

Factores de Riesgo Cardiovascular en la EPOC

Introducción:

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es definida como una enfermedad inflamatoria prevenible y tratable caracterizada por una obstrucción crónica y progresiva al flujo aéreo no completamente reversible con manifestaciones sistémicas y extrapulmonares.^{1, 2} La prevalencia de esta enfermedad en la población es elevada y continúa en ascenso. En 2001 ocupaba la quinta causa de muerte en el mundo y se espera que ascienda al tercer lugar en 2020.^{3, 4} En Europa, los estudios epidemiológicos han mostrado tasas de prevalencia que oscilan entre 5 y 9% según la zona geográfica y los criterios utilizados para diagnosticar la enfermedad.⁵ En España, los estudios IBERPOC y EPI-SCAN la sitúan alrededor del 9 y 10%.^{6, 7}

La exposición acumulada al humo del cigarrillo es el factor responsable de la EPOC en un 90% de los casos, pero la exposición laboral y la contaminación ambiental también juegan un papel que interactúa con la predisposición genética a desarrollar la enfermedad.⁸

La morbimortalidad debida a esta entidad es creciente en todo el mundo. Las causas predominantes de muerte varían en función a la severidad de la obstrucción al flujo aéreo. La insuficiencia respiratoria es la principal pero las causas cardiovasculares, la infección pulmonar, la enfermedad trombo embolica, el cáncer de pulmón y las neoplasias en otras localizaciones son responsables de un porcentaje importante de las causas de muerte.⁹

La patología cardiovascular (CV) ocupa un lugar muy importante en la mortalidad de los pacientes con EPOC. Diferentes estudios sugieren que estos pacientes duplican o triplican el riesgo de mortalidad de causa cardiovascular y que ésta representa la mayor parte de las muertes.¹⁰⁻¹⁵ En *Lung Health Study* un 25% de las muertes correspondía a causa cardiovascular. Al analizar las hospitalizaciones, los eventos CV fueron responsables del 42% de los ingresos, mientras que la causa respiratoria originó solo una tercera parte de las hospitalizaciones al comparar con la causa cardiovascular.¹⁶ En el estudio *TORCH* se demostró que la segunda causa de muerte en la EPOC es la enfermedad CV (27% de las causas de muerte).¹⁷

Una situación que participa en la morbimortalidad CV es que los factores clásicos de riesgo están presentes en la EPOC en gran frecuencia.^{15, 18-20} Según resultados del estudio *ARCE* la prevalencia

de hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), obesidad y dislipemia en los pacientes con EPOC fue superior a la descrita en la población general. La edad, avanzada en esta población, fue un factor de riesgo independiente de morbilidad cardiovascular.¹⁹ También Graham Barr *et al* demostraron que las comorbilidades más prevalentes en la EPOC fueron la HTA y la dislipemia.²¹ A estos hechos se suma además que el hábito de fumar, muy frecuente en estos pacientes, es un conocido factor de riesgo CV y el efecto del tabaco influye no sólo en el deterioro de la función pulmonar que atañe a la EPOC sino en la generación de un estado pro inflamatorio que influirá en la enfermedad CV, la presencia de HTA, la caquexia y la enfermedad neoplásica. Esta respuesta inflamatoria sistémica con múltiples orígenes posibles junto a la presencia de obesidad y/o síndrome metabólico podría explicar también por qué los pacientes con EPOC tienen más riesgo de desarrollar DM.²²

En numerosos trabajos se ha considerado a la EPOC como un factor de riesgo independiente para padecer enfermedad CV. Sin *et al* describieron la posibilidad de una alteración en la autorregulación con un mayor riesgo de arritmias cardíacas y la teoría de un aumento en la respuesta inflamatoria sistémica que participaría en fenómenos de aterotrombosis e interferiría con la función cardiovascular, esta última mencionada por otros autores como Rennard *et al*.^{23, 24}

Soriano *et al* describieron un alto riesgo de patología coronaria en pacientes con EPOC comparados con la población general.²⁵ Sidney *et al*, concluyeron que los pacientes con EPOC tenían alto riesgo de hospitalización y mortalidad para todos los objetivos asociados a enfermedad CV especialmente para insuficiencia cardíaca.¹⁸ Finkelstein *et al* también demostraron que estos pacientes duplican el riesgo CV y que la EPOC fue factor de riesgo independiente luego de ser ajustada por las demás variables.²⁶

A pesar de los múltiples estudios realizados, los resultados son divergentes y el mecanismo por el cual esta población tiene mayor riesgo CV permanece aún desconocido. Sin *et al* le dieron valor pronóstico al VEF₁, según resultados del estudio NHEFS en donde el riesgo de muerte CV aumentaba a medida que el mismo disminuía ^{10, 27} y Engström *et al*, encontraron correlación inversa entre los valores de VEF₁ y la ocurrencia de de arritmias ventriculares, eventos coronarios y muerte de causa cardiovascular.¹² Otros autores, demostraron mayor rigidez arterial en aquellos pacientes con mayor caída en el VEF₁.^{28, 29}

Uno de los mecanismos propuestos para explicar la asociación entre caída del VEF₁ y riesgo vascular es un aumento de respuesta inflamatoria objetivado por marcadores en aquellos pacientes con obstrucción al flujo aéreo. En efecto, Sin *et al* demostraron un aumento de mediadores inflamatorios tanto en obstrucción leve como moderada y que en este contexto de obstrucción al flujo aéreo y proteína C reactiva elevada (PCR), el riesgo CV aumenta hasta dos veces tanto en hombres como en mujeres independientemente de otros factores de riesgo CV.³⁰ Cirrillo *et al*, publicaron resultados similares con respecto a relación inversa entre valores de VEF₁ y niveles de PCR pero solo habían considerado EPOC en estado avanzado y no hicieron discrepancia entre la severidad de la obstrucción y su efecto en la inflamación sistémica.³¹ En un metaanálisis, Gan *et al* demostraron que los pacientes con EPOC tienen aumento de PCR, fibrinógeno y factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) comparados con la población sana indicando que existe una reacción inflamatoria sistémica en esta enfermedad.³² Sin embargo, la asociación entre obstrucción al flujo aéreo y marcadores de inflamación no se ha podido confirmar en estudios recientes.³³⁻³⁵

La reacción inflamatoria descrita en esta enfermedad trasciende el pulmón y genera efectos sistémicos con la ocurrencia de la mayor parte de las comorbilidades. La inactividad y decondicionamiento muscular considerados parte del estadio final de la enfermedad juegan también un rol en esta respuesta inflamatoria sistémica. Por otro lado, el sedentarismo condicionado por la atrofia muscular en estos pacientes favorece el aumento de peso con obesidad central y mayor prevalencia de síndrome metabólico (SM). Datos recientes sugieren que el SM es más frecuente en EPOC y no sorprende dado que se asocia a inactividad.³⁶ En la serie de Marquis *et al*, los hombres con EPOC presentaron el doble de prevalencia de SM con respecto a los controles.³⁷

Poulain *et al* reportó una mayor prevalencia de sobrepeso y SM en aquellos pacientes con obstrucción leve al flujo aéreo en relación a los EPOC más severos. Se contrapone a la teoría previa del papel protector de la obesidad en enfermedades como EPOC ya que demostró asociación entre la presencia de SM y un aumento de los mediadores inflamatorios con una asociación independiente de esta situación con aumento de morbimortalidad CV.³⁵

Objetivos del Estudio:

Objetivos Primarios:

Describir la prevalencia de factores de riesgo, eventos cardiovasculares y analizar su relación con la severidad de la obstrucción al flujo aéreo.

Determinar si existe asociación entre la presencia de patología cardiovascular, estado inflamatorio y severidad de la obstrucción al flujo aéreo.

Objetivos secundarios:

Analizar la influencia del sexo y hábito de fumar sobre la ocurrencia de eventos cardiovasculares.

Describir los motivos de ingreso y el tratamiento farmacológico que recibe esta población de pacientes con EPOC.

Material y Métodos:

Diseño del estudio y población

Estudio prospectivo observacional y de corte transversal llevado a cabo en el Servicio de Medicina Interna del Hospital POVISA, un hospital privado de tercer nivel que cuenta con un total de 450 camas.

Se seleccionó a pacientes con diagnóstico de EPOC con los siguientes criterios de inclusión: edad mayor de 40 años con espirometría reciente o realizada dentro de los tres años previos en la que conste un patrón de obstrucción al flujo aéreo no reversible tras la prueba con broncodilatadores con una relación FEV₁/ FVC menor del 70% (espirómetro JAEGER MS-PFT Analyzer Unit)

Los pacientes se incluyeron de forma consecutiva según el orden de ingreso a nuestro servicio considerando cualquier motivo de consulta durante el periodo comprendido entre el 1 de septiembre de 2008 hasta el 15 de octubre de 2009.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital POVISA y todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para participar en él.

Intervenciones

Se realizó a cada paciente un cuestionario específicamente diseñado donde se recabaron los siguientes datos: edad, sexo, tiempo del diagnóstico, hábito tabáquico, factores de riesgo cardiovascular asociados (HTA, DM, dislipemia, obesidad), presencia de enfermedad CV confirmada, número de ingresos por exacerbaciones los 36 meses previos y tratamiento farmacológico relacionado con la EPOC y la esfera cardiovascular.

Se registraron asimismo los resultados de las pruebas de función pulmonar y se estratificó a los pacientes de acuerdo con los 4 grados de gravedad recogidos en la guía GOLD (Global Obstructive Lung Disease). Para comparar las diferentes variables de acuerdo a la severidad de la obstrucción dividimos a la muestra en dos grupos: uno con VEF₁ < 50% que incluiría a los EPOC leve-moderado de la clasificación de la GOLD y en el otro a los que tenían VEF₁ ≥ 50% que corresponderían los EPOC graves y muy graves de la GOLD.

Se obtuvo muestra de sangre para determinación de glucemia, perfil lipídico, hemoglobina glucosilada, PCR, fibrinógeno y muestra de orina aislada para determinar microalbuminuria.

Se realizó la medición de presión arterial, peso, talla y cálculo del índice de masa corporal (IMC). Se midió el índice tobillo-brazo (ITB) y se practicó un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones a cada paciente. Se estimó el riesgo de muerte cardiovascular según SCORE.

Definiciones

La severidad de la EPOC fue definida en base a valores de FEV₁ y CVF. Las exacerbaciones de EPOC fueron definidas como un cuadro clínico que ocurre en el paciente con diagnóstico previo de EPOC caracterizado por aumento de la tos, disnea o secreciones respiratorias sin hallarse infiltrado en la radiografía de tórax y que requiere un cambio en el tratamiento del paciente.²

El hábito de fumar fue cuantificado a través del número de paquetes/año calculado con la fórmula: número de cigarrillos diarios / 20 x años de tabaquismo.

La HTA fue definida por valores de presión arterial mayores a 140/90 mmHg tomados en 3 o más oportunidades distanciadas en el tiempo con el paciente en reposo o por el antecedente de tratamiento con fármacos antihipertensivos.³⁸ La determinación de las cifras de presión arterial para el estudio se realizó con esfigmomanómetro aneroides calibrado periódicamente con el manguito colocado en el brazo derecho a la altura del corazón habiendo transcurrido cinco minutos de reposo antes de la toma. Las tomas de presión arterial fueron realizadas siempre por el mismo observador quien fue correctamente entrenado.

La DM fue definida por glucemias en ayunas mayores a 126 mg% en 2 o más oportunidades o por el antecedente de tratamiento con antidiabéticos orales o insulina.³⁹

La presencia de dislipemia fue considerada ante cifras de colesterol total mayores a 240 mg/dl, colesterol LDL mayor a 160 mg/dl y/o triglicéridos mayores a 150 mg/dl o el antecedente de recibir medicación hipolipemiente (estatinas, fibratos, ezetimibe).⁴⁰

Se consideró obesidad cuando el IMC (peso/talla²) era mayor a 30.⁴¹

Se denominó enfermedad CV confirmada a la presencia de las siguientes patologías: Cardiopatía Isquémica (CI) que comprende: Infarto Agudo de Miocardio (IAM), definido por criterios clínicos y enzimáticos y/o por hallazgos representativos de IAM previo en ECG y Angina de Pecho (AP), definida por el relato clínico de angor con o sin exámenes complementarios (electrocardiograma, enzimas cardíacas); Aneurisma de aorta, definido a partir de estudios por imagen (TAC tórax abdominal o ecocardiograma, ecografía abdominal); Arteriopatía periférica, considerada ante la existencia de claudicación intermitente (valorada por el Cuestionario de Edimburgo) o estudios de imágenes compatibles (ecodoppler, arteriografía); Accidente Cerebrovascular o Accidente Isquémico

Transitorio (ACV o AIT), definidos por clínica correspondiente más imágenes de sistema nervioso central en el caso de ACV o por el antecedente relatado más hallazgos seculares compatibles en el examen físico.⁴²

La muestra de sangre fue obtenida a primera hora de la mañana, con el paciente en ayunas y en situación clínica estable. El valor de microalbuminuria se obtuvo de una muestra de orina aislada y en relación a los gramos de creatinina en esa muestra de orina.

En los pacientes sin enfermedad CV previa se estimó el riesgo vascular a 10 años en base al valor obtenido en la escala SCORE utilizando la tabla correspondiente a zonas de bajo riesgo.⁴³

El ECG de 12 derivaciones a una velocidad de 25 mm/seg y amplitud de 0,1 mV/mm fue obtenido en reposo e interpretado por un único observador. Se recabaron signos compatibles con sobrecarga de cavidades derechas: Onda P con altura > 2 mm, AQRS > +75°, Onda S > 5mm en V5-V6, Relación R/S en V1 (en mm) > 1.

El ITB fue realizado con esfigmomanómetro anerode y doppler de 8 Mhz Huntleigh Modelo MD2/SD2 (Healthcare). Para su cálculo, se realizó la razón entre dos valores: el denominador correspondía a la máxima presión sistólica en miembros superiores y el numerador correspondía a la máxima presión sistólica pedia y/o tibial posterior tomada en ambos miembros inferiores. Se calculó el ITB para ambos miembros y se eligió el más bajo como representativo. Los valores establecidos fueron: ITB <0,4: enfermedad arterial periférica severa, ITB 0,5-0,8: enfermedad arterial periférica moderada, ITB 0,8-0,9: enfermedad arterial periférica leve, ITB 0,9-1,3: normal, ITB >1,4: arterias no compresibles, calcificadas (equivalente a alto riesgo cardiovascular también).⁴⁴⁻⁴⁶

Análisis Estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes, mientras que las cuantitativas se expresaron como medias y desviaciones estándar. La normalidad de las variables numéricas se verificó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las medias de 2 grupos se compararon con la prueba de la t de Student de medidas independientes. Para la comparación de proporciones se emplearon la prueba de la χ^2 de tendencia lineal y la prueba exacta de Fisher dependiendo del tamaño muestral de los grupos. La asociación entre variables cuantitativas se estudió con el coeficiente de correlación de Pearson o el coeficiente de Spearman en función de la normalidad de

los datos. En todos los casos se consideraron significativas las diferencias cuyo valor de p asociado a la prueba de contraste fue \leq a 0,05.

Resultados:

Datos de la población en estudio:

Se incluyeron 237 pacientes de los que 188 fueron hombres (79,3%) con una edad media de $70,5 \pm 11,1$ años (42-95) con un tiempo medio desde el diagnóstico de EPOC de $4,4 \pm 7,1$ años (0-22). Se recogía un antecedente de tabaquismo en un 80,6% de los que un 28% fumaban activamente con un promedio de consumo de $46,5 \pm 25,4$ paquetes/año. El valor promedio de VEF_1 fue de $50,5 \pm 15\%$. Un 50% de los pacientes tuvieron un $VEF_1 < 50\%$. En el gráfico 1 se muestra la distribución de los pacientes según el grado de VEF_1 .

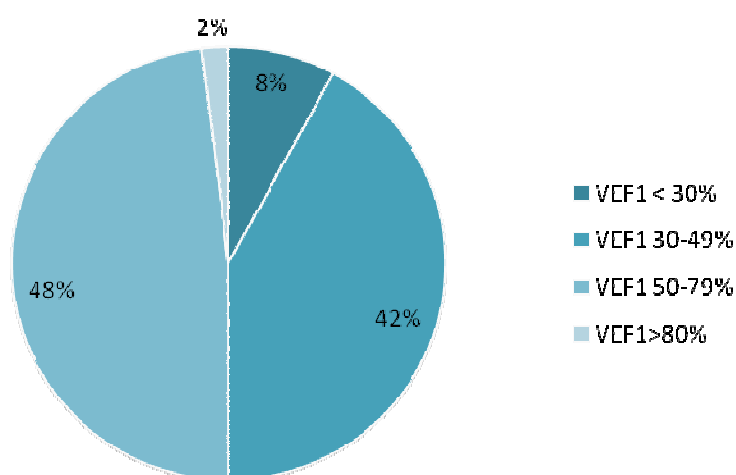


Gráfico N°1. Distribución de pacientes según VEF_1

Ingresos hospitalarios:

La media de hospitalizaciones debido a exacerbación de EPOC en los últimos 36 meses fue de $2,5 \pm 4,2$ (0-28). Noventa y ocho pacientes (41,4%) no habían ingresado previamente. La distribución según los ingresos previos se muestra en el gráfico 2.

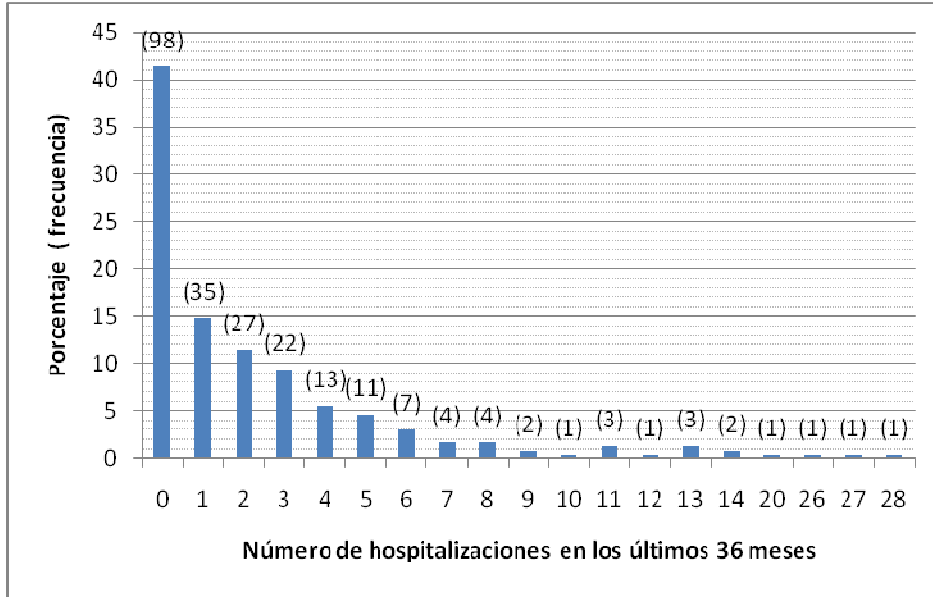


Gráfico N°2. Distribución de los pacientes según ingresos previos.

El mayor porcentaje de ingresos correspondió al período comprendido entre septiembre y enero (73,9%) presentando octubre el mayor número de ingresos (21,1%) y julio el menor (2,1%). En el gráfico 3 se representa la frecuencia de ingresos en cada mes.

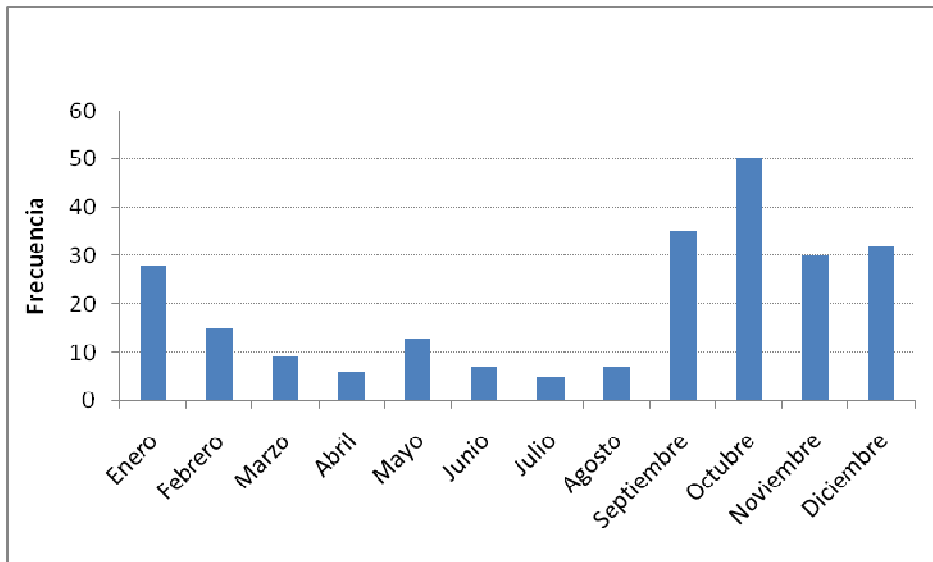


Gráfico N°3. Frecuencia mensual de ingresos.

El diagnóstico principal de ingreso fue exacerbación de EPOC (74,7%), neumonía (7,6%) e insuficiencia cardíaca descompensada (6,3 %). En la tabla 1 se enumeran todos los motivos de ingreso.

Tabla N°1. Causas de Ingreso

Motivo de Ingreso	n (%)
Exacerbación de EPOC	177 (74,8)
Neumonía	18 (7,7)
Insuficiencia Cardíaca	15 (6,5)
Cardiopatía isquémica	7 (3)
Descompensación diabética	2 (0,8)
Hemoptisis	2 (0,8)
Anemia	2 (0,8)
Insuficiencia renal crónica	2 (0,8)
Neoplasia de pulmón	2 (0,8)
Epilepsia	1 (0,4)
Diarrea	1 (0,4)
Derrame pleural	1 (0,4)
Hepatitis	1 (0,4)
Hemorragia Digestiva Aguda	1 (0,4)
Infarto Esplénico	1 (0,4)
Hematoma partes blandas	1 (0,4)
Infección partes blandas	1 (0,4)
Sincope	1 (0,4)
Tromboembolismo de pulmón	1 (0,4)

Entre las causas de las exacerbaciones de EPOC, 106 (60%) pacientes tuvieron infección respiratoria, 32 (18%) insuficiencia cardíaca descompensada, en 25 (14%) no se halló una causa específica, 11 (6%) presentaron bronquiectasias sobreinfectadas y en 3 (2 %) se hallaron otras causas subyacentes como infección del tracto urinario y cardiopatía isquémica.

Evaluación CV:

Se recogía un antecedente de evento cardiovascular en 68 pacientes (28,7%): Cardiopatía isquémica en 35 (14,7%), Claudicación intermitente en 30 (12,7%), ACV en 13 (5,5%) y aneurisma de aorta en 3 (1,3%). En 11 pacientes (4,6%) se detectó antecedente de enfermedad cardiovascular en dos territorios. La distribución de estas patologías se expresa en el gráfico 4.

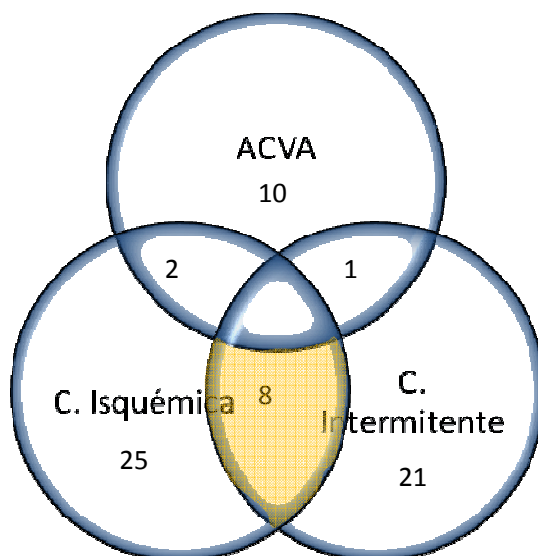


Grafico N° 4. Distribución de Enfermedad CV en pacientes con EPOC (frecuencia)

Con respecto a los factores de riesgo CV la prevalencia de HTA fue de 57%, tabaquismo activo 22,4%, DM 27,8%, dislipemia 27,8% y obesidad 40,4% (Grado I 28%, Grado II 8,5% y Grado III 3,9%). Un 36,6 % tenían sobrepeso. Veintitrés (16%) de los 144 pacientes a los que se evaluó la actividad física diaria eran sedentarios.

El número de factores de riesgo CV no difirió entre los pacientes con o sin antecedente de enfermedad cardiovascular salvo en la CI en la que la prevalencia de factores de riesgo fue más elevada ($p < 0,03$). Los resultados se expresan en el gráfico 5.

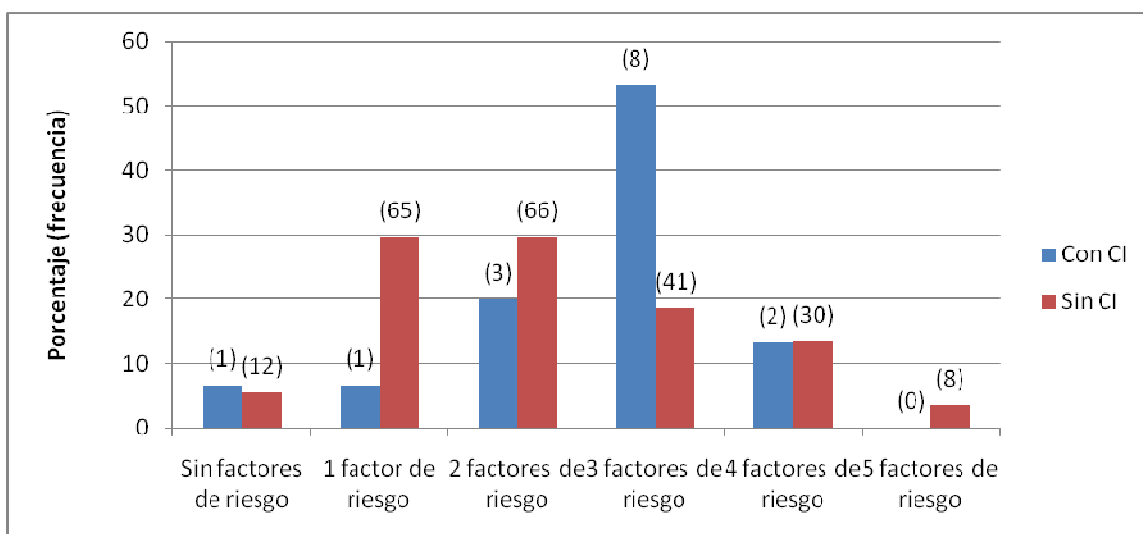


Grafico N° 5. Factores de riesgo según Cardiopatía Isquémica.

Los valores obtenidos al realizar el ITB, la media de SCORE y de filtrado glomerular (FG) se muestran en la tabla 2.

Tabla N°2. Medidas de ITB, SCORE y FG

	Indice Tobillo/Brazo	SCORE	Filtrado Glomerular (mil/min)
n	219	169	229
Media (DS)	1 ± 0,4	4±2,4	56±8,7
Mediana	1	4	60
Min-max	0-2,9	1- 15	21-60
P ₂₅	0,9	3	60
P ₅₀	1	4	60
P ₇₅	1	5	60

Respecto al ITB (219), 29 (13,2%) pacientes tenían claudicación intermitente y de ellos, 5 (17,2%) tenían ITB normal. Por otra parte, de los 190 pacientes sin claudicación intermitente 59 (31%) tuvieron un ITB anormal. Sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el valor del ITB en aquellos pacientes con claudicación intermitente ($p < 0,001$).

Los trastornos electrocardiográficos más frecuentes fueron la presencia de ondas S mayor a 5mm en V5 y V6 en 61 (26,2%) pacientes, arritmia en 43 (18,5%) siendo la totalidad fibrilación auricular, una relación entre ondas R y S mayor a 1mm en V1 y V2 en 36 pacientes (15,5%) y en 33 (14,2%) un eje mayor a 75°. Se halló una onda p mayor a 2 mm en DII en 32 (13,7%) pacientes .

De 132 ecocardiogramas realizados, hubo una prevalencia de 22,4% de hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI), en un 15% se constató dilatación de cavidades derechas. De las 34 mediciones de presión en la arteria pulmonar realizadas, el 97% eran mayores a 25 mmHg.

Resultados de Laboratorio:

En la tabla 4 se muestran las determinaciones de laboratorio obtenidas y en la tabla 5 se expone la distribución de los valores del perfil lipídico, microalbuminuria y hemoglobina glucosilada (Hb A1c).

Tabla N°4. Resultados de Laboratorio

Determinación de laboratorio	n	media (DS)	Min-Max	Valor normal
Micro albuminuria (mg/g)	230	69,4 ± 239	0- 2315,7	≤0,03
Colesterol Total (mg/dl)	236	173,3 ± 39,8	72-318	0-200
HDL	237	49,4 ± 17,2	18-128	45-90
LDL	237	106 ± 32,9	32-223	0-150
Triglicéridos (mg/dl)	237	84 ± 40	19-258	0-150
PCR (mg/dl)	234	3,5± 5	0,07-41,1	≤0,5
Fibrinógeno (ng/dl)	237	503,4 ± 159	169-1116	200-40
Hb A _{1c} (%)	227	6,8 ± 1,3	4,3-14,6	< 7
Glucemia ayunas (mg/dl)	237	136,4 ± 55	60-396	70-110
Hemoglobina (g/dl)	237	13,2 ± 2	8,7-20,1	13- 18
Leucocitos (cel. x10 ³ /mm ³)	237	9,6 ± 3,4	1,1-22,2	4,5-11
Plaquetas (cel. x10 ³ /mm ³)	237	247,2 ± 106	595-920	150-450

Tabla N° 5. Distribución de los valores según categorías de Colesterol,

Microalbuminuria y hemoglobina glucosilada.

Determinación	n (%)
Microalbuminuria (mg/g)	230
Normoalbuminuria (< 30)	173 (75,2)
Microalbuminuria (30-300)	44 (19,1)
Macroalbuminuria (> 300)	13 (5,7)
Colesterol total (mg/dl)	236
Deseable (< 200)	177 (75)
Límite superior (200-239)	48 (20,3)
Elevado (≥ 240)	11 (4,7)
Colesterol LDL (mg/dl)	236
Óptimo (< 100)	108 (46)
Cercano al óptimo (100-129)	74 (31,2)
Límite superior (130-159)	40 (16,9)
Elevado (160-189)	10 (4,2)
Muy elevado (≥190)	4 (1,7%)
Colesterol HDL (mg/dl)	236
Bajo en hombres (< 40)	60 (31,9)
Bajo en mujeres (< 45)	14 (28,6)
Alto (≥ 60)	57 (24,1)
Triglicéridos (mg/dl)	236
Normal (<150)	218 (92,4)
Límite superior (150-199)	14 (5,9)
Elevados (200-499)	4 (1,7)
Muy elevados (≥500)	0
Hemoglobina glucosilada (%)	227
Deseada (< 7%)	152 (67)
Elevada (≥7%)	75 (33)

Tratamiento Farmacológico:

En el gráfico 5 se esquematizan los porcentajes que representa la prescripción de cada grupo terapéutico de fármacos con respecto al total de pacientes ingresados. En el gráfico 6 se grafican el porcentaje que representa cada grupo farmacológico por separado.

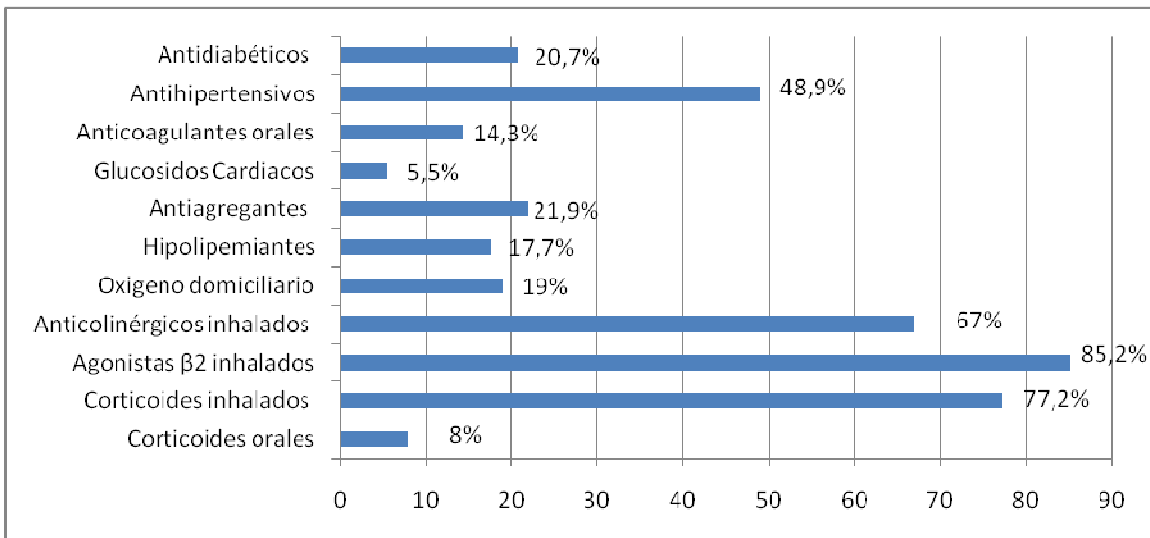


Gráfico N°5. Prescripción de fármacos

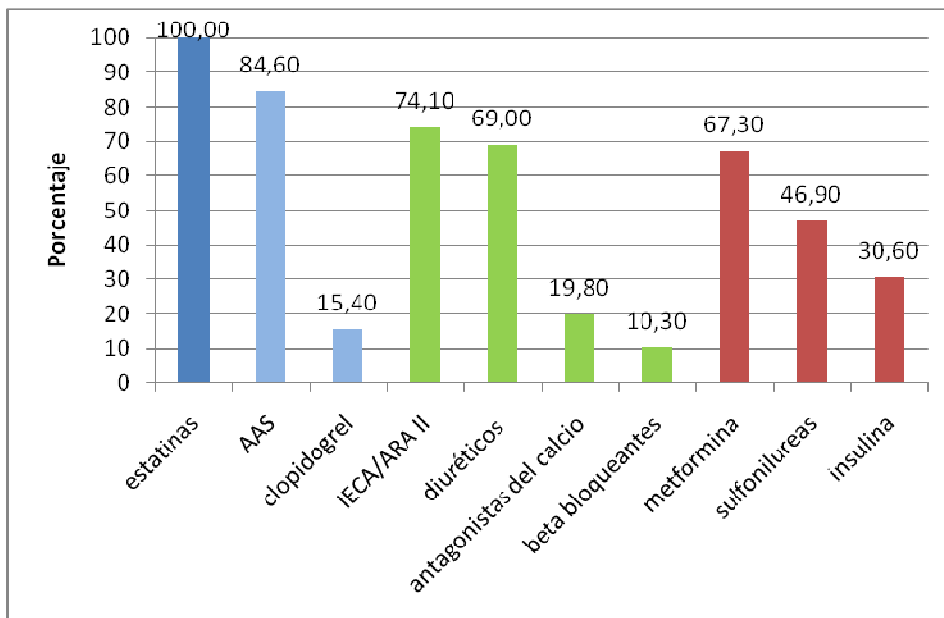


Gráfico N° 6. Prescripción de cada grupo farmacológico.

Del total de pacientes hipertensos 116 (85,2%) recibían tratamiento antihipertensivo: 86 (63,7%) inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina o antagonistas de los receptores de Angiotensina II (IECA o ARAlI), 67 (49,6%) diuréticos, 18 (13,3%) antagonistas cálcicos y 9 (6,7%) beta bloqueantes. Cuarenta y tres pacientes (37,9%) recibían la combinación de diuréticos e IECA/ARA II de los que 37 eran hombres, de los 18 pacientes con antagonistas del calcio 9 los recibían combinados con IECA/ARAlI y diuréticos y de los 9 pacientes con beta bloqueantes 8 los recibían combinados con diuréticos o IECA/ARA II. En 2 pacientes se utilizó la combinación de beta bloqueantes y antagonistas del calcio.

Sesenta y seis pacientes (48,9%) tenían TAS > 140 y 19 (14,1%) tenían TAD > 90, de ellos 18 tenían tanto la TAS como la TAD por encima de los objetivos.

De los 66 pacientes con diagnóstico de diabetes 49 (74,2%) recibían antidiabéticos, 33 (50%) metformina, 23 (34,8%) sulfonilureas, 15 (22,7%) insulina y 1 (1,5%) tiazolidinodionas, metiglinidas y gliptinas respectivamente. Con respecto a las combinaciones 12 (24,5%) recibían metformina y sulfonilureas siendo 10 hombres, 6 (12,2%) metformina e insulina y eran 5 hombres.

De los pacientes diabéticos, 43 (66,2%) tuvieron HbA1c > 7%, 53 (80,3%) glucemia en ayunas mayor a 126 mg% y 38 pacientes tenían ambos valores alterados.

De los 66 pacientes con dislipemia, 40 (60,6%) recibían hipolipemiantes (100% estatinas).

De ellos, 7 pacientes tenían colesterol total >240 y/o LDL > 160 y sólo 1 paciente TG >200. Si consideramos la presencia de eventos cardiovasculares previos de los 22 pacientes con este antecedente sólo 12 (54,5%) tenían LDL < 100. Con respecto al HDL, 22 (46%) de 48 hombres con dislipemia lo tenían por debajo de 40 y 6 mujeres por debajo de 45.

En el gráfico 7 se representan los valores referidos al cumplimiento de los objetivos terapéuticos en HTA, DM y dislipemia.

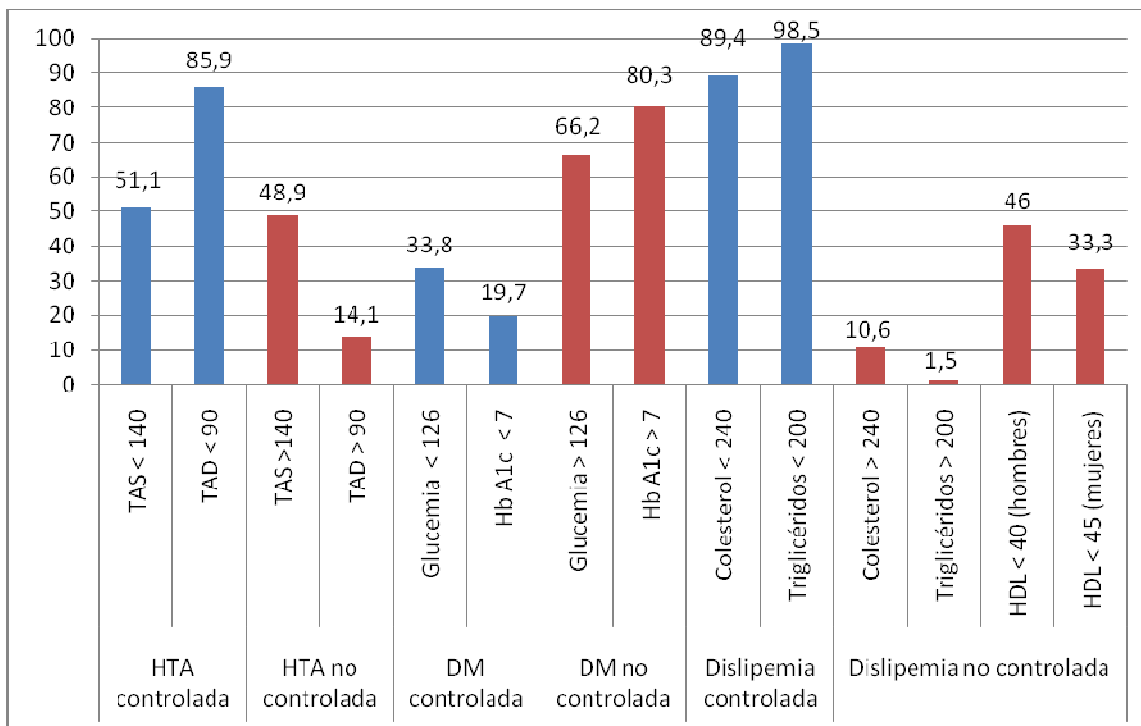


Gráfico N°7. Objetivos terapéuticos en HTA, DM, dislipemia

De los 15 pacientes con antecedente de IAM, 10 (66,7%) recibían antiagregantes y 9 (60,7%) de los 20 con antecedente de AP. Sólo 2 pacientes hombres con IAM recibían la combinación de ambos fármacos.

En el tratamiento de la EPOC, de los 120 pacientes que conformaban el grupo leve-moderado 9 (7,7%) recibían corticoides orales en forma prolongada contra 16 (13,4%) de los 117 pacientes del grupo severo-muy severo. Un 77% recibían corticoides inhalados y un 85% agonistas beta2 inhalados con distribución similar en ambos grupos. Con respecto a anticolinérgicos inhalados los recibían 75 pacientes (62,5%) del grupo leve-moderado y 84 (78,1%) del grupo más severo. Ciento cuarenta y cuatro (62,4%) pacientes recibían la triple combinación de inhaladores, de ellos 120 eran hombres. El oxígeno domiciliario fue prescrito en 30 (25,6%) pacientes del grupo más severo y en 15 (12,5%) del grupo leve-moderado.

Factores de riesgo cardiovascular y severidad de la EPOC:

En relación al grado de severidad de la EPOC, los pacientes con $VEF_1 < 50\%$ mostraron mayor porcentaje de hombres (56,7% vs 22,4%; $p < 0,001$), de número de hospitalizaciones en los últimos

36 meses (media de 3,3 vs 2; $p= 0,004$) y mayor prevalencia de tabaquismo y antecedente del mismo (84% vs 70%; $p= 0,007$). La media de ITB fue menor y los valores de fibrinógeno más elevados aunque con diferencia no estadísticamente significativa (0,9 vs 1; $p= 0,08$ y 521 vs 485; $p= 0,07$). La presencia de obesidad también fue más frecuente en este grupo aunque no de forma significativa (39,3% vs 28,3%; $p= 0,07$).

El grupo de EPOC leve moderado tuvo valores de HDL más bajos que el grupo más grave (48 vs 50; $p= 0,03$) y colesterol total más elevado (179 vs 167; $p= 0,02$). En este grupo también hubo mayor prevalencia de eventos CV previos sin encontrarse diferencias en las diferentes categorías de enfermedad CV (33,3% vs 21,3%; $p= 0,03$). El valor de SCORE también fue mayor en este grupo aunque sin diferencia estadística (4,4 vs 3,6; $p= 0,1$)

No hubo diferencias en el resto de las variables comparadas.

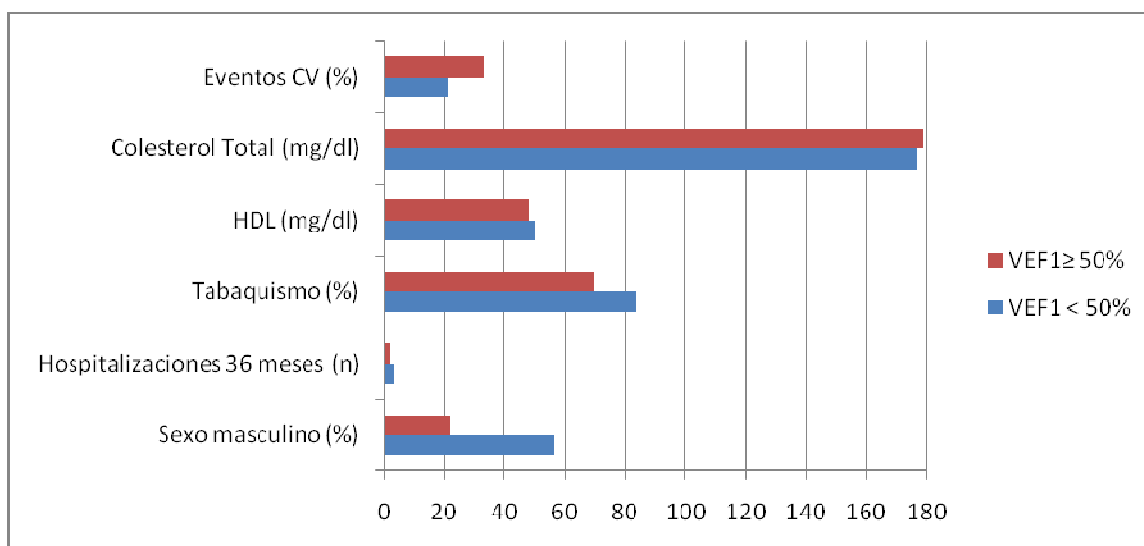


Gráfico N°8. Comparación de variables según severidad de la EPOC

Factores de riesgo cardiovascular y sexo:

Al realizar comparaciones por sexo, los hombres tuvieron mayor prevalencia de exposición al tabaco (88,8% vs 32,6%; $p < 0,001$), de eventos CV previos (31,9% vs 10,2%; $p= 0,002$), de IAM (7,9% vs 0%; $p= 0,04$), claudicación intermitente (15% vs 0%; $p= 0,001$), hipertrofia del VI (45% vs 14%; $p= 0,008$) y la media de SCORE también fue mayor en este grupo (4,2 vs 2; $p= 0,009$). La media de ITB también fue menor en hombres (0,9 vs 1; $p= 0,041$).

Las mujeres tuvieron una media de colesterol total y HDL mayor que los hombres (183 vs 170 y 54,4 vs 48; $p= 0,01$ y $p= 0,02$ respectivamente)

Las medias del VEF₁ y de PO₂ fueron menores en hombres (48,7% vs 57,7% y 68 vs 75; $p < 0,001$ y $p= 0,008$ respectivamente) y hubo un mayor porcentaje de hombres en el grupo con enfermedad pulmonar más grave (56,3% vs 22,4%; $p < 0,001$).

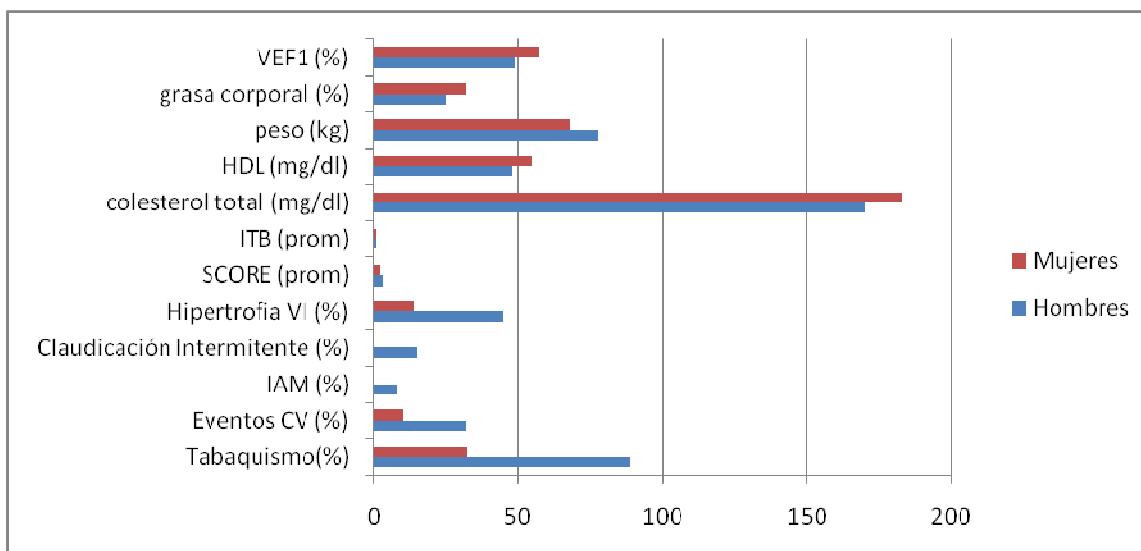


Gráfico N°9. Comparación de variables según sexo

Factores de riesgo cardiovascular y hábito de fumar:

Al comparar factores de riesgo cardiovascular con respecto al antecedente de tabaquismo (actual y previo) no hallamos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Antecedente de enfermedad CV y factores de riesgo cardiovascular:

Al comparar el antecedente de eventos CV con los factores de riesgo CV, hallamos una mayor prevalencia de DM, obesidad, dislipemia y eventos CV previos en hipertensos (34,8% vs 18,6%, 4,7% vs 24,7%, 39,2 vs 12,7% y 35,5 vs 16,6%; $p= 0,01$, $p=0,009$, $p <0,001$ y $p= 0,001$ respectivamente). Los hipertensos también tuvieron mayor prevalencia de AP y CI (11,8% vs 3,9% y 19,2 vs 3,9%; $p= 0,03$ y $p < 0,001$ respectivamente). Las arritmias fueron más prevalentes en el grupo de hipertensos (27% vs 7%; $p < 0,001$).

Al comparar las diferencias entre los pacientes con y sin eventos CV previos, el primer grupo tenía una edad más avanzada (76 vs 68 años; $p < 0,001$), una media de ITB más baja (0,9 vs 1; $p = 0,021$) y una obstrucción más leve al flujo aéreo representada por el VEF₁ (53,8 vs 49,3; $p = 0,03$). Al analizar el número de factores de riesgo que tenían los pacientes con y sin eventos cardiovasculares previos las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,06$).

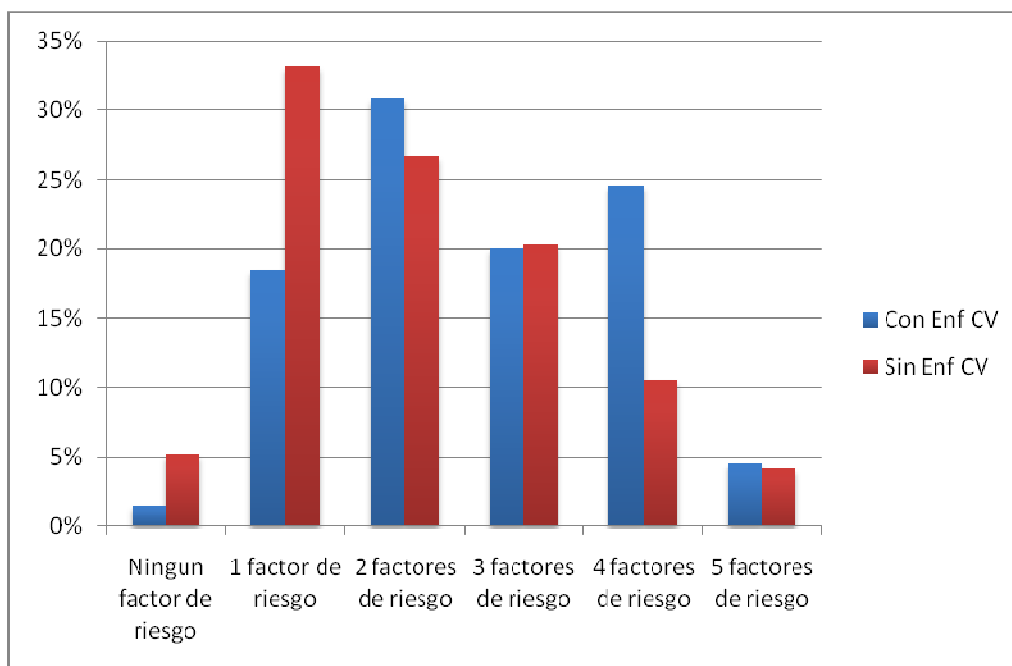


Gráfico N°10. Factores de riesgo CV en pacientes con y sin enfermedad CV

Discusión:

Nuestro estudio demuestra que los pacientes con EPOC que requieren ingreso hospitalario por diferentes motivos, tienen una alta prevalencia de factores de riesgo y/o enfermedad CV asociados.

Las características demográficas y gravedad de la EPOC coinciden con lo descrito en otros estudios ^{14, 47, 48} a diferencia de los datos publicados en *Lung Health Study*, donde la edad media era menor, el porcentaje de mujeres mayor y la totalidad de los pacientes eran EPOC leve y moderado. ¹⁶

Más de la mitad de los pacientes había ingresado previamente y el principal motivo de ingreso fue la exacerbación de EPOC, siendo la infección respiratoria la causa más frecuente con un porcentaje menor de otras patologías desencadenantes coincidiendo con la evidencia existente en la literatura ⁴⁹⁻⁵⁵. Estos resultados también difieren de los publicados por Antonishen *et al* en *The Lung Health Study*, en el que las infecciones respiratorias ocuparon sólo una tercera parte de las hospitalizaciones siendo la causa cardiovascular la más frecuente con un 48% del total. ¹⁶ En la misma línea Holguin *et al* comunicaron que las hospitalizaciones debidas a causas diferentes de la EPOC cuadruplicaban a las que figuraban como debidas a exacerbación de EPOC únicamente. ⁵⁶ En ambos estudios los datos fueron extraídos de una base general y no de un servicio en particular, como en nuestro caso, hecho que puede haber contribuido a tales diferencias.

Prevalencia de enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo cardiovascular

Como hemos constatado en nuestro trabajo, la prevalencia de enfermedades CV en pacientes hospitalizados con EPOC es alta: casi un tercio de los pacientes tenían un antecedente previo de enfermedad CV, en orden de frecuencia CI, enfermedad arterial periférica e ictus.

Respecto a la CI nuestras cifras se situaron en un término medio comparando con lo publicado por otros autores, ^{12, 14, 47} muy lejos de las elevadas prevalencias detectadas por Graham Barr *et al* y Finkelstein *et al* ^{21, 26} En ictus nuestras cifras fueron inferiores a las comunicadas por otros autores ¹⁵ salvo las del estudio *ARCE*, que fueron similares. ¹⁹

La prevalencia de claudicación intermitente en la EPOC es muy variable, oscilando entre el 5 ⁴⁸ y el 34%. ^{19, 26} Esta amplia divergencia viene condicionada tanto por las características de la población evaluada como por los métodos empleados en su diagnóstico. Nuestros resultados se inscriben en un término medio a los comunicados por estos autores.

Un dato en cierta forma sorprendente fue el obtenido al evaluar la enfermedad arterial periférica con el ITB. Del total de exploraciones realizadas con este método, casi el 40% fueron patológicas y de ellos sólo el 29% tuvieron repercusión clínica. Por el contrario, el ITB fue normal en un 20% de los pacientes con claudicación intermitente. Castagna *et al* publicaron una prevalencia de 81% de ITB patológico en EPOC aunque no especificaron si los pacientes tenían síntomas o no de claudicación intermitente.⁵⁷ El ITB es una prueba diagnóstica simple y no invasiva con validez para sospechar estenosis mayor a 50% de las arterias de miembros inferiores y, en alto porcentaje de casos, se diagnostica la enfermedad arterial antes de que de síntomas.

Numerosos autores han reportado elevados porcentajes de enfermedad arterial periférica asintomática en pacientes con otras comorbilidades distintas a la EPOC. Purroy *et al* hallaron alta prevalencia de ITB patológico en pacientes con ictus isquémico mientras que Diehm *et al* y Manzano *et al* concluyeron que los pacientes con enfermedad arterial periférica asintomática tenían alta mortalidad y riesgo de eventos cardiovasculares ^{44, 58, 59} Estos resultados refuerzan el hecho de que la enfermedad arterial periférica puede ser un indicador de progresión de enfermedad aterosclerótica en otros territorios vasculares y de hecho, en nuestra serie, fue la entidad que más coincidió con otras enfermedades cardiovasculares, en especial con CI.

La prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en nuestra muestra fue relativamente alta, superior a la mayoría de los estudios publicados, ^{14, 15, 47, 48} aunque similar a las cifras reportadas por Lucas-Ramos *et al* en el estudio ARCE¹⁹ y por Graham Barr *et al*.²¹ No obstante, debido a que en algunos estudios el objetivo primario no era evaluar el riesgo cardiovascular, a que en otros no se discriminó por la severidad de la EPOC y que algunos fueron realizados utilizando bases de datos, no podemos establecer comparaciones que permitan extraer conclusiones en este aspecto.

Con respecto al tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular en estos pacientes, hallamos una elevada prescripción de antihipertensivos en especial IECA/ARA II y diuréticos con una indicación de beta bloqueantes muy poco frecuente. Estos hallazgos concuerdan con los publicados por Curkendall *et al*.¹⁵ La prescripción de los beta bloqueantes cardioselectivos en los casos en que fuese necesario no conllevaría mayor disfunción en la función pulmonar. YRBM van Gestel *et al* demostraron que el uso de estos fármacos no modificaba la calidad de vida asociada a la salud en un grupo de EPOC con arteriopatía periférica.⁶⁰

En el control terapéutico de cada una de las comorbilidades evaluadas, el mayor porcentaje de objetivos alcanzados se observó en dislipemia, si bien la mitad de los pacientes con eventos CV previos tenían LDL mayor a 100 mg/dl. Detectamos un alto porcentaje de pacientes que no alcanzaron los objetivos terapéuticos en especial los referentes a HTA y DM. La ausencia de estudios sobre este aspecto en pacientes EPOC nos impide establecer comparaciones. No obstante, los resultados se sitúan paralelos a los comunicados por otros autores en estudios realizados en pacientes hipertensos, diabéticos, ancianos y/o con enfermedad CV difiriendo únicamente en las cifras de control de lípidos, que fueron claramente inferiores a las comunicadas por los mismos.⁶¹⁻⁶⁵

Severidad de la EPOC y su relación con factores de riesgo, enfermedad cardiovascular y estado inflamatorio

La severidad de la EPOC se asoció al sexo masculino, a un mayor número de hospitalizaciones y al hábito de fumar, en coincidencia con lo publicado por otros autores.^{30, 66, 67}

El grupo de EPOC más leve ($VEF_1 \geq 50\%$) tuvo mayor prevalencia de eventos cardiovasculares similar a lo descrito por Anthonisen *et al* en *Lung Health Study*, donde también detectaron una elevada prevalencia de hospitalizaciones por enfermedad cardiovascular en pacientes con EPOC leve-moderado.¹⁶ En contraposición, en el estudio *ARCE* no hallaron diferencias en la prevalencia de eventos cardiovasculares al considerar severidad de la EPOC.¹⁹

Al considerar cada enfermedad cardiovascular, no hallamos influencia de la severidad de la EPOC en la ocurrencia de CI e ictus así como tampoco diferencias en la prevalencia de HTA y DM al compararlas entre los grupos definidos de acuerdo a los estadios de la enfermedad.

Estos resultados concuerdan con los de Lucas-Ramos *et al*¹⁹ y existen otros estudios en los que no se analizó específicamente esta relación con datos discordantes al respecto: Sin *et al*³⁰ detectaron una mayor prevalencia de DM en el grupo más severo mientras que en la serie de Finkelstein *et al*²⁶ los EPOC con estadio GOLD I y II tuvieron mayor prevalencia de HTA; por otra parte, Engstrom *et al*¹² demostraron una prevalencia similar de DM y cifras de presión arterial entre los diferentes grupos según gravedad de la enfermedad.

El perfil lipídico desfavorable (colesterol total elevado y HDL disminuido) fue más prevalente en los EPOC más leves, datos que difieren de los comunicados tanto por Sin *et al*, quienes no encontraron diferencias en el perfil lipídico según la severidad de la EPOC,³⁰ como por Cirillo *et al* que

comunicaron una correlación inversa entre valores de colesterol y VEF₁ estableciendo la hipótesis de que el LDL colesterol elevado favorecería el estrés oxidativo y estado inflamatorio condicionando un deterioro en la función pulmonar.³¹

La media de ITB fue menor en el grupo más severo comparativamente a los resultados de Lucas-Ramos *et al* que tuvieron una menor prevalencia de enfermedad arterial periférica en los EPOC más graves (VEF₁ < 50%).¹⁹ Por el contrario, Finkelstein *et al* compararon pacientes con y sin EPOC y la prevalencia de enfermedad arterial periférica fue el doble en el grupo con EPOC.²⁶ En tal sentido, Boussuges *et al* describieron una disminución de la *compliance* arterial en los pacientes con EPOC midiendo flujo y rigidez de la arteria braquial por ecografía doppler y hallaron relación entre estos hallazgos y la severidad de la EPOC.⁶⁸ En ninguno de los estudios se realizó ITB y el único estudio que hemos hallado en la literatura que realizó ITB en pacientes EPOC no realizó comparaciones de acuerdo a la severidad de la enfermedad.⁵⁷

Los reactantes de fase o respuesta inflamatoria, suelen estar elevados en la EPOC incluso fuera de las exacerbaciones, y se han puesto en relación con muchas de las manifestaciones sistémicas y aumento del riesgo vascular en esta enfermedad.^{30, 69-72} En nuestra serie el único parámetro relacionado con la severidad de la enfermedad fue el fibrinógeno. Sin embargo, otros estudios no han podido demostrar la relación entre estado inflamatorio y severidad de la obstrucción al flujo aéreo, así Watz *et al* demostraron una relación directa entre presencia de síndrome metabólico (SM) y estado inflamatorio en EPOC, pero al estratificar por severidad, los EPOC más avanzados tenían menor frecuencia de SM y por ende menores niveles de mediadores inflamatorios y Poulain *et al* definieron mayor prevalencia de sobrepeso y estado inflamatorio en aquellos con VEF₁ más elevados en coincidencia con mayor prevalencia de DM y enfermedades CV sin haber podido demostrar relación entre estado inflamatorio y obstrucción al flujo aéreo.^{33, 35} Yanbaeva *et al* encontraron mayores niveles de PCR, interleuquina 6 y fibrinógeno en pacientes EPOC con respecto a controles pero no pudieron demostrar asociación significativa entre mediadores inflamatorios y VEF₁ o estadios GOLD adjudicando esta heterogeneidad en los resultados a variación genética.⁷³

Está descrita una relación entre obesidad y EPOC con un mecanismo fisiopatogenico aun no conocido completamente.^{74, 75} Varios autores han definido una asociación entre obesidad y enfermedad pulmonar más leve y un papel protector de la obesidad en estadios avanzados de la enfermedad.⁷⁶⁻⁷⁸ Recientemente, diversos estudios han desplazado el rol "protector" de la obesidad y el sobrepeso hacia una posición de riesgo al considerarlos parte del síndrome metabólico y un

estado pro inflamatorio que aumentaría el riesgo cardiovascular en estos pacientes.^{33, 35} En nuestra serie no pudimos realizar comparaciones con respecto a estos estudios ya que los EPOC más severos tuvieron mayor prevalencia de obesidad y este estado no se asoció a un aumento de mediadores inflamatorios.

El hábito de fumar conlleva un estado inflamatorio con una mayor prevalencia de enfermedades crónicas como aterosclerosis y EPOC con importantes efectos sistémicos. Esto ocurre por liberación de mediadores inflamatorios como resultado de la exposición crónica al humo del tabaco.⁷⁹ Dado que sería un mecanismo común de aumento del riesgo CV con la EPOC, en nuestro estudio comparamos todas las variables con el hábito de fumar sin encontrar correlación significativa.

Sexo y su relación con factores de riesgo y enfermedad cardiovascular

El sexo masculino fue predictor de una mayor exposición al tabaco y de una mayor prevalencia de eventos cardiovasculares. Este hallazgo coincide con lo publicado en la mayoría de los estudios al respecto: Huiart *et al* comunicaron un porcentaje de hospitalizaciones por enfermedad cardiovascular en 29 % de las mujeres contra 35 % de los hombres¹⁴ y, Graham Barr *et al* publicaron una mayor prevalencia de cardiopatía isquémica e ictus en hombres.²¹

Limitaciones

Nuestro trabajo tiene una serie de limitaciones, una de ellas es que sólo consideramos pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna y con ello, los motivos de hospitalización y la prevalencia de antecedentes cardiovasculares pueden estar sesgados por haber perdido pacientes ingresados en otros servicios, especialmente el de Cardiología. Asimismo, al incluir sólo a pacientes EPOC ingresados, hay un sesgo de selección, de tal manera que los EPOC más leves están poco representados en el total de pacientes

En segundo lugar, si bien las determinaciones analíticas fueron realizadas una vez que el paciente alcanzaba la estabilidad clínica, como quiera que alguno de ellos recibió tratamiento previo con corticoides sistémicos, los valores de glucemia, perfil lipídico y reactantes inflamatorios podrían estar influidos por este hecho.

Conclusiones

En conclusión, nuestro estudio demuestra una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con EPOC con un alto porcentaje de enfermedad arterial periférica

asintomática. Hallamos una relación inversa entre la severidad de la obstrucción al flujo aéreo y la prevalencia de eventos cardiovasculares sin poder encontrar un factor causal que explique tales hechos. El porcentaje de pacientes diabéticos e hipertensos que no cumplían los objetivos terapéuticos fue elevado. El sexo masculino fue un claro predictor de riesgo vascular y de enfermedad pulmonar más grave.

Bibliografia:

1. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. . www.goldcopd.com 2007.
3. Buist AS, McBurnie MA , Vollmer WM , *et al.* International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007;370:741-50.
4. Lopez A.D., Shibuya K., Rao C., *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27:397-12.
5. Viegi G, Pistelli F, Sherrill DL, *et al.* Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur Respir J* 2007;30:993-1013.
6. Miravittles M , Soriano JB, Garcia-Rio R, *et al.* Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009;64:863-68.
7. Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, *et al.* Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC Multicentre Epidemiological Study *Chest* 2000;118:981-89.
8. Barnes PJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *NEJM* 2000;343:269-80.
9. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, *et al.* Mortality in COPD: role of comorbidities *Eur Respir J* 2006;28:1245-57.
10. Sin DD, Paul Man SF. Chronic Obstructive Pulmonary Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Morbidity and Mortality. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:8-11.
11. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, *et al.* Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease *Lancet* 1996;348:567-72.
12. Engstrom G, Wollmer P, Hedblad B, *et al.* Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function: a study from "men born in 1914", Malmo , Sweden. *Circulation* 2001;103:3086-91.
13. Hansell AL, Walk JA, Soriano JB What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis *Eur Respir J* 2003;22:809-14.
14. Huiart L, Erns P, Suissa S Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest* 2005;128:2640-46.
15. Curkendall SM, De Luise C, Jones JK, *et al.* Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients *Ann Epidemiol.* 2006;16:63-70.
16. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, *et al.* Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:333-39.
17. Calverley PM, Anderson JA, Celli BR, *et al.* TORCH. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease *NEJM* 2007;356:775-89.
18. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP, *et al.* COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest* 2005;128:2068-75.
19. Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-González Moro JM, *et al.* Cardiovascular Risk Factors in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results of the ARCE Study. *Arch Bronconeumol* 2008;238:233-8.

20. MaClay JD, McAllister DA, MacNee W Cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease *Respirology* 2007;12:634-41.
21. Graham Barr R, Celli BR, Mannino DM. Comorbidities, patient knowledge, and disease management in a national sample of patients with COPD *Am J Med* 2009;122:348-55.
22. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, *et al.* Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008;31:204-12.
23. Sin DD, Paul Man SF Chronic obstructive pulmonary disease: A novel risk factor for cardiovascular disease *Can J Physiol Pharmacol.* 2005;83:8-13.
24. Rennard SI. Clinical approach to patients with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:94-100.
25. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, *et al.* Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005;128:2099-107.
26. Finkelstein J, Cha E, Scharf SM Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2009;4:337-49.
27. Sin DD, Wu L, Paul Man SF The Relationship Between Reduced Lung Function and Cardiovascular Mortality: A Population-Based Study and a Systematic Review of the Literature. *Chest* 2005;127:1952-59.
28. Zureik M Benetos A, Neukirch C, Courbon D, Bean K, Thomas F, Ducimetiere P. . Reduced pulmonary function is associated with central arterial stiffness in men. . *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2181-85.
29. Sabit R, Bolton CE, Edwards PH, *et al.* Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007;175:1259-65.
30. Sin DD, Paul Man SF Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003;107:1514-19.
31. Cirillo DJ, Agrawal Y, Cassano PA Lipids and pulmonary function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002;155:842-48.
32. Gan WQ, Paul Man SF, Senthilselvan A, *et al.* Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a metaanalysis. *Thorax* 2004;59:574-80.
33. Watz H, Waschki B, Kirsten A, *et al.* The Metabolic Syndrome in Patients With Chronic Bronchitis and COPD Frequency and Associated Consequences for Systemic Inflammation and Physical Inactivity. *Chest* 2009;136:1039-46.
34. Leone N, Courbon D , Thomas F , *et al.* Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:509-16.
35. Poulain M, Doucet M, Drapeau V, *et al.* Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis* 2008;5:35-41.
36. Decramer M COPD as a Lung Disease with Systemic Consequences – Clinical Impact, Mechanisms, and Potential for Early Intervention. *COPD* 2008;5:235-56.
37. Marquis K, Maltais F, Duguay V, *et al.* The Metabolic Syndrome in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2005;25:226-32.
38. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, *et al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) *Hypertension.* 2003;42:1206-52.
39. Asociation American Diabetes. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2010;33:S62-S69.

40. Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) *Circulation*. 2004;110:227-239.) 2002;106:3143-373.
41. Expert Panel on the Identification Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: Executive Summary. *Am J Clin Nutr* 1998;68:899-917.
42. Health World Organization. Prevention of Cardiovascular Disease. Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. 2007.
43. experts Fourth Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2007;28:2375-414.
44. Manzano L , García-Díazb JD, Gómez-Cerezo J , *et al*. Valor de la determinación del índice tobillo-brazo en pacientes de riesgo vascular sin enfermedad aterotrombótica conocida: estudio VITAMIN. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:662-70.
45. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D. Treatment in Primary Care Peripheral Arterial Disease Detection, Awareness, and Treatment in Primary Care. *JAMA* 2001;286:1317-24.
46. McGrae McDermott M, Criqui M, Kiang L, *et al*. Lower ankle/brachial index, as calculated by averaging the dorsalis pedis and posterior tibial arterial pressures, and association with leg functioning in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2000;32:1164-71.
47. Antonelli-Incalzi R, Fuso L, De Rosa M Co-Morbidity contributes to predict mortality of patients with COPD. *Eur Respir J* 1997;10:2794-800.
48. Mc Ghan R, Radcliff T, Fish R, *et al*. Predictors of rehospitalization and death after a severe exacerbation of COPD. *Chest* 2007;132:1748-55.
49. Miravittles M. Do we need new antibiotics for treating exacerbations of COPD? *Ther Adv Respir Dis*. 2007;1:61-76.
50. Soto F , Varkey B Evidence-based approach to acute exacerbations of COPD. *Pulm Med* 2003;9:117-24.
51. Wedzicha J , Donaldson G. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiratory Care* 2003;48:1204-15.
52. Wedzicha J. Exacerbations Etiology and Pathophysiologic Mechanisms. *Chest* 2002;121:136S-41S.
53. Connors A, Dawson N, Thomas C Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:959-67.
54. Rizkallah J, Paul Man SF, Sin DD. Prevalence of Pulmonary Embolism in Acute Exacerbations of COPD. A Systematic Review and Metaanalysis. *Chest* 2009;135:786-93.
55. Sapey E, Stockley R COPD exacerbations: Aetiology. *Thorax* 2006;61:250-58.
56. Holguin F, Folch E, Redd S , *et al*. Comorbidity and Mortality in COPD Related Hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* 2005;128:2005-11.
57. Castagna O, Boussuges A, Nussbaum E. Peripheral arterial disease: an underestimated aetiology of exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur j Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:270-7.
58. Purroy F, Oro M, Quilez A Detección mediante el índice tobillo-brazo de enfermedad arterial periférica silente en ictus isquémico. *Neurología* 2008;23:10-14.
59. Diehm C, Allenberg J, Pittrow D. Mortality and Vascular Morbidity in Older Adults With Asymptomatic Versus Symptomatic Peripheral Artery Disease. *Circulation* 2009;120:2053-61.

60. RBM van Gestel Y, Hoeks S, Sin DD, *et al.* Beta-blockers and health-related quality of life in patients with peripheral arterial disease and COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2009;4:177-83.
61. Robles N, Barroso S, Marcos G, *et al.* Lipids control in diabetic patients in Extremadura (Spain). *Endocrinol Nutr.* 2009;56:112-7.
62. Payeras A. Evolución del control de la hipertensión arterial en Atención Primaria en España. Resultados del estudio Controlpres 2003. *Hypertension* 2005;22:5-14.
63. Martín-Barranera M, Campo C, Coca A, *et al.* Estratificación y grado de control del riesgo cardiovascular en la población hipertensa española. Resultados del estudio DICOPRES. *Med Clin (Barc)* 2007;129:247-51.
64. Armario P, Segura J, Vigil L, *et al.* Factores y causas de mal control y estrategias de corresponsabilidad médico-paciente en el control de la hipertensión. Resultados de los estudios COROPINA y COREVALUA del programa CORRESPONDE. *Hipertensión (Madr.)* 2007;24:93-100.
65. Rodríguez Roca G, Artigaos Rodena L, Llisterri Caro JL, *et al.* Control de la hipertensión arterial en la población española < 65 años asistida en atención primaria. *Rev Esp Cardiol* 2005;58:359-66.
66. Benfield T, Lange P, Vestbo J. COPD Stage and Risk of Hospitalization for Infectious Disease. *Chest* 2008;134:46-53.
67. García-Aymeric J, Monso E, Marrades R, *et al.* Risk Factors for Hospitalization for a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation. EFRAM STUDY. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1002-7.
68. Boussuges A, Rossi P, Gouitaa M, *et al.* Alterations in the peripheral circulation in COPD patients. *Clin Physiol Funct Imaging* 2007;27:284-90.
69. Thorleifsson S, Margretardottir O, Gudmundsson G, *et al.* Chronic airflow obstruction and markers of systemic inflammation: Results from the BOLD study in Iceland. *Resp Med* 2009;103:1548-53.
70. Torres J, Córdoba-Lanus E, López-Aguilar C, *et al.* C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J* 2006;27:902-7.
71. Melbye H, Halvorsen V, Hartz I, *et al.* Bronchial airflow limitation, smoking, body mass index, and statin use are strongly associated with the C-reactive protein level in the elderly. The Tromsø Study 2001. *Resp Med* 2007;101:2541-49.
72. Pinto-Plata V, Müllerova H, Toso J, *et al.* C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax* 2006;61:23-28.
73. Yanbaeva D, Dentener M, Spruit M, *et al.* IL6 and CRP haplotypes are associated with COPD risk and systemic inflammation: a case-control study. *BMC Med Genet.* 2009;10:23-34.
74. Franssen F, O'Donnell D, Goossens G, *et al.* Obesity and the lung: Obesity and COPD. *Thorax* 2008;63:1110-17.
75. Hacken N. Physical Inactivity and Obesity. Relation to Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:663-7.
76. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, *et al.* Body Mass, Fat-Free Body Mass, and Prognosis in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease from a Random Population Sample. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:79-83.
77. Landbo C, Prescott E, Lange P, *et al.* Prognostic Value of Nutritional Status in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1856-61.

78. Steuten L, Creutzberg E, Vrijhoef H, *et al.* COPD as a multicomponent disease: inventory of dyspnoea, underweight, obesity and fat free mass depletion in primary care. *Prim Care Respir J* 2006;15:84-91.
79. Yanbaeva D, Dentener M, Creutzberg E, *et al.* Systemic Effects of Smoking. *Chest* 2007;131:1557-66.