



ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



Comorbilidades de la EPOC

Javier de Miguel Díez*, Teresa Gómez García y Luis Puente Maestu

Servicio de Neumología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:

EPOC
Enfermedad cardiovascular
Infección respiratoria
Cáncer de pulmón
Disfunción muscular esquelética
Diabetes mellitus
Osteoporosis
Anemia
Trastornos psiquiátricos

Las comorbilidades asociadas a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son el conjunto de alteraciones y trastornos que pueden encontrarse asociados, por uno u otro motivo, a esta enfermedad. Pueden ser causales (otras enfermedades de las que también el tabaquismo es la causa, como la cardiopatía isquémica o el cáncer de pulmón), una complicación (una hipertensión pulmonar o una insuficiencia cardíaca), una coincidencia (un trastorno relacionado con la edad avanzada como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la depresión o la artrosis) o una intercurencia (un proceso agudo, generalmente limitado en el tiempo, como una infección respiratoria). De todas ellas, las que se asocian a la EPOC con una mayor frecuencia son la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, las infecciones, el cáncer y las enfermedades cardiovasculares. Las comorbilidades en la EPOC no sólo contribuyen a aumentar la repercusión social y el coste anual de la enfermedad, sino que también constituyen un factor pronóstico de mortalidad en los pacientes en los que existen. De hecho, se ha demostrado que, además de la insuficiencia respiratoria, la cardiopatía isquémica y las neoplasias son causas frecuentes por las que fallecen los individuos que tienen una EPOC. En este capítulo se abordan las comorbilidades de la EPOC más relevantes por su frecuencia, por la repercusión que producen o por la mortalidad que originan. Aunque no se conoce con exactitud, el mecanismo común a todas ellas puede ser la inflamación sistémica y sus mediadores, que desempeñan un papel importante en su patogenia.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Comorbidities in COPD

ABSTRACT

Keywords:

COPD
Cardiovascular disease
Respiratory infection
Lung cancer
Skeletal muscle dysfunction
Diabetes mellitus
Osteoporosis
Anemia
Psychiatric disorders

The comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) consist of all the alterations and disorders associated, for one reason or another, with this disease. These comorbidities may be causal (other diseases also caused by smoking, such as ischemic heart disease or lung cancer), a complication (pulmonary hypertension or heart failure), a concurrence (disorders related to advanced age such as hypertension, diabetes mellitus, depression or osteoarthritis) or an intercurrent process (an acute process, generally time-limited, such as a respiratory infection). Of all these comorbidities, those most frequently associated with COPD are hypertension, diabetes mellitus, infections, cancer and cardiovascular diseases. Comorbidities in COPD not only increase the social repercussions and annual cost of the disease but are also a prognostic factor for mortality in affected individuals. Indeed, in addition to respiratory failure, frequent causes of death in patients with COPD are ischemic heart disease and malignancies. The present article discusses the comorbidities of COPD with the greatest impact due to their frequency or influence on mortality. Although not precisely known, the common mechanism of all these comorbidities could be systemic inflammation and its mediators, which play an important role in the pathogenesis of COPD.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmiguel.hgugm@salud.madrid.org (J. de Miguel Díez).

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un problema sanitario de primera magnitud no sólo por su elevada prevalencia y los enormes costes que ocasiona, sino también por la alta morbimortalidad que acarrea. Un hecho que viene a sumarse a la creciente repercusión de esta enfermedad es la comorbilidad asociada a la EPOC, es decir, el conjunto de alteraciones y trastornos que pueden encontrarse asociados, por uno u otro motivo, a esta enfermedad¹. Esta comorbilidad puede ser causal (p. ej., otras enfermedades de las que también el tabaquismo es la causa, como la cardiopatía isquémica o el cáncer de pulmón), una complicación (p. ej., una hipertensión pulmonar o una insuficiencia cardíaca), una coincidencia (p. ej., un trastorno relacionado con la edad avanzada, como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la depresión o la artrosis) o una interurrencia (p. ej., un proceso agudo, generalmente limitado en el tiempo, como una infección respiratoria). De todas ellas, las que se asocian a la EPOC con una mayor frecuencia son la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, las infecciones, el cáncer y las enfermedades cardiovasculares^{2,3}, aunque su prevalencia varía ampliamente en diferentes series (tabla 1)⁴⁻⁸.

La comorbilidad en la EPOC no sólo contribuye a aumentar la repercusión social y el coste anual de la enfermedad, sino que también es un factor pronóstico de mortalidad en los pacientes en los que existe⁹⁻¹⁴. De

hecho, en 2 estudios recientes se ha demostrado que, además de la insuficiencia respiratoria, la cardiopatía isquémica y las neoplasias son causas frecuentes por las que fallecen los individuos que tienen una EPOC^{2,3,15}.

En este capítulo se abordan las comorbilidades de la EPOC más relevantes por su frecuencia, por la repercusión que producen o por la mortalidad que originan. Aunque no se conoce con exactitud, el mecanismo común a todas ellas puede ser la inflamación sistémica y sus mediadores, que desempeñan un papel importante en su patogenia (fig. 1)¹⁶.

Comorbilidad cardiovascular en la EPOC

La asociación entre la EPOC y la enfermedad cardiovascular es un área de gran interés en la actualidad¹⁷. Diversos estudios han demostrado un incremento de la mortalidad cardiovascular en estos pacientes¹⁸. El espectro de complicaciones cardiovasculares asociadas con la EPOC es amplio e incluye la enfermedad arterial coronaria, la insuficiencia cardíaca, las arritmias, la disfunción ventricular derecha y la hipertensión pulmonar.

Enfermedad arterial coronaria

En diversos estudios se ha demostrado la existencia de una fuerte asociación entre la EPOC y la enfermedad arterial coronaria. A pesar

Tabla 1
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y prevalencia de diferentes comorbilidades

Estudio	Mapel et al ⁴	Van Manen et al ⁵	De Miguel et al ⁶	Sidney et al ⁷	Carrasco et al ⁸
Número de pacientes	200	1.145	568	45.966	10.711
Artritis	22	36	-	-	-
Cardiopatía	65	13	7,9	18	18,8
HTA	45	23	24,3	18	47,7
DM	12	5	12,5	2	16,9
Dislipemia	-	-	-	9	41,3
Enfermedad psiquiátrica	17	9	-	-	19,5
GI	32	15	11,4	-	17,4
Cáncer	18	6	-	-	-
Osteoporosis	-	-	-	-	-

DM: diabetes mellitus; GI: trastornos gastrointestinales; HTA: hipertensión arterial; -: datos no disponibles.

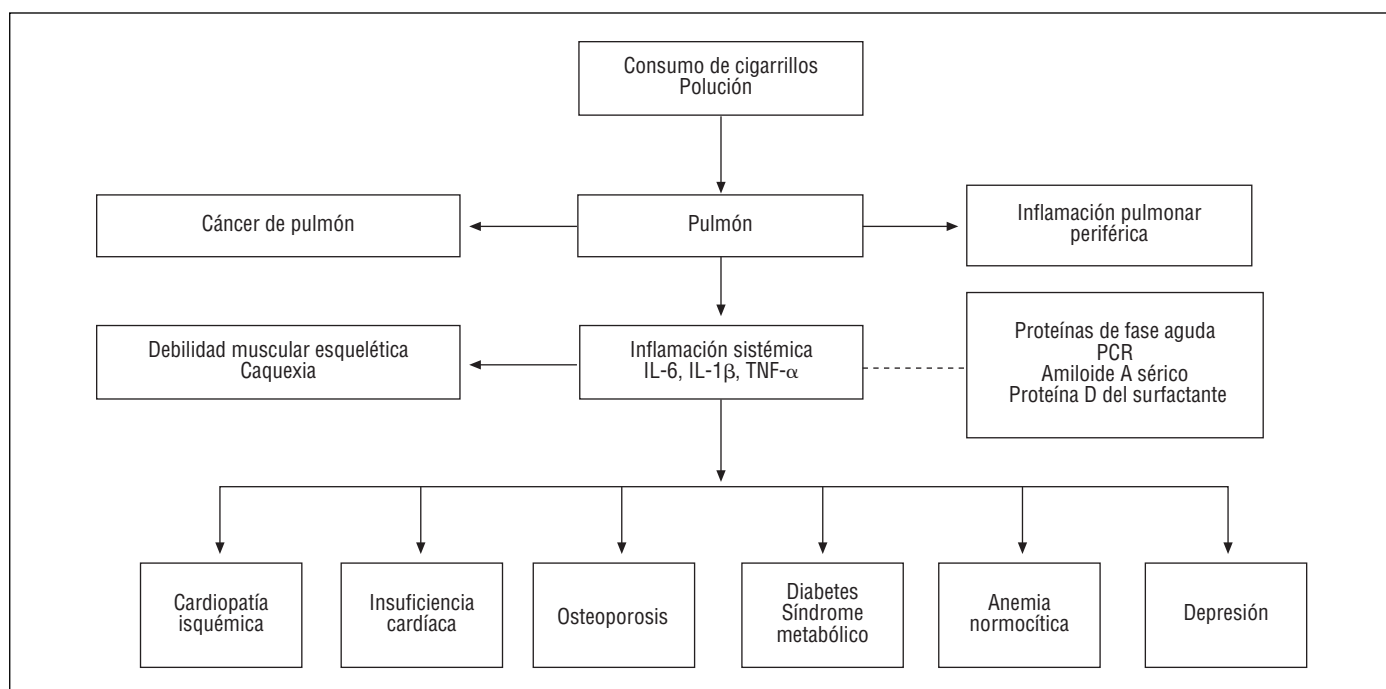


Figura 1. Inflamación sistémica como mecanismo común de la comorbilidad en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Modificada de Barnes et al¹⁶. IL: interleucina; PCR: proteína C reactiva; TNF: factor de necrosis tumoral.

de que la relación causal entre ambos procesos se ha atribuido clásicamente al consumo de tabaco, las evidencias epidemiológicas más recientes destacan la importancia de la inflamación sistémica en la patogénesis de la arteriosclerosis y la cardiopatía isquémica. También se ha demostrado recientemente que los pacientes con EPOC tienen una marcada respuesta inflamatoria sistémica¹⁹⁻²⁴. En este sentido, se ha detectado un aumento en los valores de proteína C reactiva (PCR), un conocido marcador de inflamación sistémica, en los individuos con EPOC, tanto en la fase estable como durante las exacerbaciones de la enfermedad^{19,25,26}. Dado que la elevación de la PCR se ha relacionado también con la enfermedad arterial coronaria²⁷, se piensa que la patogénesis de ambos procesos puede partir de un aumento de la inflamación sistémica. Por otra parte, hay datos que sugieren que el tratamiento con estatinas reduce la respuesta inflamatoria sistémica, como se demuestra por la disminución de la PCR²⁸⁻³⁰. Además, se ha demostrado que el tratamiento con estos fármacos se asocia a una reducción significativa en la mortalidad de causa respiratoria después de una exacerbación de EPOC, lo que apoya la importancia de la inflamación en esta enfermedad³¹.

La valoración no invasiva de la enfermedad coronaria puede ser difícil de realizar en los pacientes con EPOC dado que, a menudo, tienen limitación para el ejercicio y las pruebas farmacológicas de estrés (incluyendo la adenosina y el dipiridamol) pueden causar broncospasmo. Por otra parte, aunque no hay dudas de la utilidad del ecocardiograma de estrés con dobutamina en la población general, su eficacia y seguridad en los pacientes con EPOC se desconocen¹⁷.

Los pacientes con EPOC y enfermedad arterial coronaria deben recibir tratamiento para ambas patologías, como si presentaran cualquiera de ellas por separado. El empleo de bloqueadores beta cardioselectivos parece ser seguro, por lo que no deberían retirarse si hay una buena tolerancia a éstos, aun en presencia de una reagudización de EPOC. No obstante, para reducir al máximo la aparición de complicaciones, el tratamiento con estos fármacos debería iniciarse a dosis bajas e ir aumentándose de forma gradual hasta alcanzar la dosis necesaria¹.

Insuficiencia cardíaca

El riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca en los individuos con EPOC es 4,5 veces superior al de los controles sin esta enfermedad, tras hacer un ajuste por edad y factores de riesgo cardiovascular³². A pesar de ello, en la práctica clínica puede resultar difícil realizar un diagnóstico correcto de esta asociación. La determinación de las concentraciones plasmáticas de ciertos péptidos natriuréticos (BNP) y sus precursores (fragmento N terminal del proBNP) puede ser útil en este sentido. Una concentración baja en un paciente sin tratar indica que hay pocas probabilidades de que la insuficiencia cardíaca sea la causa subyacente de los síntomas¹. Si se toma como punto de corte una cifra de BNP de 100 pg/dl, se obtienen cifras de sensibilidad y especificidad del 90 y 76%, respectivamente, para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca^{33,34}.

Aunque el tratamiento de la insuficiencia cardíaca es similar en los pacientes con y sin EPOC, hay algunas peculiaridades que deberían tenerse en cuenta. Entre los fármacos para la EPOC que pueden influir en el pronóstico de la insuficiencia cardíaca se encuentran los agonistas de los receptores β_2 -adrenérgicos. Sin embargo, aunque el uso de estos fármacos se ha relacionado con un aumento de la incidencia de insuficiencia cardíaca, arritmias, cardiopatía isquémica y muerte súbita, no hay suficiente evidencia para contraindicar su uso en la actualidad³⁵. Por otra parte, las metilxantinas pueden provocar arritmias e insuficiencia cardíaca, debido a que provocan un aumento de la frecuencia cardíaca, por lo que deberían utilizarse con precaución. También deberían emplearse con cuidado los corticoides orales por el riesgo de retención hidrosalina que pueden ocasionar³⁶.

Entre los fármacos para la insuficiencia cardíaca que influyen en el pronóstico de la EPOC se encuentran los agentes bloqueadores beta.

No obstante, en diversos estudios se ha demostrado que estos fármacos no modifican el FEV₁ ni la respuesta al tratamiento con agonistas β_2 -adrenérgicos. Tampoco se ha evidenciado que provoquen un incremento en la incidencia de exacerbaciones en los pacientes con EPOC, por lo que deberían administrarse siempre que estén indicados y sean bien tolerados, dado que el beneficio de su administración supera el riesgo potencial de que se deteriore la función respiratoria. Por otra parte, no hay contraindicación para el empleo de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina ni de los antagonistas del receptor de la angiotensina. Otra consideración a tener en cuenta en los pacientes con EPOC es el riesgo de alcalosis metabólica derivado de la utilización continua de diuréticos, fundamentalmente los de asa, con el consiguiente aumento de la presión parcial de CO₂ en sangre arterial¹.

Arritmias cardíacas

El riesgo de aparición de arritmias cardíacas está incrementado en la EPOC en comparación con la población general. Entre los factores que influyen en su desarrollo se encuentran la hipoxemia, la acidosis y la reducción del FEV₁. Una de las más frecuentes es la taquicardia auricular multifocal, que se detecta a menudo durante las fases de exacerbación de la EPOC^{37,38}.

Entre los fármacos empleados para el manejo de la EPOC que pueden contribuir al desarrollo de arritmias cardíacas se encuentran los agonistas β_2 -adrenérgicos³⁶, las teofilinas y los corticoides orales³⁹.

Disfunción ventricular derecha

La disfunción ventricular derecha y la hipertensión pulmonar son frecuentes en la EPOC. En diferentes estudios se han obtenido cifras de prevalencia de hipertensión pulmonar en estos pacientes de entre el 20 y el 30%^{40,41}. En estos casos, los incrementos en la presión arterial pulmonar tienden a ser, en general, de leves a moderados^{42,43}. Entre los factores que influyen en su desarrollo cabe destacar la hipoxemia crónica y el remodelado vascular. La disminución de la retracción elástica del pulmón y la hiperinsuflación dinámica, consecuencias bien conocidas del enfisema grave, pueden ser también responsables del desarrollo de hipertensión pulmonar y de la consiguiente disfunción ventricular derecha¹⁷. En relación con el pronóstico, en múltiples estudios se ha demostrado que la medida de la presión en la arteria pulmonar mediante cateterismo derecho en los pacientes con EPOC muestra una relación inversa con la supervivencia^{40,44,45}. De una manera similar, la determinación no invasiva de la hipertensión pulmonar mediante otros métodos, como el ecocardiograma o el BNP, tiene también un impacto negativo en la supervivencia^{46,47}.

Entre las opciones terapéuticas disponibles, la oxigenoterapia limita la progresión de la hipertensión pulmonar en los pacientes hipoxémicos con EPOC, aunque los beneficios sobre la supervivencia de estos enfermos no se relacionan con mejoría hemodinámica alguna⁴⁸. Por otra parte, entre los tratamientos farmacológicos se incluyen los diuréticos, que deben emplearse con precaución por el riesgo de alcalosis metabólica⁴⁹, y los agentes vasodilatadores, cuya utilidad no está claramente establecida en estos pacientes. También hay información contradictoria con relación al efecto de la cirugía de reducción de volumen pulmonar sobre la hipertensión pulmonar¹⁷.

EPOC y enfermedad cerebrovascular

Al igual que sucede con las enfermedades cardiovasculares, el riesgo de mortalidad cerebrovascular está incrementado en la EPOC con respecto a la población general⁵⁰. La inflamación sistémica presente en estos pacientes podría contribuir a la activación del endotelio vascular y al desarrollo de disfunción endotelial, desestabilización de la placa aterosclerótica y aumento del riesgo de ictus. Entre los factores implicados en su patogenia se han señalado, además de la infla-

mación sistémica y la aterosclerosis, el tabaco, las infecciones por *Clamidia pneumoniae*, las alteraciones del intercambio gaseoso, la poliglobulia, las arritmias cardíacas, la insuficiencia cardíaca y el empleo de fármacos estimulantes del sistema cardiovascular⁵¹.

EPOC y tromboembolia pulmonar

La aparición de una tromboembolia pulmonar en la EPOC es posiblemente más frecuente de lo que previamente se pensaba. Su diagnóstico puede pasar desapercibido, dado que los principales síntomas de presentación de la embolia pulmonar se superponen con los de la exacerbación de la EPOC. Debido a ello, algunos autores sugieren que debería considerarse el diagnóstico de tromboembolia pulmonar en los pacientes que presenten una exacerbación aguda de EPOC sin causa desencadenante aparente. De hecho, en algunos estudios se han obtenido cifras de prevalencia de embolia pulmonar del 25% en pacientes con EPOC ingresados por una exacerbación grave de origen desconocido⁵². En contrapartida, otros autores han registrado una incidencia más baja de embolia pulmonar en pacientes consecutivos ingresados por una agudización de la EPOC⁵³.

Comorbilidad infecciosa en la EPOC

Las infecciones respiratorias son frecuentes en la EPOC. Los factores que influyen en su desarrollo pueden tener relación con el sujeto (edad, consumo de tabaco), el ambiente (polución), la propia EPOC (alteración de los mecanismos de defensa pulmonar, anomalías de la deglución, colonización bronquial, complicaciones y otras comorbilidades) o el tratamiento de la enfermedad (uso de glucocorticoides, antibióticos y selección de cepas resistentes)⁵⁴.

Hay diferencias entre las exacerbaciones de EPOC con y sin neumonía. Así, se ha demostrado que las agudizaciones que se acompañan de neumonía tienen un inicio más brusco de los síntomas, una mayor gravedad, una estancia hospitalaria más prolongada y una mortalidad más elevada⁵⁵. Con relación al tratamiento, el empleo de antibióticos en la exacerbación aguda de EPOC tiene un efecto beneficioso modesto, mientras que su uso temprano en los casos de neumonía es claramente favorable. Por otra parte, aunque los corticoides forman parte del tratamiento estándar de las exacerbaciones agudas de la EPOC, su papel en el tratamiento de la neumonía en los pacientes con esta enfermedad está menos definido⁵⁶.

EPOC y cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es una causa importante de mortalidad en la EPOC, con cifras que oscilan entre el 7 y el 38% según las series^{57,58}. El riesgo de desarrollar esta complicación es proporcional a la severidad de la obstrucción al flujo aéreo⁵⁹. No obstante, para un valor similar de FEV₁, es más elevado en mujeres que en varones⁶⁰.

EPOC y disfunción muscular esquelética

La capacidad para mantener una contracción muscular repetida está reducida en los pacientes con EPOC, particularmente en aquellos con grados más severos de obstrucción⁶¹. También se han descrito cambios cualitativos en la actividad de diversas enzimas metabólicas en estos enfermos, así como atrofia de las fibras musculares^{62,63}.

Los factores que influyen en la aparición de disfunción osteomuscular en los enfermos con EPOC incluyen los períodos prolongados de inactividad relativa, la existencia de alteraciones nutricionales y el uso de glucocorticoides sistémicos. Además, es posible que la inflamación sistémica y el estrés oxidativo que pueden presentar estos individuos influyan también en el desarrollo de debilidad muscular y en la disminución de la tolerancia al esfuerzo.

Entre las recomendaciones para el manejo de estos enfermos cabe destacar su inclusión en un programa de rehabilitación pulmonar, así

como evitar el uso de corticoides sistémicos, mientras que la utilidad de la administración de suplementos nutricionales no está claramente establecida⁵⁶.

EPOC y alteraciones endocrinometabólicas

La presencia de diabetes mellitus es común en la EPOC, pudiendo detectarse hasta en el 16,9% de los pacientes con esta enfermedad⁸. Incluso se ha demostrado que las mujeres con EPOC tienen un riesgo incrementado de desarrollar diabetes tipo 2 en comparación con las que no tienen esta enfermedad⁶⁴. Por otra parte, alrededor del 15% de los pacientes ingresados en un hospital con una exacerbación aguda de EPOC presenta antecedentes de diabetes mellitus^{65,66}. La implicación de algunas citocinas proinflamatorias, como la PCR, la interleucina (IL) 6 y el factor de necrosis tumoral (TNF) α en la etiopatogenia de ambos procesos podría justificar esta asociación⁶⁷⁻⁷⁶. Hay que tener en cuenta que la existencia de diabetes en los pacientes con EPOC constituye un indicador de enfermedad pulmonar más severa, con un curso más desfavorable⁷⁷.

A medida que la enfermedad progresa, la aparición de osteoporosis es frecuente. Así, la prevalencia de esta comorbilidad puede llegar hasta el 25% en los pacientes con una EPOC grave⁷⁸. Entre los factores de riesgo potenciales para su desarrollo se encuentran la edad, el consumo de tabaco, la limitación de la actividad física, la malnutrición y el empleo de corticoides sistémicos. En relación con este último factor, en un metaanálisis reciente se ha concluido que la administración de más de 6,25 mg de prednisona al día se asocia con una disminución de la densidad mineral ósea y un aumento del riesgo de fractura⁷⁹. Por otra parte, el efecto de la administración de corticoides inhalados a largo plazo sobre la densidad mineral ósea continúa siendo controvertido⁸⁰⁻⁸⁴. El manejo de los pacientes con EPOC que tienen osteoporosis, o alto riesgo de desarrollar esta complicación, incluye la abstención del tabaco, la práctica de ejercicio físico regular, el empleo de las dosis más bajas posibles de glucocorticoides orales y la ingesta adecuada de calcio y bifosfonatos^{56,78}.

EPOC y anemia

Recientemente se ha demostrado que una proporción no despreciable de los pacientes con EPOC tiene anemia, llegando hasta un tercio de los casos en algunos estudios⁸⁵⁻⁸⁹. Este hallazgo contrasta marcadamente con la idea clásica que tradicionalmente ha puesto a la EPOC en relación con la policitemia secundaria, sin tener en cuenta que la anemia es un hallazgo frecuente en estos enfermos y que tiene marcadas implicaciones pronósticas⁹⁰. Así, Celli et al demostraron, en el estudio pronóstico del índice BODE, que la disminución del hematocrito se asociaba a una mayor mortalidad⁹¹. Entre los factores de riesgo que influyen en el desarrollo de esta complicación en los pacientes con EPOC se encuentran la edad avanzada, la severidad de la obstrucción al flujo aéreo, un índice de masa corporal bajo y la presencia de otras comorbilidades⁸⁵.

Uno de los aspectos más relevantes de la anemia es que representa un factor potencialmente reversible y tratable en este tipo de enfermos crónicos. En este sentido, en algunos estudios se ha demostrado que la corrección de la anemia en los pacientes con EPOC mediante transfusión sanguínea mejora los parámetros fisiológicos y clínicos^{92,93}. Sin embargo, no queda claro si el tratamiento farmacológico puede incrementar los valores de hemoglobina o ejerce un impacto significativo en su evolución a largo plazo⁵⁶.

EPOC y alteraciones psiquiátricas

Hasta el 50% de los pacientes con EPOC presenta trastornos psicológicos, incluyendo ansiedad generalizada en el 15% de los casos y depresión en el 25%. La presencia de depresión es un factor predictor de mortalidad en los individuos con EPOC grave. Entre las herramien-

tas que se han mostrado eficaces en estos enfermos se encuentran las terapias psicológicas, la rehabilitación pulmonar y el tratamiento farmacológico⁹⁴.

Conclusiones

En los últimos años ha aumentado el interés por conocer la influencia de las comorbilidades en los pacientes con EPOC. Los clínicos que atienden a estos enfermos deberían adoptar una visión integral que les ayude a familiarizarse con el manejo de las enfermedades asociadas y a identificarlas de forma temprana. El objetivo final es intentar reducir la morbimortalidad que presentan estos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Pena X, Van Den Eynde E, Mena E, Recio J. EPOC y enfermedad cardiovascular. *Rev Clin Esp.* 2007;207 Supl 1:14-21.
- Fabbri LM, Ferrari R. Chronic disease in the elderly: back to the future of internal medicine. *Breathe.* 2006;3:40-9.
- Álvarez-Sala JL, De Miguel Díez J. EPOC y comorbilidad: una visión global. Introducción. *Arch Bronconeumol.* 2009;45 Supl 4:1.
- Mapel DW, Hurley JS, Frost FJ, Petersen HV, Picchi MA, Coultas DB. Health care utilization in chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study in a health maintenance organization. *Arch Intern Med.* 2000;160:2653-8.
- Van Manen JG, Bindels PJ, IJzermans CJ, Van der Zee JS, Bottema BJ, Schade E. Prevalence of comorbidity in patients with a chronic airway obstruction and controls over the age of 40. *J Clin Epidemiol.* 2001;54:287-93.
- De Miguel Díez J, Izquierdo Alonso JL, Molina París J, Bellón Cano JM, Rodríguez González-Moro JM, De Lucas Ramos P. Factores determinantes de la prescripción farmacológica en los pacientes con EPOC estable. Resultados de un estudio multicéntrico español (IDENTEPOC). *Arch Bronconeumol.* 2005;41:63-70.
- Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP Jr, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest.* 2005;128:2068-75.
- Carrasco Garrido P, De Miguel Díez J, Rejas Gutiérrez J, Martín Centeno A, Gobartt Vázquez E, Gil de Miguel A, et al. Negative impact of chronic obstructive pulmonary disease on the health-related quality of life of patients. Results of the EPIDEPOC study. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2006;4:31.
- De Miguel Díez J. Comorbilidades en la EPOC en atención primaria. Madrid: Gráficas ENAR; 2009.
- Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echaguen A, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest.* 2002;121:1441-8.
- Antonelli Incalzi R, Fuso L, De Rosa M, Forastiere F, Rapiati E, Nardecchia B, et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 1997;10:2794-800.
- Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest.* 2005;128:2005-11.
- Almagro P. Factores pronósticos en la EPOC. El papel de la comorbilidad. *Rev Clin Esp.* 2007;207 Supl 1:8-13.
- Mannino DM, Watt G, Hole D, Gillis C, Hart C, McConnachie A, et al. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2006;27:627-43.
- Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007;356:775-89.
- Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2009;33:1165-85.
- De Miguel Díez J, Carrasco Garrido P, Rejas Gutiérrez J, Martín Centeno A, Gobartt-Vázquez E, Hernández Barrera V, et al. The influence of heart disease on characteristics, quality of life, use of health resources, and costs of COPD in primary care settings. *BMC Cardiovasc Disord.* 2010;10:8.
- Falk JA, Kadiev S, Criner CJ, Scharf SM, Minai OA, Díaz P. Cardiac disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:543-8.
- Sin DD, 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;107:1514-9.
- Antonelli-Incalzi R, Fuso L, De Rosa M, Forastiere F, Rapiati E, Nardecchia B, et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 1997;10:2794-800.
- Ridker PM. Evaluating novel cardiovascular risk factors: can we better predict heart attacks? *Ann Intern Med.* 1999;130:933-7.
- Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low-grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ.* 2000;321:199-204.
- Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation.* 2003;107:363-9.
- Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, Paul EA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6. *Thromb Haemost.* 2000;84:210-5.
- Gan WQ, Man SF, Senthilvelan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax.* 2004;59:574-80.
- Man SF, Connett JE, Anthonisen NR, Wise RA, Tashkin DP, Sin DD. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2006;61:849-53.
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;107:499-511.
- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation.* 1999;100:230-5.
- Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation.* 2001;103:1191-3.
- Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM; PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA.* 2001;286:64-70.
- Soysteth V, Brekke P, Smith P, Omland T. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *Eur Respir J.* 2007;2:279-83.
- Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol.* 2006;16:63-70.
- Felker GM, Petersen JW, Mark DB. Natriuretic peptides in the diagnosis and management of heart failure. *CMAJ.* 2006;175:611-7.
- Maisel AS, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Wu AH, Duc P, et al. Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:2010-7.
- Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest.* 2004;125:2309-21.
- Souverein PC, Berard A, Van Staa TP, Cooper C, Egberts ACG, Leufkens HGM, et al. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart.* 2004;90:859-65.
- McCord J, Borzak S. Multifocal atrial tachycardia. *Chest.* 1998;113:203-9.
- Kothari SA, Apiyasawat S, Asad N, Spodick DH. Evidence supporting a new rate threshold for multifocal atrial tachycardia. *Clin Cardiol.* 2005;28:561-3.
- Huerta C, Lanes SF, García Rodríguez LA. Respiratory medications and the risk of cardiac arrhythmias. *Epidemiology.* 2005;16:360-6.
- Burrows B, Kettel LJ, Niden AH, Rabinowitz M, Diener CF. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med.* 1972;286:912-8.
- Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, Mammosser M, Hirth C, Roegel E. Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130:993-8.
- Scharf S, Iqbal M, Kellar C, Criner G, Lee S, Fessler H. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:314-22.
- Chaouat A, Bugnet A, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducloune A, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:189-94.
- Weitzenblum E, Hirth C, Ducloune A, Mirhom R, Rasaholinjanahary J, Ehrhart M. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1981;36:752-8.
- Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Chaouat A, Charpentier C, Kessler R. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy: importance of pulmonary artery pressure. *Chest.* 1995;107:1193-8.
- Burgess MI, Mogulkoc N, Bright-Thomas RJ, Bishop P, Egan JJ, Ray SG. Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15:633-9.
- Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, Vogeser M, Neurohr C, Trautnitz M, et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:744-50.
- Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1985;131:493-8.
- Brijker F, Heijdra YF, Van den Elshout FJ, Folgering HT. Discontinuation of furosemide decreases PaCO₂ in patients with COPD. *Chest.* 2002;121:377-82.
- Huairt L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest.* 2005;128:2640-6.
- López García F, Santa-Olalla González M, Custardoy Olavarrieta J. EPOC y enfermedad cerebrovascular. *Rev Clin Esp.* 2007;207 Supl 1:22-6.
- Tillie-Leblond I, Marquette CH, Pérez T, Scherpereel A, Zanetti C, Tonnel AB, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med.* 2006;144:390-6.
- Rutschmann OT, Cornuz J, Poletti PA, Bridevaux PO, Hugli O, Qanadli SD, et al. Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax.* 2007;62:121-5.
- Barquero Romero J. Comorbilidad infecciosa en el paciente con EPOC. *Rev Clin Esp.* 2007;207 Supl 1:27-32.

55. Lieberman D, Lieberman D, Gelfer Y, Varshavsky R, Dvoskin B, Leinonen M, et al. Pneumonic vs nonpneumonic acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2002;122:1264-70.
56. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:549-55.
57. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J; Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:333-9.
58. Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J, Ambrosino N, Braghiroli A, Dolensky J, et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1997;52:43-7.
59. Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. Ventilatory function and chronic mucus hypersecretion as predictors of death from lung cancer. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141:613-7.
60. Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man SF, Pare PD, Sin DD. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2005;60:570-5.
61. Coronell C, Orozco-Levi M, Méndez R, Ramírez-Sarmiento A, Galdiz JB, Gea J. Relevance of assessing quadriceps endurance in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2004;24:129-36.
62. Maltais F, Simard AA, Simard C, Jobin J, Desgagnés P, LeBlanc P. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:288-93.
63. Gosker HR, Engelen MP, Van Mameren H, Van Dijk PJ, Van der Vusse GJ, Wouters EF, et al. Muscle fiber type IIX atrophy is involved in the loss of fat-free mass in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:113-9.
64. 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.
65. Loukides S, Polyzogopoulos D. The effect of diabetes mellitus on the outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbated due to respiratory infections. *Respiration*. 1996;63:170-3.
66. Antonelli IR, Fuso L, De Rosa M, Forastiere F, Rapiti E, Nardecchia B, et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1997;10:2794-800.
67. 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.
68. Hotamisligil GS. The role of TNF alpha and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med*. 1999;245:621-5.
69. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001;286:327-34.
70. Chung KF. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2001 Suppl 34:50S-9S.
71. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*. 2002;51:1131-7.
72. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) Potsdam study. *Diabetes*. 2003;52:812-7.
73. Thorand B, Lowel H, Schneider A, Kolb H, Meisinger C, Frohlich M, et al. C-reactive protein as a predictor for incident diabetes mellitus among middle-aged men: results from the MONICA Augsburg cohort study, 1984-1998. *Arch Intern Med*. 2003;163:93-9.
74. Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes*. 2004;53:693-700.
75. Creutzberg EC, Casaburi R. Endocrinological disturbances in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2004;22 Suppl 46:76S-80S.
76. Sevenoaks MJ, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and co-morbidity - a common inflammatory phenotype?. *Respir Res*. 2006;7:70.
77. Jiménez García R, De Miguel Díez J, Rejas Gutiérrez J, Martín Centeno A, Gobartt Vázquez E, Hernández Barrera V, et al. Health, treatment and health care resources consumption profile among Spanish adults with diabetes and chronic obstructive pulmonary disease. *Prim Care Diabetes*. 2009;3:141-8.
78. Sánchez-Lora FJ, Amorós Martínez F, García Ordóñez MA, Custardoy Olaverrieta J. EPOC y trastornos endocrinometabólicos. *Rev Clin Esp*. 2007;207 Supl 1:33-9.
79. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2002;13:777-87.
80. Gluck O, Colice G. Recognizing and treating glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with pulmonary diseases. *Chest*. 2004;125:1859-76.
81. Suissa S, Baltzan M, Kremer R, Ernst P. Inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of fracture. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:83-8.
82. Lee TA, Weiss KB. Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:855-9.
83. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2000;343:1902-9.
84. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JJP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 1999;340:1948-53.
85. Chambellan A, Chailleux E, Similowski T; ANTADIR Observatory Group. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest*. 2005;128:1201-8.
86. Mannino DM, Shorr AF, Doyle JJ, Stern LS, Dolgister M, Siegartel LR, et al. Prevalence of anemia in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:A615.
87. Halpern MT, Zilberberg MD, Schmier JK, Lau EC, Shorr AF. Anemia, costs and mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cost Eff Resour Alloc*. 2006;4:17.
88. John M, Lange A, Hoernig S, Witt C, Anker SD. Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: comparison to other chronic diseases. *Int J Cardiol*. 2006;111:365-70.
89. De Miguel Díez J, Chillón Martín MJ, Méndez Bailón M, Álvarez-Sala JL. Impacto de la anemia en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2009;45 Supl 4:47-50.
90. John M, Lange A, Hoernig S, Witt C, Anker SD. Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: comparison to other chronic diseases. *Int J Cardiol*. 2006;111:365-70.
91. Celli BR, Cote CG, Marín 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.
92. Schonhofer B, Wenzel M, Geibel M, Kohler D. Blood transfusion and lung function in chronically anemic patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med*. 1998;26:1824-8.
93. Schonhofer B, Bohrer H, Kohler D. Blood transfusion facilitating difficult weaning from the ventilator. *Anaesthesia*. 1998;53:181-4.
94. López García F, Pineda Cuenca M, Custardoy Olaverrieta J. Ansiedad y depresión en la EPOC. *Rev Clin Esp*. 2007;207 Supl 1:53-7.