



Revisión

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y ventrículo izquierdo

Karina Portillo^{a,*}, Jorge Abad-Capa^a y Juan Ruiz-Manzano^{a,b}^a Servei de Pneumologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España^b Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de febrero de 2014

Aceptado el 17 de marzo de 2014

On-line el 9 de mayo de 2014

Palabras clave:

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Ventrículo izquierdo

Disfunción ventricular izquierda

Keywords:

Chronic obstructive pulmonary disease

Left ventricle

Left ventricular dysfunction

RESUMEN

Numerosos estudios han puesto de manifiesto que la interacción entre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la comorbilidad cardiovascular es compleja y bidireccional, puesto que cada una de estas entidades complica el pronóstico de la otra.

El avance en las técnicas de imagen ha dado paso a una mejor caracterización de las cavidades cardíacas, hecho que ha permitido el estudio de la relación que existen entre ciertos parámetros de función cardíaca con variables clínicas y funcionales en la EPOC.

A pesar de que las alteraciones cardíacas en la EPOC han sido adscritas fundamentalmente al ventrículo derecho, diversos estudios han descrito que el ventrículo izquierdo también se puede afectar en esta enfermedad. Una mejor comprensión de los mecanismos involucrados y de sus implicaciones clínicas permitirá establecer estrategias de abordaje diagnóstico y terapéutico en los pacientes donde coexistan estas 2 entidades.

© 2014 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Left Ventricle

ABSTRACT

Several studies have shown that the interaction between chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and cardiovascular comorbidity is complex and bidirectional, since each of these diseases complicates the prognosis of the other.

Recent advances in imaging technology have led to better characterization of cardiac chambers and allowed the relationship between certain cardiac function parameters and COPD clinical and functional variables to be explored.

Although cardiac abnormalities in COPD have been mainly associated with the right ventricle, several studies have reported that the left ventricle may also be affected in this disease. A better understanding of the mechanisms involved and their clinical implications will establish diagnostic and therapeutic strategies for patients with both these conditions.

© 2014 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La relación anatómica y funcional existente entre el corazón y el pulmón es tan estrecha que la disfunción de uno de ellos puede tener consecuencias en el otro¹. Entre ambos órganos existen interacciones neurológicas, humorales y mecánicas, pudiendo coexistir en un mismo paciente con enfermedad respiratoria diversos mecanismos que conllevan a una alteración

estructural o funcional ventricular. Diversos estudios evidencian que los eventos cardiovasculares son más frecuentes en los pacientes diagnosticados de EPOC en comparación con los fumadores sin la enfermedad²⁻⁴. Al respecto, existe la controversia si este hecho se debe simplemente a la mayor prevalencia en los pacientes EPOC de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tradicionales (HTA, diabetes mellitus, baja actividad física y dislipidemia)⁵ o que exista una conexión fisiopatológica particular. Algunos autores proponen la inflamación sistémica como posible vía etiológica vinculante con la aterosclerosis; sin embargo, datos recientes indican que la inflamación sistémica sostenida se produce solo en una proporción de pacientes con EPOC⁶. Así pues, la asociación

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: karisoe@yahoo.es, karisoe@movistar.net (K. Portillo).

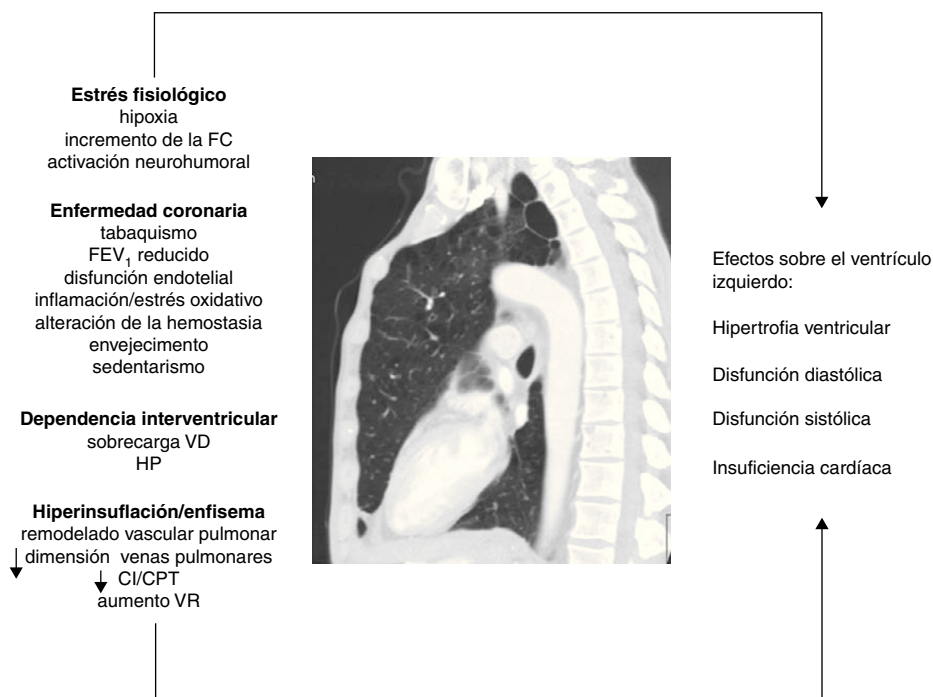


Figura 1. Figura que resume los mecanismos fisiopatológicos involucrados y sus efectos sobre el ventrículo izquierdo en la EPOC.

CI/CPT: ratio entre la capacidad inspiratoria y la capacidad pulmonar total; FC: frecuencia cardíaca; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; HP: hipertensión pulmonar; VD: ventrículo derecho; VR: volumen residual.

entre las enfermedades cardiovasculares (ECV) y la EPOC es mucho más compleja y en ella pueden intervenir otra serie de factores tanto biológicos (hipoxemia, disfunción endotelial, incremento de la activación plaquetaria, rigidez arterial)⁷⁻⁹, factores mecánicos y/o funcionales (deterioro del volumen espiratorio forzado en el primer segundo, enfisema, hiperinsuflación)^{10,11}, neurohumorales (exceso de actividad nerviosa simpática)¹² y genéticos (polimorfismos de las metaloproteinasas, acortamiento de los telómeros)^{13,14}.

La contribución de los factores cardiovasculares a la sintomatología de la EPOC, como la disnea y la intolerancia al ejercicio, está poco caracterizada, aunque está generando un interés científico creciente. De hecho, disponemos de varios estudios con cohortes amplias de pacientes que identifican un fenotipo cardiovascular en la EPOC que cursa con distinta evolución clínica y pronóstico¹⁵⁻¹⁷.

Tradicionalmente, la alteración cardíaca relacionada con la EPOC ha sido la disfunción del VD, a pesar de contar con publicaciones del siglo pasado que ya reportaban cambios patológicos del VI en autopsias de pacientes con EPOC¹⁸. Actualmente, gracias a los avances en las técnicas de imagen, se ha podido certificar varias alteraciones que sufre el VI en estos pacientes, las cuales parecen tener influencia en ciertas variables clínicas y funcionales de la enfermedad. En la presente revisión, analizaremos los mecanismos descritos entre la disfunción del VI y la EPOC, su traducción en las técnicas de imagen y sus consecuencias clínicas.

Mecanismos implicados

Estrés fisiológico

Los pacientes con EPOC pueden presentar hipoxia mantenida (pacientes con insuficiencia respiratoria crónica) o intermitente (durante el ejercicio, las exacerbaciones o durante el sueño). La hipoxia puede producir alteración de la relajación y contracción ventricular por cambios en el metabolismo celular del miocito¹⁹. La hipoxia también influye en la patogenia de la aterosclerosis por varios mecanismos, entre los que se incluyen: incremento de la inflamación vascular y sistémica, aumento de la proteína C

reactiva y del estrés oxidativo^{20,21}. Además, puede inducir un estrés hemodinámico por incremento de la frecuencia cardíaca y activación del sistema nervioso simpático^{22,23}. Finalmente, la hipoxia está involucrada en los cambios del remodelado vascular pulmonar que inducen un aumento de la resistencia vascular pulmonar, la cual puede influir negativamente en el llenado diastólico del VI mediante el fenómeno de la dependencia interventricular, como se describirá más adelante.

Enfermedad coronaria

La enfermedad coronaria (EC) o aterosclerótica es el resultado final de la acumulación de placas de ateroma en las paredes de las arterias coronarias. Numerosos estudios epidemiológicos demuestran que los pacientes con EPOC tienen un riesgo elevado de desarrollar EC con las complicaciones derivadas de la misma (cardiopatía isquémica, ictus, muerte súbita), aumentando este riesgo durante las exacerbaciones²⁴⁻²⁶. Esta asociación en algunos estudios es independiente del tabaquismo y de otros factores confusores, como la edad. La aterosclerosis subclínica (fase «precoz» de la EC) también se ha descrito en pacientes fumadores con limitación al flujo aéreo y en pacientes con enfisema^{27,28}.

La etiología de la EC y la EPOC es compleja y multifactorial, ya que comparten factores etiológicos comunes aparte del tabaquismo (liberación de micropartículas endoteliales, alteraciones de la hemostasia y estrés oxidativo, entre otros)²⁹⁻³¹.

La prevalencia de la EC en la EPOC no se conoce con exactitud, puesto que los estudios publicados hasta la fecha presentan una gran variabilidad (4,7%-60%)³². Sin embargo, datos procedentes de estudios poblacionales indican que puede ser elevada³³⁻³⁵.

Otra evidencia que resalta la estrecha relación entre EC y EPOC es el hecho de que esta última es un factor independiente de peor evolución y mortalidad tras la revascularización coronaria³⁶⁻³⁸. El diagnóstico de EPOC se constituyó junto a otras 5 variables clínicas tan importantes como la edad, el sexo y la fracción de eyección del VI (FEVI) como una variable predictora de mortalidad a los 4 años de revascularización en el score SYNTAX II (índice que

puntúa la complejidad de la EC mediante angiografía y que ayuda a decidir el método óptimo de revascularización en pacientes con EC compleja)³⁹.

La EC puede afectar a la relajación miocárdica por disminución de la distensibilidad arterial, aumento de la presión arterial central y de la poscarga del VI⁴⁰, mientras que la aterosclerosis subclínica se ha asociado negativamente a parámetros de disfunción diastólica por alteración de la reserva coronaria²⁹.

Dependencia interventricular

La disfunción ventricular derecha y la hipertensión pulmonar (HP) son frecuentes en la EPOC, aunque, en general, el incremento en la presión arterial pulmonar tiende a ser de leve a moderada magnitud. Tanto las alteraciones vasculares pulmonares como los cambios patológicos en el VD se han encontrado incluso en fases tempranas de la enfermedad^{7,41}. El fenómeno de la dependencia interventricular alude al hecho de que tanto la sobrecarga de presión del VD, como la de volumen, producen un desplazamiento del septo interventricular hacia el VI que modifica su geometría (morfología en «D»). Los mecanismos fisiopatológicos involucrados se resumen en la *figura 1*. La dilatación del VD aumenta además el efecto constrictivo del pericardio. Todo esto puede producir secundariamente una reducción de la distensibilidad y del llenado del VI⁴². Este mecanismo puede explicar el motivo por el cual se puede observar una fracción de eyección preservada en el VI, a pesar de una fase de llenado subóptimo.

Hiperinsuflación y enfisema

Gracias al avance y la mayor difusión de las técnicas de imagen, se ha podido conocer con más precisión la influencia del enfisema y de la hiperinsuflación sobre la disfunción ventricular izquierda (DVI). Hace 10 años, Jørgensen et al.⁴³⁻⁴⁵ plantearon la hipótesis de que existe una precarga reducida por la hipovolemia intratorácica derivada de la presencia de hiperinsuflación pulmonar y el mantenimiento de una presión positiva al final de la espiración, lo cual determina una «diástole hipovolémica». Estos autores demostraron, a través de varios estudios, que pacientes con enfisema grave presentaban diversas alteraciones funcionales y hemodinámicas, tales como disminución de los volúmenes telesistólico y telediastólico del VI, menor índice cardíaco y menor volumen latido comparado con un grupo control y que, además, estos parámetros podían mejorar tras la cirugía de reducción de volumen⁴⁷.

En este sentido, Watz et al.¹¹, en un estudio ecocardiográfico sobre 138 pacientes con EPOC de distinta gravedad, observaron que la hiperinsuflación pulmonar (medida por el índice capacidad inspiratoria/capacidad pulmonar total [CI/CPT]) tenía una correlación más potente con la disminución del tamaño de las cavidades cardíacas y con el deterioro del patrón de llenado diastólico del VI que la obstrucción al flujo aéreo o la capacidad de difusión del monóxido de carbono.

Barr et al.¹⁰ aportan una sólida evidencia acerca del efecto del enfisema sobre el llenado ventricular mediante el estudio MESA, un extenso estudio poblacional en pacientes sin FRCV. La presencia de enfisema detectada por tomografía computarizada (TC) y de obstrucción al flujo aéreo se correlacionó de forma lineal e inversa con la reducción en el volumen telediastólico del VI, el volumen sistólico y el gasto cardíaco medido a través de resonancia magnética (RM). Estas asociaciones fueron de mayor magnitud entre los fumadores activos que entre los exfumadores y aquellos que nunca habían fumado. Estos datos indican que incluso en fases tempranas de la EPOC se afectan el volumen sistólico y el tamaño del VI⁴⁶. En otros 2 trabajos procedentes del estudio MESA, Smith et al.⁴⁷ describen una asociación entre 2 parámetros de hiperinsuflación pulmonar (volumen residual y el ratio entre el volumen residual

y la CPT) con una mayor masa del VI en 119 pacientes con EPOC, mientras que en otra publicación del mismo grupo se demuestra que el porcentaje de enfisema se correlaciona inversamente con el diámetro de las venas pulmonares⁴⁸. La disminución del calibre fue mayor en los pacientes EPOC estudiados (GOLD I-III) que en los controles, aunque no alcanzó la significación estadística ($p=0,06$). Esta alteración estructural también puede actuar en detrimento del llenado del VI.

Alteraciones del ventrículo izquierdo en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y sus consecuencias clínicas

La descripción morfológica de las cavidades cardíacas en la EPOC a través de la ecocardiografía plantea el problema de una calidad subóptima si coexiste hiperinsuflación y aplanamiento diafragmático. A pesar de ello, en los últimos 20 años se han publicado diversas series ecocardiográficas que han demostrado alteraciones en parámetros estructurales y funcionales en todo el espectro de gravedad de la enfermedad (*tabla 1*). La variabilidad de los hallazgos reportados depende, en algunos casos, de la inclusión de pacientes «seleccionados» (sin FRCV excepto el tabaquismo), de la presencia de HP asociada, del ámbito en donde han sido llevados a cabo (consulta especializada/atención primaria) y del grado de obstrucción al flujo aéreo. También existen estudios con otras técnicas de imagen menos extendidas en la práctica clínica diaria, como la RM y técnicas de medicina nuclear.

Hipertrofia del ventrículo izquierdo

Como se ha señalado en párrafos anteriores, estudios de ventriculografía y de autopsias de pacientes con bronquitis crónica y enfisema demuestran hipertrofia del VI (HVI) y aumento de la masa ventricular¹⁸. Además del estudio de Smith et al.⁴⁷, que describe una asociación entre la hiperinsuflación pulmonar y masa del VI independiente de otros FRCV, Anderson et al.⁴⁹ comunicaron una prevalencia de HVI del 21,4% en hombres y del 43,2% en mujeres con EPOC normoxémicos sin HTA subyacente a través de la ecocardiografía, siendo la masa del VI significativamente mayor que en los controles. Estos hallazgos indican un efecto independiente de la EPOC sobre la HVI no relacionado con la HTA. Los autores postulan la activación simpática como posible mecanismo vinculante, principalmente por medio del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

La HVI es un factor pivotal de eventos cardiovasculares y el tratamiento para prevenirla ha demostrado reducir en gran medida la morbimortalidad cardiovascular⁵⁰. Se considera la HVI como un factor arritmogénico y que puede condicionar la aparición ulterior de disfunción ventricular, tanto diastólica como sistólica, dilatación y fibrilación auricular (FA). Además, la HVI reduce la reserva coronaria aumentando el riesgo de cardiopatía isquémica⁵¹. Por lo tanto, controlar en lo posible el remodelado ventricular se ha convertido en una de las dianas terapéuticas en el manejo de enfermedades crónicas donde la HVI es prevalente, como por ejemplo la diabetes mellitus y la insuficiencia renal crónica.

Disfunción ventricular diastólica

Durante la diástole, el VI recibe sangre de la aurícula izquierda, que se expulsa posteriormente en la circulación sistémica. En términos simples, la eficiencia de llenado del VI se traduce en la capacidad de recibir un gran volumen de sangre a una velocidad de llenado rápida pero a bajas presiones⁵². Por consiguiente, varios parámetros fisiológicos interactúan en la diástole de VI, siendo los más importantes la relajación, la distensibilidad ventricular y la contracción auricular (*tabla 2*). Dentro de las causas más comunes de disfunción diastólica se encuentran la HTA, la senilidad y la EC.

Diversos estudios en series de pacientes con EPOC describen una alta frecuencia de disfunción diastólica de VI (DDVI) en

Tabla 1
Estudios ecocardiográficos que analizan el ventrículo izquierdo en pacientes con EPOC

Primer autor/año	n/controles	Población	Edad media	FEV ₁ (%pred); PO ₂ (mmHg); SpO ₂ (%)	FRCV excluidos	Resultados principales	Comentarios
Schena et al., 1996 ⁵³	30	IRC, cor pulmonale, HP	62	FEV ₁ 37 PO ₂ 51	IM, angina, HTA, valvulopatía, miocardiopatía	Correlación entre PAPm/índices de área y de excentricidad diastólica y sistólica del VI y con ratio E/A < E, > A, < E/A, > RTI	Sobrecarga de presión de VD induce alteración en el llenado del VI a pesar de fase sistólica normal
Tutar et al., 1999 ⁵⁴	40/20	Cor pulmonale	60	FEV ₁ 35 PO ₂ 47	HTA, EC, valvulopatía		Relación con PAPS: E/A ratio y RTI
Boussogues et al., 2000 ⁵⁵	34/20	EPOC estable	60	FEV ₁ 42; PO ₂ 54	HTA, cardiopatía isquémica, valvulopatía	< E, > A, < E/A ratio Frente a controles (76 vs. 35%) > FC Mayor contribución de la contracción AI al llenado VI (44% vs. 38%)	PAPS correlacionado con FC, RTI y DTVI
Ozer et al., 2001 ⁵⁶	48/59	Grupo 1: 25 (con HP) Grupo 2: 23 (sin HP)	57/55	Grupo 1: FEV ₁ 39/PO ₂ 45 Grupo 2: FEV ₁ 45/PO ₂ 59	Cardiopatía, valvulopatía	EPOC con HP: > RTI < Em/Am < velocidad de propagación de flujo	
Rutten et al., 2005 ⁷⁵	405	EPOC estable	73	FEV ₁ /FVC 64%	No	10,2% ICFEP 10,3% ICFER	Prevalencia de 4 de IC en EPOC comparada con datos de población > 65 años
Yilmaz et al., 2005 ⁵⁷	44/20	Grupo 1: 24 (sin HP) Grupo 2: 20 (con HP)	64/65	Grupo 1: FEV ₁ 50/PO ₂ 76 Grupo 2: FEV ₁ 42/PO ₂ 67	HTA, cardiopatía, valvulopatía, IC	Índice de Tei > en grupo con HP	DVI a pesar de FEV ₁ normal
Suchon et al., 2007 ⁵⁸	35/25		62	FEV ₁ 40 PO ₂ 71	HTA, DM, cardiopatía	< E/A < Em Am > RTI	Correlación presión sistólica de VD con E/A; Em/Am y RTI
Funk et al., 2008 ⁵⁹	22/22		59	FEV ₁ (L) 1,8; PO ₂ 71	HTA, DM, alcoholismo, valvulopatía, EC, cardiopatía isquémica, FA, HVI	< E, > A, < E/A incluso sin presencia de HP por cateterismo derecho	Correlación E/A ratio con PAPm
Acikel et al., 2010 ⁶⁰	47/20	Grupo 1: 25 (sin HP) Grupo 2: 22 (con HP)	61/58	Grupo 1: FEV ₁ 52/PO ₂ 61 Grupo 2: FEV ₁ 40/PO ₂ 56	HTA, valvulopatía, FA, cardiopatía, bloqueo de rama	< E, > A, < E/A > RTI < Em, < Em/Am	E/A < 1; Em < 8 cm/s en grupo con HP Relación con PAPm (r -0,60 r -0,45)
Sabit et al., 2010 ⁶¹	36/14		66	FEV ₁ 57	Historia previa de cardiopatía	La media de deformación miocárdica (<i>strain</i>) y la tasa de deformación (<i>strain rate</i>) fue menor que en el grupo control, p < 0,05. > RTI	Relación del RTI con onda de pulso aórtica
Flu et al., 2010 ⁶²	1.005 pacientes candidatos a cirugía vascular	367	70		No	DVI subclínica: 47% DSVI (FEV ₁ < 50%): 25% Insuficiencia cardíaca: 14%	Los pacientes con DVI tuvieron mayor mortalidad por cualquier causa en comparación con aquellos sin DVI a los 2 años de seguimiento Riesgo de DVI EPOC leve: OR 1,6 (IC del 95%, 1,1-2,3) EPOC moderado/grave OR = 1,7 (IC del 95%, 1,2-2,4)
Watz et al., 2010 ¹¹	138	GOLD I-IV	63	FEV ₁ 56; PO ₂ 69	EC, FA, FEV ₁ < 50%	Pacientes con IC/TLC < 0,25 menor llenado ventricular que aquellos con IC/TLC > 0,25 Correlación inversa de IC/TLC con tamaño de cámaras cardíacas DTVI tiene correlación directa con gravedad de FEV ₁	La alteración del llenado ventricular se asoció a una reducción del TM6 M IC/TLC predictor de tamaño de cámaras cardíacas en análisis multivariado
Gupta et al., 2011 ⁶³	40	GOLD I-IV				7,5% DSVI 47,5% DDVI HVI 22,5% A > E	Relación de DVI con gravedad del FEV ₁

Tabla 1 (continuación)

Primer autor/año	n/controles	Población	Edad media	FEV ₁ (%pred); PO ₂ (mmHg); SpO ₂ (%)	FRCV excluidos	Resultados principales	Comentarios
Malerba et al., 2011 ⁶⁴	55/40	GOLD I-IV	59/56	FEV ₁ 59; PO ₂ 87	HTA, DM, cardiopatía, SAHOS	< E/A ratio, > RTI; > EDT Prevalencia de DDVI 70,9% en EPOC vs. 27,5% en controles DDVI 59,26%	FEV ₁ % e IC/TLC < 0,25 correlación directa con E/A ratio
Bhattacharyya et al., 2012 ⁶⁵	21	GOLD I-IV	63	FEV ₁ 25	CI, HTA, DM, hipotiroidismo		Se realizó imagen de perfusión miocárdica en pacientes con DDVI y 50% mostraron defectos de perfusión reversibles en cara inferior VI
Macchia et al., 2012 ⁶⁶	218	GOLD I-IV	70	FEV ₁ 39	No	13,7 DSVI 3,2 DDVI	Pacientes con DVI presentaron una tendencia a la mortalidad con HR 2,34 (IC del 95%, 0,99-5,54; p = 0,053) a los 2 años de seguimiento
Freixa et al., 2013 ⁶⁷	342	GOLD I-IV	68	FEV ₁ 52; PO ₂ 74	Historia previa de cardiopatía grave	HVI 6% DSVI 13% DDVI 12%	27% alteraciones del VI al excluir FRCV. Las alteraciones no tuvieron relación con el FEV ₁
Andreson et al., 2013 ⁴⁹	93/34		68	FEV ₁ 70; SpO ₂ : 97	Excluido HTA mediante monitorización 24 h	La masa del VI en EPOC fue mayor que en controles (p = 0,17)	Mayor prevalencia de HVI en EPOC (30%) que en grupo control (20%) Mayor prevalencia en mujer: (43,2% vs. 21,4%)
Lopez-Sanchez et al., 2013 ⁶⁸	71	GOLD III	66	FEV ₁ 38,5; PO ₂ 68	EC, valvulopatía, arteriopatía periférica, FA, índice de Charlson > 5	DDVI 90%	Menor E/A ratio asociado con TM6M y PO ₂
Caram et al., 2013 ⁶⁹	50	GOLD I-IV	67	FEV ₁ 57; SpO ₂ 93	SAHOS, cardiopatía isquémica, DM, IC	DDVI 88%	EPOC I-II presentaron mayores alteraciones de la contractilidad ventricular (p < 0,05) DDVI asociado a gravedad del FEV ₁
Schoos et al., 2013 ⁷⁰	90	GOLD I-IV	69	FEV ₁ /SpO ₂ I: 85/95 II: 58/96 III: 40/95 IV: 26/93	Cardiopatía Antecedentes de enfermedad cardiovascular	DDVI 66% El volumen de eyección del VI y la función diastólica se correlacionaron inversamente con el valor del FEV ₁ mientras que la FC presentó una relación directa (> FC, menor FEV ₁)	La deformación miocárdica global del VI se asoció a mortalidad en modelo multivariado

A: onda de contracción auricular en el flujo Doppler mitral; AI: aurícula izquierda; Am: velocidad diastólica del miocardio obtenida por Doppler tisular durante la contracción auricular; CI: cardiopatía isquémica; DDVI: disfunción diastólica ventricular izquierda; DM: diabetes mellitus; DSVI: disfunción sistólica ventricular izquierda; DTVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DVI: disfunción ventricular izquierda; E: onda de llenado protodiastólico en el flujo Doppler mitral; EC: enfermedad coronaria; EDT: tiempo de desaceleración de la onda de llenado ventricular temprano; Em: velocidad diastólica del miocardio obtenida por Doppler tisular durante el llenado precoz; E/A: ratio entre la onda E y la onda A en flujo Doppler mitral; Em/Am: ratio entre la onda Em y la onda Am; FA: fibrilación auricular; FC: frecuencia cardíaca; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HP: hipertensión pulmonar; HR: hazard ratio; HTA: hipertensión arterial sistémica; HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; IC/TLC: ratio entre la capacidad inspiratoria y la capacidad pulmonar total; ICFEP: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; ICFER: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; IM: infarto de miocardio; IRC: insuficiencia respiratoria crónica; OR: odds ratio; PAPm: presión media de arteria pulmonar; PAPS: presión sistólica de arteria pulmonar; PO₂: presión arterial de oxígeno; RTI: relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo; SAHOS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño; SpO₂: saturación arterial de oxígeno; TM6M: test de la marcha de 6 min; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

comparación con controles de la misma edad e incluso en aquellos sin FRCV⁵³⁻⁷⁰. Existe también una gran variabilidad en cuanto a la prevalencia, alcanzando hasta un 90% en los pacientes con EPOC con limitación grave al flujo aéreo⁶⁸. El patrón frecuentemente descrito es el patrón de relajación lenta, que se caracteriza entre otros parámetros por una onda E reducida (por disminución de la velocidad de relajación de las fibras miocárdicas) y una onda A (de contracción auricular) aumentada, con una relación E/A < 1⁴⁰. Esta alteración del llenado ventricular puede constituir una complicación importante en los pacientes con FA —arritmia muy prevalente en la

EPOC—, tanto por pérdida de la sístole auricular como por acortamiento en el período de llenado⁵⁹.

El fenómeno de la dependencia interventricular era el principal mecanismo atribuido a esta alteración por los diferentes autores, sin embargo Funk et al.⁵⁹ describieron DDVI en pacientes EPOC sin HP, poniendo de manifiesto que pueden interactuar otros mecanismos para su desarrollo, como se ha descrito previamente.

La alteración del llenado ventricular se ha asociado negativamente a la tolerancia al ejercicio medida a través del test de la marcha de 6 min^{11,68} y con reducción de la actividad física⁷¹.

Tabla 2

Aplicación del Doppler en el diagnóstico de la disfunción diastólica y parámetros observados en el patrón de relajación lenta

	Normal	Relajación lenta
E/A (cm/s)	> 1	< 1
E _{DT} (ms)	< 220	> 220
V _p (cm/s) ^a	> 50	< 45
E _m (cm/s) ^a	< 10	< 8

E/A: relación entre onda de llenado ventricular temprano y contracción auricular; E_{DT}: tiempo de desaceleración de la onda de llenado ventricular temprano; E_m: velocidad diastólica del miocardio obtenida por Doppler tisular durante el llenado temprano; V_p: pendiente de la velocidad de propagación del flujo ventricular por modo M color.

Modificada de García et al.⁴⁰

^a V_p = 45-50 y E_m 8-10 cm/s constituyen rangos intermedios.

Bhattacharyya et al.⁶⁵ realizaron un estudio para determinar si la DDVI podría ser secundaria a lesiones isquémicas no detectadas mediante las exploraciones convencionales (electrocardiograma y ecocardiografía). Se incluyó a pacientes con EPOC GOLD III y IV sin factores de riesgo para desarrollar DDVI (HTA, diabetes mellitus, historia de cardiopatía isquémica e hipotiroidismo). Los pacientes diagnosticados de DDVI por ecocardiografía fueron sometidos a TC por emisión de fotón único de perfusión miocárdica, evidenciándose defectos de perfusión reversibles en 7 de los 14 estudiados (50%). Sobre la base de estos hallazgos, los autores proponen la hipótesis de que la cardiopatía isquémica en estos pacientes podría ser también una causa de DDVI. Se necesitan estudios adicionales con una muestra más amplia de pacientes que repliquen estos resultados.

Disfunción ventricular sistólica

La disfunción sistólica ventricular izquierda (DSVI) se define por una FEVI < 50%⁷². La prevalencia reportada de DSVI en pacientes con EPOC estable presenta una amplia variabilidad y está en relación con la exclusión de FRCV en las diferentes series (siendo del 0-16% en pacientes EPOC sin FRCV)⁷³. La frecuencia de esta alteración oscila en pacientes no seleccionados entre el 8 y el 25%^{62,63,66,67}.

El análisis de la deformación ventricular o *strain* y la tasa de deformación ventricular o *strain rate* constituyen nuevos parámetros que valoran cuantitativamente la contractilidad segmentaria del VI, independientemente de una FEVI normal. Esto es factible con Doppler tisular y, más recientemente, también con ecografía bidimensional mediante el rastreo de señales miocárdicas (*speckle tracking*). Sabit et al.⁶¹ reportaron que estos parámetros se encontraban disminuidos significativamente en una serie de 36 pacientes con EPOC con respecto a los controles, mientras que Schoos et al.⁷⁰ comunicaron que estos parámetros eran predictores de mortalidad mediante un análisis multivariado en una serie de 90 pacientes con EPOC de distinta gravedad.

La DVI (sistólica y diastólica) ha sido descrita como predictor de supervivencia en una cohorte de pacientes EPOC candidatos a cirugía vascular que fueron seguidos durante un período de 2 años⁶². Macchia et al.⁶⁶ encontraron mayor mortalidad en pacientes con EPOC que mostraban esta alteración con respecto a aquellos pacientes que no la presentaban; sin embargo, esta diferencia no alcanzó la significación estadística.

Insuficiencia cardíaca

El diagnóstico de la IC puede no sospecharse en los pacientes con EPOC debido a que los signos y los síntomas que presentan son comunes y se solapan en ambas enfermedades. La prevalencia de IC en pacientes con EPOC en las diferentes series oscila entre el 7,1 y el 31,3%^{4,32-35,62,74}.

Existen 2 patrones de IC, uno con función sistólica preservada (ICFEP), más asociado a la HTA, edad avanzada y enfermedades extracardíacas, y otro con fracción de eyección reducida (ICFER), más relacionado con la cardiopatía isquémica.

Rutten et al.⁷⁵ comunicaron una prevalencia de IC del 20,5% en una cohorte de pacientes EPOC en fase estable. Durante un período de seguimiento de 4 años, los pacientes con diagnóstico de IC presentaron mayor mortalidad, independientemente de otros factores como la edad, el sexo, la historia de cardiopatía isquémica o la HTA⁷⁶. Aunque la información al respecto es limitada, el pronóstico en los pacientes EPOC con IC parece ser independiente de la FEVI⁷⁷.

En sentido inverso, la EPOC representa una comorbilidad frecuente en pacientes con IC, describiéndose hasta en un tercio de estos pacientes⁷⁸. Se ha señalado que la EPOC actúa como una comorbilidad que imprime peor pronóstico en la IC y que las exacerbaciones de la EPOC están reconocidas como factores causales y/o precipitantes de IC aguda⁷². En un estudio en donde se comparaba el impacto en el pronóstico de diferentes comorbilidades en 2.843 pacientes diagnosticados de ICFEP y 6599 con ICFER, la EPOC fue la única comorbilidad que actuó con variable independiente de la mortalidad para ambos grupos⁷⁹. Llama la atención que, a pesar del peso de la EPOC como comorbilidad en la IC, en las últimas guías de IC no se incluya la realización de la espirometría dentro del conjunto de pruebas complementarias recomendadas en el manejo de esta entidad.

Conclusiones

Las alteraciones del VI pueden presentarse en pacientes con EPOC en todo su espectro de gravedad. Los mecanismos fisiopatológicos implicados pueden actuar de manera independiente o sinérgica, dada la compleja interacción corazón-pulmón. Aunque la información de momento es limitada, existen estudios que demuestran que la alteración del VI en la EPOC influye negativamente sobre parámetros tan importantes como la capacidad de esfuerzo, la actividad física y la mortalidad. Estos datos abren las puertas a futuras investigaciones y a nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas, sin olvidar que el tratamiento y la prevención del tabaquismo constituyen la medida que mayor impacto tiene sobre la historia natural en la coexistencia de la EPOC y la ECV. A la vista de las recientes investigaciones, parece importante la implicación de otras especialidades en el estudio de esta asociación, buscando un abordaje integral de la enfermedad y en el convencimiento de que no solo de cor pulmonale vive (o muere) la EPOC.

Conflicto de intereses

Los autores no presentan ninguno.

Agradecimientos

Al Dr. Ignasi Guasch, por la aportación de la imagen radiológica.

Bibliografía

- Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009;33:1165-85.
- Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Pauvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest*. 2005;128:2099-107.
- Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2:8-11.
- 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.

5. De Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-González Moro JM, Bellón-Cano JM, Ancochea-Bermúdez J, Calle-Rubio M, et al. Asociación de factores de riesgo cardiovascular y EPOC. Resultados de un estudio epidemiológico (estudio ARCE). *Arch Bronconeumol*. 2008;44:233-8.
6. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: A novel phenotype. *PLoS One*. 2012;7:e37483.
7. Peinado VI, Barbera JA, Ramirez J, Gomez FP, Roca J, Jover L, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol*. 1998;274 Pt 1:L908-13.
8. MacLay JD, McAllister DA, Johnston S, Raftis J, McGuinness C, Deans A, et al. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD. *Thorax*. 2011;66:769-74.
9. Mills NL, Miller JJ, Anand A, Robinson SD, Frazer GA, Anderson D, et al. Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A mechanism for increased cardiovascular risk. *Thorax*. 2008;63:306-11.
10. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, Carr JJ, Enright PL, Hoffman EA, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med*. 2010;362:217-27.
11. Watz H, Waschki B, Meyer T, Kretschmar G, Kirsten A, Claussen M, et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: Role of hyperinflation. *Chest*. 2010;138:32-8.
12. Andreas S, Anker SD, Scanlon PD, Somers VK. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. *Chest*. 2005;128:3618-25.
13. Churg A, Zhou S, Wright JL. Matrix metalloproteinases in COPD. *Eur Respir J*. 2012;39:197-209.
14. Savale L, Chaouat A, Bastuji-Garin S, Marcos E, Boyer L, Maitre B, et al. Shortened telomeres in circulating leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:566-71.
15. Garcia-Aymerich J, Gomez FP, Benet M, Farrero E, Basagaña X, Gayete, et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax*. 2011;66:430-7.
16. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, van Empel VP, Bruijnzeel PL, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:728-35.
17. Burgel PR, Paillasseur JL, Peene B, Dusser D, Roche N, Coolen J, et al. Two distinct chronic obstructive pulmonary disease (COPD) phenotypes are associated with high risk of mortality. *PLoS One*. 2012;7:e51048.
18. Kohama A, Tanouchi J, Hori M, Kitabatake A, Kamada T. Pathologic involvement of the left ventricle in chronic cor pulmonale. *Chest*. 1990;98:794-800.
19. Larsen KO, Sjaastad I, Svindland A, Krobert KA, Skjongsberg OH, Christensen G. Alveolar hypoxia induces left ventricular diastolic dysfunction and reduces phosphorylation of phospholamban in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291:507-16.
20. Thomson AJ, Drummond G, Waring WS, Webb DJ, Maxwell SR. Effects of short-term isocapnic hyperoxia and hypoxia on cardiovascular function. *J Appl Physiol*. 2006;101:809-16.
21. Lattimore J-DL, Wilcox I, Nakhla S, Langenfeld M, Jessup W, Celermajer DS. Repetitive hypoxia increases lipid loading in human macrophages—a potentially atherogenic effect. *Atherosclerosis*. 2005;179:255-9.
22. Heindl S, Lehnert M, Crieé CP, Hasenfuss G, Andreas S. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:597-601.
23. MacLay JD, MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: Mechanisms. *Chest*. 2013;143:798-807.
24. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: A population-based study and a systematic review of the literature. *Chest*. 2005;127:1952-9.
25. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: A comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax*. 2010;65:956-62.
26. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*. 2010;137:1091-7.
27. Iwamoto H, Yokoyama A, Kitahara Y, Ishikawa N, Haruta Y, Yamane K, et al. Airflow limitation in smokers is associated with subclinical atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:35-40.
28. Barr RG, Ahmed FS, Carr JJ, Hoffman EA, Jiang R, Kawut SM, et al. Subclinical atherosclerosis, airflow obstruction and emphysema: The MESA Lung Study. *Eur Respir J*. 2012;39:846-54.
29. Garcia MM, Rodrigues MG, Reis Neto JA, Correia LC. Atherosclerosis subclínica y función diastólica. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95:473-9.
30. Thomashow MA, Shimbo D, Parikh MA, Hoffman EA, Vogel-Claussen J, Hueper K, et al. Endothelial microparticles in mild COPD and emphysema: The MESA COPD study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:60-8.
31. Lahousse L, van den Bouwhuysen QJA, Loth DW, Joos GF, Hofman A, Witteman JCM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and lipid core carotid artery plaques in the elderly: The Rotterdam study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:58-64.
32. Müllerova H, Agustí A, Ergou S, Mapel DW. Cardiovascular comorbidity in COPD: Systematic literature review. *Chest*. 2013;144:1163-78.
33. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest*. 2005;128:2068-75.
34. Mapel DW, Dedrick D, Davis K. Trends and cardiovascular co-morbidities of COPD patients in the Veterans Administration Medical System, 1991-1999. *COPD*. 2005;2:35-41.
35. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Stang MR, Jones JK, She D, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol*. 2006;16:63-70.
36. Selvaraj C, Gurm H, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Chronic obstructive pulmonary disease as a predictor of mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2005;96:756-9.
37. Enriquez JR, Parikh SV, Selzer F, Jacobs AK, Marroquin O, Mulukutla S. Increased adverse events after percutaneous coronary intervention in patients with COPD: Insights from the national heart, lung, and blood institute dynamic registry. *Chest*. 2011;140:604-10.
38. Sá MP, Soares EF, Santos CA, Figueredo OJ, Lima RO, Escobar RR, et al. EuroSCORE and mortality in coronary artery bypass graft surgery at Pernambuco Cardiologic Emergency Medical Services (Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco). *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2010;25:474-82.
39. Faraog V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: Development and validation of SYNTAX score II. *Lancet*. 2013;38:639-50.
40. García MJ. Diagnóstico y guía terapéutica de la insuficiencia cardíaca diastólica. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:396-406.
41. Vonk-Noordegraaf A, Marcus JT, Holverda S, Roseboom B, Postmus PE. Early changes of cardiac structure and function in COPD patients with mild hypoxemia. *Chest*. 2005;127:1898-903.
42. Bouzas B. Ventrículo derecho pulmonar y sistémico. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2009;9(E):23-9.
43. Jorgensen K, Muller MF, Nel J, Upton RN, Houltz E, Ricksten SE. Reduced intrathoracic blood volume and left and right ventricular dimensions in patients with severe emphysema: An MRI study. *Chest*. 2007;131:1050-7.
44. Jorgensen K, Houltz E, Westfelt U, Ricksten SE. Left ventricular performance and dimensions in patients with severe emphysema. *Anesth Analg*. 2007;104:887-92.
45. Jorgensen K, Houltz E, Westfelt U, Nilsson F, Schersten H, Ricksten SE. Effects of lung volume reduction surgery on left ventricular diastolic filling and dimensions in patients with severe emphysema. *Chest*. 2003;124:1863-70.
46. Vonk-Noordegraaf A. The shrinking heart in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;362:267-8.
47. Smith BM, Kawut SM, Bluemke DA, Basner RC, Gomes AS, Hoffman E, et al. Pulmonary hyperinflation and left ventricular mass: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis COPD Study. *Circulation*. 2013;127:1503-11.
48. Smith BM, Prince MR, Hoffman EA, Bluemke DA, Liu CY, Rabinowitz D, et al. Impaired left ventricular filling in COPD and emphysema: Is it the heart or the lungs? The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis COPD Study. *Chest*. 2013;144:1143-51.
49. Anderson WJ, Lipworth BJ, Rekhraj S, Struthers AD, George J. Left ventricular hypertrophy in COPD without hypoxemia: The elephant in the room. *Chest*. 2013;143:91-7.
50. Kjeldsen SE, Devereux RB, Hille DA, Lyle PA, Dahlöf B, Julius S, et al. Predictors of cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: The Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study. *Blood Press*. 2009;18:348-61.
51. Castelló Brescane R. La importancia pronóstica de la geometría ventricular izquierda: ¿fantasía o realidad? *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:235-8.
52. García MJ. Left ventricular filling. *Heart Fail Clin*. 2008;4:47-56.
53. Schena M, Cini E, Errera D, Quadri A. Echo-Doppler evaluation of left ventricular impairment in chronic cor pulmonale. *Chest*. 1996;109:1446-51.
54. Tutar E, Kaya A, Gulec S, Ertaş F, Erol C, Ozdemir O, et al. Echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function in chronic cor pulmonale. *Am J Cardiol*. 1999;83:1414-7.
55. Bousuges A, Pinet C, Molenat F, Burnet H, Ambrosi P, Badier M, et al. Left atrial and ventricular filling in chronic obstructive pulmonary disease. An echocardiographic and Doppler study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:670-5.
56. Ozer N, Tokgozulu L, Coplu L, Kes S. Echocardiographic evaluation of left and right ventricular diastolic function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2001;14:557-61.
57. Yilmaz R, Gencer M, Ceylan E, Impact Demirbag R. Impact of chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension on both left ventricular systolic and diastolic performance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:873-81.
58. Suchoń E, Tracz W, Podolec P, Pieculewicz M, Płazak W, Prokop A, et al. Evaluation of left ventricular function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pol Arch Med Wewn*. 2007;117:26-30.
59. Funk GC, Lang I, Schenk P, Valipour A, Hartl S, Burghuber OC. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with COPD in the presence and absence of elevated pulmonary arterial pressure. *Chest*. 2008;133:1354-9.
60. Acikel M, Kose N, Aribas A, Kaynar H, Sevimli S, Gurlertop Y, et al. The effect of pulmonary hypertension on left ventricular diastolic function in chronic obstructive lung disease: A tissue Doppler imaging and right cardiac catheterization study. *Clin Cardiol*. 2010;33:E13-8.
61. Sabit R, Bolton CE, Fraser AG, Edwards JM, Edwards PH, Ionescu AA, et al. Subclinical left and right ventricular dysfunction in patients with COPD. *Respir Med*. 2010;104:1171-8.

62. Flu WJ, van Gestel YR, van Kuijk JP, Hoeks SE, Kuiper R, Verhagen HJ, et al. Co-existence of COPD and left ventricular dysfunction in vascular surgery patients. *Respir Med.* 2010;104:690–6.
63. Gupta NK, Agrawal RK, Srivastav AB, Ved ML. Echocardiographic evaluation of heart in chronic obstructive pulmonary disease patient and its co-relation with the severity of disease. *Lung India.* 2011;28:105–9.
64. Malerba M, Ragnoli B, Salameh M, Sennino G, Sorlini ML, Radaeli A, et al. Sub-clinical left ventricular diastolic dysfunction in early stage of chronic obstructive pulmonary disease. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2011;25:443–51.
65. Bhattacharyya P, Acharjee D, Ray SN, Sharma RK, Tiwari P, Paul R, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in COPD may manifest myocardial ischemia. *COPD.* 2012;9:305–9.
66. Macchia A, Rodriguez Moncalvo JJ, Kleinert M, Comignani PD, Gimeno G, Arakaki D, et al. Unrecognized ventricular dysfunction in COPD. *Eur Respir J.* 2012;39:51–8.
67. Freixa X, Portillo K, Paré C, Garcia-Aymerich J, Gomez FP, Benet M, et al. Echocardiographic abnormalities in patients with COPD at their first hospital admission. *Eur Respir J.* 2013;41:784–91.
68. López-Sánchez M, Muñoz-Esquerre M, Huertas D, Gonzalez-Costello J, Ribas J, Manresa F, et al. High prevalence of left ventricle diastolic dysfunction in severe COPD associated with a low exercise capacity: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2013;8:e68034.
69. Caram LM, Ferrari R, Naves CR, Tanni SE, Coelho LS, Zanati SG, et al. Association between left ventricular diastolic dysfunction and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics (Sao Paulo).* 2013;68:772–6.
70. Schoos MM, Dalsgaard M, Kjærgaard J, Moesby D, Jensen SG, Steffensen I, et al. Echocardiographic predictors of exercise capacity and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013;13:84.
71. Watz H, Waschki B, Boehme C, Claussen M, Meyer T, Magnussen H, et al. Extra-pulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: A cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:743–51.
72. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica 2012. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:938–59.
73. Rutten FH. Diagnosis and management of heart failure in COPD. *Eur Respir Monogr.* 2013;59:50–63.
74. Agusti A, Calverley PMA, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res.* 2010;11:122.
75. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, Sachs AP, Kirkels JH, Lammers JW, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J.* 2005;18:1887–94.
76. Boudestein LC, Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JW, Hoes AW. The impact of concurrent heart failure on prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:1182–8.
77. Kwon BJ, Kim DB, Jang SW, Yoo KD, Moon KW, Shim BJ, et al. Prognosis of heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction and coexistent chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:1339–44.
78. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:649–56.
79. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:998–1005.