



## REVISIÓN

### Diabetes Mellitus (DM) y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Revisión no sistemática

#### Diabetes mellitus (DM) and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Non-systematic review

*Autores:* Callejas González FJ<sup>1</sup>, Pinés Corrales PJ<sup>2</sup>, González Cabrera AR<sup>3</sup>, Genovés Crespo M<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete

<sup>2</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete

<sup>3</sup>Centro de Salud de Balazote. Consultorio de San Pedro. Área de Gestión Integrada de Albacete. Albacete

<sup>4</sup>Servicio de Cirugía Torácica. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete

#### Resumen:

El envejecimiento de la población aumenta la prevalencia de enfermedades crónicas como la diabetes mellitus (DM) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Diferentes estudios realizados con un diseño de casos y controles y de cohortes confirman la asociación existente entre DM y EPOC. Existen diferentes explicaciones plausibles que relacionan la EPOC y la DM (tabaco, menor actividad física, presencia de un estado pro-inflamatorio y el uso de corticoides) y también que relacionan y explican el deterioro de la función pulmonar en pacientes con DM, tratándose de una complicación principalmente microvascular. La presente revisión bibliográfica, sin ser una revisión sistemática de la literatura, pretende aproximar la relación existente entre ambas patologías a todos los profesionales implicados en su manejo práctico y aporta una serie de consejos prácticos de manejo del paciente con ambas patologías.

**Palabras clave:** diabetes mellitus; enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

#### Abstract:

The aging of the population increases the prevalence of chronic diseases such as diabetes mellitus (DM) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Different studies carried out with a case-control and cohort design have shown the association between DM and COPD. There are different plausible explanations that relate COPD and DM (tobacco, less physical activity, the presence of a pro-inflammatory state and the use of corticosteroids) and that also relate and explain the deterioration of lung function in patients with DM, mainly as a microvascular complication. In this non-systematic review, we aim to approximate the existing relationship between both pathologies to all professionals involved in its management and provides several practical pieces of advice for patient management with both pathologies.

**Keywords:** diabetes mellitus; chronic obstructive pulmonary disease.

#### Introducción:

El envejecimiento de la población aumenta la prevalencia de enfermedades crónicas, tales como las enfermedades cardiovasculares, los cánceres, la diabetes mellitus (DM) o enfermedades respiratorias como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)<sup>1,2</sup>.

La diabetes mellitus (DM) supone uno de los principales retos de salud para nuestra comunidad. La *International Diabetes Federation* (IDF), en su última actualización del atlas de DM<sup>3</sup>, indica la presencia de 425 millones de adultos (entre 20 y 79 años) con DM a nivel mundial y estima que este número aumentará hasta los 629 millones en el año 2045. A nivel europeo, la IDF calcula la presencia de 58 millones de adultos con DM en 2017 y destaca que este número aumentará hasta los 67 millones en el año 2045. En España, el estudio

Di@bet.es, realizado en población de 18 o más años de edad<sup>4</sup>, objetivó una prevalencia de DM diagnosticada del 7.8% a la que habría que añadir hasta un 6% de DM no diagnosticada. Aproximadamente, la DM tipo 2 supone el 90% de los casos de DM y, en estos casos, la DM puede asociarse con otras comorbilidades como la dislipemia, presencia de hígado graso no alcohólico y presencia de un estado pro-inflamatorio crónico. A largo plazo, esta patología puede dar lugar a la aparición de complicaciones microvasculares (retinopatía diabética y nefropatía diabética), macrovasculares (enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y enfermedad arterial periférica) y neuropáticas que condicionarán un aumento de morbilidad y mortalidad de los pacientes diabéticos.

La prevalencia de la EPOC en España no se conoce exactamente, pero se ha comprobado que aumenta progresivamente con la edad. El estudio *The Epidemiologic*

*Study of COPD in Spain (EPISCAN)*, realizado en 11 centros españoles, determinó que la prevalencia de la EPOC en España, según los criterios GOLD, alcanzaba el 10,2% (15,1% en varones y 5,7% en mujeres) en la población de 40 a 80 años<sup>5</sup>. La presencia de comorbilidades modifica tanto la evolución clínica como el manejo terapéutico del paciente con EPOC, lo cual generalmente contribuye a empeorar su pronóstico<sup>6-7</sup>. Hay que destacar que la asociación entre la EPOC y los diversos trastornos endocrinometabólicos ha sido menos estudiada que otros trastornos.

En España, según dos trabajos que analizaron las comorbilidades en pacientes con EPOC hospitalizados en Medicina Interna por una exacerbación, se identificó una prevalencia del 29,4 % en el estudio “EPOC Con Comorbilidad (ECCO)”, mientras que en el estudio “Exacerbaciones de EPOC en los Servicios de Medicina Interna (ESMI)” alcanzaba hasta el 37%<sup>8</sup>. En el ámbito extrahospitalario, en un trabajo realizado en un centro de salud en España, se observó una prevalencia de DM2 del 20% en pacientes con diagnóstico de EPOC mayores de 40 años atendidos en esa área<sup>9</sup>.

La presente revisión bibliográfica, sin ser una revisión sistemática de la literatura, pretende aproximar la relación existente entre ambas patologías a todos los profesionales implicados en su manejo práctico.

### **Asociación entre DM y EPOC:**

Diferentes estudios realizados con un diseño de casos y controles han objetivado la asociación existente entre DM y EPOC. El estudio de *Mannino DM et al*<sup>10</sup> puso de manifiesto en una cohorte de más de 20.000 sujetos la asociación existente (OR: 1.5 IC 95% 1.1-1.9) entre EPOC y su gravedad, evaluada con la clasificación GOLD, con la presencia de DM y sugiere que estos datos apoyarían la valoración de esta comorbilidad en los pacientes con EPOC. Otro trabajo realizado a partir de datos de la historia clínica electrónica de más 1.200.000 sujetos de 35 o más años de edad<sup>11</sup> confirmó la asociación estadística (OR: 2.04 IC 95% 1.97-2.12) entre ambas enfermedades.

Los estudios de cohortes publicados hasta el momento han objetivado diferentes resultados en función de la metodología utilizada. El estudio de *Rana JS et al* puso de manifiesto, analizando una cohorte prospectiva de más de 100.000 mujeres con un seguimiento de 8 años, que la presencia de EPOC se asociaba con un 80% de mayor riesgo de diagnóstico de DM (RR: 1.80 IC 95% 1.1-2.8)<sup>12</sup>. El estudio de *Lee CT et al* objetivó un 41% de mayor riesgo de DM (RR: 1.41 IC 95% 1.23-1.63) entre los pacientes con EPOC tras analizar una cohorte de más de 16.000 sujetos seguidos durante más de 5 años<sup>13</sup>. El estudio de *Sode BF et al*<sup>14</sup>, en cambio, mostró unos resultados discrepantes en los que podía objetivarse un incremento del riesgo que resultaba especialmente llamativo en los sujetos con EPOC que tenían entre 30 y 39 años (HR 2.25 IC 95% 2.17-2.33), pero con una desaparición del riesgo tras presentar hospitalización por agudización de EPOC. Como se analizará más adelante, al

considerar la DM como factor pronóstico en el paciente con EPOC, un posible factor de confusión que podría darse en los pacientes que precisan hospitalización por agudización de su EPOC es la presencia de un menor índice de masa corporal (IMC) en estos pacientes, lo que modificaría de manera secundaria el riesgo para desarrollar diabetes.

En el análisis de la DM como factor pronóstico en el paciente con EPOC debemos diferenciar entre resultados a corto plazo y resultados a largo plazo para poder comprender las discrepancias que existen entre diferentes estudios. *Ho TW et al*, en un estudio realizado con 2.015 pacientes con diagnóstico reciente de EPOC seguidos durante 3 años, objetivaron que tanto el diagnóstico previo de DM como el diagnóstico incidente de diabetes condicionaba un aumento de la mortalidad en estos pacientes<sup>15</sup>. Otros trabajos como el de *Miller J et al*, el de *Divo M et al* o el de *Gudmundsson G et al* también confirmaron un aumento del riesgo de mortalidad (HR: 1.7 IC 95% 1.2-2.4; HR: 1.54 IC 95% 1.05-2.27 y HRR: 3.02 IC 95% 1.69-5.40) en los pacientes con EPOC cuando coexiste la presencia de DM<sup>16-18</sup>. Existen, sin embargo, resultados discrepantes cuando se analiza la estancia hospitalaria y la mortalidad asociada en pacientes con EPOC que han precisado un ingreso hospitalario<sup>19-22</sup>. De una manera muy interesante, *Singanayagam A et al* objetivaron en una revisión sistemática de la literatura que incluyó 37 estudios y más de 189.000 sujetos que la presencia de DM se asociaba con un aumento de mortalidad a largo plazo (OR: 2.64 IC 95% 1.23-5.68), pero con una disminución de la mortalidad a corto plazo (OR: 0.87 IC 95% 0.76-0.98). Estos resultados pueden ser debidos, como se comentó previamente, a la influencia del IMC sobre los resultados, pues el valor medio de IMC era significativamente menor en los pacientes que fallecían y ese menor IMC puede explicar una menor prevalencia de DM en los pacientes con mayor mortalidad a corto plazo<sup>23</sup>.

### **Bases fisiopatológicas que relacionan DM y EPOC:**

Existen diferentes explicaciones plausibles que relacionan la EPOC y la DM. En primer lugar, el factor de riesgo más comúnmente observado a nivel mundial para la EPOC es fumar tabaco y se conoce que el hábito de fumar se asocia estrechamente con alteraciones del metabolismo de la glucosa, la sensibilidad a la insulina y la secreción de insulina en sujetos con riesgo aumentado para presentar DM<sup>24</sup>. Otro factor destacado es la limitación de los pacientes con EPOC para mantener una adecuada actividad física, ya que se ha objetivado una asociación estadística entre mayor actividad física evaluada con acelerómetro y menor prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con EPOC<sup>25</sup>. *Heianza et al* objetivaron en un estudio prospectivo que incluyó datos de más de 5.000 sujetos sanos seguidos durante 4 años<sup>26</sup> que una reducción de 10 puntos en el % de volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>%) incrementaba el riesgo de desarrollo de diabetes en un 21% (HR: 1.21 IC 95% 1.09-1.34). En esa misma línea

de trabajo, otros estudios como el de *Lazarus R et al*<sup>27</sup> y el de *Engström G et al*<sup>28</sup> confirman la relación entre capacidad pulmonar y resistencia a la insulina. Otro factor destacado que podría actuar como nexo entre las dos patologías es la presencia de un estado pro-inflamatorio en los pacientes afectados de EPOC. Los pacientes con EPOC tienen mayores niveles de mediadores pro-inflamatorios que los sujetos sanos, indicando la presencia de un estado de inflamación sistémica crónica en estos pacientes, que podría relacionarse con un mayor riesgo de DM y de enfermedades cardiovasculares (ECV)<sup>29-30</sup>. Por último, los pacientes con EPOC utilizan frecuentemente como tratamiento corticoides inhalados que podrían justificar la asociación entre ambas patologías. En este caso, sin embargo, los resultados son más difíciles de interpretar. Así, *Slatore CG et al*<sup>31</sup> objetivaron que el uso de corticoides inhalados no incrementaba la glucemia en los pacientes sin DM, pero sí que lo hacía en aquellos pacientes con EPOC y DM, siendo el riesgo mayor a medida que aumentaba la dosis. En otro trabajo, *Suissa S et al*<sup>32</sup>, objetivaron en una cohorte de más de 380.000 sujetos seguidos durante 5.5 años que el uso de corticoides inhalados se asociaba a un incremento del 34% en el riesgo de desarrollo de diabetes (RR: 1.34 IC 95% 1.29-1.39) y del paso de un tratamiento con anti-diabéticos orales a insulina (RR: 1.34 IC 95% 1.17-1.53). *O'Byrne PM et al*, sin embargo, no encontraron asociación entre uso de corticoides inhalados y DM<sup>33</sup>. Estas discrepancias podrían ser debidas a la dosis de corticoides inhalados utilizadas y a la presencia en el paciente de otros factores de riesgo para el desarrollo de DM.

### **Bases fisiopatológicas que explican el deterioro de la función pulmonar en el paciente con DM, ¿complicación microvascular o macrovascular?:**

La DM es una patología que destaca, sobre todo, por sus complicaciones microvasculares y macrovasculares. La hiperglucemia produce lesiones en diferentes órganos, comprometiendo a nivel endotelial tanto su estructura como su función<sup>34</sup>. La patogénesis de estas lesiones secundarias es todavía tema de controversia, aunque se ha relacionado con procesos de glicación no enzimática de proteínas titulares y disminución de la acción del sistema antioxidante protector. La lesión final determina disfunción endotelial, daño celular y esclerosis vascular.

Además de los órganos ya conocidos, existe documentación que data de la década del 80 que demostró el compromiso de la estructura y función del aparato respiratorio en pacientes con diabetes. Al observar dicho descubrimiento surge el interrogante de si ambos comparten las mismas bases fisiopatológicas. Existen numerosas evidencias del compromiso de la microcirculación arterial tanto en DM tipo 1 como en DM tipo 2. El pulmón es un órgano ampliamente vascularizado y hay datos que demuestran la existencia frecuente de lesiones endoteliales en este órgano. Por lo tanto, el aparato respi-

torio podría constituir un nuevo "órgano blanco" comprometido en pacientes con DM<sup>35</sup>.

Se ha observado en autopsias de pulmones de pacientes con DM la presencia de un compromiso microangiopático en capilares alveoloseptales y pulmonares y compromiso en arterias pleurales, incluyendo engrosamiento de la membrana basal epitelial y capilar, hialinosis vascular, fibrosis nodular intraseptal, granulomas y proteinosis focal. Histológicamente, el endotelio capilar se encuentra lleno de vesículas, con colapso alveolar y alargamiento del intersticio pulmonar. Estos últimos cambios pueden ser vistos ya a las 6 semanas de la presencia de hiperglucemia. El engrosamiento de la membrana basal también se asocia al aumento de la matriz extracelular y del tejido conectivo<sup>35-40</sup>.

En resumen, existen aparentemente bases fisiopatológicas que relacionan y explican el deterioro de la función pulmonar en pacientes con DM, tratándose de una complicación principalmente microvascular.

### **Recomendaciones de diagnóstico de DM tipo 2 en el paciente con EPOC:**

Hasta nuestro conocimiento, no existen recomendaciones específicas en relación a la detección de DM en el paciente con EPOC, por lo que debemos seguir recomendaciones generales<sup>41</sup>. El diagnóstico de DM puede ser realizado mediante la determinación de glucemia plasmática en ayunas (un valor mayor o igual a 126 mg/dl es compatible con DM), glucemia plasmática a las 2 horas de realizar una sobrecarga oral de glucosa con 75 g (un valor mayor o igual a 200 mg/dl es compatible con DM) o mediante la determinación de HbA<sub>1c</sub> plasmática (un valor mayor o igual a 6.5% es compatible con DM). A menos que exista un diagnóstico clínico claro, como ocurre en presencia de una crisis hiperglucémica o en presencia de síntomas clásicos de hiperglucemia asociados a una glucosa plasmática mayor o igual de 200 mg/dl, es necesaria la confirmación del diagnóstico con un segundo análisis. La determinación de HbA<sub>1c</sub> tiene varias ventajas con respecto a la glucosa plasmática, entre ellas, mayor comodidad (no requiere ayuno ni realizar una sobrecarga oral de glucosa), mayor estabilidad preanalítica y menos variabilidad día a día durante el estrés o la enfermedad. Sin embargo, su valor puede verse alterado cuando existe un recambio alterado de glóbulos rojos como podría ocurrir tras una hemorragia, las transfusiones o el tratamiento con eritropoyetina y también en presencia de hemoglobinopatías o variantes de la hemoglobina que afectan a la glicación de la misma<sup>42</sup>.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda realizar un cribado de DM en cualquier sujeto a partir de los 45 años de edad (antes en caso de sobrepeso y algún otro factor de riesgo para DM), sin embargo, estudios previos realizados en pacientes con EPOC nos mostraban que el mayor riesgo de DM frente a pacientes sin EPOC se objetiva en los sujetos más jóvenes (HR: 2.25 IC 95% 2.17-2.30 para los pacientes entre 30 y 39 años de edad)<sup>14</sup>, por lo que consideramos razonable

realizar un cribado de DM en cualquier paciente con EPOC desde el momento del diagnóstico. En general, un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual de 25 Kg/m<sup>2</sup> es también un factor de riesgo de diabetes, aunque debe tenerse en cuenta que el origen étnico puede afectar a este punto corte. Por último, como se ha descrito con anterioridad, el uso de corticoides inhalados podría incrementar el riesgo de DM dependiendo de la dosis utilizada y la presencia de otros factores de riesgo para el desarrollo de DM (edad e IMC).

En el paciente hospitalizado<sup>43</sup>, la ADA recomienda determinar la HbA<sub>1c</sub> en todos los pacientes con diagnóstico previo de DM durante la hospitalización, si no disponen de este resultado en los 2-3 meses previos. Este resultado puede servir de orientación para planificar el tratamiento/seguimiento (necesidad de continuar con insulina) tras el alta hospitalaria. También debería solicitarse la determinación de HbA<sub>1c</sub> en cualquier paciente sin diagnóstico previo de DM en el que se objetivan valores de glucosa plasmática mayores de 140 mg/dl durante el ingreso hospitalario. La determinación de HbA<sub>1c</sub> en el paciente con EPOC que presenta hiperglucemia durante la hospitalización puede ayudar a diferenciar aquellos pacientes con DM no diagnosticada previamente de los pacientes con hiperglucemia de estrés. Por último, debe tenerse en cuenta que el uso de corticoides sistémicos se ha relacionado con un patrón de hiperglucemia de predominio vespertino. Debe indicarse, en función del riesgo (edad, dosis de corticoides utilizada, determinaciones analíticas previas, IMC), la realización de controles de glucemia capilar 4 veces al día (cada 6 horas en pacientes en dieta absoluta, nutrición enteral o parenteral continua o antes de desayuno, comida, cena y a las 23:00 horas en pacientes con ingesta oral) en los pacientes con EPOC que precisan corticoides sistémicos.

### Recomendaciones de diagnóstico de EPOC en el paciente con DM:

Los métodos habituales de detección de enfermedad pulmonar tienen baja eficacia en el diagnóstico del compromiso pulmonar relacionado con la DM y no existen estudios bien diseñados que permitan comparar resultados. Otra desventaja en el diagnóstico es el bajo índice de sospecha, ya que puede permanecer silente y con baja repercusión clínica.

La alteración de las pruebas de función pulmonar en el paciente con DM se han relacionado con el grado de descompensación metabólica y con el tiempo de evolución del mismo, siendo por lo tanto más frecuentes en los pacientes con complicaciones microvasculares incipientes o establecidas. Por otra parte, algunos estudios defienden que el mantenimiento de la normoglucemia a largo plazo prevendría el deterioro de la función pulmonar<sup>44</sup>.

Actualmente no existen evidencias científicas que justifiquen un estudio estandarizado de la función pulmonar en todos los pacientes diabéticos y sería recomendable individualizar las pruebas diagnósticas. *Guvener et*

*al* y *Marvisi et al* investigaron el intercambio gaseoso (DLCO) en pacientes con DM tipo 2, reflejando que existen anomalías en el intercambio gaseoso, aún sin manifestación clínica de las mismas<sup>36-37</sup>. Diversos autores han demostrado que el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>), la capacidad vital forzada (FVC) y el flujo espiratorio medio (FEF<sub>25-75%</sub> o MMEF) se encuentran disminuidos coincidentemente con un defecto restrictivo moderado sin obstrucción de la vía aérea<sup>35, 45-49</sup>. Estos valores varían, según los diferentes autores, pero las diferencias entre los distintos estudios reflejan una escasa relevancia clínica.

Sin embargo, la reducción de la capacidad de difusión pulmonar (DLCO) es del 35% en los pacientes con DM e inadecuado control glucémico y sólo del 14% en los pacientes con DM y buen control metabólico y, por otra parte, un incremento del 1% en el valor de la HbA<sub>1c</sub> se asocia a una caída del 4% de la FVC. También se ha objetivado una correlación directa entre la disminución de DLCO y la presencia de complicaciones microvasculares, lo que sugiere su relación con la presencia de un inadecuado control glucémico prolongado en el tiempo<sup>50-51</sup>.

La causa del deterioro en las variables espirométricas vinculado a la DM es desconocido. Se postula que la reducción de volúmenes se asocia con una disminución de la elasticidad, provocando un compromiso del parénquima y la pérdida de la elasticidad secundaria a rigidez de la pared. Estos cambios promueven el aumento del trabajo respiratorio y el aumento de los requerimientos de oxígeno durante el esfuerzo<sup>52</sup>.

Por todo ello, sería razonable establecer un diagnóstico de sospecha de EPOC y realizar pruebas de cribado en aquellos pacientes con DM e historia acumulada de tabaquismo, especialmente si presentan inadecuado control glucémico y existen complicaciones microvasculares incipientes o establecidas.

### Uso de corticoides por vía sistémica y DM en el paciente con EPOC:

El uso de corticoides por vía sistémica durante la hospitalización ha sido relacionado con un aumento de la glucemia media que no se ve reflejado con posterioridad en un aumento de la HbA<sub>1c</sub> ni en la necesidad de realizar ajustes del tratamiento farmacológico<sup>52</sup>. Este aumento de glucemia media hace que en algunos estudios pueda llegar a detectarse hiperglucemia definida por unos valores mayores de 124 mg/dl en ayunas o mayores de 200 mg/dl posprandiales hasta en el 79% de los pacientes con EPOC sin diagnóstico previo de DM durante la hospitalización<sup>53</sup>. Un aspecto con gran importancia es el conocimiento adecuado del patrón de hiperglucemia asociado al uso de corticoides sistémicos. *Burt MG et al*, en un pequeño estudio que incluyó datos de 60 pacientes con EPOC hospitalizados, objetivó, mediante monitorización continua de glucosa, que la glucemia media era significativamente superior entre las 12:00 y las 24:00 horas, especialmente si el paciente tenía DM (glucemia media de 142 mg/dl entre las 12:00 y las 24:00 horas en el

grupo tratado con prednisolona sin DM previa; 189 mg/dl en el grupo tratado con prednisolona con DM previa y 117 mg/dl en el grupo control sin prednisolona ni DM previa<sup>54</sup>. También debería tenerse en cuenta que pautas cortas de tratamiento (5 días) con corticoides por vía sistémica han demostrado criterios de no inferioridad frente a pautas prolongadas (14 días) de tratamiento<sup>55</sup> y que dosis equivalentes a 30-80 mg de prednisona no son inferiores a dosis superiores a 80 mg al día<sup>56</sup>.

### Índices de comorbilidad para valorar el impacto en el estado de salud general del paciente con DM tipo 2 y EPOC:

A menudo se desarrollan en el mismo paciente dos o más enfermedades crónicas, sobre todo en ancianos, lo que puede dificultar el diagnóstico apropiado y la valoración de la gravedad de cada una de ellas. Durante muchos años, apenas se ha tenido en cuenta la relevancia y el impacto que tiene la comorbilidad en la EPOC, sin embargo, en los últimos años ha aumentado el interés en conocer la influencia de las distintas comorbilidades en los pacientes con esta enfermedad.

El índice de comorbilidad de *Charlson* es la expresión numérica del impacto que cada una de las principales enfermedades crónicas tiene en el estado de salud general del paciente. Agrupa 15 enfermedades crónicas que se puntúan de una manera diferente según su gravedad, obteniendo una puntuación total que predice el riesgo de mortalidad<sup>57-58</sup>. Tanto la DM como la EPOC están incorporadas en este índice y son valoradas con +1 punto por cada una de ellas, aunque si la afectación de la DM ha producido lesión orgánica, el impacto aumenta y entonces se cuantifica con +2 puntos. La presencia de DM y EPOC en el índice de *Charlson* supone un aumento del riesgo relativo de mortalidad a 5 años de 2.10 [1.57-2.81] y, si existen complicaciones asociadas a la diabetes, el riesgo relativo se incrementa hasta 3.04 [1.96-4.71]<sup>6,58</sup>.

Diversos estudios han revelado que el índice de *Charlson* no demuestra capacidad predictiva cuando se realiza un análisis multivariante<sup>59</sup>. *Gronewegen et al* analizaron este índice pronóstico en pacientes hospitalizados por exacerbación de la EPOC<sup>60</sup>. El resultado del índice de *Charlson* fue de  $1,55 \pm 0,90$  y, aunque el riesgo relativo de muerte se asoció de forma significativa (RR: 1.38 IC 95% 1.06-1.8), el análisis multivariante no consiguió demostrar la existencia de una relación independiente. Algunos autores<sup>7</sup> han apuntado que la discrepancia de resultados puede deberse a que estos estudios asumen una relación lineal entre el índice de *Charlson* y la mortalidad, cuando ésta es probablemente exponencial. De hecho, en un estudio español con 135 pacientes hospitalizados por EPOC, el índice de *Charlson* sí se asoció de forma significativa a una supervivencia menor<sup>61</sup>. El análisis multivariante, tras ajustar por diferentes variables, reveló que en los pacientes que presentaban un índice de *Charlson* igual o superior a 3 (equivalente a 2 enfermedades crónicas o una grave, a parte de la EPOC),

el riesgo de muerte era el doble que en aquéllos con menor comorbilidad (OR: 2.2 IC 95% 1.26-3.84).

*Divo et al*<sup>62</sup> evaluaron el riesgo de mortalidad asociado a comorbilidades en la EPOC. En una cohorte de pacientes con seguimiento promedio de 51 meses se identificaron 12 comorbilidades asociadas a mayor mortalidad, con las cuales se elaboró el índice de comorbilidad COTE (*COMorbidity TESt*). Así, comorbilidades como hipertensión e hipercolesterolemia, de gran frecuencia en pacientes con EPOC, no estarían asociadas a mayor mortalidad, en tanto que sí lo estarían otras, como cáncer, ansiedad, cirrosis hepática, fibrilación auricular, diabetes, fibrosis pulmonar, insuficiencia cardíaca, úlcera gastroduodenal y enfermedad coronaria. A pesar de que el índice BODE<sup>63</sup> es el que mejor correlaciona la condición de gravedad por presentar EPOC, este denominado índice COTE (*Comorbidity Test*) demostró un valor predictivo de mortalidad independiente del índice BODE. Los pacientes EPOC y comorbilidad que alcanzan 4 puntos en el índice COTE doblan el riesgo de mortalidad obtenido para cada uno de ellos en el índice BODE.

### Tratamiento de la DM2 en el paciente con EPOC:

Hasta nuestro conocimiento, no hay guías ni ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en relación al tratamiento de la DM en el paciente con EPOC, por lo cual, el tratamiento de la DM durante las fases estables de la EPOC, sin necesidad de tratamiento con corticoides, puede realizarse siguiendo las recomendaciones convencionales de las guías de práctica clínica para el tratamiento de la DM tipo 2. Se encuentra, en este momento, en fase de reclutamiento de pacientes un estudio que pretende evaluar los efectos de liraglutida en pacientes con EPOC en un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo de 44 semanas de duración<sup>64</sup>.

Todas las guías de manejo de la hiperglucemia en el paciente con DM tipo 2 coinciden en la importancia de intervenir sobre los hábitos de vida. En relación al tratamiento farmacológico de la hiperglucemia, la ADA y la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD), en su documento de consenso<sup>65</sup> publicado en el año 2015, recomiendan un enfoque centrado en las características clínicas del paciente que incluya datos de eficacia esperada, riesgo de hipoglucemia, efectos sobre el peso, efectos secundarios, costes y preferencias del paciente. En este momento, se encuentra en proceso de elaboración un nuevo documento de consenso ADA/EASD, si bien, ya se han adelantado parte de las recomendaciones que pueden ser consultadas en la página web de la ADA<sup>66</sup> y que incluirán, en línea con el resto de documentos de consenso nacionales e internacionales, la presencia de enfermedad cardiovascular establecida y de insuficiencia cardíaca a la hora de seleccionar el tratamiento farmacológico.

De manera general, la metformina, si no está contraindicada y tiene buena tolerabilidad, es el agente farmacológico inicial preferido para el tratamiento de la DM

tipo 2. Su utilización está aprobada por ficha técnica hasta un volumen de filtrado glomerular estimado (VFG<sub>e</sub>) de tan sólo 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> y debe recordarse que el uso de metformina está contraindicado en situaciones en las que existe riesgo de hipoxia tisular como la insuficiencia respiratoria<sup>67</sup>.

Debe considerarse el tratamiento con insulina de manera inmediata en pacientes con DM tipo 2 recientemente diagnosticada, o en cualquier momento de su evolución, que presentan síntomas de hiperglucemia, tienen una HbA<sub>1c</sub> superior a 10% y niveles de glucemia superiores a 300 mg/dl. Si no se alcanzan o mantienen los objetivos de control glucémico, debería añadirse un fármaco antihiper-glucémico adicional que debería ser

elegido en función de las características clínicas del paciente, no existiendo ninguna recomendación específica para el paciente con EPOC. Cuando la hiperglucemia se encuentra asociada a un tratamiento con corticoides será necesario, en muchas ocasiones, iniciar tratamiento con insulina. En ese caso, habrá que tener en cuenta el perfil de acción del corticoide utilizado y será imprescindible realizar ajustes frecuentes de las dosis de insulina sobre la base de los cambios previstos en la dosificación de los corticoides y de los controles de glucemia capilar realizados. El efecto hiperglucemiante de los corticoides puede detectarse con dosis medias diarias de prednisona a partir de las 48 horas de iniciado el tratamiento<sup>68</sup>.

<b>Diagnóstico de DM en el paciente con EPOC</b>	Consideramos razonable realizar un cribado de DM en cualquier paciente con EPOC desde el momento del diagnóstico.
	El uso de corticoides inhalados podría incrementar el riesgo de DM dependiendo de la dosis utilizada y la presencia de otros factores de riesgo para el desarrollo de DM (edad e IMC).
	La determinación de HbA <sub>1c</sub> en el paciente con EPOC que presenta hiperglucemia durante la hospitalización puede ayudar a diferenciar aquellos pacientes con DM no diagnosticada previamente de los pacientes con hiperglucemia de estrés.
	Debe indicarse, en función del riesgo (edad, dosis de corticoides utilizada, determinaciones analíticas previas, IMC), la realización de controles de glucemia capilar 4 veces al día (cada 6 horas en pacientes en dieta absoluta, nutrición enteral o parenteral continua o antes de desayuno, comida, cena y a las 23:00 horas en pacientes con ingesta oral) en los pacientes con EPOC que precisan corticoides sistémicos.
<b>Diagnóstico de EPOC en el paciente con DM</b>	No existen evidencias científicas que justifiquen un estudio estandarizado de la función pulmonar en todos los pacientes diabéticos y sería recomendable individualizar las pruebas diagnósticas.
	Sería razonable establecer un diagnóstico de sospecha de EPOC y realizar pruebas de cribado en aquellos pacientes con DM e historia acumulada de tabaquismo, especialmente si presentan inadecuado control glucémico y existen complicaciones microvasculares incipientes o establecidas.
<b>Tratamiento de la EPOC en el paciente con DM</b>	Pautas cortas de tratamiento (5 días) con corticoides por vía sistémica han demostrado criterios de no inferioridad frente a pautas prolongadas (14 días) de tratamiento.
	Dosis equivalentes a 30-80 mg de prednisona no son inferiores a dosis superiores a 80 mg al día.
<b>Evaluación del riesgo en pacientes con EPOC y DM</b>	La presencia de DM y EPOC en el índice de <i>Charlson</i> duplica el riesgo relativo de mortalidad a 5 años y lo triplica si existen complicaciones asociadas a la diabetes. A pesar de que el índice BODE es el que mejor correlaciona la condición de gravedad por presentar EPOC, el índice COTE ( <i>Comorbidity Test</i> ) demostró un valor predictivo de mortalidad independiente del índice BODE.
<b>Tratamiento de la DM en el paciente con EPOC</b>	El tratamiento de la DM durante las fases estables de la EPOC, sin necesidad de tratamiento con corticoides, puede realizarse siguiendo las recomendaciones convencionales de las guías de práctica clínica para el tratamiento de la DM tipo 2.
	El uso de metformina está contraindicado en situaciones en las que existe riesgo de hipoxia tisular como la insuficiencia respiratoria.
	Cuando la hiperglucemia se encuentra asociada a un tratamiento con corticoides será necesario, en muchas ocasiones, iniciar tratamiento con insulina.
	Si se precisa insulina habrá que tener en cuenta el perfil de acción del corticoide utilizado y será imprescindible realizar ajustes frecuentes de las dosis de insulina sobre la base de los cambios previstos en la dosificación de los corticoides y de los controles de glucemia capilar realizados.

Tabla 1. Recomendaciones específicas para el paciente con DM y EPOC

## Bibliografía:

- Horton R. The neglected epidemic of chronic disease. *Lancet*. 2005; 366: 151.
- Chillón Martín MJ, de Miguel Díez J, Ferreira Moreno A, Sánchez Muñoz G. EPOC y alteraciones endocrinometabólicas. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45 (Supl 4): 42-6.
- IDF Diabetes Atlas. Eighth Edition 2017. International Diabetes Federation. <http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>. Última consulta el 24 de agosto de 2018.
- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012; 55: 88-93.
- Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009; 64: 863-8.
- De Miguel Díez J, Méndez Bailón M. Comorbilidad en la EPOC. Implicaciones diagnósticas y terapéuticas. *Revista de Patología Respiratoria*. 2008; 11 (Supl 2): 109-16.
- Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agustí AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J*. 2006; 28: 1245-57.
- Almagro P, López F, Cabrera FJ, Portillo J, Fernández-Ruiz M, Zubillaga E, et al. Comorbidities in patients hospitalized due to chronic obstructive pulmonary disease. A comparative analysis of the E-CO and ESMI studies. *Rev Clin Esp*. 2012; 212: 281-6.

9. García-Olmos L, Alberquilla A, Ayala V, García-Sagredo P, Morales L, Carmona M, et al. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study. *BMC Fam Pract.* 2013; 14: 11.
10. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J.* 2008; 32: 962-9.
11. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax.* 2010; 65: 956-62.
12. Rana JS, Mittleman MA, Sheikh J, Hu FB, Manson JE, Colditz GA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care.* 2004; 27: 2478-84.
13. Lee CT, Mao IC, Lin CH, Lin SH, Hsieh MC. Chronic obstructive pulmonary disease: a risk factor for type 2 diabetes. A nationwide population-based study. *Eur J Clin Invest.* 2013; 43: 1113-9.
14. Sode BF, Dahl M, Nordestgaard BG. Myocardial infarction and other co-morbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a Danish nationwide study of 7.4 million individuals. *Eur Heart J.* 2011; 32: 2365-75.
15. Ho TW, Huang CT, Ruan SY, Tsay YJ, Lai F, Yu CJ. Diabetes mellitus in patients with chronic obstructive pulmonary disease – the impact on mortality. *PLoS One.* 2017; 12: e0175794. doi: 10.1371/journal.pone.0175794.
16. Miller J, Edwards LD, Agustí A, Bakke P, Calverley PM, Celli B, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med.* 2013; 107: 1376-84.
17. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in Patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186: 155-61.
18. Gudmundsson G, Ulrik CS, Gislason T, Lindberg E, Brøndum E, Bakke P, et al. Long-term survival in patients hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease: a prospective observational study in the Nordic countries. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012; 7: 571-6.
19. Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, Brennan AL, Baines DL, Wood DM, et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2006; 61: 284-9.
20. Parappil A, Depczynski B, Collett P, Marks GB. Effect of comorbid diabetes on length of stay and risk of death in patients admitted with acute exacerbations of COPD. *Respirology.* 2010; 15: 918-22.
21. Wang Y, Stavem K, Dahl FA, Humerfelt S, Haugen T. Factors associated with a prolonged length of stay after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014; 9: 99-105.
22. Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, Quinn SJ, Frith PA, Stranks SN. Relationship between glycaemia and length of hospital stay during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med J.* 2013; 43: 721-4.
23. Singanayagam A, Schembri, Chalmers JD. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2013; 10: 81-9.
24. Piatti P, Setola E, Galluccio E, Costa S, Fontana B, Stuccillo M, et al. Smoking is associated with impaired glucose regulation and a decrease in insulin sensitivity and the disposition index in first-degree relatives of type 2 diabetes subjects independently of the presence of metabolic syndrome. *Acta Diabetol.* 2014; 51: 739-9.
25. Park SK, Larson JL. The relationship between physical activity and metabolic syndrome in people with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiovasc Nurs.* 2014; 29: 499-507.
26. Heianza Y, Arase Y, Tsuji H, Saito K, Amakawa K, Hsieh SD, et al. Low lung function and risk of type 2 diabetes in Japanese men: The Toramomom Hospital Health Management Center Study 9 (TOPICS 9). *Mayo Clin Proc.* 2012; 87: 853-61.
27. Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST. Baseline ventilator function predicts the development of higher levels of fasting insulin and fasting insulin resistance index: The Normative Aging Study. *Eur Respir J.* 1998; 12: 641-5.
28. Engström G, Hedblad B, Nilsson P, Wollmer P, Berglund G, Larsson L. Lung function, insulin resistance and incidence of cardiovascular disease: a longitudinal cohort study. *J Intern Med.* 2003; 253: 574-81.
29. Bolton CE, Evans M, Ionescu AA, Edwards SM, Morris RH, Dunseath G, et al. Insulin resistance and inflammation- a further systemic complication of COPD. *COPD.* 2007; 4: 121-6.
30. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systemic review and meta-analysis. *Thorax.* 2004; 59: 574-80.
31. Slatore CG, Bryson CL, Au DH. The association of inhaled corticosteroid use with serum glucose concentration in a large cohort. *Am J Med.* 2009; 122: 472-8.
32. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroid and the risk of diabetes onset and progression. *Am J Med.* 2010; 123: 1001-6.
33. O'Byrne PM, Rennard S, Gerstein H, Radner F, Peterson S, Lidberg B, et al. Risk of new onset diabetes mellitus in patients with asthma or COPD taking inhaled corticosteroid. *Respir Med.* 2012; 106: 1487-93.
34. Brownlee M; the Pathobiology of Diabetic Complications A Unifying Mechanism. *Diabetes.* 2005; 54: 1615-25.

35. Hsia C, Raskin P. The diabetic lung: Relevant of alveolar microangiopathy for the use of inhaled insulin. *Am J Med.* 2005; 118: 205-11.
36. Gunever N, Tutuncu N, Ackay S, Eyuboglu F, Gokcel A. Alveolar gas exchange in patients with diabetes mellitus. *Endocrine Journal.* 2003; 50: 663-7.
37. Marvisi M, Bartolini L, Brianti M, Marani G, Guariglia A, Cuomo A. Pulmonary function in non-insulindependent diabetes mellitus. *Respiration.* 2001; 68: 268-72.
38. Philips B, Baker E; Hyperglycemia and the lung. *Br J of Anaesth.* 2003; 90: 430-3.
39. Ozmen B. Pulmonary function parameters in patients with diabetes. *Diabet Res Clin Pract.* 2002; 57: 209-11.
40. Weynard B, Jonckheere A, Frans A, Rahier J; Diabetes mellitus induces a thickening of the pulmonary basal lamina. *Respiration.* 1999; 66: 12-5.
41. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018; 41 (Suppl 1): S13-S27.
42. Pinés-Corrales PJ, Martínez-López R, González-Cabrera A, Ibáñez-Navarro P, Vicente-Albiñana A. Interference of Hb D-Los Angeles on the measurement of glycated hemoglobin. A case report. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017; 64: 57-61.
43. American Diabetes Association. Diabetes care in the hospital: Standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018; 41 (Suppl 1): S144-S151.
44. Schnack CH, Festa A, Haber P. Pulmonary dysfunction in type 1 diabetes in relation to metabolic long-term control and to incipient diabetic nephropathy. *Nephron.* 1996; 74: 395-400.
45. Ardigo D, Valtuena S, Zavaroni I, Baroni M, Delsignore R. Pulmonary complications in Diabetes Mellitus: the role of glycemic control. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2004; 3: 455-8.
46. Kaminsky D; Spirometry and Diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27: 837-8.
47. McKeever T, Weston P, Hubbard R, Fogarty A; Lung Function and Glucose Metabolism: An Analysis of Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol.* 2005; 161: 546-56.
48. Cazzato S, Bernardi F, Salardi S, Tassinari D, Corsini I, Ragni L, et al. Lung Function in Children with Diabetes Mellitus. *Pediatr Pulmonol.* 2004; 37: 17-23.
49. Davis W, Knuiman M, Kendall P, Grange V, Davis T; Glycemic Exposure Is Associated With Reduced Pulmonary Function in Type 2 Diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care.* 2004; 27: 752-7.
50. Goldman M; Lung Dysfunction in Diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26: 1915-7
51. White S, Bennett D, Cheu S. EXUBERA: Pharmaceutical development of a novel product for pulmonary delivery of insulin. *Diabetes Technol Ther.* 2005; 7: 896-906.
52. Habib G, Dar-Esaif Y, Bishara H, Artul S, Badarny S, Chernin M, et al. The impact of corticosteroid treatment on hemoglobin A1c levels among patients with type 2 diabetes with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Respir Med.* 2014; 108: 1641-6.
53. Koskela HO, Salomen PH, Niskanen L. Hyperglycaemia during exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J.* 2013; 7: 382-9.
54. Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, Frith P, Stranks SN. Continuous monitoring of circadian glycemic patterns receiving prednisolone for COPD. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 1789-96.
55. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; 309: 2223-31.
56. Cheng T, Gong Y, Guo Y, Cheng Q, Zhou M, Shi G, et al. Systemic corticosteroid for COPD exacerbations, whether the higher dose is better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Respir J.* 2013; 7: 305-18.
57. Almagro P. Factores pronósticos en la EPOC. El papel de la comorbilidad. *Rev Clin Esp.* 2007; 207 (Supl. 1): 8-13.
58. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40: 373-83.
59. Soler Cataluña JJ, Martínez García MA. Factores pronósticos en la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2007; 43: 680-91.
60. Groenewegen KH, Schols AMWJ, Wouters E. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest.* 2003; 124: 459-67.
61. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echagüen A, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest.* 2002; 121: 1441-8.
62. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JP, Pinto-Plata V, et al. BODE Collaborative Group. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186: 155-61.
63. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Méndez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004; 350: 1005-12.
64. Effects of liraglutide in chronic obstructive pulmonary disease. NCT03466021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03466021>. Última consulta el 24 de Agosto de 2018.
65. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hy-



- perglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38: 140-9.
66. <https://profesional.diabetes.org/webcast/personalized-approach-based-patient-characteristics-and-comorbidities>. Última consulta el 24 de Agosto de 2018.
  67. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatments: Standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018; 41 (Suppl 1): S73-S85.
  68. Walters JA, Gibson PG, Wood-Baker R, Hannay M, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; CD001288. Doi: 10.1002/14651858.