

“Relación entre calidad de vida y tratamiento con betabloqueantes cardioselectivos en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en fase estable”

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Alumnos: Jonay Manuel García García y Teresa Díaz Acosta

Tutor: Dr. Juan Abreu González

Co-tutor: Dr. Alejandro Jiménez Sosa

*Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría
Servicio de Neumología del Hospital Universitario de Canarias*

MAYO 2020

GRADO EN MEDICINA
Curso académico 2019-2020

ÍNDICE

• ABSTRACT	1
• RESUMEN	1
• INTRODUCCIÓN	2
• HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	8
• MATERIALES Y MÉTODOS	8
• RESULTADOS	11
• DISCUSIÓN	12
• CONCLUSIÓN	15
• ¿QUÉ HEMOS APRENDIDO DURANTE ESTE TFG?	15
• BIBLIOGRAFÍA	16
• LEYENDA DE FIGURAS	18
• FIGURAS	20
• TABLAS	21
• ANEXOS	22

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a respiratory flow disorder not fully reversible. It is associated with a high and continuous inflammatory response over time, mainly due to tobacco smoke. Currently, the treatment for this disease is the combination of bronchodilators and anti-inflammatory drugs. However, because of the strong association with cardiovascular co-morbidities that these patients exhibit, cardioselective betablockers are added to the treatment, because they have no bronchoconstrictive response. This is an observational, retrospective and cohort study designed to determine how these drugs impact upon quality of life, number and severity of exacerbations of patients with COPD. We included patients with stable disease (stages II, III and IV of the GOLD scale) and without cognitive impairment, that were undergoing treatment with bronchodilators. Patients were classified according to the cardioselective betablockers intake, and we assessed the number of exacerbations, as well as life quality using London Chest Activity of Daily Living Scale (LCADL) and COPD Assessment Test (CAT) on each group. Finally, we noticed that patients taking cardioselective betablockers had more severe exacerbations. There was no statistical association among quality of life, moderate exacerbations and these drugs.

Key words: *COPD, exacerbation, quality of life, cardioselective betablockers.*

RESUMEN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una alteración del flujo respiratorio que no es totalmente reversible asociada a una respuesta inflamatoria elevada y continua en el tiempo, siendo el responsable principal el humo del tabaco. Actualmente, el centro terapéutico de esta enfermedad son los fármacos broncodilatadores combinados con fármacos antiinflamatorios. Sin embargo, estos pacientes tienen una gran comorbilidad a nivel cardiovascular y en su tratamiento se añaden los betabloqueantes, siendo de elección dentro de estos, los cardioselectivos, porque no tienen efecto broncoconstrictor sobre la vía aérea. Este es un estudio observacional, de cohortes, retrospectivo, que pretende determinar cómo influyen estos fármacos sobre la calidad de vida, número y gravedad de las exacerbaciones de

estos pacientes. Se incluyeron a pacientes con fase estable de la enfermedad, en tratamiento domiciliario con fármacos broncodilatadores, en estadios II, III y IV de la GOLD (Global Initiative for Obstructive Lung Disease) y sin deterioro cognitivo. Se les clasificó en función de la toma de betabloqueantes cardioselectivos y se evaluó el número de exacerbaciones, así como la calidad de vida con los test London Chest Activity of Daily Living Scale (LCADL) y COPD Assesment Test (CAT) en cada grupo. Finalmente, se observó que los que consumían betabloqueantes cardioselectivos tenían un número de exacerbaciones graves superior. No hubo significación estadística en el ámbito de la asociación entre calidad de vida o exacerbaciones moderadas y estos fármacos.

Palabras clave: *EPOC, exacerbación, calidad de vida, betabloqueantes cardioselectivos.*

INTRODUCCIÓN

Según la **GOLD** (Global Initiative for Obstructive Lung Disease), la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (**EPOC**), se define como una alteración del flujo respiratorio que no es completamente reversible. Se asocia a una respuesta **inflamatoria** elevada y persistente a partículas y gases nocivos, cuyo agente etiológico principal es el humo del **tabaco**. Desde el punto de vista clínico, el perfil del paciente EPOC suele ser un fumador o ex fumador que presenta un IPA (índice de paquetes año), mayor de 10. Su diagnóstico se confirma mediante la realización de una **espirometría** donde se observa una obstrucción al flujo aéreo parcialmente o no reversible: índice (**FEV1/CVF**) post broncodilatador inferior a 0,7 o 70%, siendo FEV1 el volumen espiratorio forzado en el primer segundo y CVF la capacidad vital forzada (1,2).

En lo que respecta a la estratificación de la **gravedad**, se recurre a la cuantificación del **FEV1 post broncodilatador**, el nivel de disnea medido por la Escala modified Medical Research Council (mMRC) (en castellano, Escala Modificada de Disnea) y el número de exacerbaciones en el último año (figura 1). A partir de estos parámetros, se establece la actitud terapéutica a seguir con una serie de objetivos definidos (mejorar síntomas, reducir el

número y gravedad de las agudizaciones, disminuir la probabilidad de que la enfermedad progrese y sufrir complicaciones, la morbi-mortalidad y el consumo de recursos sanitarios). Otras valoraciones no incluyen solo el grado de obstrucción - FEV1 post broncodilatador (clasificación GOLD), sino que determinadas escalas multifuncionales, predicen la mortalidad, como los índices BODE y BODEX, recogidos en la figura 3 y la tabla 1, respectivamente. Por ejemplo, una puntuación en la Escala BODE superior a 7 puntos, predice una elevada mortalidad a los cinco años (1,2).

En un paciente diagnosticado de EPOC deben realizarse, además de la **espirometría** ya mencionada anteriormente, las siguientes **pruebas complementarias**: una radiografía de tórax, una analítica básica con niveles de alfa-1-antitripsina y medir la saturación transcutánea de oxígeno (SpO₂). En los pacientes EPOC graves y especialmente aquellos con una disnea importante o no justificada funcionalmente, deben solicitarse: test de la marcha de seis minutos, prueba de transferencia del monóxido de carbono (DCLO) y una tomografía computarizada (TC) de tórax, con el fin de determinar el fenotipo clínico (2).

En lo que al **fenotipo clínico** refiere, distinguimos los siguientes:

- **No agudizador**: EPOC que han tenido una sola o ninguna exacerbación el año previo.
- **EPOC-Asma (ACO) - FENOTIPO MIXTO**: paciente con EPOC, que cumple los criterios diagnósticos de asma según las guías actuales como la prueba broncodilatadora positiva (FEV1 postbroncodilatador > 400 mL o incremento de más del 15%) y/o eosinofilia en sangre periférica superior a 300 eosinófilos/mm³.
- **Agudizador con enfisema**: se definen como agudizadores a aquellos pacientes que han tenido 2 o más exacerbaciones moderadas en el último año (definidas como aquellas que han requerido de tratamiento ambulatorio con corticoides sistémicos y/o antibióticos) o una grave (que precise ingreso hospitalario) el año previo. Para clasificarlo, además del fenotipo enfisema nos guiamos por tener una disminución de la DCLO (Capacidad de difusión del monóxido de carbono) y presentar enfisema en el TACAR (tomografía axial computarizada de alta resolución) de tórax.

- **Agudizador con bronquitis crónica:** presenta tos con expectoración diaria, al menos 3 meses al año durante dos años consecutivos. Se debe realizar un TACAR para descartar la presencia de bronquiectasias y solicitar cultivos de esputo, que si fueran positivos de manera repetida, estaríamos ante una infección bronquial crónica o colonización.

Según lo anterior, el **manejo diagnóstico-terapéutico** según la Guía española de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GesEPOC) es el que se muestra en la **figura 3** (2).

Sin embargo, la guía GOLD basa el tratamiento en el número de **exacerbaciones** (agudizaciones) **al año**, teniendo en cuenta, en primer lugar, el **FEV1** medido por espirometría; y en segundo lugar, el grado de disnea según la **escala mMRC** y número – gravedad de las exacerbaciones en el último año (exacerbadores o no exacerbadores). Relacionado con esto, los grupos terapéuticos se clasifican en **grupos que van de la A a la D**, como se muestra en la **figura 4** (3). El manejo farmacológico es el que se muestra en la figura 5.

En relación al **tratamiento farmacológico**, los **broncodilatadores** constituyen la piedra angular terapéutica de los pacientes con EPOC. Los broncodilatadores pueden ser de acción corta (utilizados en ocasiones puntuales, nunca de manera regular – medicación de rescate) o larga (se utilizan regularmente). Entre estos, distinguimos (3):

- **Agonistas beta 2:** entre ellos, distinguimos los de acción larga (LABA), como el formoterol, salmeterol, vilanterol e indacaterol. Entre los de acción corta (SABA) tenemos el salbutamol y terbutalina.
- **Broncodilatadores anticolinérgicos:** dentro de estos, existen los LAMA (acción prolongada), los cuales muestran un efecto superior sobre la tasa de exacerbaciones que los LABA. Bloquean los receptores de M3 de la vía aérea, impidiendo la acción de la acetilcolina. Entre los de acción corta (SAMA) tenemos el bromuro de ipatropio y oxitropio y entre los de acción larga disponemos de tiotropio, clidinio, bromuro de glicopirronio y umedclidinio.

- **Metilxantinas:** en este grupo se incluye la teofilina, que aunque su efecto broncodilatador es muy discreto, aporta un cierto beneficio si se combina con los LABA tipo salmeterol (incremento del FEV1 y mejoría de la disnea),

Otro grupo de fármacos son los **fármacos antiinflamatorios**, cuyo principal criterio para ser administrados es el **número de exacerbaciones**. Entre ellos, existen (3):

- **Corticoides inhalados:** se pueden utilizar en combinación con un broncodilatador de acción prolongada, normalmente un LABA, en pacientes con EPOC graves y fenotipo exacerbador.
- **Corticoides orales:** se utilizan de manera puntual en exacerbaciones y a ser posible no por un tiempo prolongado (amplio espectro de efectos secundarios).
- **Inhibidores de la fosfodiesterasa IV (PDE-4):** el roflumilast está indicado en EPOC fenotipo exacerbador - bronquitis crónica.
- **Antibióticos**, especialmente macrólidos: eritromicina y azitromicina. Están indicados en pacientes EPOC fenotipo exacerbador, refractarios al tratamiento con broncodilatadores y tratamiento antiinflamatorio.
- **Mucolíticos/antioxidantes:** N-acetilcisteína y carbocisteína en combinación. Este grupo y el anterior han demostrado una disminución moderada en el número de exacerbaciones.

Dentro de las **comorbilidades** añadidas en los pacientes con EPOC, las **cardiovasculares** son sin duda las más frecuentes. La propia EPOC, se considera actualmente un factor de riesgo cardiovascular. Esto se debe a que, bien por el hábito tóxico cardiovascular del tabaco o por la inflamación crónica de bajo grado, aumenta la oxidación de la partícula LDL y su captación por macrófagos subendoteliales, conformando las células espumosas (“Foam Cells”), lesión inicial de la aterogénesis arterial. Por ello, es frecuente que los pacientes con esta patología (20 % aproximadamente) tengan asociadas **enfermedades cardiovasculares** como cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular.

Los **betabloqueantes** son fármacos utilizados habitualmente en este tipo de pacientes. Actúan sobre los receptores beta impidiendo la acción del sistema nervioso simpático. El bloqueo de estos receptores puede inducir **broncoespasmo**, al bloquear su efecto broncodilatador fisiológico. Con la llegada de los **betabloqueantes cardioselectivos**, este efecto contraproducente disminuyó en dicha población, generalizándose su uso en aquellos pacientes EPOC con enfermedades cardiovasculares de forma segura. Los betabloqueantes reducen la frecuencia cardíaca contribuyendo a aumentar la fracción de eyección cardíaca (4, 5).

Estos se clasifican en (6):

- **No selectivos:** propanolol, nadolol, pindolol, sotalol, timolol, pentubolol.
- **Selectivos beta 1/Cardioselectivos:** atenolol, bisoprolol, metoprolol, betaxalol, esmolol, nevíbolol.

Este último grupo es el que tiene especial interés en la EPOC, puesto que numerosos **estudios** han demostrado que **reducen** la tasa de **ingresos, exacerbaciones, mortalidad y hospitalizaciones** en estos pacientes, sin provocar efectos adversos sobre su función pulmonar (7, 8 , 9, 10). En pacientes que también presentan síndrome coronario agudo reducen la mortalidad. El tratamiento inicial deberá ser un betabloqueante cardioselectivo (BBCS) a dosis bajas, que podrá ir aumentándose dependiendo de la función pulmonar y los síntomas que presente el paciente (8).

Según el **Estudio de la Carga Mundial de la Morbilidad**, la **prevalencia** de la EPOC en 2016 fue de 251 millones de casos. En lo referido a la **incidencia**, es posible que esta vaya en ascenso, debido al aumento de la prevalencia del tabaquismo y al incrementado envejecimiento de la población (10).

España no difiere mucho respecto a la prevalencia en otros países. Según el estudio IBERPOC, la incidencia de la EPOC en la **población española** es aproximadamente de un 9,1% y es probable que **aumente** en los próximos años. A día de hoy, nuestro país ocupa el

primer puesto a nivel europeo en tabaquismo en adolescentes, y se sitúa entre los primeros del mundo en tabaquismo en mujeres (11).

La EPOC es una enfermedad crónica e irreversible con un impacto importante en la **calidad de vida** de los pacientes afectados de dicho proceso. En noviembre de 2019, se publicó un estudio realizado Reino Unido, donde se observó una afectación muy importante en diversos aspectos de la calidad de vida. La mitad manifestó alteraciones del estado de ánimo, mayores índices de depresión, ansiedad y peor estado de salud (10,12).

Otro estudio realizado hace años, que incluyó a pacientes de más de sesenta y cinco años de edad y de ocho países distintos con diagnóstico de EPOC, reveló que más de un tercio abandonó su trabajo por la limitación física que le confería la propia enfermedad. Además, también se observaron restricciones dentro de las esferas sexual y social, comparados con sujetos de la misma edad sin enfermedad pulmonar. Al igual que otras investigaciones que han demostrado que los pacientes con EPOC, comparados con sujetos del mismo rango de edad sin enfermedad, presentan un claro empeoramiento en diversos aspectos en su vida cotidiana, especialmente en ámbitos relacionados con el deporte, ocio, vida sexual, y actividad física habitual (desarrollada en la vida diaria) (13, 14, 15).

Teniendo en cuenta la relevancia de lo expuesto anteriormente, nuestro objetivo principal es establecer si es posible que con los **fármacos** citados anteriormente, no solo **mejoren** la **función respiratoria** de los pacientes, sino que además **disminuyan** la **progresión, número** y **gravedad** las **exacerbaciones**, y reduzcan el impacto sobre la **calidad de vida** que la enfermedad produce en los mismos. Muchos pacientes tienen frecuencias cardíacas elevadas, especialmente relacionadas con la medicación broncodilatadora (betamiméticos, teofilinas), que podrían reducir la fracción de eyección a nivel cardíaco y contribuir a empeorar la disnea y reducir su calidad de vida.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

En este trabajo de fin de grado, nos hemos propuesto demostrar si los betabloqueantes cardioselectivos beta 1 mejoran la calidad de vida y reducen la limitación, así como el número y gravedad de las exacerbaciones que sufren los pacientes con EPOC en fase estable (estadios GOLD II, III y IV) a largo plazo, en comparación con los que no están tratados con estos fármacos. En caso de que como resultado del objetivo principal se halle que estos fármacos sí mejoran la calidad de vida y reducen las exacerbaciones, se pasará a un estudio de mayor envergadura de tipo experimental, donde se asienten las bases para llevar este grupo de fármacos a la práctica clínica habitual en la indicación anteriormente nombrada.

MATERIALES Y MÉTODOS

En lo que respecta al diseño, estamos ante un estudio con las siguientes características (16):

- **Observacional:** vemos que influencia tiene el betabloqueante para el desenlace, no administramos la intervención directamente.
- **De cohortes:** es un estudio analítico (existe seguimiento temporal), que clasifica a los pacientes según en factor de exposición, que en este caso es el consumir o no betabloqueantes cardioselectivos.
- **Retrospectivo:** el periodo de observación es anterior a la fecha de estudio.

Dentro de la población de estudio, se incluyeron pacientes de ambos géneros y distintas edades con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (**EPOC**) en estadios **II, III y IV** de la **GOLD** (pacientes con volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV1] menor del 80%), en **fase estable** de la enfermedad (control domiciliario), **sin déficit cognitivo** y en tratamiento con **inhaladores y/o esteroides inhalados**. Fueron excluidos pacientes con EPOC GOLD I, en fase no estable de la enfermedad (ingreso hospitalario) y aquellos con déficit cognitivo. Todo ello está explicado para mejor comprensión en la **tabla 2** (11).

Los fármacos a analizar fueron los **betabloqueantes cardioselectivos beta 1**. Entre ellos, la mayoría de los pacientes tenían prescrito bisoprolol, y una pequeña minoría, metoprolol.

En referido al **bisoprolol**, su indicación principal es la insuficiencia cardíaca crónica estable junto con IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II). En cuanto a su posología, se comienza con 1,25 mg y se aumenta en dosis de 1,25 mg en función de la tolerancia. La dosis máxima recomendada es de 10 mg/día. Se administra vía oral, por la mañana, con líquido y no debe masticarse, pudiendo ser ingerido simultáneamente con la comida (17).

Respecto al **metoprolol**, está indicado en hipertensión arterial, angina de pecho, prevención de reinfarcto y muerte cardíaca tras fase aguda de infarcto de miocardio, arritmias cardíacas (taquicardias supraventriculares, reducción de la conducción ventricular en fibrilación auricular y extrasístoles ventriculares), tirotoxicosis, palpitaciones en ausencia de cardiopatía, y profilaxis de la migraña. La dosis debe ser individualizada en cada paciente y ajustada para evitar la aparición de bradicardias. Los comprimidos deben tomarse en ayunas. La administración junto con alimentos incrementa la biodisponibilidad un 40% (17).

La variable dependiente principal es la **calidad de vida**, junto con el **grado de movilidad**, el **número y la gravedad de exacerbaciones agudas (EA)** los doce meses previos. Se considerarán EA moderadas, aquellas que precisaron tratamiento con antibióticos o esteroides sistémicos (orales o parenterales), y graves, las que precisaron ingreso hospitalario o asistencia en un Servicio de Urgencias.

En lo que respecta a la fuente de información y a la recogida de datos, el promotor principal elabora una base de datos con los nombres de los pacientes incluidos en el estudio, clasificándolos en dos grupos según el consumo de betabloqueantes cardioselectivos (SÍ/NO), además de su teléfono y fecha de nacimiento. Esta información procede de los pacientes de los promotores del estudio, además de los neumólogos que actúan como colaboradores. Nosotros, los investigadores principales, desconocemos el consumo de betabloqueantes por parte de los pacientes y los llamamos por vía telefónica. Evaluamos la calidad de vida

mediante dos cuestionarios distintos: el **London Chest Activity of Daily Living Scale (LCADL)** y el **COPD Assessment Test (CAT)**.

El **LCADL** es un **test de calidad de vida** que se aplica a pacientes con EPOC para medir el impacto de la **disnea** sobre determinadas actividades de la vida diaria. Consta de catorce preguntas con cinco posibles respuestas, y cuanto mayor puntuación, mayor impacto de la misma. Se evalúa la falta de aire que el paciente siente (siendo cero la puntuación mínima y cinco la puntuación máxima) al realizar actividades de la vida diaria relacionadas con el autocuidado (como vestirse o ducharse), tareas domésticas (hacer la cama, limpieza del hogar y fregar los platos), físicas (subir escaleras y agacharse/inclinarse) y de ocio (caminar por casa, salir para distraerse o hablar) (18).

El **CAT** es un test de **calidad de vida** que se aplica a pacientes con **EPOC** para valorar el **impacto** de diversos aspectos de la enfermedad. Consta de diez ítems con cinco posibles respuestas. Cuanta mayor puntuación, mayor repercusión de la enfermedad sobre la calidad de vida. Incluye los siguientes **ítems** (18):

- **Frecuencia con la que el paciente tose**, de cero (nunca toso) a cinco (estoy siempre tosiendo).
- **Flemas**, de cero (no tengo flemas o mucosidad en el pecho) a cinco (tengo el pecho completamente cargado de flema o mucosidad).
- **Falta de aire al subir escaleras**, de cero (cuando subo escaleras no me falta el aire) a cinco (me falta el aire siempre).
- **Limitación para las actividades domésticas**, siendo cero la ausencia de limitación y cinco la máxima limitación.
- **Seguridad a la hora de salir del domicilio**, entre cero (me siento seguro, a pesar de la enfermedad pulmonar que padezco) y cinco (no me siento nada seguro al salir de casa, debido a la afección pulmonar que padezco).
- **Calidad del sueño** entre cero (duermo sin problemas) y cinco (tengo problemas para dormir debido a la afección pulmonar que padezco).

- **La energía** que siente el paciente en las actividades de la vida diaria, entre cero (no tengo ninguna energía) y cinco (tengo mucha energía).

Una vez recopilados los datos de todos los pacientes, los promotores incluyen las puntuaciones en la **base de datos** para proseguir con el **análisis estadístico**. Seguidamente, cuando se disponga de 15 personas incluidas en cada grupo (número total de treinta sujetos) el estadístico realiza un análisis intermedio para estimar la **potencia**. Una vez se obtengan los resultados para esta muestra exploratoria, se recalculará el tamaño muestral para una potencia del ochenta por ciento y un error tipo uno del cinco por ciento. Las comparaciones de proporciones se realizaron con la prueba de chi-cuadrado y exacta de Fisher, y las comparaciones de medias con las pruebas ANOVA, t de Student y Mann-Whitney. Se considerarán significativos los valores de probabilidad menores de 0,05 con contraste de una cola. Los análisis de datos se realizarán con el paquete estadístico SPSS v. 25.0.

Desde el punto de vista ético, este estudio ha sido **aprobado por la AEMPS** (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) dentro del ámbito de estudios postautorización (EPA) observacionales realizados con medicamentos.

RESULTADOS

En este estudio se incluyeron 34 pacientes diagnosticados de EPOC en fase estable: 23 estaban en tratamiento con BBCS (betabloqueantes cardioselectivos) y 11 no. Cuando se analizó la **relación** entre **exacerbaciones graves** y tratamiento con **BBCS**, se encontró que aquellos que estaban en tratamiento con los BBCS, tuvieron un mayor número de exacerbaciones graves de carácter significativo frente a los que no los tomaban (p: 0.03). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en el número de **exacerbaciones moderadas** y tratamiento con BBCS.

Al examinar las puntuaciones obtenidas en los test de **calidad de vida** (CAT y LCADL) en los pacientes con EPOC en tratamiento o no con BBCS, no se observó diferencia significativa alguna.

En definitiva, **no se apreció relación** entre el grupo de fármacos prescrito y la **calidad de vida y las exacerbaciones moderadas**. Sin embargo, sí se observó un incremento significativo en la cantidad de exacerbaciones graves.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio encontramos relación significativa entre el tratamiento con BBCS en una población de pacientes diagnosticados de EPOC y el número de exacerbaciones graves. Actualmente, existe **controversia** sobre si los **BBCS** reducen o no las **exacerbaciones** en pacientes con EPOC. Un porcentaje importante de las exacerbaciones no infecciosas en estos, está relacionado con eventos cardiovasculares tipo cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, taquiarritmias (asociadas con la medicación betamimética broncodilatadora), tromboembolismo pulmonar y neumotórax espontáneo. Los BBCS tienen **efecto beneficioso** demostrado en los primeros, por lo que su administración podría reducir el número y gravedad de las exacerbaciones en pacientes con EPOC y riesgo cardiovascular.

Un estudio retrospectivo realizado por Bhatt S. y otros autores en 2016, estudió una población de 3464 sujetos durante dos años y encontró que el uso de **betabloqueantes reducía la tasa de exacerbaciones** en aquellos pacientes con diagnóstico de EPOC. Sin embargo, otro estudio retrospectivo realizado en 2017 con una población de 1219 sujetos seguidos durante 180 días, **no** demostró que los **BB modificaran** la tasa de **exacerbaciones graves** e **ingresos** hospitalarios en una población de pacientes con EPOC (20, 21).

Los resultados de nuestra serie pueden deberse a que se trata de una **población insuficiente** (número pequeño de casos estudiado) o a que los pacientes de nuestra muestra tuvieran **poco riesgo cardiovascular** asociado, y por tanto, una escasa posibilidad de que intervinieran

como factores desencadenantes de una exacerbación. La relación entre BBCS y riesgo de exacerbaciones graves, podría deberse a que el efecto cardioselectivo no sea “absoluto” y pudieran tener un cierto **efecto broncoconstrictor**, capaz de favorecer o agravar una exacerbación, especialmente en los casos de etiología infecciosa (> 50%).

En este sentido, en otro análisis realizado en 2017, se investigó el efecto de los BB cardioselectivos y no cardioselectivos en una población de pacientes diagnosticados de EPOC, y se demostró que ambos **reducían** de forma significativa el **FEV1**, especialmente los **no cardioselectivos**. Sin embargo, dicho efecto no tuvo consecuencias clínicas en los pacientes en fase estable estudiados. Con estos datos se podría llegar a la hipótesis de que, si bien en fase estable este efecto no tiene consecuencias clínicas, sí podría tenerlas en una fase de inestabilidad inflamatoria o exacerbación leve, agravando el fenómeno obstructivo bronquial y transformándolo en grave (22).

En cuanto al resultado obtenido sobre las exacerbaciones moderadas (los BBCS no redujeron el número de estas en pacientes con EPOC), y basándonos en lo anterior, podría explicarse si la administración de **BBCS** en pacientes EPOC **no tuviera efecto o redujera de forma subclínica el FEV1**. Por tanto, no tendrían capacidad para desencadenar una exacerbación moderada o agravar una leve transformándola en moderada.

En nuestro estudio, la administración de BBCS a pacientes diagnosticados de EPOC, no mejoró su la calidad de vida (CAT), ni aumentó su actividad - movilidad diaria (LCADL). En la hipótesis del trabajo, se pensó que la reducción de la frecuencia cardíaca por los BBCS, podría mejorar la calidad del esfuerzo, al aumentar los índices cardíacos (aumento del tiempo de llenado de las cavidades de aurícula y ventrículo izquierdo), como habitualmente lo hace en pacientes con disfunción ventricular izquierda y en aquellos con frecuencias cardíacas elevadas durante el mismo. La **calidad de vida** y la **actividad diaria** en los pacientes con EPOC dependen fundamentalmente de la disnea. Y la disnea, a su vez, del grado de obstrucción bronquial e insuflación dinámica durante el esfuerzo, y en menor cuantía, de una disfunción muscular periférica. El **componente cardiogénico** de la disnea en la enfermedad,

se asocia con la presencia de una cardiopatía estructural o una frecuencia cardíaca elevada en el paciente, **secundaria o no al tratamiento con betamiméticos**.

Mentz R.J junto con otros autores en 2017, estudiando una población de 249 pacientes diagnosticados de insuficiencia cardíaca izquierda y EPOC, observaron que la administración **de BB, no aumentaba la tolerancia al ejercicio máximo en tapiz rodante**. Basándonos en estos datos y aplicándolos a nuestros resultados, coincidirían con la ausencia de efecto de los BBCS en la calidad y actividad física diaria de nuestros pacientes. Otros autores como Jabbour M. y col, tras realizar un estudio randomizado en pacientes con insuficiencia cardíaca y EPOC, en tratamiento con BB cardiosselectivos y no cardiosselectivos, no observaron que estos mejoraran la calidad de vida de los mismos (23, 24).

Sin embargo, otros autores como Mahmoud K., Kassem H.H., Balingh E. y otros en 2016, estudiando la tolerancia al esfuerzo mediante el test de la marcha de seis minutos, en una población de 80 sujetos diagnosticados de EPOC con frecuencias cardíacas en reposo iguales o superiores a 90 latidos/minuto, encontraron que el tratamiento previo con ivabradina, aumentaba de forma significativa la distancia recorrida y reducía la disnea (Escala de Borj). El **efecto bradicardizante de la ivabradina**, mejoró la disnea, por lo que también podría mejorar la calidad de vida (25).

Además, en lo referido a las **limitaciones** posibles de nuestro estudio, la **muestra fue inadecuada**, ya que el número de pacientes fue bajo. Además, no se controló la frecuencia cardíaca antes y después del tratamiento, y probablemente si se ajustara la dosis de BBCS a la frecuencia cardíaca de reposo y de esfuerzo, los resultados serían diferentes.

Para concluir este apartado, proponemos **ampliar la población a estudiar** en un futuro y determinar si **ajustando la dosis del BBCS** a la frecuencia cardíaca de reposo y del esfuerzo (controlada en un test de la marcha de seis minutos), se observa mejoría en los test de calidad de vida y actividad física diaria en este grupo de pacientes.

CONCLUSIÓN

En este estudio, la principal diferencia detectada fue el **incremento de exacerbaciones graves con la toma de beta bloqueantes cardioselectivos (BBCS)**. Esto, junto con la no significación estadística en la calidad de vida (relacionada principalmente con la disnea) y las exacerbaciones moderadas, nos lleva a deducir que los resultados están influenciados por varios factores. Entre ellos se encuentran: la posible ausencia de alto riesgo cardiovascular en los pacientes de la muestra, el potencial broncoconstrictor del fármaco administrado y la ausencia o baja disminución del volumen espirado en el primer segundo (FEV1).

¿QUÉ HEMOS APRENDIDO DURANTE ESTE TFG?

A pesar de que ya teníamos asimilados los aspectos básicos de la EPOC estudiada en la asignatura de Patología del Aparato Respiratorio de cuarto curso, hemos profundizado aún más en ciertos apartados.

En primer lugar, hemos ampliado nuestro conocimiento sobre el **inmenso arsenal terapéutico** disponible para el tratamiento de esta patología. Varios de nuestros compañeros, no sitúan, en absoluto, a los betabloqueantes en el tratamiento de la EPOC. En cambio, nosotros aprendimos que dentro de estos, los cardioselectivos pueden utilizarse y ser beneficiosos. Por otro lado, al buscar y aprender tantas guías clínicas que albergan el manejo diagnóstico-terapéutico, nos pusimos en el papel del neumólogo que trata al paciente y la dificultad que esto conlleva.

Por último, la **perspectiva social** es realmente importante en **medicina**, puesto que no solo tratamos enfermedades, tratamos personas. Nos ha sorprendido el impacto que puede llegar a tener la enfermedad en la vida del paciente, en actividades tan simples como vestirse o subir las escaleras, debido a la disnea que presentan. Además, nos alegra haber podido comunicarnos con más pacientes fuera de nuestro horario de prácticas clínicas, ya que hemos aprendido a relacionarnos con los mismos, lo que es esencial para nuestro **futuro laboral**.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández Guerra, J., García Jiménez, J. and Marín Sánchez, F. (2006). *Neumosur: Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur*. [online] www.neumosur.net. Disponible en: <chrome-extension://oemmnadbldboiebfnladdacbfmadadm/https://www.neumosur.net/files/EB03-25%20EPOC%20estable.pdf> [Acceso 23 Noviembre 2019].
2. Miravittles et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica EPOC. Madrid: Esther Barreiro; 2017.
3. Alvar Agustí et al. Goldcopd.org [Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2017 [citado 23 Noviembre 2019]. Disponible en: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/04/wms-spanish-Pocket-Guide-GOLD-2017.pdf>
4. Fitzgerald JM. Risk Cardiovascular Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systemic review and meta-analysis. *Lancet Respir. Med* 2015; 3 (8): 631-9.
5. Silva M, Ortigosa Aso J. Betabloqueantes en insuficiencia cardiaca: indicaciones. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud [Internet]. 2003 [citado 23 Noviembre 2019];(27):Vol.27-Nº3. p90-96. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol27_3betabloqueantes.pdf
6. López Sendón et al. Documento de Consenso de Expertos sobre bloqueadores de los receptores β -adrenérgicos. *Revista Española de Cardiología* [Internet]. 2005 [citado 23 Noviembre 2019];:Vol. 58. Nº1 p65-90. Disponible en: <https://www.revespcardiolog.org/es-documento-consenso-expertos-sobre-bloqueadores-articulo-13070510>
7. MS Hort P, IW Lipworth S, HJ Elder D, Schembri S, J Lipworth B. Efecto del tratamiento con bloqueantes β en pacientes con EPOC [Internet]. *IntraMed*. 2011 [citado 23 Noviembre 2019]. Disponible en: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=71077>
8. Uso de bloqueadores β -adrenérgicos en pacientes con EPOC: ¿un dilema no resuelto? ¿Los bloqueadores β -adrenérgicos son seguros en pacientes con EPOC? [Internet]. *Fundació Institut Català de Farmacologia*. 2019 [citado 23 Noviembre 2019]. Disponible en: <https://www.icf.uab.cat/assets/pdf/productes/bg/es/bg241.11e.pdf>

9. β -Blockers in COPD: A Cohort Study From the TONADO Research Program. CHEST: American College of Chest Physicians [Internet]. 2018 [citado 23 Noviembre 2019];(6):Vol. 153. p1289-1291. Disponible en: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(18\)30080-1/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(18)30080-1/fulltext)
10. Duffy S.et al. Effect of beta-blockers on exacerbation rate and lung function in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Respiratory Research [Internet]. 2017 [citado 23 Noviembre 2019]. Disponible en: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-017-0609-7>
11. Organización Mundial de la Salud (OMS). Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) [Internet]. Who.int. 2017 [citado 25 Noviembre 2019]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
12. Miravittles M, Soriano J. Datos epidemiológicos de EPOC en España. Archivos de Bronconeumología [Internet]. 2007 [citado 25 Noviembre 2019];(S1):Vol.43. p2-9. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/en-datos-epidemiologicos-epoc-espana-articulo-13100985>
13. Whelan ME, Velardo C, Rutter H, Tarassenko L, Farmer AJ
Mood Monitoring Over One Year for People With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Using a Mobile Health System: Retrospective Analysis of a Randomized Controlled Trial
JMIR Mhealth Uhealth 2019;7(11):e14946
14. Rennard S, Decramer M, Calverley PM.A, Pride NB, Soriano JB, Vermeire PA, et al..
Impact of COPD in North America and Europe in 2000 subjects perspective of confronting COPD International Survey.. Eur Respir J, 20 (2002), pp. 799-805
15. Álvarez Gutiérrez F. et al. Impacto de la EPOC en la vida diaria de los pacientes. Resultados del estudio multicéntrico EIME. Archivos de Bronconeumología [Internet]. 2007 [citado 25 Noviembre 2019];:Vol.43 N°2 p64-72. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/es-impacto-epoc-vida-diaria-pacientes--articulo-13098416>
16. Hernández V. Estudios epidemiológicos: tipos, diseño e interpretación. Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día. 2017; 16(3):98-105.

17. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). CIMA (Centro de información de medicamentos) [Internet]. Cima.aemps.es. 2020 [citado 27 Enero 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
18. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Manual SEPAR de procedimientos. 12ª Ed. Barcelona, España: Publicaciones Permanyer; 2004.
19. GlaxoSmithKline group of Companies. CAT (COPD Assesment Test) [Internet]. CAT Online. 2020 [citado 28 Enero 2020]. Disponible en: <https://www.catestonline.org/patient-site-test-page-spanish-spain.html>
20. Bhatt S., Wells J.M., Kinneng G.L et al. B-blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations. *Thorax* 2016; 71 (1): 8-14
21. Duffy S., Marron R., Voelker H et al. Effect of beta-blockers on exacerbation ratio and lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2017; 18: 18: 124. DOI: 10.1186.
22. Huang Y.L., Lai Ch., Wang Y.H.: Impact of selective and nonselective Beta-blockers on the risk of severe exacerbations in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct Pulmon. Dis* 2017; 12: 2987-2996.
23. Mentz R.J., Schulte Ph.J., Fleg J.L. et al: Clinical characteristics response to exercise training and outcomes in heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: Findings from HF-ACTION. *Am. Heart J.* 2013; 165 (2): 193-199.
24. Jabbour A., Macdonalds P.S., Keogh A.M. et al.: Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *Am. J. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 1780-7.
25. Mahmoud K., Kassem H.H., Balingh E. et al. The effect of Ibravadin on functional capacity in patients with obstructive pulmonary disease. *Clin. Med (Lond)* 2016; 165 (5): 419-422.

LEYENDA DE FIGURAS

Figura 1. en esta, se aprecia cómo se estratifica la gravedad en un paciente con EPOC en base a la obstrucción medida por el FEV1 postbroncodilatador, la disnea según la escala

mMRC y las exacerbaciones el último año. Fuente: Miravittles et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica EPOC. Madrid: Esther Barreiro; 2017.

Figura 2: se incluye el sistema de puntuación de la escala BODE que predice la mortalidad en los pacientes con EPOC. Fuente: Martín Echevarría E. Índices multidimensionales - MITEpoc [Internet]. MITEpoc. 2018 [citado 20 Abril 2020]. Disponible en: <https://www.mitepocwiki.net/glosario/indices-multidimensionales/>

Figura 3: algoritmo diagnóstico terapéutico del EPOC según estratificación del riesgo y fenotipo. Fuente: Miravittles et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica EPOC. Madrid: Esther Barreiro; 2017.

Figura 4: en esta se observa cómo se sitúan los pacientes según su FEV1 en la clasificación GOLD, así como los grupos terapéuticos de la A a la D (cómo se definen estos en torno al grado de disnea según la escala mMRC y el número de exacerbaciones en el último año). Fuente: Miranda Hidalgo M. Portal del Medicamento (Abordaje de la EPOC: diferencias relevantes entre GOLD 2017 y GOLD 2016) [Internet]. Saludcastillayleon.es. 2018 [citado 20 Abril 2020]. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/terapeutica/ojo-markov/abordaje-epoc-diferencias-relevantes-gold-2017-gold-2016>

Figura 5: manejo farmacológico basado en los grupos de la A a la D previamente nombrados. Fuente: Vogelmeier C, Criner G, Martínez F et al. Informe 2017 de la Iniciativa Global para el Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: Resumen Ejecutivo de GOLD. Archivos de Bronconeumología. 2017;53(3):128-149.

FIGURAS

Figura 1

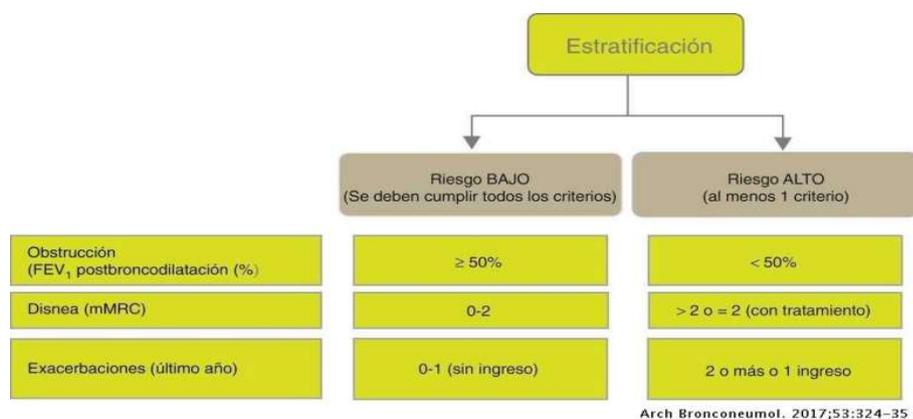


Figura 2

Marcadores		Puntuación			
		0	1	2	3
B	IMC (kg/m ²)	> 21	≤ 21	-	-
O	FEV ₁ (%)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
D	Disnea (mMRC)	0-1	2	3	4
E	6MM (m)	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149

Figura 3

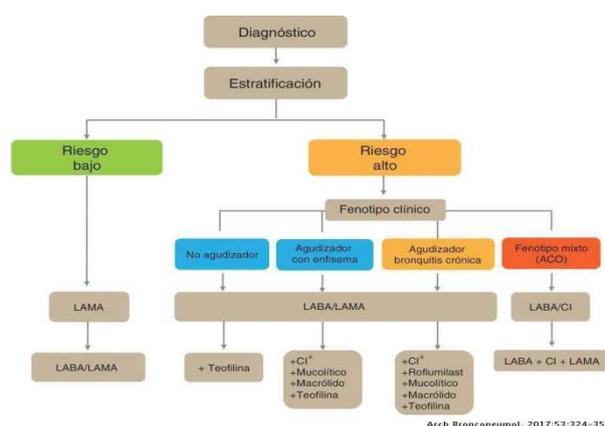


Figura 4

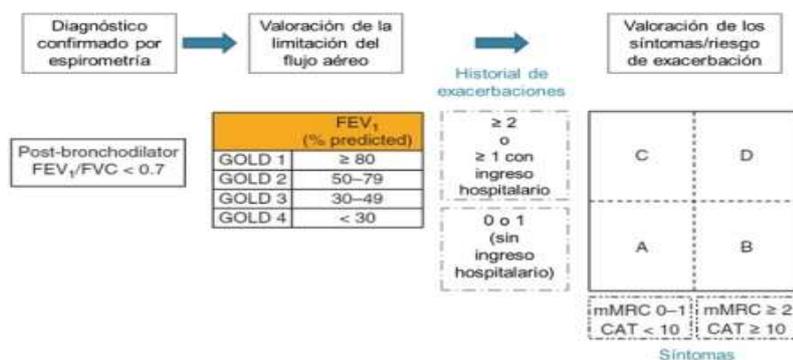
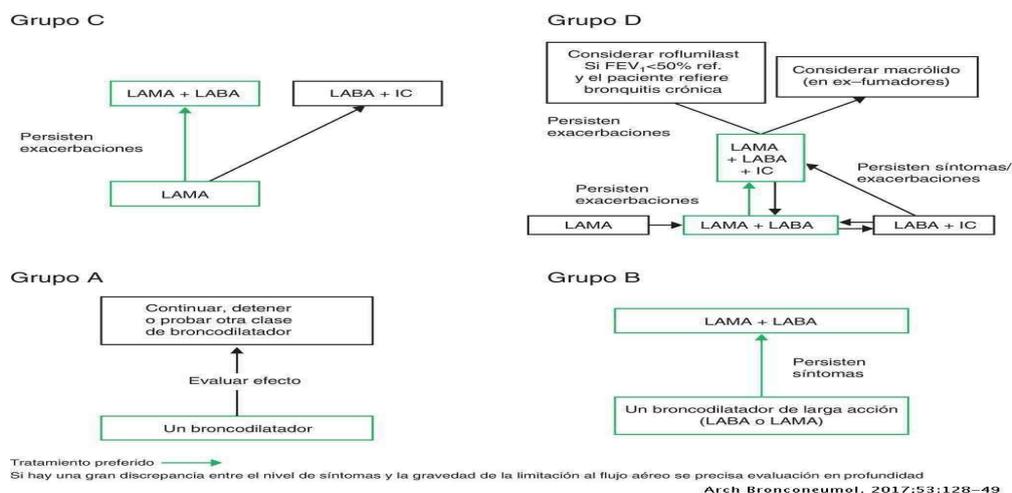


Figura 5



TABLAS

Tabla 1

ADO	Edad, disnea y obstrucción (FEV1)
BODE	IMC, obstrucción (FEV1), disnea (MRC), ejercicio 6´ marcha
HADO	Salud, actividad, disnea y obstrucción (FEV1)
DOREMI BOX	Disnea, obstrucción, exacerbaciones, intolerancia al ejercicio, IMC, alteraciones de oxigenación
PILE	FEV predicho, IL-6 y fuerza extensora de rodilla
e-BODE	BODE + exacerbaciones
BODEx	Sustituye exacerbación por capacidad de esfuerzo

Tabla tomada de la misma fuente que la imagen 2.

Tabla 2

	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Género	Ambos	
Función cognitiva	Buena	Deterioro cognitivo
Escala GOLD	II,III,IV	I
Fase actual	Estable	Exacerbación
Tratamiento actual	Inhaladores, tratamiento domiciliario	Tratamiento hospitalario

ANEXOS

Estimado tribunal:

Para finalizar este trabajo fin de grado, queríamos hacerles una serie de aclaraciones sobre el mismo. En primer lugar, hemos resaltado los puntos más importantes de cada párrafo utilizando caligrafía **en negrita**, para que puedan llevarse una **idea general** de cada uno de los puntos y así mejorar la comprensión de nuestro trabajo. Además, entendemos que tienen que corregir varios documentos, y esto permitirá que sea más llevadero y puedan realizar su trabajo con más facilidad después de varias correcciones.

En segundo lugar, para darle una mayor autenticidad, hemos decidido confeccionar un **póster científico** como si fuésemos a presentarlo en un congreso a nivel internacional, por eso hemos decidido redactarlo en inglés. Nos hemos servido de varias fuentes para poder llevarlo a cabo, de tal manera que contenga la información y apartados necesarios, con un orden adecuado, que sea original, y capte la atención de los asistentes.

Para concluir, **agradecerles** a ustedes y a la universidad el esfuerzo que han hecho para que sea posible concluir nuestra formación universitaria de la mejor manera posible. Y reconocer el enorme trabajo que han realizado al estar en la primera línea de lucha contra esta pandemia causada por el COVID-19.

Muchas gracias por su atención.

Un cordial saludo.