disnea del medical research council modificado (mMRC) (67). Es un indicador del nivel de actividad en el que el paciente presenta dificultad respiratoria. Esta escala divide la actividad en 5 grados, del 0 al 4.
 - Grado 0: no presentan disnea.
 - Grado 1: presentan disnea al subir un tramo de escaleras.
 - Grado 2: presentan disnea al caminar en llano o imposibilidad de seguir el paso a otra persona de su misma edad y sexo.
 - Grado 3: presenta disnea al caminar 100 metros.
 - Grado 4: presenta disnea en reposo.

En función de esta escala se clasifica a los pacientes en disneicos si presentan un grado 2 o superior, y no disneicos si presentan un grado 0 u 1.

- Agudizaciones respiratorias en el año previo a la visita: Se ha considerado que un paciente estaba agudizado si había precisado de antibiótico y/o corticoides sistémicos por una infección respiratoria.
- Ingresos en el año previo a la visita: Se ha considerado que un paciente había ingresado si había precisado de ingreso hospitalario o domiciliario por una exacerbación de la EPOC.
- Clasificación GOLD: se compone de dos elementos, por un lado, consta de un número (del 1 al 4) en función del valor del FEV₁ y, por otro, consta de una letra (de la A a la D) en función de los síntomas (según la escala mMRC y el cuestionario CAT) y las agudizaciones. Esta clasificación se incluye en la **Figura 2**.
- Índice de comorbilidad Charlson (ICC). Se trata de un sistema que evalúa la esperanza de vida de un paciente a diez años, en función de las comorbilidades previas del paciente. Existen dos formas de calcularlo, una ajustada a la edad y otra sin ajustar. Consta de una lista de 19 comorbilidades, cada una de ellas con un valor, y en función de las características del paciente se obtiene una puntuación entre 0 y 37 puntos. Para calcular el índice ajustado a la edad, se le añade un punto por cada década por encima de los 50 años, de manera que a un paciente entre 50 y 59 años se le añade un punto, entre 60 y 69 años, dos puntos, etc.

Las patologías que tiene en cuenta el ICC son:

- 1 punto por cada una de las siguientes comorbilidades: Infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular, demencia, enfermedad pulmonar crónica, patología del tejido conectivo, úlcera gastroduodenal, patología hepática ligera y diabetes.
- 2 puntos por cada una de las siguientes: Diabetes con lesión orgánica, hemiplejía, patología renal moderada o grave, neoplasias sin metástasis, leucemia o linfomas malignos.
- 3 puntos si presenta patología hepática moderada o grave.
- Y por último 6 puntos si presenta metástasis sólida y SIDA.

2.2. Variables obtenidas tras la revisión de la historia clínica hasta un año después de la visita primera sucesiva.

Las historias de los pacientes fueron revisadas hasta 1 año después de haber contestado el cuestionario HAD, recogiendo durante este periodo la fecha de las agudizaciones moderadas (agudizaciones que precisaran de tratamiento con antibioterapia y/o corticoides sistémicos) y agudizaciones graves (que precisaran de ingreso hospitalario).

3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

Los pacientes fueron divididos en distintos grupos en función de distintas variables clínicas (1):

- Según el FEV₁: se les dividió de la misma manera que dicta la guía GOLD en cuatro grupos: el grupo 1 o EPOC leve (FEV₁ ≥ 80% del valor predicho), el grupo 2 o EPOC moderado (50% ≤ FEV₁ < 80% del valor predicho), el grupo 3 o EPOC grave (30% ≤ FEV₁ < 50% del valor predicho), y el grupo 4 o EPOC muy grave (FEV₁ < 30% del valor predicho).
- Según el CAT: se les clasifica en sintomáticos si presentan una puntuación de 10 o superior en el cuestionario, o no sintomáticos con una puntuación de 9 o menos puntos.
- Según el grado de disnea de la mMRC: se les considera disneicos si presentan un grado 2 o superior, y no disneicos si presentan un grado de disnea entre 0 y 1.
- Según el número de agudizaciones previas en la primera visita sucesiva: los pacientes con 2 agudizaciones o más fueron considerados agudizadores previos, mientras que los pacientes con 1 o ninguna agudización fueron considerados no agudizadores previos.
- Según el número de ingresos previos en la primera visita sucesiva: los pacientes con un ingreso o más fueron considerados ingresadores previos, mientras que los pacientes que no ingresaron debido a una agudización de la EPOC en el año previo a la consulta se les consideró no ingresadores previos.
- Según la sintomatología y las agudizaciones previas, se les clasificó en los grupos de la Guía GOLD resumidos en la **Figura 2**.
- Según la escala HAD: Se les categorizó como ansiosos, con una puntuación en la subescala ansiedad de >8, en depresivos, con una puntuación en la subescala depresión de >8, o como ansioso-depresivos, con una puntuación total de >14.

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Tanto la recogida de datos como el análisis de los mismos se realizó con el programa SPSS/PC (versión 25.0 para pc).

Las variables paramétricas se presentan como media +/- desviación estándar y las no paramétricas como mediana (rango intercuartílico).

Para establecer las diferencias en variables con distribución normal se utilizó el test estadístico t de Student y para determinar diferencias entre variables con distribución no paramétrica se utilizó el test estadístico de la U de Mann-Witney. Las correlaciones entre variables paramétricas se estimaron mediante la Correlación de Pearson, las correlaciones con al menos una variable no paramétrica se estimaron mediante el Test de Spearman. Se realizó un análisis univariante y multivariante para determinar que variables intervienen como predictores de agudización e ingreso mediante el test

estadístico regresión de Cox. Y por último, se estimó la supervivencia libre de agudización e ingreso mediante el método Kaplan-Meier. Se consideró como significación estadística un valor de $p < 0,05$.

E. RESULTADOS

Se recogieron los datos de 150 pacientes, de los que se incluyeron 114 en el estudio. Se excluyó a 36 pacientes por haber recibido terapias potencialmente modificadoras de la depresión/ansiedad durante el seguimiento de los pacientes.

1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS:

Las características relevantes del grupo analizado se incluyen en la **tabla 3**.

Tabla 3. Características de la muestra analizada. Las variables paramétricas se presentan como media +/- desviación estándar y las no paramétricas como mediana (rango intercuartílico).

Variable	Valor (media+/-DE), mediana (IQ)
Edad (años)	69,36 +/- 9,535
Sexo varones (%)	68,7%
Fumadores actuales (%)	24%
FVC (mL)	2805,3509 +/- 861,47145
FVC (%)	87,6142 +/- 19,86824
FEV ₁ (mL)	1472,48 +/- 535,540
FEV ₁ (%)	58,15 +/- 18,251
Cociente FEV ₁ /FVC	50,88 +/- 11,71
HAD total	12,57 +/- 7,66
HAD Depresión	5 (3-8)
HAD Ansiedad	7,02 +/- 4,217
CAT	15,79 +/- 7,949
Agudizadores (%)	24,4%
Ingresadores (%)	28%
Índice de Charlson	4 (2-6)

FEV₁: volumen espiratorio máximo en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; HAD: Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; CAT: puntuación en la escala *COPD Assessment Test*; DE: desviación estándar, IQ: rango intercuartílico.

2. ESCALA HOSPITAL ANXIETY AND DREPESSION.

Los resultados de la escala HAD en la muestra están representados en la **tabla 3**. Se comprueba cómo la media de la HAD total es $12,75 \pm 7,66$, la media de la subescala de ansiedad es $7,02 \pm 4,217$, y la mediana de la depresión es 5 (3-8).

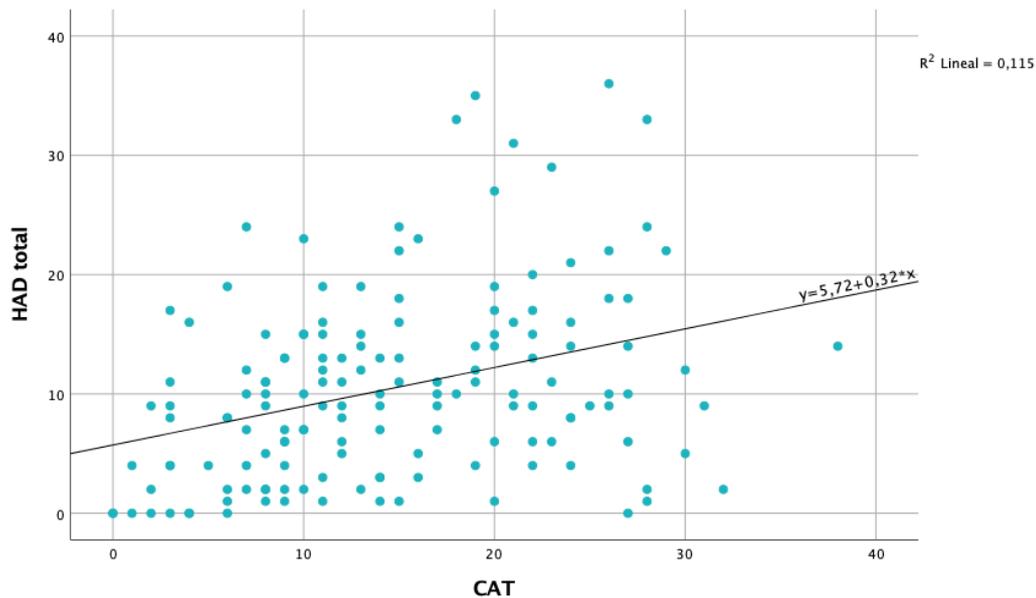
3. CORRELACIONES ENTRE LOS RESULTADOS DE LA HAD Y LAS VARIABLES CLÍNICAS DE LA EPOC.

3.1. Correlaciones paramétricas.

Los resultados obtenidos en cuento a la correlación con su grado de significación se exponen en la **tabla 4**. La HAD total se correlaciona con la HAD ansiedad ($r=0,916$, $p<0,001$) y con el valor de CAT ($r=0,273$, $p=0,03$). En la **Figura 3** se muestra un gráfico de dispersión con la relación entre la HAD total y el CAT. Sin embargo, no se relaciona con los valores de FEV₁ en valores absolutos ($p=0,418$), FEV₁ porcentaje ($p=0,197$), FVC en valores absolutos ($p=0,956$), FEV en porcentaje ($p=0,911$), ni con la edad ($p=0,014$).

La HAD ansiedad se correlaciona de manera positiva con el HAD ($r=0,916$, $p<0,001$) y de manera negativa con la edad ($r=-0,265$, $p=0,007$). No se relaciona con los valores de FEV₁ en valores absolutos ($p=0,980$), FEV₁ porcentaje ($p=0,620$), FVC en valores absolutos ($p=0,426$), FEV en porcentaje ($p=0,445$), ni con el CAT ($p=0,018$).

Figura 3: Relación entre la puntuación total en la HAD con la sintomatología medida con el cuestionario CAT.



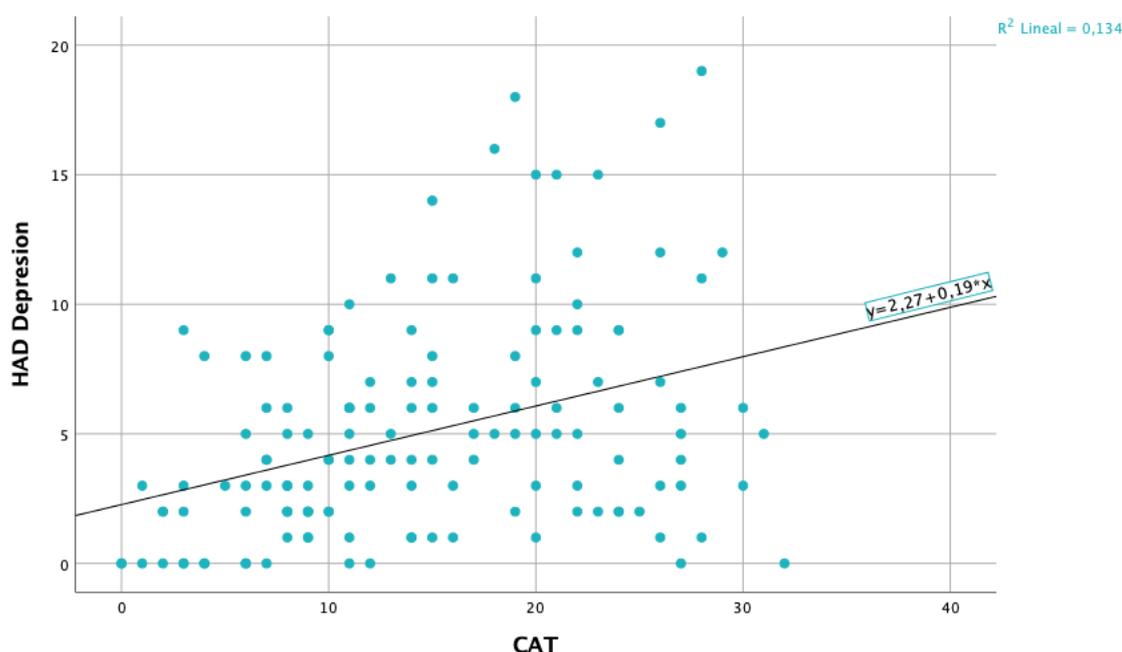
HAD: Hospital Anxiety and Depression Scale. CAT: COPD Assessment Test.

3.2. Correlaciones no paramétricas

Los resultados obtenidos en cuanto a la correlación con su grado de significación se exponen en la **tabla 4**.

La HAD depresión se correlaciona con La HAD total ($r=0,916$, $p<0,001$), con la HAD ansiedad ($r=0,712$, $p<0,001$) y con el CAT ($r=0,308$, $p=0,001$). En la **Figura 4** se muestra un gráfico de dispersión con la relación entre la HAD depresión con la CAT. No se correlaciona con los valores de FEV_1 en valores absolutos ($p=0,07$), FEV_1 porcentaje ($p=0,163$), FVC en valores absolutos ($p=0,466$), FEV en porcentaje ($p=0,643$), con la edad ($p=0,272$), ni con el Índice de Charlson ($p=0,894$).

Figura 4. Relación entre la puntuación en la subescala de la HAD depresión con la sintomatología medida con el cuestionario CAT.



HAD: Hospital Anxiety and Depression Scale. CAT: COPD Assessment Test.

Tabla 4. Correlación encontrada en las variables paramétricas y no paramétricas

		HAD Depresión	HAD Ansiedad	HAD	FVC (mL)	FVC (%)	FEV1 (mL)	FEV1 (%)	CAT	EDAD	Charlson
HAD Depresión	Coeficiente de correlación	1,000	0,712	0,916	-0,179	-0,139	-0,073	-0,046	0,308	-0,265	0,013
	Sig. (bilateral)		<0,001	<0,001	0,070	0,163	0,466	0,643	0,001	0,007	0,894
HAD Ansiedad	Coeficiente de correlación	0,712	1,000	0,916	0,002	-0,049	0,073	0,076	0,231	-0,265	-0,123
	Sig. (bilateral)	<0,001		<0,001	0,980	0,620	0,462	0,445	0,018	0,007	0,220
HAD	Coeficiente de correlación	0,916	0,916	1	-0,077	-0,122	0,005	0,011	0,273	-0,230	-0,047
	Sig. (bilateral)	<0,001	<0,001		0,418	0,197	0,956	0,911	0,003	0,014	0,627

HAD: Escala *Hospital Anxiety and Depression*; FVC: capacidad vital forzada; FEV₁: Volumen espiratorio en el primer segundo; CAT: *COPD Assessment Test*.

4. DIFERENCIAS ENTRE GRUPOS

Las diferencias entre los diferentes grupos se encuentran en la **tabla 5**. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre agudizadores y no agudizadores en la HAD total ($p=0,420$), HAD depresión ($p=0,721$) y HAD ansiedad ($p=0,289$). Tampoco se encuentran diferencias entre ingresadores y no ingresadores en la HAD total ($p=0,382$), HAD depresión ($p=0,889$) y HAD ansiedad ($p=0,285$).

Dentro de la clasificación GOLD por letras sí encontramos diferencias en la HAD depresión ($p=0,03$), que se muestran en la **figura 5**. Sin embargo, no se encuentran ni en la HAD total ($p=0,053$), ni en la HAD ansiedad ($p=0,106$). Tampoco se encuentran diferencias en las clasificación GOLD según el grado de obstrucción, ni en la HAD total ($p=0,913$), HAD depresión ($p=0,182$) y HAD ansiedad ($p=0,675$).

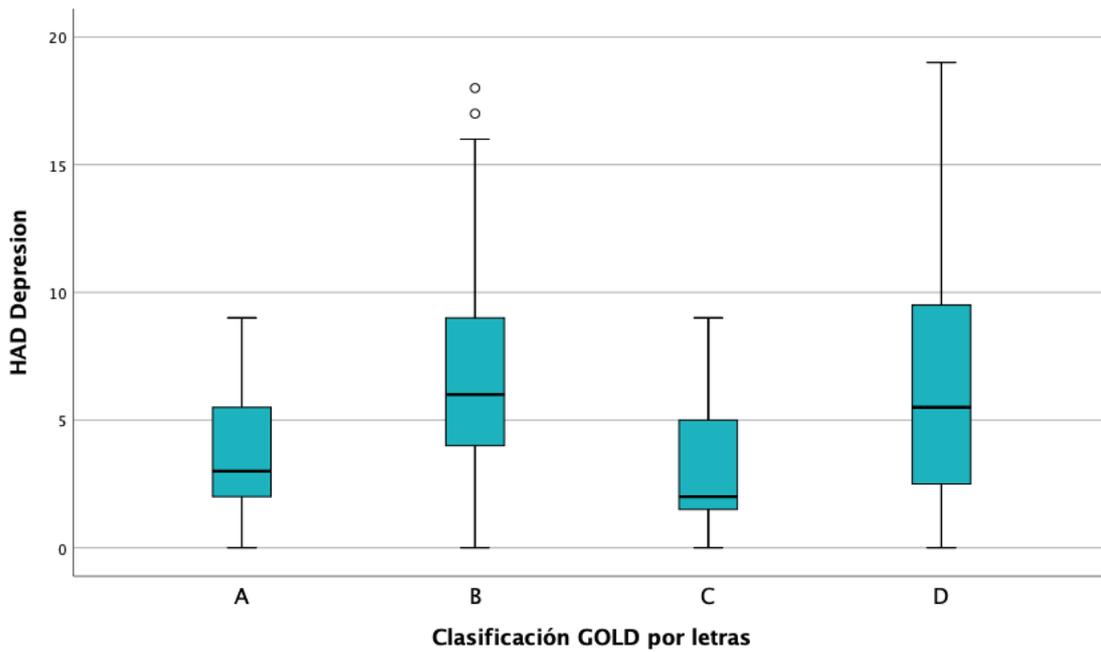
Si dividimos los grupos según sintomatología encontramos que sí hay diferencias entre disneicos y no disneicos (según la escala mMRC) en la HAD depresión ($p=0,038$), pero no las encontramos en la HAD total ($p=0,214$), ni en la HAD ansiedad ($p=0,597$). Por otro lado, sí se encuentran diferencias entre el grupo sintomático y no sintomático, según la puntuación del CAT, en los tres parámetros: en la HAD total ($p=0,002$), en la HAD depresión ($p<0,001$) y la HAD ansiedad ($p=0,013$). Estas últimas diferencias se muestran en la **figura 6**.

Tabla 5. Diferencias entre grupos.

		HAD total		HAD depresión		HAD Ansiedad	
Grupos GOLD	A	No significativo ($p=0,053$)		3 (2-6)	$p=0,03$	No significativo ($p=0,106$)	
	B			6 (4-9)			
	C			2 (0,5-8,5)			
	D			5 (2-8)			
Disneicos (mMRC)	Sí	No significativo ($p=0,214$)		6 (3,77-11)	$p=0,038$	No significativo ($p=0,597$)	
	No			5 (2-8)			
Sintomáticos (CAT)	Sí	13,9 $\pm 7,8$	$p=0,002$	6 (4-9)	$P<0,001$	7,6 $\pm 4,2$	$p=0,013$
	No	8,8 $\pm 5,8$		3 (2-5)		5,3 $\pm 3,9$	

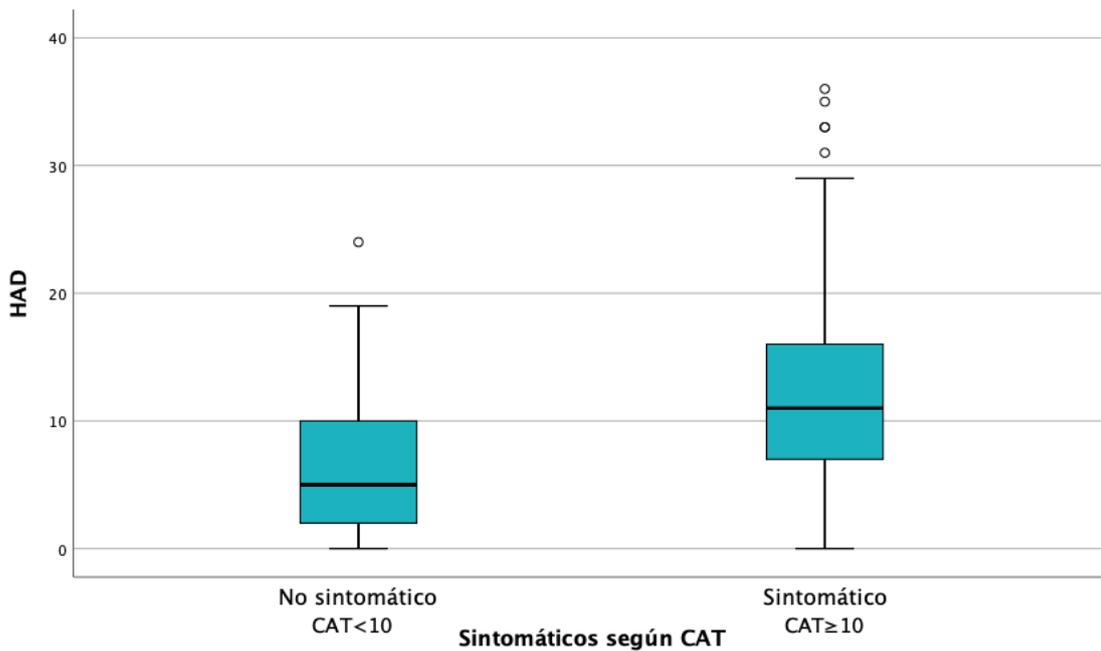
HAD: Hospital Anxiety and Depression Scale. GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; CAT: COPD Assessment Test; mMRC: escala de disnea por la Medical Research Council.

Figura 5. Diferencias entre ABCD en la HAD depresión



HAD: Hospital Anxiety and Depression Scale. GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

Figura 6. Diferencias entre sintomáticos y no sintomáticos.



HAD: Hospital Anxiety and Depression Scale. CAT: COPD Assessment Test.

5. ESCALA HAD COMO PREDICTORA DE AGUDIZACIONES E INGRESOS.

Agudizaciones

Durante el seguimiento del estudio, 88 pacientes de los 114 sufrieron al menos una agudización, de los cuales 37 necesitaron ingreso hospitalario debido a la agudización de su EPOC.

Al analizar los datos con los valores absolutos de la Escala, no se encuentra significación estadística en la predicción de agudizaciones o ingresos según la HAD total, la HAD depresión o la HAD ansiedad. Por ello, se analizaron los datos dividiendo la muestra cualitativamente en función de los puntos de corte habitualmente establecidos para los pacientes con EPOC y depresión o ansiedad. Se les categorizó como ansiosos, depresivos, ansioso-depresivos. Se encontraron de esta forma 39 pacientes con síndrome ansioso-depresivo, 33 con depresión y 39 con ansiedad.

Se observó en el análisis univariante mediante regresión de Cox que formar parte del grupo con HAD total baja, es decir, con un valor inferior a 15 puntos, predice las agudizaciones ($p=0,038$). Por el contrario, ni la HAD depresión alta (8 puntos o más), ni la HAD ansiedad alta (8 puntos o más) predijeron agudizaciones ($p=0,467$ y $p=0,173$, respectivamente).

Al hacer el análisis multivariante mediante regresión de Cox (mostrado en la **tabla 6**) se demostró que la puntuación alta de la HAD total ($p=0,04$) y el FEV₁ en porcentaje ($p<0,001$) son ambos factores de riesgo independientes para agudizar por EPOC.

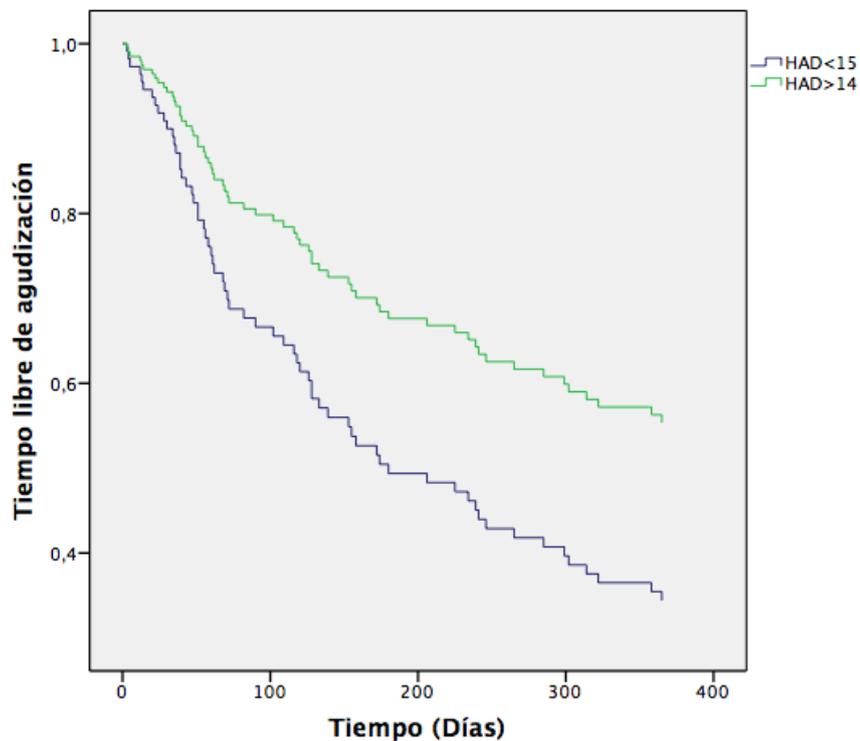
En la **figura 7** se muestra una gráfica de Kaplan-Meier en la que se relaciona el tiempo libre sin agudizaciones en dos grupos: el de HAD alto (>14) y el de HAD bajo (<15). Se muestra una supervivencia sin exacerbaciones mayor en el grupo con HAD bajo.

Tabla 6. Análisis multivariante mediante regresión de Cox para las agudizaciones por EPOC.

	B	p	RR	95,0% IC para RR	
				Inferior	Superior
HAD alto (>14)	0,590	0,040	1,805	1,028	3,168
EDAD	0,028	0,132	1,028	0,992	1,066
SEXO	0,121	0,682	1,129	0,632	2,017
FEV ₁ (%)	-0,031	<0,001	0,969	0,953	0,986
Charlson	0,040	0,596	1,040	0,899	1,204
Fumador	-0,175	0,551	0,839	0,471	1,493
Agudizador	-0,161	0,609	0,851	0,458	1,580

IC: Intervalo de confianza; FEV₁: Volumen espiratorio en el primer segundo

Figura 7. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de agudización de EPOC en relación a una puntuación alta o baja de la HAD.



HAD: Escala *Hospital Anxiety and Depression*.

Ingresos:

En cuanto a los ingresos, se observó según el análisis univariante mediante regresión de Cox que pertenecer a un grupo con altas puntuaciones en HAD total ($p=0,769$), HAD ansiedad ($p=0,375$) o HAD depresión ($p=0,580$), no predice ingresar por agudizaciones de la enfermedad.

No procede realizar un análisis multivariante para los ingresos hospitalarios.

F. DISCUSIÓN

La EPOC es una patología que se asocia a diferentes comorbilidades, que han demostrado ser un factor importante en la progresión de la enfermedad. Entre las más frecuentes encontramos la ansiedad y la depresión.

El diagnóstico y tratamiento de las comorbilidades es uno de los objetivos principales en el manejo de estos pacientes, sin embargo, el diagnóstico de la ansiedad y la depresión no forma parte de la actividad rutinaria de muchos de los profesionales. Dada la repercusión que tienen en el progreso de la enfermedad, deberían ser evaluadas de manera sistematizada (59).

Correlación entre la HAD con características clínicas de la EPOC.

Otro de los objetivos del estudio es identificar la correlación entre las características clínicas de los pacientes y su resultado en la HAD.

Como se ha dicho a lo largo del trabajo, la ansiedad y la depresión son condicionantes en la calidad de vida de los pacientes. En nuestro estudio el resultado de la HAD total y de la depresión se relaciona con la sintomatología de los pacientes determinada con el CAT. Sin embargo, no se relaciona la HAD ansiedad con la sintomatología.

En un metaanálisis publicado en 2011, comprobó que las variables clínicas no se relacionaban con la prevalencia de los síntomas depresivos y que no explicaban su heterogeneidad (68). Y, sin embargo, un estudio publicado en 2013 que incluía 162 pacientes con EPOC sí que demostró relación entre la presencia de ansiedad y depresión con un aumento de sintomatología, dividida en fatiga, disnea y síntomas respiratorios (69).

Por otro lado, los datos presentes en la literatura apoyan la asociación entre la depresión y el deterioro de la función pulmonar (57)(55)(59). Por es razón, era de esperar que en los grupos de menor FEV₁ clasificados según la guía GOLD tuviesen más puntuación en la escala HAD depresión. Sin embargo, esto no ocurre en nuestro estudio, donde no se encuentran diferencias significativas, lo que se puede deber a que otros factores más allá del FEV₁ como la propia sintomatología de la enfermedad pueden influir en el síndrome ansioso-depresivo que exclusivamente la calidad de vida.

Por otro lado, un estudio multicéntrico, con 245 pacientes EPOC estables, publicado en 2014 sobre la asociación de la depresión con la severidad de la enfermedad pulmonar tampoco encontró relación entre la gravedad de la enfermedad según los grupos GOLD en función del FEV₁ y la depresión. La depresión fue medida con otra escala diferente al HAD y sí que se relacionó con la severidad de los pacientes según la escala BODE, que mide la calidad de vida (69).

Diferencias entre grupos.

Un resultado a destacar es la diferencia encontrada entre los grupos clasificados en función de la sintomatología.

Si atendemos a la clasificación GOLD por letras, ésta se centra tanto en la sintomatología medida por CAT, como por la escala mMRC, y diferencia los grupos en función de su riesgo a agudizar y/o ingresar. En nuestro estudio encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de valores altos de HAD depresión. Se comprueba cómo los grupos B y D, es decir, los sintomáticos, independientemente de su riesgo a ingresar, presentan mayores valores en la escala de la depresión.

Este resultado es congruente con otros estudios donde mostraban que el aumento de la sintomatología respiratoria llevaba al paciente a un aislamiento social y a una inactividad, lo que aumenta el riesgo de padecer depresión (31,55,70).

De la misma manera, al diferenciar los grupos en función del CAT en sintomáticos/no sintomáticos se encuentran diferencias tanto en la HAD total, como en las dos subescalas, siendo mayor la puntuación en los grupos con más síntomas. Este resultado también se encuentra en otros artículos (69), lo que nos demuestra que una parte importante de la presencia de ansiedad y depresión es su efecto sobre la calidad de vida de los pacientes y cómo estos viven la clínica que les produce la EPOC.

Escala HAD como predictora de agudizaciones:

Este estudio trata de esclarecer la utilidad de la escala HAD como herramienta predictora de agudizaciones y hospitalizaciones. Los resultados obtenidos relacionaron que los pacientes con menor puntuación en el HAD tienen más posibilidades de ser tratados con antibióticos y corticoides durante el año siguiente que los pacientes con puntuaciones altas. Este resultado difiere de otros estudios publicados previamente en la literatura (57)(70).

Por otro lado, no se encontró evidencia estadística en cuanto a la predicción de ingresos hospitalarios. Este resultado también va en contra de lo encontrado en otros artículos, en los que la ansiedad y, sobre todo, la depresión son factores de riesgo tanto para ingresar, como para aumentar la estancia hospitalaria (55).

Limitaciones del estudio.

El estudio presenta algunas limitaciones. Por un lado, se trata de un estudio retrospectivo con un número limitado de pacientes y de variables recogidas, lo que puede alterar la representabilidad de la muestra.

Por otro lado, la literatura sobre la influencia de la depresión y la ansiedad en la EPOC se basa en diferentes escalas de medida de estas comorbilidades diferentes a la utilizada en este estudio, por lo que sus resultados pueden no ser equiparables a los obtenidos en el presente trabajo.

Fortalezas del estudio.

Se trata de un estudio realizado con un grupo de pacientes heterogéneo en un área metropolitana extensa, se trata de un hospital de referencia para más de 28000 personas.

El objetivo principal de este trabajo no se ha realizado en estudios previos, lo que puede significar un punto de partida para nuevas investigaciones, tanto para obtener información sobre los factores de riesgo de las agudizaciones de la EPOC, como para contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes, además supone una primera aproximación en nuestro medio de la afectación que puede provocar la EPOC sobre la enfermedad mental.

G. CONCLUSIÓN:

La depresión y la ansiedad se relaciona con la calidad de vida de los pacientes con EPOC. Su diagnóstico mediante la escala HAD es útil y debería ser utilizado en la práctica diaria. Una puntuación baja en el resultado total aumenta el riesgo de presentar agudizaciones moderadas de la EPOC.

H. BIBLIOGRAFIA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket guide to COPD diagnosis, management, and prevention: a guide for health care professionals, 2020 report. 2020;
2. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Guía práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Arch Bronconeumonia. 2017;53:12.76.
3. Silverman EK, Crapo JD, Make BJ. Capítulo 286: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. In 2020. p. 1–18.
4. Negewo NA, Gibson PG, McDonald VM. COPD and its comorbidities: Impact, measurement and mechanisms. Respirology. 2015;20(8):1160–71.
5. López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. Respirology. 2016;21(1):14–23.
6. CD M, D L. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Organización Mundial de la Salud (OMS). 2016.
7. (OMS) OM de la S. Tabaco. Organización Mundial de la Salud (OMS). 2019.
8. Ministerio de Sanidad C y BS. Encuesta Nacional de Salud. Determinantes de salud. [Internet]. Instituto Nacional de Estadística (INE). 2018 [cited 2021 Feb 14]. Available from: https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926698156&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios/PYSLayout
9. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. Bull Int Union Tuberc. 1978;53(2):78–86.
10. Kohansal R, Martínez-Cambor P, Agustí A, Sonia Buist A, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: An analysis of the Framingham Offspring Cohort. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180(1):3–10.
11. Huang X, Mu X, Deng L, Aili F, Pu E, Tang T, et al. The etiologic origins for chronic obstructive pulmonary disease. Int J COPD. 2019;14:1139–58.
12. Stefanska AM, Walsh PT. Chronic obstructive pulmonary disease: Evidence for an autoimmune component. Cell Mol Immunol. 2009;6(2):81–6.
13. Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. Annu Rev Pathol Mech Dis. 2009;4:435–59.
14. Demedts IK, Demoor T, Bracke KR, Joos GF, Brusselle GG. Role of apoptosis in the pathogenesis of COPD and pulmonary emphysema. Respir Res. 2006;7:1–10.
15. Domej W, Oetl K, Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD-

- implications and relevance for treatment. *Int J COPD*. 2014;9:1207–24.
16. Callahan-Lyon P. Electronic cigarettes: Human health effects. *Tob Control*. 2014;23(SUPPL. 2).
 17. Comité Nacional para la prevención del tabaquismo. Informe sobre los cigarrillos electrónicos. 2013;1–4. Available from: <http://www.cnpt.es/documentacion/publicaciones/4a0615f922e444ab5117990c3ede662e5ad64f098dfec2909e0fd3abed374295.pdf>
 18. Cigarrillos electrónicos [Internet]. Organización de Consumidores y Usuarios (OCU). 2019 [cited 2021 Feb 14]. Available from: <https://www.ocu.org/salud/corazon/informe/cigarrillos-electronicos>
 19. Lungova V, Thibeault SL, Zhong T-Y, Arancibia S, Born R, Tampe R, et al. The effect of electronic cigarette and tobacco smoke exposure on COPD bronchial epithelial cell inflammatory response. *N Engl J Med* [Internet]. 2019;7(15):L662–72. Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.l5445>
 20. Jefatura del Estado. Ley 28/2005, de 26 de diciembre, de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de los productos del tabaco. *Boletín Of del Estado*. 2005;309:42241–50.
 21. Rodríguez Zapatero JL. Ley 42/2010, de 30 de diciembre, por la que se modifica la Ley 28/2005, de 26 de diciembre, de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de los productos del tabaco. *Boletín Of del Estado* [Internet]. 2010;109188–94. Available from: <https://www.boe.es/boe/dias/2015/01/29/pdfs/BOE-A-2015-738.pdf>
 22. Jiménez Ruiz CA, Riesco Miranda JA, Altet Gómez N, Costa-Miñana JS, Lorza Blasco JJ, Ruiz Manzano J, et al. Impact of legislation on passive smoking in Spain. *Respiration*. 2014;87(3):190–5.
 23. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, Lam TH, Lam KH, Miller MR, Zhang WS, Thomas GN AP. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet*. 2007;
 24. Jayes L, Haslam PL, Gratziau CG, Powell P, Britton J, Vardavas C, et al. SmokeHaz: Systematic Reviews and Meta-analyses of the Effects of Smoking on Respiratory Health. *Chest*. 2016;150(1):164–79.
 25. Sundeep S Salvi PJB. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet*. 2009;
 26. Golpe R, Sanjuán López P, Cano Jiménez E, Castro Añón O, Pérez de Llano LA. Distribution of Clinical Phenotypes in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Caused by Biomass and Tobacco Smoke. *Arch Bronconeumol*

(English Ed. 2014;50(8):318–24.

27. Calabrese F, Giacometti C, Beghe B, Rea F, Loy M, Zuin R, et al. Marked alveolar apoptosis/proliferation imbalance in end-stage emphysema. *Respir Res.* 2005;6:1–13.
28. Donnell DEO, Milne KM, James MD, Pablo J, Alberto DTJ. Dyspnea in COPD : New Mechanistic Insights and Management Implications. *Adv Ther [Internet].* 2020;37(1):41–60. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01128-9>
29. Espa S. *Archivos de Bronconeumología.* 2014;10.
30. Watz H. COPD : the patient perspective. 2016;13–20.
31. Miravittles M, Worth H, Soler Cataluña JJ, Price D, De Benedetto F, Roche N, et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: Results from the ASSESS study. *Respir Res.* 2014;15(1):1–13.
32. Celli BR, MacNee W, Agusti A, Anzueto A, Berg B, Buist AS, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: A summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J.* 2004;23(6):932–46.
33. Ballesteros LP. Normativa para la práctica de la espirometría forzada. *Arch Bronconeumol.* 1989;25(4):132–42.
34. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Fenotipos clínicos de la EPOC. Identificación, definición e implicaciones para las guías de tratamiento. *Arch Bronconeumol.* 2012;48(3):86–98.
35. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J.* 2009;34(3):648–54.
36. *Bronconeumol A.* Diagnóstico, estratificación, tratamiento y seguimiento de los pacientes con EPOC en función de su complejidad: proyecto Expert Meeting. 2017;46(Supl X):1–21.
37. Han MK, Muellerova H, Curran-everett D, Dransfield M, Washko G, Regan EA, et al. Implications of the GOLD 2011 Disease Severity Classification in the COPDGene Cohort. *Lancet Lancet Respir Med.* 2013;1(1):43–50.
38. Han MLK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: The future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(5):598–604.
39. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: What are its features and how important is it? *Thorax.* 2009;64(8):728–35.
40. Ciro Casanova, Claudia Cote, Juan P. de Torres, Armando Aguirre-Jaime, Jose M.

- Marin, Victor Pinto-Plata and BRC. Inspiratory-to-Total Lung Capacity Ratio Predicts Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *RICAN J Respir Crit CARE Med*. 2005;171:591–597.
41. Martínez-García MÁ, Soler-Catalunã JJ, Sanz YD, Serra PC, Lerma MA, Vicente JB, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. *Chest*. 2011;140(5):1130–7.
 42. Halpin DMG, Miravittles M, Metzdorf N, Celli B. Impact and prevention of severe exacerbations of COPD: A review of the evidence. *Int J COPD*. 2017;12:2891–908.
 43. Ko FW, Chan KP, Hui DS, Goddard JR, Shaw JG, Reid DW, et al. Acute exacerbation of COPD. *Respirology*. 2016;21(7):1152–65.
 44. Solem CT, Sun SX, Sudharshan L, Macahilig C, Katyal M, Gao X. Exacerbation-related impairment of quality of life and work productivity in severe and very severe chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD*. 2013;8:641–52.
 45. Veljanovski J, Ouellette DR. Risk factors for respiratory hospitalizations in a population of patients with a clinical diagnosis of COPD. *Int J COPD*. 2018;13:1061–9.
 46. M Miravittles, T Guerrero, C Mayordomo, L Sánchez-Agudo, F Nicolau JLS. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. The EOLO Study Group. *Respiration*. 2000;67(5):495–501.
 47. Cooper CB, Sirichana W, Arnold MT, Neufeld E V., Taylor M, Wang X, et al. Remote patient monitoring for the detection of copd exacerbations. *Int J COPD*. 2020;15:2005–13.
 48. Miravittles M. Tratamiento farmacológico de las agudizaciones infecciosas de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:18–26.
 49. Viniol C, Vogelmeier CF. Exacerbations of COPD. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2018;27(147). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0103-2017>
 50. Pulmonar E, Cr O. Calidad asistencial en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. 2019;
 51. Bronconeumol A. Avances en el tratamiento broncodilatador de la EPOC. 2010;46(Supl X):1–21.
 52. Terry PD, Dhand R. Inhalation Therapy for Stable COPD: 20 Years of GOLD Reports. *Adv Ther* [Internet]. 2020;37(5):1812–28. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01289-y>
 53. Pulmonar E, Cr O. Características tratables en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). 2019;

54. Cavallès A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S, et al. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev.* 2013;22(130):454–75.
55. *Bronconeumol A.* EPOC: consenso de expertos EXPERT-ON. 2015;46(Supl X):1–21.
56. Greulich T, Weist BJD, Koczulla AR, Janciauskiene S, Klemmer A, Lux W, et al. Prevalence of comorbidities in COPD patients by disease severity in a German population. *Respir Med [Internet].* 2017;132(October):132–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.10.007>
57. Hillas G, Perlikos F, Tsiligianni I, Tzanakis N. Managing comorbidities in COPD. *Int J COPD.* 2015;10:95–109.
58. Reus VI. Capítulo 444: Trastornos mentales. 2019;1–41.
59. Marta Rzadkiewicz, Ola Bratas GAE. What else should we know about experiencing COPD? A narrative review in search of patients' psychological burden alleviation. *Int J COPD.* 2016;11:2295–304.
60. López Garcia F, Pineda Cuenca M, Custardoy Olavarrieta J. Ansiedad y depresión en la EPOC. *Rev Clin Esp;* 2007. p. 53–7.
61. Zigmond AS, Snalth RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta psychiatr. scand.* [revista en Internet] 2014 [acceso 28 de noviembre de 2019]; 64(5): 361-370. *Acta Psychiatr Scand [Internet].* 1983;67(6):361–70. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6880820>
62. Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:6–9.
63. Urbina Torija JR, Flores Mayor JM, García Salazar MP, Torres Buisán L, Torrubias Fernández RM. Síntomas depresivos en personas mayores. Prevalencia y factores asociados. *Gac Sanit.* 2007;21(1):37–42.
64. Matias AGC, Fonsêca M de A, Gomes M de L de F, Matos MAA. Indicators of depression in elderly and different screening methods. *Einstein (Sao Paulo).* 2016;14(1):6–11.
65. Bratås O, Grønning K, Forbord T. Psychometric properties of The Hospital Anxiety and Depression Scale and The General Health Questionnaire-20 in COPD inpatients. *Scand J Caring Sci.* 2014;28(2):413–20.
66. White D, Leach C, Sims R CD. Validation of the HADS in adolescents. *Br J Psychiatry.* 1999;175:452–4.
67. Cheng SL, Lin CH, Wang CC, Chan MC, Hsu JY, Hang LW, et al. Comparison between COPD Assessment Test (CAT) and modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scores for evaluation of clinical symptoms, comorbidities and medical resources utilization in COPD patients. *J Formos Med Assoc [Internet].*

2019;118(1P3):429–35. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.06.018>

68. Zhang MW, Ho RC, Cheung MW, Fu E MA. Prevalence of depressive symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Gen Hosp Psychiatry*. 2011;33(3):217–23.
69. Doyle T, Palmer S, Johnson J, Babyak MA. Association of anxiety and depression with Pulmonary-Specific Symptoms in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Psychiatry Med*. 2014;45(2):1–13.
70. Nicola A. Hanania, Hana Müllerova, Nicholas W. Locantore, Jørgen Vestbo, Michael L. Watkins, Emiel F. M. Wouters, Stephen I. Rennard AS. Determinants of Depression in the ECLIPSE Chronic Obstructive Pulmonary Disease Cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:604–611.

ANEXO 1: THE HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE

Esta prueba está dirigida a determinar cómo te has sentido en la última semana a pesar de que las preguntas están formuladas en presente. Debes elegir entre una de cuatro posibilidades con respecto a la pregunta realizada, rodeando con un círculo la respuesta elegida.

1. Me siento tenso o nervioso. (A)

- (0) Nunca.
- (1) A veces.
- (2) Muchas veces.
- (3) Todos los días.

2. Todavía disfruto con lo que antes me gustaba. (D)

- (0) Como siempre.
- (1) No lo bastante.
- (2) Sólo un poco.
- (3) Nada.

3. Tengo una sensación de miedo, como si algo horrible me fuera a suceder. (A)

- (0) Nada.
- (1) Un poco, pero me preocupa.
- (2) Si, pero no es muy fuerte.
- (3) Definitivamente, y es muy fuerte.

4. Puedo reírme y ver el lado divertido de las cosas. (D)

- (0) Al igual que siempre lo hice.
- (1) No tanto ahora.
- (2) Casi nunca.
- (3) Nunca.

5. Tengo mi mente llena de preocupaciones. (A)

- (0) Sólo en ocasiones.
- (1) A veces, aunque no muy a menudo.
- (2) Con bastante frecuencia.
- (3) La mayoría de las veces.

6. Me siento alegre. (D)

- (0) Casi siempre.
- (1) A veces.
- (2) No muy a menudo.
- (3) Nunca.

7. Puedo estar sentado tranquilamente y sentirme relajado. (A)

- (0) Siempre.
- (1) Por lo general.
- (2) No muy a menudo.
- (3) Nunca.

8. Me siento como si cada día estuviera más lento. (D)

- (0) Nunca.
- (1) A veces.
- (2) Muy a menudo.
- (3) Por lo general en todo momento.

9. Tengo una sensación extraña, como de “aleteo” en el estómago. (A)

- (0) Nunca.
- (1) En ciertas ocasiones.
- (2) Con bastante frecuencia.
- (3) Muy a menudo.

10. He perdido interés por mi aspecto personal. (D)

- (0) Me preocupo al igual que siempre.
- (1) Podría tener un poco más cuidado.
- (2) No me preocupo tanto como debiera.
- (3) Totalmente.

11. Me siento inquieto, como si no pudiera parar de moverme. (A)

- (0) Nada.
- (1) No mucho.
- (2) Bastante.
- (3) Mucho.

12. Me siento optimista respecto al futuro. (D)

- (0) Igual que siempre.
- (1) Menos de lo que acostumbraba.
- (2) Mucho menos de lo que acostumbraba.
- (3) Nada.

13. Me asaltan sentimientos repentinos de pánico. (A)

- (0) Nada.
- (1) No muy a menudo.
- (2) Bastante a menudo.
- (3) Muy frecuente.

14. Me divierto con un buen libro, la radio o un programa de televisión. (D)

- (0) A menudo.
- (1) A veces.
- (2) No muy a menudo.
- (3) Rara vez.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, querría agradecer a mi tutor de este trabajo, el Dr. Carlos Antonio Amado Diago, por su apoyo desde el primer momento y su predisposición para ayudarme durante todo el desarrollo del mismo. Tuve la suerte de coincidir con él en el rotatorio a principio de curso y me orientó tanto en la práctica clínica habitual de la Neumología, como en la compatibilidad de esta con la investigación.

También me gustaría agradecer a la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria y al Hospital Universitario Marqués de Valdecilla por acogernos a los estudiantes, incluso en esta época tan difícil, por organizarse para que pudiésemos aprender de la mejor manera posible, procurando mantener nuestra seguridad y la de los pacientes. Querría dar las gracias en concreto al Servicio de Neumología al completo, y en especial a las consultas de EPOC en el Hospital de Liencres, porque contaron conmigo desde el primer día como una más y son ejemplo de trabajo en equipo multidisciplinar.

Gracias a mis amigas y compañeras, por el gran apoyo durante toda la carrera, por esas largas noches en el Paraninfo, que finalmente nos han conducido a este momento. En especial gracias a Yolanda, por despejarme la cabeza en todo momento y ayudarme en todo lo que estaba en su mano desde el principio.

Por último, gracias a mi familia, por su esfuerzo y sacrificio para facilitarme el camino. Gracias por enseñarme a trabajar y a confiar en mi, por aguantarme en los exámenes y en los momentos de estrés. Gracias por ser vosotros y enseñarme a ser yo misma y a dar lo mejor de mi.