



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS DOCTORAL

Prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en una consulta de riesgo cardiovascular

Autor: Xoel Pena Pérez

Directores: Dr. Jesús Recio Iglesias y Dr. Luis Lores Obradors

Tutor: Dr. Tomás Fernández de Sevilla Ribosa

Programa de Doctorado en Medicina
Departamento de Medicina
Facultad de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona

Año 2017

Firmas

Autor

Directores

Tutor

Xoel Pena Pérez

Jesús Recio Iglesias

Luis Lores Obradors

Tomás Fernández de
Sevilla Ribosa

AGRADECIMIENTOS

Embarcarse en un proyecto como una tesis doctoral es arduo, pero muchas personas han conseguido que la realización de esta investigación haya sido mucho más llevadera. Creo sinceramente que sin muchas de ellas esto no habría sido posible, por lo que me gustaría dedicarles unas palabras amables.

La inclusión de los pacientes en el estudio no se habría producido sin la inmensa ayuda de Francesc Ribó, quien me brindó todo su apoyo de una manera altruista, reflejo de la gran persona y profesional que es, y al que estaré eternamente agradecido hasta un punto que no creo que llegue a imaginar.

Tampoco la recopilación de los datos se habría conseguido sin el buen hacer de Pilar Martínez Fillola, ya que gracias a su insistencia con los pacientes y a su paciencia conmigo, ha conseguido que se realizaran todas las espirometrías del estudio.

Agradezco la complicidad de mis compañeros de trabajo en la Parc Sanitari Sant Joan de Déu, que me han apoyado a continuar esta tarea, muchos ya con la experiencia aprendida con sus respectivas tesis, y también porque sé que, aunque no lo publiciten mucho, han reducido mis horas extras de trabajo a costa de hacerlas ellos.

A Laura, Gilsy y David por la ayuda en los últimos retoques, que han conseguido un gran resultado con una mejoría significativa en el formato final de esta tesis.

A Jesús Recio, porque sin él no sería el médico que soy ahora, ni tampoco la persona que he llegado a ser. Desde mis años de residente en los que le conocí, he encontrado en él un gran mentor, un buen amigo y un fantástico compañero de viaje. Espero poder devolverte algún día todo lo que has invertido en mí.

A Luis Lores, trabajador incansable, quién me incluyó en su equipo de investigación en cuanto llegué al hospital, que me ha brindado la oportunidad de crecer como persona y como investigador, con cuyo inestimable apoyo he podido comenzar a ejercer la docencia universitaria que tanto me gusta, y sea la hora que sea, siempre puedes contar con él. Gracias por todo, no dudes que también podrás contar siempre conmigo.

A mi mujer María, que ha contribuido a que esta tesis haya llegado a buen puerto, con una paciencia encomiable y una generosidad fuera de toda expectativa. Tu ayuda ha sido

imprescindible en el desarrollo de este trabajo. Sin ti y tu cariño este camino hubiese sido infinitamente más difícil, espero recompensártelo durante el resto de mi vida.

A mis padres Eva y José, a mi hermano Román, y al resto de mi familia y amigos. Sé que me habéis soportado en esta época dura, pasando juntos menos tiempo del previsto. Vuestra comprensión y afecto es un valioso regalo que no os podré agradecer nunca lo bastante.

ABREVIATURAS

BTS: British Thoracic Society

CECA: Comunidad Europea del Carbón y del Acero

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease

CCL18: Quimiocina patrón C-C ligando 18

CPT: Capacidad pulmonar total

DLCO: Capacidad de difusión pulmonar

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

EQ5D: EuroQol 5 dimensiones

ERS: European Respiratory Society

EVA: Escala visual analógica

FEF 25-75: Flujo espiratorio forzado entre 25% y 75% de la capacidad total forzada

FEV1: Volumen espiratorio forzado al primer segundo

FVC: Capacidad vital forzada

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

GPRD: General Practice Research Database

HDL: Lipoproteína de alta densidad

IC95%: Intervalo de confianza al 95%

IL-1 β : Interleucina 1 beta

IL-6: Interleucina 6

LACDL: London Activity Chest of Daily Living

LDL: Lipoproteína de baja densidad.

LIN: Límite Inferior de la Normalidad

MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial

MMP 2: Metalopeptidasa de matriz 2

MMP 9: Metalopeptidasa de matriz 9

mpa: Mil Personas en riesgo al Año (mil personas-año)

NF- κ B: Factor de necrosis kappa b

NT-ProBNP: Fragmento N-terminal del péptido natriurético cerebral

PCR: Proteína C reactiva

PM10: material particulado respirable compuesto de partículas de diámetro aerodinámico igual o inferior a 10 micras

RR: Riesgo relativo

Sat O₂: Saturación de oxígeno

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

SIRT: Sirtuína. Deacetilasa de histona NAD-dependiente

SPD: Proteína D de surfactante pulmonar

TC: Tomografía computerizada

TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

VMNI: Ventilación mecánica no invasiva

VR: Volumen residual

SUMARIO

1. INTRODUCCIÓN	15
1.1 La patología respiratoria en la historia	17
1.2 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	19
1.2.1 Evolución de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	19
1.2.2 Prevalencia de la EPOC.....	21
1.2.3 Incidencia de la EPOC.....	24
1.2.4 Mortalidad y Morbilidad	32
1.2.5 Coste sanitario.....	40
1.3 Enfermedad y riesgo cardiovascular	43
1.3.1 Evolución y definición de enfermedad cardiovascular	43
1.3.2 Definición y Cálculo de Riesgo cardiovascular	46
1.3.3 Mortalidad y morbilidad.	53
1.3.4 Coste sanitario.....	58
1.3.5 Unidades de Riesgo Vascular	60
1.4 Relación entre EPOC y Riesgo vascular	62
1.4.1 Mortalidad.....	64
1.4.2 Mecanismos	66
1.4.3 Exacerbaciones.....	70
1.4.4 Terapia.....	72
2. Justificación e Hipótesis	75
2.1 Justificación	77
2.2 Hipótesis.....	77

3. Objetivos.....	79
3.1 Objetivo principal	81
3.2 Objetivos secundarios	81
4. Pacientes y Método.....	83
4.1 Diseño.....	85
4.2 Cálculo del tamaño muestral.....	85
4.3 Sujetos del estudio	85
4.3.1 Criterios de inclusión	85
4.3.2 Criterios de exclusión	85
4.4 Variables del estudio	85
4.4.1 Datos demográficos.....	85
4.4.2 Variables clínicas	85
4.4.3 Variables hemodinámicas	86
4.4.4 Variables analíticas.....	86
4.4.5 Variables espirométricas	86
4.4.6 Variables de calidad de vida	87
4.5 Cronograma.....	87
4.6 Aspectos éticos.....	87
4.7 Análisis estadístico	87
5. Resultados	89
5.1 Características de la población.....	91
5.2 Diferencias entre la población con y sin lesión de órgano diana	93
5.3 Prevalencia de EPOC.....	95

5.4 Características de la población EPOC.....	96
5.5 Diferencias entre individuos EPOC y no EPOC	96
5.6 Variables asociadas a la presencia de EPOC incidente.....	100
5.7 Diferencias en los pacientes EPOC según momento de diagnóstico	100
6. Discusión	103
6.1 Prevalencia de EPOC	106
6.2 EPOC y enfermedad cardiovascular	108
6.3 Comorbilidad no cardiovascular en la EPOC	110
6.4 Diferencias de género	112
6.5 Infradiagnóstico de EPOC.....	113
6.6 Relevancia clínica	118
6.7 Debilidades.....	118
7. Conclusiones.....	121
8. Bibliografía	125
ANEXOS	155

1. INTRODUCCIÓN

1.1 La patología respiratoria en la historia

Las enfermedades respiratorias han sido, junto con las digestivas, las patologías médicas más conocidas de la historia de la medicina, y existen descripciones de las mismas en textos tan antiguos como el "*Corpus Hipocraticum*". Probablemente las más relevantes eran las de causa infecciosa, entre las que se incluían la tuberculosis (tifus), la gripe (influenza), la peste o el carbunco, pero también existen otras descripciones que podrían corresponder a síntomas de asma bronquial. Comparativamente, hasta hace pocos años, se desconocían el mecanismo de transmisión y la etiología. Fue precisamente Koch a través de su estudio de la patología respiratoria el descubridor del bacilo causante de la tuberculosis y el que elaboró los postulados, aún vigentes, que debe cumplir un microorganismo para atribuirle la etiología de una enfermedad infecciosa.

Las patologías respiratorias crónicas tardaron más tiempo en ser consideradas como un problema de salud, y aunque también eran conocidas las secuelas de la tuberculosis, de otras infecciones respiratorias y la evolución del asma no tratado, sus efectos poblacionales no fueron inicialmente tan estudiados.

La llegada de la industrialización a los países europeos supuso la aparición de enfermedades respiratorias laborales. Los galenos de la época empezaron a observar como los trabajadores de ciertas industrias (textiles, carbón, metales, vidrio) presentaban con mayor frecuencia problemas respiratorios con respecto a los trabajadores de otros sectores. Ese fue quizás el inicio de la inquietud por el estudio del sistema respiratorio y su fisiopatología, si bien no fue hasta finales del siglo XIX y principios del siglo XX el momento en el que el avance de las técnicas de microscopía y del conocimiento fisiológico y patológico general, proporcionó las bases para entender los hallazgos posteriores, ayudando en la comprensión sobre el funcionamiento del árbol respiratorio, hasta entonces visualizado principalmente como un órgano cuyo objetivo era únicamente distribuir el aire.

La mejoría de las condiciones de vida durante el siglo XX en los países occidentales redujo la aparición de enfermedades infecciosas, incluyendo por supuesto a las respiratorias, y con menor morbilidad que en épocas anteriores. A nivel sanitario, la aparición de los grandes sistemas de salud tras la finalización de la segunda guerra mundial, cuyos objetivos eran mejorar la salud de la población y aumentar la productividad de los países, se colocó el foco de interés en las patologías más prevalentes, con mayor mortalidad y que afectaban a la gente más joven.

INTRODUCCIÓN

De esta manera, se identificaron a la cardiopatía isquémica y a las enfermedades neurológicas vasculares como las enfermedades que producían mayores alteraciones en el tejido productivo de la sociedad porque afectaban a trabajadores activos y provocaban con mayor frecuencia incapacidades laborales. La investigación se desarrolló en estos campos en mayor medida en la segunda mitad del siglo XX, con mejoras sustanciales en la prevención primaria y secundaria, tratamiento y reducción de morbimortalidad, efectos que rápidamente condicionaron una mejoría en la calidad de vida de los habitantes de los países desarrollados, y un aumento de la esperanza de vida media de sus habitantes.

En cuanto a la patología respiratoria, en los primeros 75 años del siglo XX, se había limitado a evidenciar la presencia de obstrucción reversible o no del árbol respiratorio, la presencia de alteraciones de la distensibilidad pulmonar, o la reducción de la difusión de gases a través de la membrana alveolar, todo ello con un escaso arsenal terapéutico. Sin embargo, y a pesar de su extensa vascularización y de que todo el gasto cardíaco pasa a través de dicha red, poco se sabía de las relaciones sistémicas que los pulmones y el resto del aparato respiratorio en cuanto a su fisiopatología.

En el último cuarto del siglo XX se produjeron avances significativos en el estudio de las dolencias respiratorias: las enfermedades profesionales respiratorias empezaron a ser reconocidas de manera indiscutible gracias al trabajo epidemiológico y clínico produciendo mejoras en la prevención; el tratamiento de la patología respiratoria mejoró sustancialmente con el afloramiento de los broncodilatadores y por tanto el control de síntomas fue más efectivo; el asma bronquial se relacionó con la condición atópica que favoreció la investigación sobre nuevas dianas terapéuticas, y la presencia de mejoras diagnósticas como la generalización de la espirometría o la aparición del broncoscopio flexible, que permitió llegar a zonas más recónditas del árbol bronquial, realizar biopsias y estudios microbiológicos.

Con el final del siglo XX y el principio del XXI, las enfermedades respiratorias crónicas comenzaban a ser consideradas como un problema de salud pública, porque los estudios eran escasos hasta ese momento y no habían sido desarrollados tratamiento específicos. Los datos epidemiológicos empezaron a objetivar la presencia de enfermedad respiratoria escasamente diagnosticada, y en países europeos la patología respiratoria era la segunda causa de ingreso hospitalario, sólo por detrás de la patología cardíaca.

Entre las dolencias respiratorias asociadas al envejecimiento y en relación a consumo de recursos de los sistemas sanitarios, la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es la que ocupa el

primer puesto de la lista. En los últimos años se han visto mejoras en su conocimiento y en su tratamiento, que permiten ser parcialmente optimista para los próximos años, pero sin duda será la prevención, la que redunde en mayores beneficios para toda la sociedad, como ya se ha demostrado en la enfermedad coronaria y en la patología neurovascular.

1.2 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

1.2.1 Evolución de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Sería difícil determinar el momento en el que la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) tuvo su germen como entidad nosológica. Con el desarrollo de la radioscopia, se empezaron a observar las primeras alteraciones del parénquima pulmonar en forma de bullas, e integrando todas las alteraciones similares bajo el término enfisema, con algunas publicaciones indexadas durante la primera mitad del siglo XX¹⁻³.

Durante la década de 1950 se empezó a objetivar la presencia en algunos pacientes de sobreproducción de moco bronquial con tos y expectoración habitual⁴, y que esta sintomatología no era excluyente con la presencia de enfisema radiológico, incluso en muchos pacientes se encontraban asociadas⁵⁻⁸.

Las primeras referencias a la bronquitis crónica y al enfisema se limitaban a mostrar las presentaciones clínicas, la aparición de complicaciones y algunas características que permitieron progresivamente estudiar la fisiopatología de la enfermedad, pero poco se sabía aún de la etiología. En los primeros estudios observacionales publicados se empezaba a relacionar epidemiológicamente al tabaco como una causa fundamental en su aparición⁹⁻¹⁴, llegándose a medir sus efectos sobre el árbol bronquial¹⁵, pero también se determinaron asociaciones con diferentes actividades laborales^{13,16-21}, y con la contaminación del aire²².

Además de las características sintomáticas de la enfermedad, se empezaba a observar también la presencia de alteraciones en la función pulmonar medida a través de diversas técnicas^{15,23,24}. Fruto de la experiencia clínica, la patología comenzaba a enmarcarse progresivamente unos límites nosológicos, iniciándose en la Conferencia de Ciba²⁵. Junto con los criterios clínicos, la espirometría hizo patente la presencia de limitación crónica irreversible del flujo aéreo bronquial. La aparición de nuevas publicaciones^{26,27} refleja que su importancia como problema médico poblacional estaba cada vez más presente^{28,29}.

INTRODUCCIÓN

En la década de 1960 comenzó a desarrollarse el germen de la actividad investigadora sobre la enfermedad³⁰⁻³² y se estudió la relación con la flora microbiana presente en la vía respiratoria³³⁻³⁵, valorando ya entonces la utilidad de realizar profilaxis antibiótica en algunos pacientes^{34,35}. Toda esta actividad alrededor de la enfermedad se vio reflejada en 1968 durante la Conferencia sobre Enfisema en Aspen, con la publicación de los primeros estudios observacionales multianuales y con datos sobre el estudio de la fisiopatología de la EPOC^{30,36-45}, adquiriendo probablemente una entidad propia desde ese momento, separada del asma.

El término "chronic obstructive pulmonary disease" (COPD) equivalente al acrónimo español EPOC que utilizamos actualmente, comienza a usarse a finales de la década de 1960^{46,47} y posteriormente se generaliza su uso durante la siguiente década⁴⁸⁻⁵², decayendo el uso de otros términos relacionados, junto con un interés cada vez mayor en utilizar los datos espirométricos como método objetivo para la caracterización de la enfermedad⁵³, y llegando a establecer criterios para distinguirla de otros procesos respiratorios obstructivos⁵⁴. A pesar de las limitaciones de la técnica⁵⁵, este cambio en el diagnóstico finalizó el proceso de definición nosológica, aunque dichos criterios diagnósticos se verían modificados posteriormente en diversas ocasiones.

A finales de 1960 y durante la década de 1970 se iniciaron los primeros ensayos clínicos, que se dirigieron a intentar reducir la inflamación pulmonar, bien con tratamiento esteroideo o con antibioticoterapia^{31,34,56,57}, pero posteriormente aparecieron los ensayos encaminados a determinar la utilidad de los agonistas adrenérgicos⁵⁸⁻⁶¹, anticolinérgicos y la teofilina. Estos pasos se habían dado ya a principios de la década de 1960 para el asma⁶²⁻⁶⁵ y dada la presencia en ambas patologías de obstrucción e inflamación, fue quizás la evolución lógica. A pesar de ello esta terapéutica no estaba exenta de efectos secundarios⁶⁶.

La adopción de los primeros tratamientos para la EPOC fue rápida, ya que hasta entonces no existía ninguno. Inicialmente se pautaron para las agudizaciones o empeoramientos sintomáticos, pero rápidamente se utilizaron como tratamiento crónico en los pacientes más evolucionados. Las sociedades científicas habían desarrollado un algoritmo de estratificación pronóstica y terapéutica para el asma, que rápidamente adoptaron para los enfermos con EPOC.

Tras la aparición de los primeros tratamientos, se esperaba una mejoría de los pacientes, y uno de los estudios que con el tiempo se han demostrado de los más influyentes a este respecto, fue el de Fletcher y Peto en 1977⁶², que hizo un recorrido vital de la evolución de los cambios espirométricos en la vida de los fumadores, y cuyas gráficas son reproducidas en múltiples

presentaciones y clases, y al que cualquier introducción sobre esta patología hace referencia. A pesar de partir de un estudio con pocos pacientes, observaron que el consumo de tabaco producía unos efectos deletéreos sobre la capacidad pulmonar, que progresaban con el tiempo y con un mayor consumo de tabaco, y que una vez presentado el daño, éste era irreversible y progresivo, corroborando datos de seguimiento de estudios anteriores sobre la evolución y mortalidad de esta patología⁶⁷, y reforzándose con datos posteriores⁶⁸.

Los siguientes años fueron caracterizados por la escasa producción científica. Ante la ausencia de tratamientos que modificasen la evolución⁶¹, la única opción válida era la prevención primaria o secundaria⁶⁹. En este ambiente, la escasa promoción de la prevención y la inexorabilidad del pronóstico, reducían la aparición de estudios de investigación en este campo. A excepción de la adopción de la teofilina como tratamiento⁷⁰, la oxigenoterapia crónica⁷¹, la rehabilitación respiratoria^{72,73} y el uso de presión positiva intermitente, no aparecieron nuevos tratamientos farmacológicos para la EPOC hasta el siglo actual. Esta fue una fase que algunos expertos han denominado "nihilismo terapéutico" en artículos posteriores^{74,75}.

1.2.2 Prevalencia de la EPOC

Los primeros estudios de prevalencia se realizan a partir de 1961, inicialmente en EEUU⁷⁶ y posteriormente en Canadá⁷⁷, utilizando los criterios de la conferencia de Ciba de 1959²⁵, que suponían una mezcla de datos espirométricos y clínicos combinados, ninguno de ellos imprescindible para el diagnóstico, y haciendo especial relevancia a la ausencia de enfermedad cardíaca previa.

A pesar de que el diagnóstico de enfermedad se podía realizar a través de distintos criterios, las cifras aparecen desglosadas según la presencia de obstrucción irreversible espirométrica en una muestra de personas entre 25 y 75 años, permitiendo realizar comparaciones más realistas con los datos actuales. Esta prevalencia fue respectivamente en hombres y en mujeres del 17.32% y 8.37% en Berlín, EEUU⁷⁶, y del 11.7% y 6.7% en Chilliwack, Canadá⁷⁷.

Los estudios epidemiológicos se sucedían en distintos territorios, evidenciando diferencias en la prevalencia según variables geográficas⁷⁸, pero también debido a las dificultades que presentaba la ausencia de criterios objetivos⁷⁹, siendo los clínicos los más utilizados en aquella época. Esto generaba muchas dificultades para el diagnóstico diferencial entre asma bronquial y EPOC, incluso con superposición de diagnósticos⁸⁰. A pesar de la existencia de unos criterios espirométricos, su utilización en práctica real era escasa por lo que los estudios de prevalencia se veían seriamente

INTRODUCCIÓN

limitados. y el problema persistía 10 años después⁸¹, incluso sin estar resuelto a principios de la década de 1990⁸².

La adopción de la espirometría como método necesario para el diagnóstico de la enfermedad, fue decisiva en estudios más modernos de prevalencia. Los primeros datos comparables con los actuales se obtuvieron en la cohorte de Copenhague en 1989, y de Finlandia en 1990-91, y mostraban una prevalencia del 10.1% (12.5% hombres y 8.2% en mujeres)⁸³ y del 6.9% (12.5% hombres y 3% mujeres)⁸⁴ respectivamente. Las estimaciones a nivel mundial son difíciles de realizar incluso en los artículos de revisión⁸⁵, calculando una prevalencia en EEUU de 14 millones de afectados por bronquitis crónica en 1994, pero haciendo referencia a datos del "National Health Survey"^{86,87} que indica una prevalencia de bronquitis crónica del 5.6% en personas mayores de 18 años, por lo que la posibilidad de comparación con datos actuales es imposible.

En España los primeros estudios epidemiológicos mostraban una prevalencia del 6.4% en 1994 en Valencia⁸⁸, del 6,8% en 1998 en Guipúzcoa⁸⁹, o del 7.2% en Sabadell (10.4% en hombres y 4.1% en mujeres)⁹⁰. Ante la ausencia de datos de calidad a escala nacional, y la dificultad para conseguir valores espirométricos que caracterizasen a estos pacientes, en 1997 se lleva a cabo el estudio IBERPOC^{91,92} en siete poblaciones españolas. Para el diagnóstico de obstrucción era imprescindible observar en la espirometría valores de FEV1/FVC predicho <0.88 (hombres) / <0.89 (mujeres), tal y como recomendaban las guías⁹³ de la Sociedad Europea de Respiratorio (ERS) fechadas en 1995. El estudio IBERPOC mostró una prevalencia global 9.1% (14.3% en hombres y 3.9% en mujeres), pero con diferencias muy importantes entre los distintos lugares estudiados, con valores de prevalencia entre 4.9% y 18%⁹⁴. Otro de los datos llamativos del estudio fue el infradiagnóstico, ya que el 78.2% de los EPOC no estaba diagnosticado previamente, incluyendo el 50.7% de los EPOC graves⁹⁴.

Éste fue el primer estudio con diagnóstico espirométrico de base nacional realizado para el diagnóstico de EPOC, siendo los anteriores habitualmente encuestas realizadas a la población o a una muestra de médicos⁹⁵, estimando la prevalencia en función de estos datos.

Los siguientes estudios con datos espirométricos mostraron valores similares. Entre otros ejemplos se pueden encontrar el estudio publicado en 2000⁹⁶ extraído de los datos de la Tercera Edición de la Encuesta Nacional de Salud de EEUU (NHAHES III 1988-1994), con una prevalencia 8.5% (siendo el infradiagnóstico del 63%); la cohorte del norte de Suecia⁹⁷ con datos de los periodos 1986-1987 y 1993-1994, que mostró una prevalencia de 12% y 11% (infradiagnóstico de 75% y 77% respectivamente); o en el delta del río Po⁹⁸ utilizando datos de pacientes recopilados

INTRODUCCIÓN

entre 1988 y 1991, donde se objetivó una prevalencia en adultos mayores de 45 años del 12.2%. En este último estudio además de utilizar los criterios de ERS, se determina la prevalencia según otros criterios como el de ATS de 1986 (prevalencia 57%) y el que denominaron clínico (FEV1/FVC <0.7, con prevalencia 28.8%), resaltando la importancia de los datos espirométricos elegidos para el diagnóstico.

Los estudios de esa época presentaban datos dispares con metodologías diversas, en poblaciones distintas y con criterios variables entre sí⁹⁹, por lo que para atajar los problemas diagnósticos surge en 2001 la Iniciativa global para la EPOC (Global Obstructive Pulmonary Disease, GOLD)¹⁰⁰ con el objetivo de estandarizar los procedimientos diagnósticos, instaurando el diagnóstico de EPOC con el criterio espirométrico FEV1/FVC <0.7 tras tratamiento broncodilatador, independientemente de los síntomas. Si bien en localizaciones donde la espirometría no estuviese disponible, podría realizarse un diagnóstico de presunción y comenzar el tratamiento en base a otros criterios¹⁰¹.

En función de los modernizados estándares se realizaron nuevos estudios epidemiológicos con mayor comparabilidad con los datos actuales, observándose prevalencias del 9.11% en China¹⁰², 7.8% en Korea¹⁰³, 7% en Noruega¹⁰⁴, o 3.6% en Japón¹⁰⁵.

Se inician también estudios plurinacionales como el estudio PLATINO¹⁰⁶ de 5 ciudades latinoamericanas, cuyas prevalencias abarcaban desde 7.8% en Ciudad de México hasta el 19.7% en Montevideo; o la iniciativa BOLD¹⁰⁷ que incluía 12 países de los 5 continentes con estimaciones de entre el 11.4% en China (Guanzhou) y el 26.1% en Austria (Salzburg). En estos artículos se intentaron identificar los factores que podrían explicar las distintas diferencias de prevalencia entre las localizaciones escogidas, a pesar de utilizar la misma metodología, equipo de espirometría y control de calidad de las exploraciones. En el estudio PLATINO se propusieron hipótesis sobre la altitud^{108,109}, o según las diferentes características genéticas¹¹⁰, pero probablemente las diferencias de las características poblacionales (edad, etnicidad, exposición tabáquica o a humo de biomasa) podrían haber generado sesgos, donde se centró la iniciativa BOLD.

De vuelta a España, entre 2006 y 2007 se realiza el estudio EPI-SCAN¹¹¹, repitiendo la encuesta epidemiológica realizada con el IBERPOC pero utilizando los criterios diagnósticos actualizados por la iniciativa GOLD, y que estimaron la prevalencia en 10.2% de la población entre 40 y 80 años¹¹², 15.1% en hombres y 5.6% en mujeres.

Comparativamente con el estudio IBERPOC (prevalencia 9.1% entre 40 y 70 años de edad) mencionado previamente en esta sección, la estimación sería similar entre 1997 y 2007, pero bajo los mismos criterios (ERS 1995), dicha prevalencia habría descendido¹¹³ hasta el 4.5% en 2007 a pesar de haber aumentado el rango de edad, aunque con persistencia de infradiagnóstico¹¹²: un 73.1% de EPOC no eran conocidos previamente (84% leves, 64.9% moderados y 15% graves y muy graves), similar al 78.2% de IBERPOC (con mejoría entre graves y muy graves que en 1997 era de 50.7%).

A nivel internacional los estudios más recientes estiman una prevalencia de EPOC en la población general de entre el 5.6% en Grecia y el 26.1% en Austria, incluyendo únicamente los estudios con criterios espirométricos¹¹⁴⁻¹¹⁹.

La prevalencia es importante a nivel poblacional en casi todos los estudios revisados, aunque es muy diferente entre distintas regiones geográficas, sin que se conozcan aún las causas últimas de estas desigualdades. Además, en todos los estudios que han valorado el infradiagnóstico, este es elevado independientemente de la prevalencia.

1.2.3 Incidencia de la EPOC

Para determinar la incidencia con garantías es necesaria la presencia de una cohorte de individuos que se puedan seguir durante el tiempo. Escasos estudios se han realizado en condiciones adecuadas y muchas publicaciones sobre incidencia se refieren en realidad a prevalencia, y no pueden extraer conclusiones sobre la evolución de los nuevos diagnósticos de EPOC.

La primera cohorte sobre la que se realizó estudio específico fue la de Tecumseh (Michigan)¹²⁰, con seguimiento de 9226 personas desde 1962, con edades comprendidas entre 16 y 64 años, manteniéndose en la cohorte 2955 tras 15 años de seguimiento. El diagnóstico de obstrucción se realizaba en base a un FEV1 <65% del predicho y FEV1/FVC >80%, con el fin de excluir a los pacientes restrictivos. A pesar de que no se muestra la incidencia de forma directa, a través de los datos publicados, se puede determinar en 2.06 por 1000 personas en riesgo cada año (1000personas-año, mpa) para mujeres y 3.53 para hombres. Entre los factores de riesgo asociados a la aparición de EPOC estaban la edad (la incidencia aumenta con la edad pero parece estabilizarse o incluso reducirse ligeramente en el nivel etario más elevado), el consumo tabáquico, y la presencia de deterioro espirométrico al inicio (FEV1<80% del predicho).

En dicho estudio se desarrolló también un modelo multivariante para determinar la probabilidad de desarrollar EPOC para un individuo concreto, que incluía la edad, el consumo tabáquico

INTRODUCCIÓN

(cigarrillos por día), el cambio en el consumo (variación de cigarrillos al día) y finalmente el porcentaje FEV1, con diferencias del riesgo relativo según el género. Se comparó dicho modelo con otras cohortes en EEUU¹²¹, entre las que se encontraban las de Baltimore, Boston, Louisiana, Tucson, Framingham (basado en índice estimado a 10 años de datos de 15 años de seguimiento) y Stavaley (esta última sólo con hombres), pero los datos presentaron algunas contradicciones que limitaron la validez externa.

A nivel europeo la primera cohorte que evalúa la patología respiratoria se realiza en Cracovia¹²², incluyendo 1864 residentes en dicha ciudad polaca entre 1968 y 1981. A través de los datos aportados por el artículo se puede estimar la incidencia de EPOC en 6.5 mpa para hombres, y 3.7 para mujeres, siendo la distribución etaria curiosa, con mayor incidencia en los hombres con edad al inicio del seguimiento entre los 51 y 60 años (13.03 mpa) en clara relación con el consumo de tabaco, reduciéndose a mayor edad, mientras en las mujeres la prevalencia era mayor en el grupo entre los 61 y 70 años (11.38 mpa), predominantemente no fumadoras en esta franja, siendo en ellas la relación con el consumo de tabaco un aumento de incidencia a más temprana edad (41-60 años al inicio del estudio).

En la ciudad de Copenhague se pone en marcha en 1976-1978 la cohorte de Copenhague City Heart Study, continuando su participación 7073 habitantes en 1991-1994. Los datos del estudio¹²³ mostraron una incidencia acumulada a los 5 años del 8.74% y a los 15 años del 12.7%, con lo que se estimaría una tasa de incidencia de 17.5 y 8.5 mpa respectivamente. La iniciativa GOLD había añadido recientemente el estadio 0 (pacientes sin criterios espirométricos de obstrucción pero sintomáticos, con el posible riesgo de desarrollarla en el futuro), pero los datos mostraron que tal agrupación no se asoció a mayor aparición de EPOC, no se relacionaba con una reducción anual más intensa del FEV1 que en la población general, y que la sintomatología que caracteriza la etiqueta es variable en el tiempo: tras 15 años, el 50% ya no tenían síntomas ni habían desarrollado obstrucción respiratoria. En cuanto al consumo de tabaco, estudios con la misma cohorte seguida hasta 2004¹²⁴, observaron una clara relación de la incidencia de EPOC con la cantidad y características del consumo de cigarrillos, siendo los fumadores persistentes los que presentaban mayor incidencia (14.2 mpa) y que el 24.3% de todos los fumadores persistentes acabaron desarrollando EPOC GOLD II-IV en 25 años de seguimiento. Curiosamente también objetivó la presencia de EPOC en pacientes nunca fumadores (incidencia acumulada 7.8%, tasa 3.12 mpa).

INTRODUCCIÓN

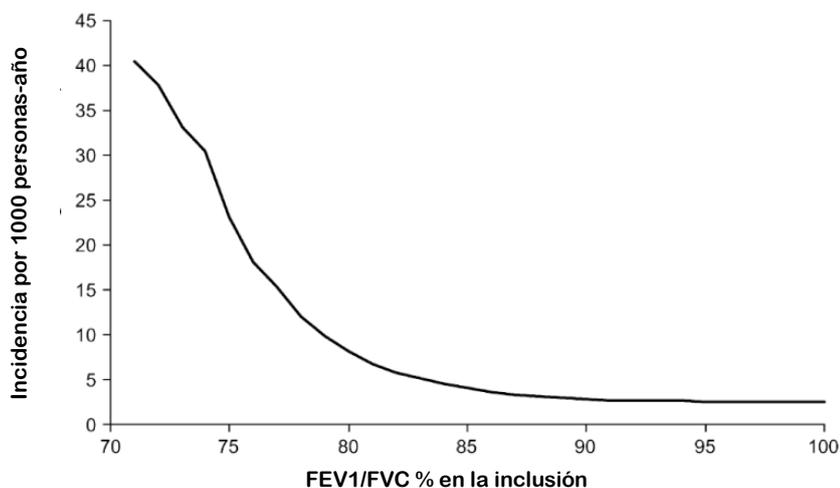
La cohorte sueca OLIN (Obstructive Lung disease In Northern sweden) realizó seguimiento sobre 1109 sujetos entre 1986 y 1996¹²⁵. Los datos de incidencia acumulada, permiten estimar aproximadamente una incidencia de 11,45 mpa según criterios GOLD. La incidencia se encontraba claramente relacionada con el habito tabáquico, casi 3 veces mayor en los fumadores persistentes que en los nunca fumadores. El seguimiento de dicha cohorte entre 1996 y 2003¹²⁶, evidenció una tasa de incidencia algo mayor (16 mpa), manteniendo las diferencias entre fumadores (27 mpa) y no fumadores (11 mpa). La edad de los individuos también demostró modificar la tasa de incidencia, siendo en el grupo de edad más alto casi 2.5 veces más (76-77 años, 26.7 mpa) que el grupo de edad más joven (46-47 años, 10.5 mpa). Al contrario que en la cohorte danesa, la presencia al inicio del estudio de sibilantes y tos productiva, y de disnea en mujeres, se relacionó con la aparición de EPOC durante el periodo de seguimiento. Como consecuencia de los datos contradictorios, en las siguientes revisiones el estadio 0 desapareció de las recomendaciones de la GOLD.

A nivel europeo se utilizó la cohorte internacional de la European Community Respiratory Health Survey (ECRHS), entre 1991 y 2002, con seguimiento de 5002 sujetos (20-45 años) con espirometría válida¹²⁷. Los resultados mostraron una incidencia de 2.8 mpa, algo menor que en estudios previos, probablemente en relación a una mayor juventud de los individuos de la cohorte. La aparición de EPOC no se relacionaba con el género ni la presencia de disnea, pero se relacionaba, además de con el tabaco y la edad, con la presencia de tos o expectoración, definiendo en el estudio 4 grupos (nunca, síntomas iniciales con remisión, sin síntomas con aparición en seguimiento, persistencia de los síntomas), con riesgos distintos (2.3, 4.2, 3.8, 9.3 mpa respectivamente), tanto en fumadores (3.3-9.5 mpa) como en no fumadores (1.4-6.5 mpa).

Si bien los grupos medios presentaban datos estadísticos muy parecidos, que a efectos prácticos permitiría componer 3 grupos (nunca, intermitente, persistente) y podrían explicar los datos contradictorios anteriormente citados. En la misma iniciativa y paralelamente a esta cohorte, se realizó el seguimiento de pacientes asmáticos, que mostraron una incidencia de EPOC mayor a la población general, superponible a la población con tos o expectoración persistente sin asma y no fumadora (6.6 mpa).

Otro hallazgo de interés en este estudio fue la relación entre la incidencia acumulada de EPOC y el valor de FEV1/FVC al inicio del estudio, creciendo progresivamente desde el 4% con un índice de 85%, hasta más del 20% en pacientes con índice por debajo del 75%, y casi 40% con índices cercanos a 70%, como se puede observar en la gráfica 1.

Gráfica 1. Porcentaje de casos incidentes de EPOC en función del ratio FEV1/FVC medido basalmente. Adaptada de De Marco y cols¹²⁷



En el hemisferio oriental, la cohorte más completa es la Japonesa, que realizó el seguimiento de 17106 personas (25-74 años), entre 1997-2005, la incidencia a 8 años fue de 8.1 mpa¹²⁸, que aumentaba con la edad y con el consumo de tabaco.

Además de las cohortes, con la introducción de la informática en la atención sanitaria a finales de siglo XX e inicios del actual, la cual permite la codificación de patologías a través de estándares como CIE-9 ó CIE-10, se consigue ampliar de manera significativa la cantidad de datos recogidos, a expensas de dar por válida la información codificada en dichos registros electrónicos, no diseñados específicamente a tal efecto. En Reino Unido se han utilizado los datos contenidos en el GPRD (registro de atención primaria).

En pacientes entre 60 y 80 años¹²⁹ se realizó seguimiento entre Enero 1994 y Septiembre 1998, observando una incidencia en este grupo de edad de 11.5 mpa, ampliándose posteriormente a pacientes de entre 40-89 años¹³⁰, con seguimiento de más de 808.000 pacientes pero sólo durante el año 1996, reduciendo la incidencia a 2.6 mpa. Una década después se replicó el estudio¹³¹, sobre los datos de 3.1 millones de británicos, con una densidad de incidencia en 5 años (2009-2013) de 2.2 mpa.

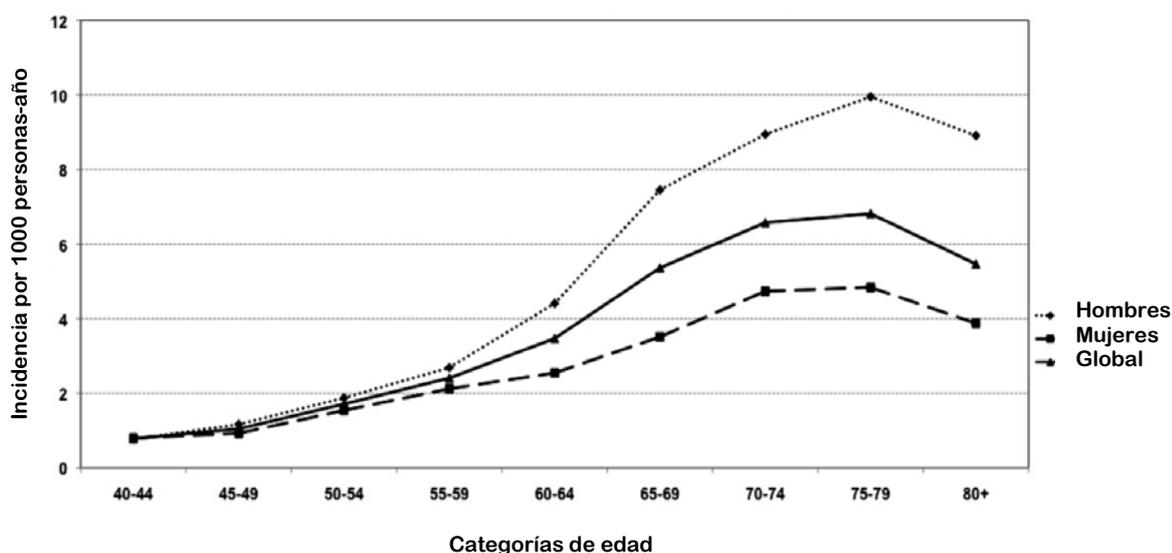
Con este método se construyó también una cohorte danesa¹³² que incluyó a 185.325 personas de más de 40 años entre 2000 y 2007, obteniendo una incidencia de 2.9 mpa. Los resultados mostraron que, a pesar de que la incidencia aumenta progresivamente con la edad, parecen presentar un descenso de la incidencia por encima de los 80 años (gráfica 2), debido al probable

INTRODUCCIÓN

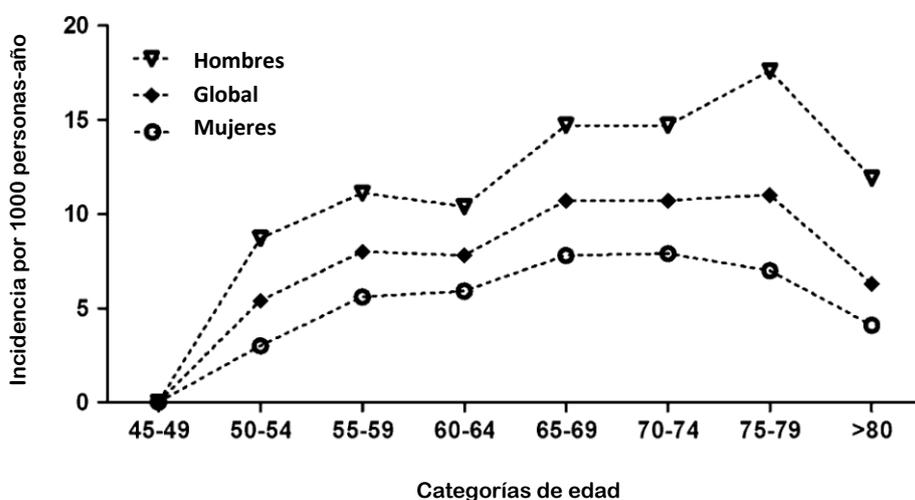
efecto de la supervivencia de los sanos, como también se puede observar en la cohorte de Rotterdam (gráfica 3). En esta última cohorte, una de las más completa y con seguimiento más elevado (mediana de 11 años entre 1989 y 2009), la incidencia variaba entre 9.2 mpa¹¹⁵ y 11.7 mpa¹³³.

Existen también diversos estudios que han evaluado la incidencia de EPOC de manera geográfica¹³⁴, demostrando diferencias significativas, pero de momento no se han podido relacionar con factores etiológicos¹³⁵.

Gráfica 2. Incidencia de EPOC según edad. Adaptado de Afonso y cols¹³²



Gráfica 3. Incidencia de EPOC según edad. Adaptado de Terzikhan y cols¹³³



1.2.3.1 EPOC en personas mayores

En todos los estudios de incidencia, la edad aparece como un factor clave para el aumento progresivo de la misma. Si bien el diagnóstico de EPOC según las guías GOLD se realiza según un criterio espirométrico fijo (FEV1/FVC <70%) tras el tratamiento broncodilatador, datos de encuestas de salud muestran que esta relación desciende fisiológicamente con la edad¹³⁶, de manera que una mujer caucásica de 75 años tiene un valor "normal" FEV1/FVC en torno a 65%.

Utilizar por tanto un valor fijo nos llevaría en teoría a infradiagnosticar a los pacientes jóvenes y sobrediagnosticar a los pacientes con mayor edad¹¹⁴, por lo que se ha llegado a establecer un límite inferior de la normalidad (LIN) extraído de los datos de población sana no fumadora, y que viene definido como el percentil 5 de los datos esperados por edad y etnia. Los resultados de la cohorte de Cardiovascular Health Study¹³⁷ evaluando a 4.965 personas de más de 64 años, desde 1989 durante 11 años aproximadamente, mostraron que el 75 % de los EPOC GOLD I y el 38% de los GOLD II no cumplían criterios de afectación respiratoria según el LIN (los pacientes GOLD III-IV cumplían el criterio LIN en un 97%), y que cumplir dicho criterio suponía un aumento de riesgo de hospitalización y muerte con respecto al mismo diagnóstico GOLD sin cumplir LIN. Aún así, los pacientes que no cumplían criterio LIN no se comportaban como la población sana, siendo el FEV1 y el índice FEV1/FVC mejor predictor de eventos que el criterio LIN.

Tampoco la cohorte de ECRHS¹³⁸ realizada en población más joven (20-48 años), en donde el criterio LIN podría diagnosticar más pacientes con EPOC infradiagnosticados con el límite fijo GOLD, no demostró ser mejor factor predictor. Incluso en la cohorte japonesa de Kumamoto¹³⁹ con seguimiento de 915 pacientes durante 12 años, utilizando el LIN en función de los datos de la Japan Respiratory Society¹⁴⁰, mostraban que la incidencia de EPOC diagnosticada por LIN era mayor al criterio fijo GOLD en la población menor de 60 años (5.2 vs 2.75 mpa) y a la inversa en la población mayor de 60 años (4.66 vs 5.5 mpa respectivamente), aunque la tendencia se difuminaba cuando se ajustaba por hábito tabáquico.

En pacientes mayores de 65 años¹⁴¹ la definición de EPOC a través de LIN (utilizando tres métodos distintos¹⁴²⁻¹⁴⁴), tiene mayor especificidad (94-95%) y valor predictivo positivo (95-96%) que la definición GOLD (77 y 79% respectivamente), sin embargo la sensibilidad de LIN (55-67%) y su valor predictivo negativo (58-65%), eran francamente menores que según GOLD (85 y 86% respectivamente), presentando un coeficiente kappa de 0.64 (0.56-0.71) para GOLD con respecto al 0.46-0.57 del LIN. Como "gold standard" para el diagnóstico de EPOC se diseñó un panel de

expertos que también tenían en cuenta otras variables respiratorias no habituales como volumen residual (VR), capacidad pulmonar total (CPT), el cociente VR/CPT, la difusión de CO₂ (DLCO). Añadiendo estas variables a los criterios GOLD y LIN, ambas definiciones mejoraban su coeficiente kappa (0.83 y 0.79 respectivamente).

En cuanto a la aparición de exacerbaciones de EPOC, hospitalizaciones de causa respiratoria y mortalidad por todas las causas, el criterio que mejor estimaba todas ellas era GOLD con respecto a las diversas definiciones de LIN. Probablemente añadir otros parámetros como VR/CPT y DLCO al algoritmo diagnóstico mejorarían la precisión reduciendo falsos positivos y negativos. En otras cohortes sin embargo¹⁴⁵ encuentran diferencias significativas de incidencia, siendo la incidencia según la definición GOLD mucho más elevada que según la definición LIN (28.2 vs 11.7 mpa), aunque el diagnóstico se ve influenciado por la ausencia de espirometría postbroncodilatadora, imprescindible para el criterio GOLD y que podría generar sesgos en los resultados.

1.2.3.2 EPOC en pacientes nunca fumadores

Existe un porcentaje de EPOC en pacientes no fumadores del que hasta ahora han sido objetivo de pocos estudios. Los datos de la cohorte de Copenhague City Heart Study¹²⁴ mostró que en 25 años de seguimiento, el 3.6% de los hombres y el 16.6% de las mujeres con EPOC no habían fumado nunca.

A nivel internacional, los datos extraídos de la muestra BOLD¹⁴⁶ relacionaban de manera potente la presencia de EPOC con el consumo de tabaco, con la edad y género. De los 10.000 pacientes incluidos, 4.921 (43%) no habían fumado nunca, y de estos presentaban EPOC el 12.2% (6.6% GOLD I, 5.6% GOLD II-IV), correspondiendo al 27.7% de todos los EPOC (23% de los EPOC GOLD II-IV). La aparición de EPOC GOLD II-IV en estos pacientes se relacionaba con la presencia de sintomatología respiratoria (tos, expectoración, sibilancias o disnea), con la exposición al humo para cocinar (leña, carbón), con la exposición ambiental laboral a polvos orgánicos durante periodos mayores a 10 años, el género femenino (2:1) y la edad, como habían mostrado otros estudios¹⁴⁷, pero también con las infecciones respiratorias en la infancia y un índice de masa corporal menor de 20Kg/m².

Las características de los pacientes nunca fumadores diagnosticados de EPOC GOLD I eran superponibles a las personas sanas de la muestra. Estimaron además que la proporción de EPOC en nunca fumadores debido a la exposición laboral a polvos orgánicos es alrededor del 31%, y que la exposición a humos de combustión en mujeres produce tantos síntomas, mortalidad y

INTRODUCCIÓN

deterioro de la calidad de vida como el tabaco, sosteniendo que los pacientes con síntomas respiratorios no fumadores también deberían entrar en el cribaje de la EPOC.

La cohorte canadiense CANCOLD¹⁴⁸, más reciente, realizó seguimiento de 5176 pacientes de Vancouver entre 2005 y 2009, de los que el 47% nunca habían fumado. La incidencia acumulada en estos fue del 6.43% (en fumadores fue del 15.3%). El 29% de todos los EPOC se daban en no fumadores y se relacionaba con la edad, bajo nivel socioeconómico, historia previa de asma, hospitalizaciones por infecciones respiratorias en la infancia, y con la exposición al humo para cocinar.

En resumen, la incidencia se modifica con variables bien conocidas como la edad, la presencia de tos o expectoración, el hábito tabáquico y el género, relacionándose este último con la menor exposición tabáquica histórica de las mujeres, pero que desaparece en las cohortes donde el porcentaje de mujeres y hombres fumadores es similar. La densidad de incidencia se mueve en torno a 2.5-8 mpa según los factores expuestos con anterioridad, con un pico de incidencia hacia los 70-80 años y una caída de la misma al final de la vida en probable relación con la supervivencia de los menos afectados. En los pacientes mayores parece que medir la obstrucción por un límite fijo podría dar lugar a más diagnósticos erróneos (falsos positivos), pero la intensa relación de FEV1 con la supervivencia en dicha población hace replantearse este criterio, ya que el índice fijo predice mejor la mortalidad y el índice kappa es más elevado, aunque añadir nuevos datos espirométricos (VR/CPT y DLCO) podría mejorar el diagnóstico a expensas de aumentar la complejidad de la espirometría. Existe un porcentaje de pacientes que desarrollan EPOC a pesar de no haber sido nunca fumadores, cuyos factores de riesgo parecen ser la presencia de tos o expectoración persistente, los antecedentes de asma u hospitalizaciones de causa respiratoria en la infancia, el género femenino y la exposición al humo o polvos orgánicos. Llegan a constituir el 12-29% de todos los EPOC, y si las medidas de reducción de consumo de tabaco en el mundo occidental son eficaces, este porcentaje podría ser mayor en el futuro.

1.2.4 Mortalidad y Morbilidad

Las primeras referencias notables a la mortalidad se comienzan a producir a finales de la década de 1950¹⁴⁹, informando que aproximadamente un 10% de las muertes en Gran Bretaña se atribuyen a la enfermedad, y que dicha mortalidad se modifica con el género, la clase social y el entorno (rural-urbano). La primera cohorte⁶⁸, extremadamente simple, se genera en 1979 con 129 pacientes con EPOC muy grave (FEV1 < 1000ml), mostrando una mortalidad del 31% a los 5 años y del 60% a los 10 años. Si tenemos en cuenta la población general, entre 1954 y 1961 se incluyen 2781 personas¹⁵⁰, con un seguimiento a 20-25 años, presentándose la defunción de únicamente 104 individuos.

Diversos estudios con muestras pequeñas se producen en los años siguientes¹⁵¹⁻¹⁵⁶, pero no permiten determinar un ratio de mortalidad. Los primeros se producen en Reino Unido¹⁵⁷, incluyendo datos de registros electrónicos, y mostraron una mortalidad de 84.6 mpa, que duplicaba la de la población de control (40 mpa). Esta tasa se veía modificada por la gravedad de la obstrucción bronquial (64.8 leves, 81 moderados y 329 graves/muy graves), la edad (5 mpa en menores de 45 años, 103.8 mpa en mayores de 65 años) y el género (hombres 95.2, mujeres 72.4 mpa). Mostraron datos similares la cohorte holandesa que también duplicaba a la población de control (60.9 vs 30 mpa)¹³²; la cohorte estadounidense de ARIC¹⁵⁸ que estratificaba la mortalidad según estadio GOLD y la presencia de síntomas con una tasa global de 8.9 mpa; la cohorte italiana SARA¹⁵⁹ que hacía diferenciación en pacientes restrictivos y síndrome de superposición EPOC-Asma; o la noruega (HUNT) más moderna, con una tasa de 9.7 mpa en mujeres y 13.7 mpa en hombres¹⁶⁰.

La tasa de los estudios epidemiológicos amplios, como el NHANES, evidenciaron además que las diferentes cohortes en el tiempo (NHANES I 1971¹⁶¹ vs NHANES III 1988⁹⁶) presentaban mejorías en la mortalidad global¹⁶², con valores que habían descendido desde 14.5 mpa (11.9-17) hasta 10.8 (8.2-13.4) para los EPOC con obstrucción leve, y desde 23.9 mpa (19.8-28) hasta 20.2 (17.4-22.9) para los EPOC con obstrucción moderada o grave. Estas cifras también representan entre 2 y 3 veces más mortalidad que la población general (10.4 y 6.2 mpa respectivamente para las 2 cohortes). Dicha mejoría se debía principalmente a la mejoría de la mortalidad de causa cardiovascular, que se redujo a la mitad tanto en la población general (4.7 a 2.4 mpa) como en todos los grupos de EPOC (11.3 a 5.2 mpa), sin encontrarse mejoría de la mortalidad no cardiovascular, entre la que se incluye la neoplásica y la respiratoria, que habían mejorado en la población general (5.7 a 3.8 mpa), sin mejoría en ninguno de los grupos de EPOC de manera significativa.

INTRODUCCIÓN

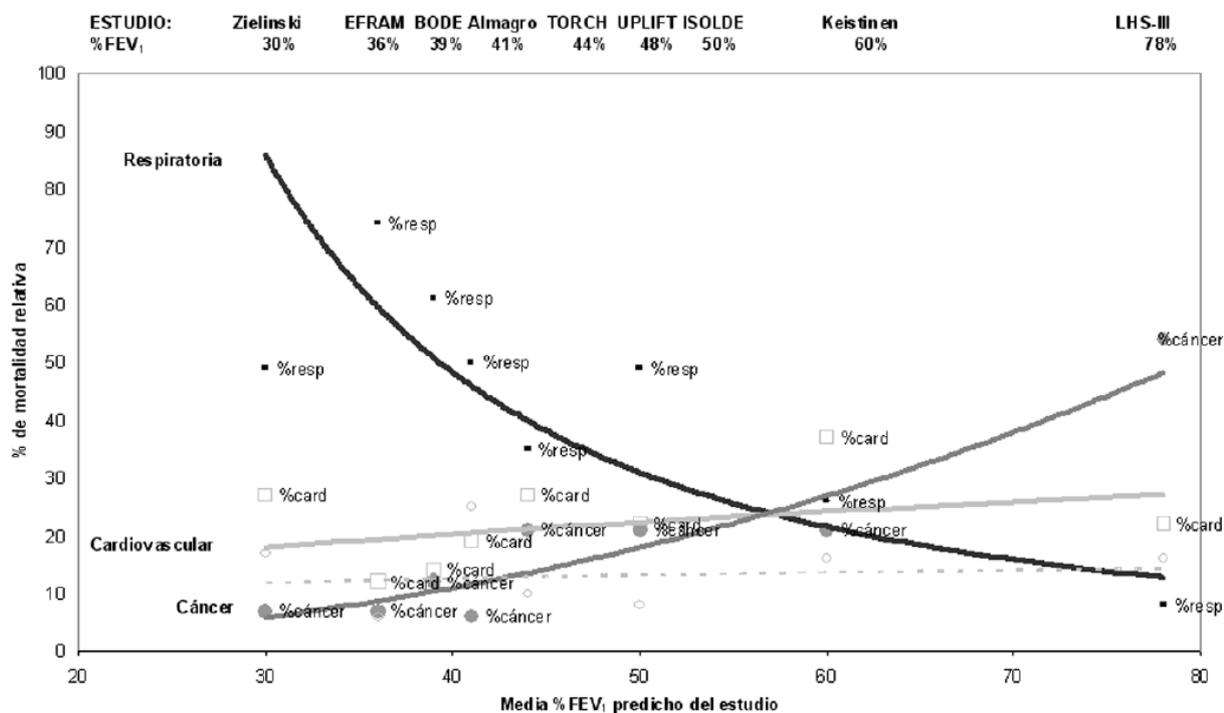
A nivel global, los índices de mortalidad más precisos se pueden extraer del ensayo clínico TORCH¹⁶³, directamente diseñado para evaluar cambios de mortalidad con el tratamiento. Durante los 3 años de seguimiento la mortalidad total fue del 14.3%, aproximadamente 4.75% al año.

Estas diferencias entre los estudios nos obligan a pensar en las causas de la mortalidad de los pacientes afectados de EPOC, ya que las etiologías neoplásica y cardiovascular son altamente frecuentes y coexistentes en ellos. En la cohorte ARIC¹⁵⁸ se objetivó que la causa de mortalidad era diferente según el grado de obstrucción, siendo más frecuente la mortalidad por patología vascular (26%) y neoplásica (21%) con grados de obstrucción más bajos (GOLD 1-2), y la mortalidad de etiología respiratoria se produce con grados de obstrucción más elevados (31% GOLD 3-4).

La mortalidad de causa cardiovascular se relaciona con el grado de obstrucción¹⁶⁴, pero en los pacientes con mayor obstrucción, la mortalidad cardiovascular se reduce mientras aumenta la de causas respiratorias que contribuye al aumento de mortalidad global en estos pacientes. Al correlacionar¹⁶⁵ la mortalidad observada en el ítem cardiovascular, neoplásico y respiratorio, con el grado de obstrucción, recogidos a través de diversos estudios¹⁶⁶⁻¹⁷⁴ se observa que conforme la obstrucción aumenta, la mortalidad de causa respiratoria es mayor, la cardiovascular desciende ligeramente y la neoplásica se reduce llamativamente (gráfica 4).

Por esta razón en la última década se ha incidido en la necesidad de conocer las comorbilidades del pacientes con EPOC¹⁷⁵ sobre las que anteriormente no se tenían datos o incluso producían la exclusión de los estudios, dado que pueden condicionar más la evolución y la mortalidad. Se ha observado que el aumento del número de patologías concomitantes, medidas a través del Índice de Charlson¹⁷⁶ aumenta la mortalidad de manera significativa y progresiva¹⁷⁰. Los primeros datos sobre el seguimiento de cohortes de pacientes ingresados por exacerbación respiratoria¹⁷⁷ mostraron que la presencia de insuficiencia renal crónica o de signos electrocardiográficos de hipertrofia de ventrículo izquierdo o isquemia, se correlacionaban más con la mortalidad que el FEV1 de los pacientes, a pesar de que la causa más frecuente de mortalidad seguía siendo la afectación respiratoria, probablemente en relación con una obstrucción muy avanzada (FEV1 840±370 ml). Posteriores estudios en población con EPOC sin agudizaciones han demostrado que las comorbilidades más importantes son las enfermedades cardiovasculares y neoplásicas^{167-169,172-174}. Este nuevo escenario ha ido aumentando nuestro conocimiento sobre la evolución natural del paciente EPOC y nos ha dado herramientas para intentar predecir la mortalidad.

Gráfica 4. Causa de mortalidad en función de obstrucción y causa. Adaptado de Soriano y cols¹⁶⁵



1.2.4.1 Las exacerbaciones

A pesar de que la EPOC es una enfermedad crónica, en ella se presentan agudizaciones, que presentan una clara asociación con la mortalidad y morbilidad.

Existe cierta dificultad para definir la presencia de exacerbaciones ya que estos pacientes, de forma basal, presentan variaciones diarias de sus síntomas. La definición clásica de los criterios de Anthonisen¹⁷⁸ sólo es válida para las causas bacterianas, sin embargo existen otras etiologías (viral, contaminación, frío, abandono de medicación) que requieren una definición diferente e inclusiva. Fueron precisas varias reuniones de consenso, iniciándose en 1999¹⁷⁹ y finalizando en 2002¹⁸⁰, estableciendo una definición estandarizada basada en síntomas y limitando la utilidad de valores espirométricos para el diagnóstico de agudización (que sí pueden ser utilizados en asma).

La aparición de agudizaciones se relaciona con el grado de obstrucción^{181,182}, pero no todos los pacientes con la misma obstrucción se comportan de la misma manera, y datos del estudio ISOLDE¹⁶⁷ muestran que hasta el 20% de los pacientes con mayor obstrucción no tenían ninguna exacerbación en los 3 años de seguimiento. Datos posteriores del estudio ECLIPSE^{181,183} evidenciaron que la historia previa de exacerbaciones era el mejor indicador pronóstico de una nueva exacerbación, y que además se mantenía relativamente estable en el tiempo durante los 3 años de duración del seguimiento.

Estas agudizaciones conllevan un empeoramiento clínico significativo, y sólo tras 30 días la sintomatología del 100% de los pacientes se resuelve¹⁸⁰. A pesar de que, de manera aproximada, sólo un 20% de las exacerbaciones requieren hospitalización¹⁸⁴, en todas se ellas se produce un deterioro significativo de la calidad de vida^{184,185}. Las agudizaciones además se han relacionado con un deterioro progresivo del FEV1^{186,187}, y a través de este deterioro tanto agudo como crónico, con la mortalidad.

Utilizando los datos de todo el sistema de salud danés¹⁸⁸ se observó que en pacientes con EPOC hospitalizados por agudización respiratoria, existía una mortalidad de 389 mpa, 7 veces más que la población de referencia (50 mpa). Durante los primeros 180 días tras el alta, la mortalidad empeoraba significativamente con la presencia de comorbilidades asociadas, siendo frecuentes la insuficiencia cardíaca, la enfermedad cerebrovascular, la cardiopatía isquémica y la enfermedad arterial periférica.

En la cohorte de Medicare ARIC¹⁸⁹ se objetivó que una de las causas más relacionadas con la mortalidad es la presencia de ingresos por agudizaciones respiratorias, incrementando el riesgo por 14 veces (HR 14.3, IC95% 13-15.7).

En España, a través de la cohorte de Requena¹⁹⁰, se observó que la presencia de exacerbaciones graves y el número de éstas (3 ó más agudizaciones al año), confería una mayor mortalidad a 5 años¹⁹¹, mostrando diferencias ya durante el primer año de seguimiento.

1.2.4.2 Los índices pronósticos

Ante la evidencia de que además de factores largamente conocidos como del grado de obstrucción, la edad, el consumo tabáquico, la hipoxemia y la hipertensión pulmonar, existían otros factores relevantes para predecir mortalidad, tales como la disnea¹⁹², la broncorrea¹⁹³, la calidad de vida¹⁹⁴, el índice de masa corporal (IMC)¹⁹⁵, la presencia de exacerbaciones¹⁹¹, las comorbilidades^{175,177} o la tolerancia al ejercicio^{196,197}, surge la idea de utilizar todas estas variables con el fin de determinar el pronóstico de los pacientes de una forma más precisa.

Gracias a esta integración nace el índice BODE¹⁷², el primer índice multicomponente para la EPOC. Utilizando gradaciones para la disnea (escala mMRC)¹⁹⁸, el IMC, la obstrucción (FEV1 en porcentaje del valor esperado) y la tolerancia al ejercicio con el test de marcha de 6 minutos¹⁹⁹. Tras evaluar una primera cohorte donde se ponderó el peso de las diferentes variables en la mortalidad a 1 año, se completó el estudio con la validación en una cohorte distinta. Se atribuyó una puntuación de 0 al 10 para estratificar el riesgo que permitía determinar el riesgo de

INTRODUCCIÓN

defunción a 5 años mucho mejor que utilizando sólo la obstrucción (estadístico-C 0.74 vs 0.65 respectivamente) o cualquiera de las otras variables por separado.

A pesar del avance que supuso la implantación del índice BODE, la mortalidad a corto plazo (menor de 1 año) era poco previsible, por lo que fueron surgiendo otros índices multicomponente. Dado que el BODE no incluía la edad, a través de un análisis estadístico complejo, surge el índice ADO²⁰⁰ donde se incluyen la edad (estratificada por décadas etarias), la disnea (escala MRC) y la obstrucción (según valor FEV1 del predicho), dando mayor peso a la edad. Los autores explican también la necesidad de adaptar los índices pronósticos a distintas poblaciones con riesgos diferentes, por lo que sospechan que existen factores predictores importantes que aún no han sido identificados. Los resultados tampoco parecían mejorar la predicción realizada por el índice BODE. Surgieron algunas críticas dado que la edad no es modificable y además no ofrece más información *per se*, pudiéndose añadir a cualquier otro índice.

En un intento de incluir el consumo actual de tabaco, surge el índice DOSE²⁰¹, donde se suma, además de la obstrucción (FEV1), la disnea (MRC) y las exacerbaciones (0-1, 2-3, 4 o más), la persistencia en el consumo de tabaco. El objetivo de este índice es, según los autores, una manera de evidenciar a la vez la gravedad de la enfermedad y las variables de interés en el manejo de la EPOC, sobre todo a nivel terapéutico, dado que todos los ítems son factores modificables, al menos en teoría.

Ante la demostrada relación de exacerbaciones y mortalidad de la que hemos hablado anteriormente, se intenta incluir esta variable a los índices para mejorar su capacidad pronóstica²⁰². Se genera así el índice e-BODE, donde se añade las exacerbaciones graves que requieren hospitalización en el año previo, estratificadas en 3 escalones (0, 1-2, 3 o más), sin conseguir mejorar la predicción de mortalidad. Sin embargo la sustitución de la capacidad de ejercicio del BODE mediante el test de marcha 6 minutos, por las exacerbaciones del año previo, bautizado como índice BODEx, mantiene el valor de área bajo la curva ROC (BODEx 0.74 vs 0.75 BODE) sin diferencias estadísticas, y facilitando la evaluación de riesgo de los pacientes, al poder evitar la realización del test de marcha.

Pero sin duda, la mortalidad de los pacientes con EPOC no se produce exclusivamente por causas respiratorias. Como ya hemos indicado, una proporción importante se debe a patologías concomitantes, por lo que incluir las comorbilidades en un índice pronóstico podría mejorar la capacidad predictiva. Con esta idea surge el índice CODEx²⁰³, sustituyendo el índice de masa

corporal del BODEx por la presencia de comorbilidades medidas a través del Índice de Charlson¹⁷⁶ ajustado por edad (añadiendo 1 punto por cada década a partir de los 50 años) y estratificándolo en tres grupos (0-4, 5-7, 8 o más). Para la realización de este índice se utilizó la población incluida en el estudio ESMI²⁰⁴, validándose en 3 cohortes de diferente procedencia temporal. La curva ROC para mortalidad a 3 meses mostraba una mayor área bajo la curva (0.72) que los índices ADO, BODEx y DOSE (0.65, 0.62 y 0.6 respectivamente), que se mantenía en la mortalidad al año (0.68, 0.64, 0.51 y 0.59 respectivamente). La presencia de 5 o más puntos del índice se asociaba con una mortalidad del 10% a 120 días y del 20% al año, doblando la mortalidad respecto al valor menor de 5 puntos, siendo el primer índice que permite evaluar la mortalidad a corto plazo después de un ingreso hospitalario por una exacerbación de la EPOC²⁰⁵.

Cabe destacar que los índices BODE, e-BODE, BODEx y CODEx utilizan puntos de corte para la obstrucción (FEV1), que posteriormente a través del estudio COCOMICS²⁰⁶, se establecerían como los que ofrecen estadísticamente la mejor predicción de la supervivencia, en contraposición de los valores que establece GOLD, que son arbitrarios y definidos por un panel de expertos.

1.2.4.3 Modificadores de mortalidad

Las primeras medidas para reducir la mortalidad, una vez establecido con estudios epidemiológicos el efecto del tabaco en la aparición de la enfermedad, fueron dirigidas a reducir y evitar el consumo del mismo, inicialmente con dificultades sociales dada la implantación del hábito en la vida diaria y la propaganda realizada por los productores de tabaco a través de los medios de comunicación²⁰⁷. La dificultad para hacer llegar a la opinión pública los efectos dañinos del tabaco era alta como demuestran algunos artículos de opinión²⁰⁸. El primer artículo que demostró la mejoría de los parámetros respiratorios tras el abandono es de 1976²⁰⁹, que se corroboró con varios estudios posteriores²¹⁰⁻²¹². Finalmente en 1980, un amplio estudio epidemiológico de 16 años de duración en los veteranos de guerra de EEUU²¹³, mostró la clara relación del tabaco con el exceso de mortalidad, y la evolución de la misma tras el tiempo desde el abandono, dividido por patologías. A pesar de ello aún serían precisos varios años más para comprobar la aparición de más artículos que ahondaran en la necesidad de abandonar el tabaco^{214,215}, independientemente de la edad a la que se produzca²¹⁶ incluidos los pacientes más mayores.

El primer tratamiento que demostró una mejoría de la mortalidad de los pacientes con EPOC fue la oxigenoterapia. El estudio inicial se llevó a cabo entre 1966 y 1968 con 33 pacientes con insuficiencia respiratoria (SatO₂ <91% en reposo) durante 30 meses recibiendo oxigenoterapia

INTRODUCCIÓN

por gafas nasales a 2-4 litros para mantener SatO₂ entre 88 y 92%²¹⁷. Este estudio no tiene grupo de control, y la comparación la realizaban a través de controles históricos²¹⁸, con mejoría de la mortalidad. Posteriores estudios con pocos pacientes²¹⁹ parecen confirmar los datos iniciales, con revisiones más amplias²²⁰ que finalmente sentaron las indicaciones del tratamiento con oxigenoterapia que se han utilizado desde entonces, limitándose a los pacientes con hipoxemia más intensa y mayores comorbilidades.

Los estudios que han valorado aumentar las indicaciones de oxigenoterapia a pacientes con EPOC menos evolucionada²²¹, incluso los más recientes²²², no han observado mejoría de la calidad de vida, de la mortalidad ni de la tasa de ingresos. Incluso existen datos que parecen soportar la idea de que la administración de oxigenoterapia sin indicación se relaciona con mayor número de ingresos²²³, aunque existen en marcha estudios adicionales²²⁴. Tampoco una administración de oxígeno durante más horas parece mejorar la evolución²²⁵. Es por ello que dado el limitado grupo de pacientes en los que está indicada esta terapia, y el mal pronóstico global de dichos pacientes incluso a pesar de la oxigenoterapia, el impacto global de esta medida es reducida.

Dado que la disnea se asocia con la morbimortalidad, reducirla podría suponer alguna mejoría. La disnea produce reducción del ejercicio físico, que conduce a una reducción de la tolerancia al ejercicio y de la condición muscular, que redundan en la sensación de disnea. Los programas de rehabilitación motora podrían suponer una mejoría subjetiva del paciente, de su calidad de vida y de su supervivencia. Las primeras bases²²⁶ se comienzan a formar a principios de la década de 1970, en base a estudios de fisiopatología básica²²⁷ y observacionales^{228,229}. Los primeros datos de vida real se obtienen en pacientes de una cohorte sin grupo de control de Toronto²³⁰, donde parecía mejorar la sintomatología tras la intervención, haciendo hincapié en la necesidad de mantener contacto con los pacientes para que el efecto de la rehabilitación se mantenga.

Surgen también documentos de consenso para realizar la rehabilitación²³¹. Sin embargo datos de 1980 de programas con mayor número de pacientes⁷³ no mostraron una mejoría significativa con respecto a los no participantes ni en mortalidad, disnea, calidad de vida ni resistencia al ejercicio. No es hasta 1995 que aparece el primer ensayo clínico con dos brazos paralelos, ambos con programa educacional sobre la enfermedad, pero sólo uno con rehabilitación motora²³², obteniéndose mejoría ligeras pero significativas en el grupo de intervención en cuanto a la resistencia y duración del ejercicio, consumo de oxígeno y fatiga muscular. También presentaron mejoría en la disnea pero no así en los días de ingreso por exacerbación ni en la mortalidad de manera significativa.

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos 20 años se han realizado diversos ensayos clínicos con distintas intensidades de ejercicio y métodos de trabajo, perfectamente resumidos por la Cochrane Library²³³, incluyendo 20 ensayos clínicos. Los resultados muestran que los programas de rehabilitación parecen reducir el número de ingresos sin cambios en la mortalidad, una significativa mejoría en la calidad de vida en todos los subíndices del cuestionario respiratorio de Saint George (SGRQ) y en la distancia recorrida en el test de marcha de 6 minutos. En cuanto al número de ingresos los resultados de los ensayos son contradictorios, y uno de los ensayos con mayor número de datos²³⁴ no demostró diferencias, pero presentaba uno de los programas de rehabilitación más débiles y menos supervisados de los estudios analizados.

Tampoco el tratamiento farmacológico ha conseguido hasta el momento determinar un aumento de la supervivencia. Actualmente el único ensayo clínico que evaluó la mortalidad fue el estudio TORCH¹⁶³, que no consiguió demostrar superioridad en este ítem al comparar el tratamiento inhalado de salmeterol con fluticasona contra placebo, tras un seguimiento de 3 años (2004-2007). En un subanálisis posterior²³⁵ se objetivaba relación entre mala adherencia al tratamiento (consumo menos 80% de las dosis) y mortalidad (11.3% vs 26.4% en 3 años), sin que estos datos apoyasen una asociación causal. Desde entonces ningún ensayo clínico ha evaluado la mortalidad de nuevo ante la dificultad de su rastreo y la escasa aparición de eventos, que precisa de un amplio seguimiento en el tiempo de un gran número de pacientes.

Dado que el deterioro de la función pulmonar, la disnea y la sintomatología, así como las exacerbaciones, se asocian todas al aumento de la supervivencia, y dado que son más sencillas de medir o presentan un mayor número de eventos, los estudios más recientes utilizan dichas variables como principales o secundarias, evitando evaluar la mortalidad de manera directa. El estudio UPLIFT¹⁶⁸ evaluó la eficacia de tiotropio, demostrando la reducción del descenso de FEV1 y de los síntomas, como también de las exacerbaciones en algunos subgrupos, al compararlo contra placebo.

En cuanto a la triple terapia (anticolinérgico de larga duración, beta-2 agonista de larga duración y corticoide inhalado) el estudio OPTIMAL²³⁶ ya comenzó a definir que ésta podría ser más efectiva en la reducción de exacerbaciones, mejoría de calidad de vida y de FEV1, sin poder definir cambios en la mortalidad. En 2016 la Cochrane Library también ha realizado un metanálisis de los ensayos clínicos²³⁷ disponibles con respecto al tratamiento con triple terapia, y dada la ausencia de datos no ha podido mostrar resultados en cuanto a mortalidad, pero parece que la triple

terapia tiende a reducir el número de ingresos con respecto al tratamiento doble o único, y mejora la calidad de vida y los valores espirométricos.

Finalmente, la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) domiciliaria ha sido evaluada de igual forma para reducir mortalidad. Su utilización se inició a principios de 1990 para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con EPOC²³⁸⁻²⁴¹ en medio hospitalario, trasladándose posteriormente al ámbito domiciliario para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria crónica²⁴²⁻²⁴⁴. La mejoría gasométrica y clínica de los pacientes con dicha terapia fue aumentando la utilización de la técnica, definiéndose en 1999 las indicaciones mediante consenso²⁴⁵, y apareciendo los primeros ensayos con pocos pacientes, que se resumen en el primer metaanálisis²⁴⁶, que demuestra únicamente cambios gasométricos pero no espirométricos ni clínicos, y sin llegar a evaluarse la mortalidad.

En estudios posteriores se ha observado que la VMNI en pacientes afectados de EPOC con hipercapnia, puede producir beneficio a nivel de calidad de vida, tolerancia al ejercicio²⁴⁷ y con discreta mejoría en los reingresos²⁴⁸, probablemente en relación a la reducción de la hiperinsuflación pulmonar, reduciendo el volumen residual y mejorando la carga de trabajo de los músculos respiratorios²⁴⁹, corroborados tras juntar los datos de varios estudios en un metanálisis²⁵⁰. Por último, en los pacientes con indicación de VMNI, la falta de adherencia a la misma se relaciona con mayor mortalidad²⁵¹. Ante la diversidad de técnicas ventilatorias y su desarrollo, tanto las indicaciones de VMNI en EPOC como la evolución de los pacientes en relación a dicha terapia podrían modificarse sustancialmente en los próximos años.

1.2.5 Coste sanitario

La atención, cuidado y tratamiento de los pacientes con EPOC tiene costes, que recaen en el individuo (movilidad, medicinas, cuidadores) y en el sistema sanitario global (hospitalizaciones, seguimientos, pruebas complementarias, tratamientos, rehabilitación). Todos estos gastos corresponden al coste directo de la enfermedad.

Pero también existen unos costes más difíciles de medir, que corresponden a las pérdidas que se producen en la sociedad como consecuencia de que el individuo esté enfermo: bajas laborales, absentismo, descenso de la productividad, incapacidad. Estos parámetros corresponden a los costes indirectos²⁵².

A nivel global, en 2003 se estimó que el coste de la EPOC en Europa²⁵³ ascendía a 38.700 millones de euros, siendo el 60% atribuibles a costes indirectos; en EEUU ascendía a 23.900 millones de

dólares en 1993²⁵⁴ (38.5% costes indirectos); y en Japón se calculó en aproximadamente 805.500 millones de yenes en el año 2000²⁵⁵; siendo todas estas cifras anuales. En Europa en 2011, el coste total de la EPOC²⁵⁶ suponía ya 48.400 millones de euros (52% costes indirectos), siendo de largo la enfermedad respiratoria que más costes generaba en el viejo continente, por encima del asma y del cáncer de pulmón.

Los costes difieren notablemente entre los distintos países^{257,258}, en relación al tipo de organización sanitaria que presentan, los cambios de metodología y la diferencia de la estimación de costes indirectos, relacionada con el coste de la vida. Desde los 650 euros al año en Suecia²⁵⁹ hasta los 10.812 dólares en EEUU²⁶⁰, pasando por los 1.640 euros en España²⁶¹, dependiendo de la gravedad de la enfermedad. Por ejemplo, en España el coste de la EPOC en estadio I, II y III era en 2003 respectivamente 1.185, 1.649 y 2.333 euros al año²⁶¹.

1.2.5.1 Costes directos

Los pacientes con EPOC consumen en términos globales más recursos sanitarios que otros pacientes crónicos, realizando más visitas a los servicios de urgencias, al médico de atención primaria y a las consultas de atención especializada²⁶², llegando a tener un coste entre un 50 y un 60% más que un enfermo no EPOC. El infradiagnóstico no reduce el uso de atención sanitaria, y se ha llegado a estimar que el coste de los pacientes EPOC no diagnosticados supone alrededor del 40% del coste total de la enfermedad²⁶³.

El principal ítem generador de gasto directo son las hospitalizaciones, que llegan a variar entre el 52 y el 84% del gasto total directo²⁵⁸. En España el cálculo realizado en 2003 mostraba que el 43.8% del gasto se correspondía con la hospitalización, el 40.8% era debido a la medicación y el 15.4% se atribuía a las visitas ambulatorias y pruebas complementarias²⁶¹. En los países de nuestro entorno el panorama es similar, siendo el gasto de las hospitalizaciones el 97% del gasto en Dinamarca²⁶⁴ excluyendo los gastos de medicación y diagnóstico, y en Francia el estudio SCOPE²⁶⁵ evidenció que el 60% del coste total era utilizado para los ingresos hospitalarios, y del resto, el 17% correspondía a la oxigenoterapia y el 14% a la rehabilitación.

Datos más recientes de nuestro país²⁶⁶, extraídos de la Encuesta Nacional de Salud en España 2011/2012, muestran que los pacientes con EPOC han precisado al menos un ingreso hospitalario en mayor proporción que los enfermos crónicos sin EPOC (19.5% vs 9.9%), requieren más visitas a hospital de día (15.4% vs 9.3%), han acudido a Urgencias en mayor medida (47.4% vs 29.1%), y tienen peores puntuaciones en todos los ítems de calidad de vida.

1.2.5.2 Costes indirectos

Este tipo de costes son más difíciles de medir, siendo los principales la pérdida de productividad, las ayudas por discapacidad, la incapacidad temporal del trabajador junto con la edad más temprana de jubilación, los costes de cuidadores, y la muerte prematura²⁵⁵. Se estima que sólo el 20% de los pacientes con EPOC realizan una jornada laboral normal²⁶⁷: el absentismo laboral en los pacientes con EPOC fue superior a los no afectados²⁶⁸, pasan hasta 24.4 días en la cama al año y 27.5 días en los que realizan menor actividad laboral que normalmente²⁶⁹. En una cohorte internacional aproximadamente el 40% de los enfermos con EPOC debían jubilarse del trabajo prematuramente²⁷⁰.

El consumo de recursos llega a recaer no sólo en el sistema sanitario o el paciente, sino también en los cuidadores no profesionales, habitualmente la familia. El único estudio que evaluó este hecho mostró que el 7% de los pacientes con agudización, requirieron de la ayuda de un cuidador que perdió entre 1 y 7 días de trabajo para realizar dicho desempeño²⁷¹.

Son pues, los pacientes más graves (el coste de un EPOC grave es entre 4 y 17 veces mayor que un EPOC leve) y con mayor número de ingresos los que generan más gasto por persona²⁵⁸. Los gastos asociados al ingreso son directamente proporcionales a la gravedad del mismo²⁷². Además, los pacientes no diagnosticados no producen una reducción del coste con respecto a los diagnosticados como se ha mencionado anteriormente²⁷³.

Ante tales datos, cualquier intervención destinada a reducir los costes de la enfermedad, debería incidir en el diagnóstico precoz para intentar reducir el avance de la enfermedad, así como reducir el número de agudizaciones y, consecuentemente del número de ingresos.

1.3 Enfermedad y riesgo cardiovascular

1.3.1 Evolución y definición de enfermedad cardiovascular

Actualmente entendemos la enfermedad cardiovascular como toda la patología que afecta a las arterias y arteriolas del organismo independientemente del órgano afectado. Los efectos se producen a largo plazo por el deterioro de la micro y macrocirculación de los distintos órganos, de forma variable, finalmente con el deterioro de la función de la estructura afectada.

En la historia de la humanidad han existido diversos síntomas asociados a lo que hoy conocemos como enfermedad cardiovascular. No es infrecuente encontrar en los textos históricos personas que sufrieron de apoplejía, hidropesía o calcificación vascular, que se podrían corresponder en la mayoría de los casos con ictus, insuficiencia cardíaca o renal y aterosclerosis respectivamente.

La aparición de aneurisma y calcificación aórtica son reseñadas ya por Vesalio en el siglo XVI, la hidropesía podría haber sido la causa de muerte de Miguel de Cervantes o la Reina Isabel I de Castilla, y la apoplejía había sido definida por Hipócrates como la pérdida repentina del habla junto con cefalea y respiración estertorosa.

Sin embargo, la relación de todas las enfermedades con un nexo común tardó mucho en materializarse y no fue hasta la segunda mitad del siglo XX cuando la opinión médica se decantó por la evidencia de que ciertas alteraciones como la hipertensión arterial, hasta entonces asociada al envejecimiento, podrían tener un papel relevante.

La primera mitad del siglo XX se caracterizó por la creencia de que las medidas de hipertensión arterial podían tener únicamente un valor pronóstico, en relación con la pérdida de elasticidad de las arterias. Las compañías aseguradoras de EEUU ya habían observado el aumento de mortalidad asociado al aumento de cifras tensionales²⁷⁴, pero diversas publicaciones médicas insistían en que dichos aumentos eran un efecto compensatorio fisiológico para vencer la menor elasticidad de las arterias^{275,276}, asociado a la edad y con afectación variable de manera individual.

El caso mejor documentado y más famoso fue el del presidente de los EEUU Franklin Delano Roosevelt. Inició su primer mandato en 1933 con cifras tensionales de 136/78mmHg, aumentando progresivamente durante los 4 mandatos que dispuso, como se observa en los registros de seguimiento de sus médicos personales, con cifras de 162/98 en 1937, 188/105 en 1941, 226/118 el día D y 260/150 durante la conferencia de Yalta. Durante los últimos años algunas fuentes citan deterioro de la memoria del presidente, con la importancia que esto podría haber tenido sobre

INTRODUCCIÓN

los acuerdos de paz al final de la Segunda Guerra Mundial²⁷⁷. Cuando fue evaluado en 1944 por el Dr. Bruenn, cardiólogo, objetivó un cuadro compatible con insuficiencia cardíaca²⁷⁸, junto con hallazgos de hipertrofia cardíaca en el electrocardiograma, cardiomegalia en la radiografía y proteinuria. Se limitó la actividad del presidente y se le aconsejó reducir el consumo de tabaco y alcohol, a pesar de lo cual falleció al inicio de su cuarto mandato en 1945 por una hemorragia subaracnoidea. Todos estos hechos conforman la historia natural de la enfermedad cardiovascular mejor ilustrada.

En la década de 1940 aproximadamente el 25-30% de las camas hospitalarias no quirúrgicas estaban ocupadas por pacientes de mediana edad con alguna complicación cardiovascular como ictus, hipertensión maligna, insuficiencia cardíaca o renal. La ausencia de tratamiento para la hipertensión era la norma, y sólo la dieta baja en sodio y la pérdida de peso parecían ser parcialmente efectivas²⁷⁹. En casos seleccionados se llegaban a realizar simpatectomía, adrenalectomía e incluso la inyección de *Salmonella typhi*²⁸⁰, con importantes efectos secundarios y complicaciones.

En este contexto se inicia el estudio de la cohorte de Framingham²⁸¹, intentando dilucidar el impacto de diversos factores en la aparición de la enfermedad cardiovascular. Es el primer estudio observacional poblacional de estas características, incluyendo a todos los pacientes de dicha población de Massachusetts entre 30 y 59 años.

La primera publicación sobre la evolución de la cohorte surge solo 4 años después²⁸², con escasas pérdidas de pacientes (1%), mostrando un índice de aparición de nueva enfermedad cardiovascular de 33 de cada 1000 personas en varones (12 entre 30 y 44 años, 58 entre 45 y 62 años en el momento de la revisión) y de 13 de cada 1000 personas en mujeres (0 entre 30 y 44 años, 29 entre 45 y 62 años). La presentación clínica se producía habitualmente en forma de infarto de miocardio, angor y cardiopatía hipertensiva.

Se comienza a relacionar la presencia de dislipemia intensa con la aparición de enfermedad cardiovascular en varones jóvenes, y la presencia de hipertensión arterial como causa de la enfermedad cardiovascular en personas del grupo etario mayor. Los pacientes con hipertensión arterial al inicio presentaban una ratio de aparición de enfermedad de 98 de cada 1000 personas, mientras que el valor en normotensos al inicio era solo de 26 de cada 1000 personas. Además se observa que la presencia de obesidad y consumo de tabaco se asocian indudablemente a un mayor riesgo de presentar eventos.

INTRODUCCIÓN

Paralelamente se comienzan a establecer relaciones entre enfermedad cardiovascular y ejercicio físico²⁸³, mostrando en estudios de necropsias en Reino Unido que los trabajadores con mayor actividad física tenían menor mortalidad cardiovascular que los trabajadores con baja actividad, explicando la relación que ya había sido observada en la población con anterioridad²⁸⁴ y que también se reflejó en la cohorte de Framingham²⁸⁵.

Los datos que sucesivamente se acumulan en esta cohorte van dibujando la evolución natural de la enfermedad cardiovascular, mostrando una incidencia²⁸⁶ de nueva enfermedad de 3.6% a 6 años (5.47% hombres vs 2.14% mujeres), y de 6.81% a 10 años (10.61% hombres vs 3.94% mujeres), con una mortalidad²⁸⁷ del 25% de esos nuevos diagnosticados (1.7% global) que se diferenciaba por sexos con 29.2% hombres y 16.6% mujeres (3.1% y 0.65% global respectivamente), en los primeros 10 años de seguimiento.

En cuanto al tratamiento también se presentan los primeros datos que observan una reducción de los eventos cardiovasculares²⁸⁸ en los pacientes con medidas basales de tensión arterial sistólica mayores de 115mmHg que habían sido tratados farmacológicamente (hidralazina, hidroclorotiazida y reserpina).

A la luz de todos estos estudios y evidencias, la comunidad médica fue valorando progresivamente el papel pronóstico del control de dichos factores de riesgo cardiovascular, y sin embargo la interiorización de la necesidad de medir la tensión arterial distaba mucho de ser adecuada. Los datos epidemiológicos evidenciaban que la prevalencia de hipertensión en EEUU era del 12-15%, que sólo el 15% de los pacientes estaban bien tratados y que alrededor del 55% de los hipertensos no sabían siquiera que lo eran²⁸⁹. Incluso entre los pacientes ingresados, en el mejor de los casos, sólo un 24% de los pacientes tenían registro de tensión arterial durante el episodio. Crecía la recomendación de hacer despistaje poblacional de la presencia de hipertensión, a pesar de la aparición de voces discrepantes^{290,291} incluso todavía en la década de 1980, ya que ante la heterogeneidad de la evolución de la cohorte de Framingham, que describía distintos riesgos vasculares en la misma población, algunos autores sostenían que no todos los pacientes hipertensos son iguales y quizás no todos requerirían tratamiento.

En 1977 se crea el Joint National Committee on Prevention, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC), que hace las primeras recomendaciones²⁹² de tratamiento (tensión arterial diastólica > 105mmHg) y de seguimiento de las cifras de presión arterial en los pacientes hipertensos.

La mejora de los fármacos para el tratamiento, desde la introducción de los betabloqueantes en 1960 y posteriormente los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina tipo 2, modificaron el arsenal terapéutico, mejorando la eficacia y la tolerabilidad de los medicamentos, y reduciendo los efectos secundarios.

Desde la década de 1990 múltiples estudios han ido mejorando nuestra comprensión de la hipertensión arterial y el riesgo vascular como SHEP²⁹³, TOMHS²⁹⁴, UKPDS²⁹⁵, INSIGHT²⁹⁶, ALLHAT²⁹⁷, PROGRESS²⁹⁸, ASCOT²⁹⁹, LIFE³⁰⁰ o VALUE³⁰¹, que han permitido adecuar el tratamiento y ajustar los datos sobre probabilidad de presentar nuevos eventos.

Con el paso de los años y las evidencias añadidas, también se ha modificado el umbral de tensión arterial normal y las implicaciones para el tratamiento, lo que puede fácilmente observarse en los resúmenes de los diferentes comités del JNC³⁰², hasta las séptimas recomendaciones de JNC³⁰³ en 2003.

1.3.2 Definición y Cálculo de Riesgo cardiovascular

El riesgo cardiovascular se refiere a la probabilidad, expresada habitualmente en porcentaje, de presentar un evento cardiovascular o presentar síntomas secundarios a una patología cardiovascular en un periodo de tiempo definido³⁰⁴. Este dato puede ser determinado de forma global para la población seleccionada, definiendo la probabilidad absoluta de presentar un evento, o bien relativa, que nos indicará la probabilidad de presentar dicho evento con respecto a la población de referencia con factores no modificables.

Para ambas mediciones son necesarios estudios poblacionales amplios que permitan determinar la incidencia de aparición de enfermedad cardiovascular. Cada población se comporta de manera ligeramente diferente, condicionada por factores genéticos y ambientales y por tanto tales estudios no son fácilmente extrapolables a otras poblaciones.

En cada población existen factores que aumentan el riesgo cardiovascular que no son modificables, como la edad (mayor riesgo a mayor edad) o el sexo (mayor en hombres), constituyendo la población de referencia para el cálculo del riesgo relativo. Existen también otros factores conocidos que son modificables como la presencia de hipertensión, el consumo de tabaco, el patrón de ejercicio físico, el perfil lipídico, la obesidad o la presencia de apnea del sueño por citar los más relevantes. Todos ellos aumentan el riesgo cardiovascular, y ese exceso de riesgo es lo que determina el cálculo del riesgo relativo con respecto a la población de referencia.

El riesgo absoluto nos permite pronosticar la evolución de los pacientes de manera que determinamos su riesgo individual con mayor precisión. La medida de riesgo relativo nos permite valorar la eficacia de eliminar los factores modificables y evaluar los programas de atención y tratamiento.

Los primeros estudios poblacionales para estimar el riesgo proceden de la cohorte de Framingham, con mucho interés en cuanto a la evolución de riesgo vascular, pero dadas las características de la población estudiada, la extrapolación a la población estatal (EEUU) era compleja, e imposible a otras poblaciones de otros países o zonas geográficas. Con el paso del tiempo se han ido añadiendo mayor número de datos en distintas poblaciones, permitiendo mejorar la estimación del riesgo en cada una de ellas.

1.3.2.1 Sistemas de estimación de riesgo

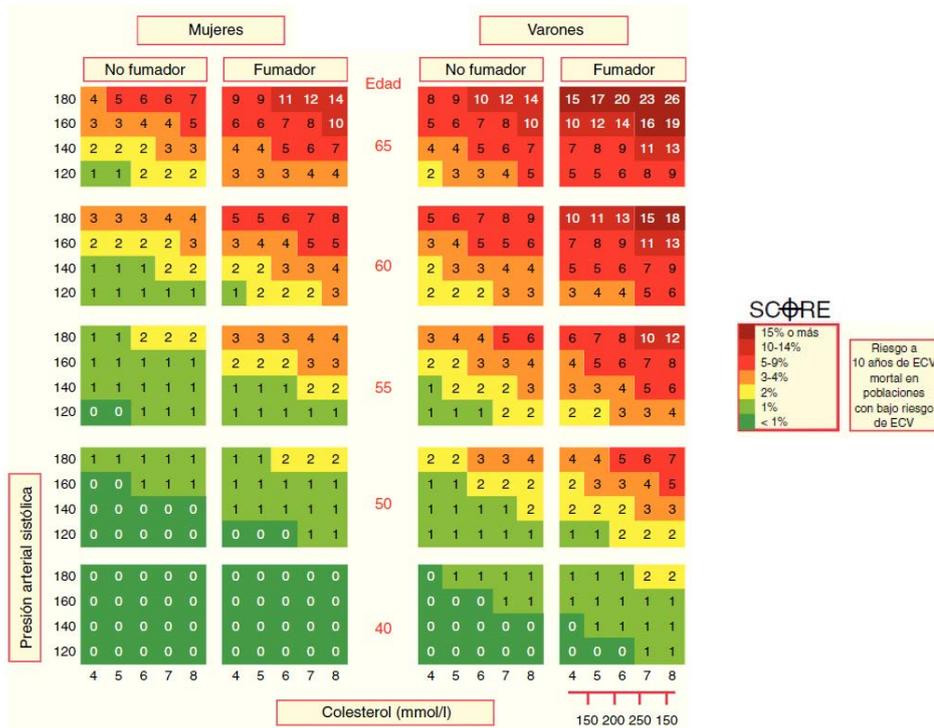
Existen diversos sistemas de estimación de riesgo que traducen las diferentes características de las poblaciones, su diferente riesgo y las particularidades de las mediciones realizadas en su estudio a lo largo de los años. En EEUU la información del estudio ARIC³⁰⁵ o de las sucesivas cohortes del estudio Framingham³⁰⁶ han permitido generar estimaciones actualizadas del riesgo cardiovascular, datos que recomiendan seguir las guías de prevención del National Cholesterol Education Program en EEUU, la Guía Canadiense Cardiovascular o la Guía Neozelandesa.

A nivel europeo existen diversas cohortes como SSHEC³⁰⁷ o PROCAM³⁰⁸, escocesa y alemana respectivamente, así como datos extraídos de los estudios QRISK 1 y 2^{309,310} que predicen con adecuada fidelidad el riesgo en Reino Unido. Sin embargo, a nivel continental, la más importante es la derivada del estudio SCORE³¹¹, que incluía población de 11 países europeos, consiguiendo refinar su predicción con la inclusión de nuevos datos, actualizándose periódicamente, y que actualmente es la más utilizada en Europa, adaptada a todos los países colaboradores como en nuestro (Figura 1).

Esta tabla presenta como ventajas³¹² que es una herramienta intuitiva, permite estimar adecuadamente el riesgo de mortalidad, favorece la valoración de la mejoría del riesgo con las intervenciones y se puede utilizar para comparar riesgo absoluto en distintas etapas etarias. Como inconvenientes no permite estimar el riesgo de cada tipo de evento cardiovascular, y está limitada únicamente a pocos factores de riesgo y a una edad máxima de 65 años.

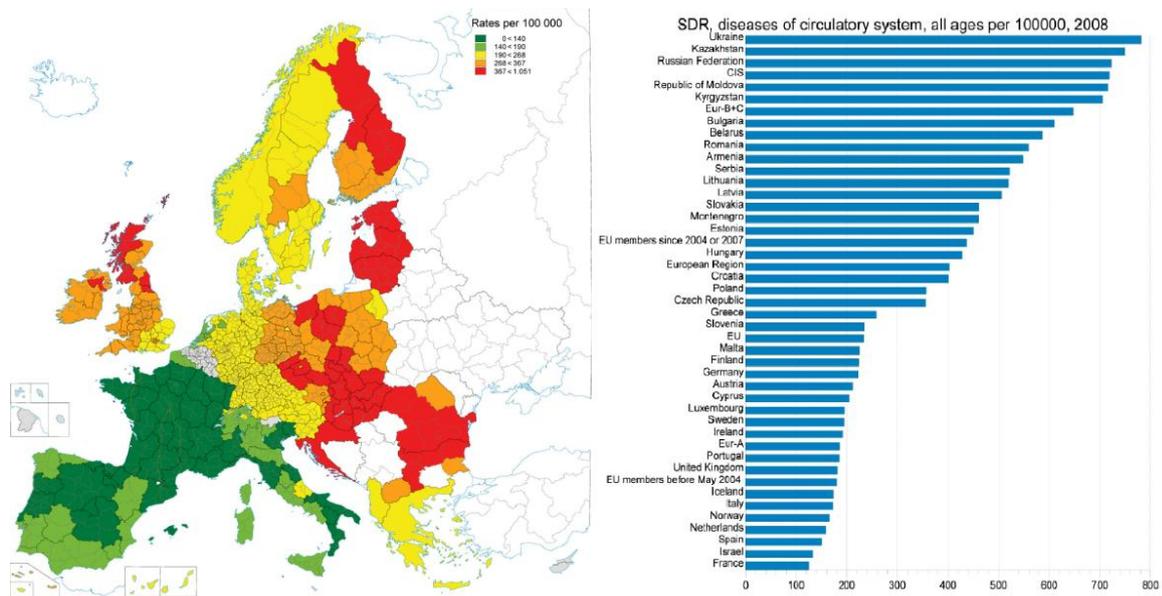
INTRODUCCIÓN

Figura 1. Tabla de riesgo cardiovascular SCORE adaptada a España. Extraída de Royo y cols³¹⁴



La tabla de SCORE define los riesgos según las características de la población a estimar, en alto y bajo riesgo cardiovascular³¹³. La Sociedad Europea de Cardiología establece que las poblaciones de bajo riesgo tienen una mortalidad cardiovascular menor de 225mpa en varones y 175mpa en mujeres, mientras que los de alto riesgo se encuentran por encima de estos valores (Figura 2).

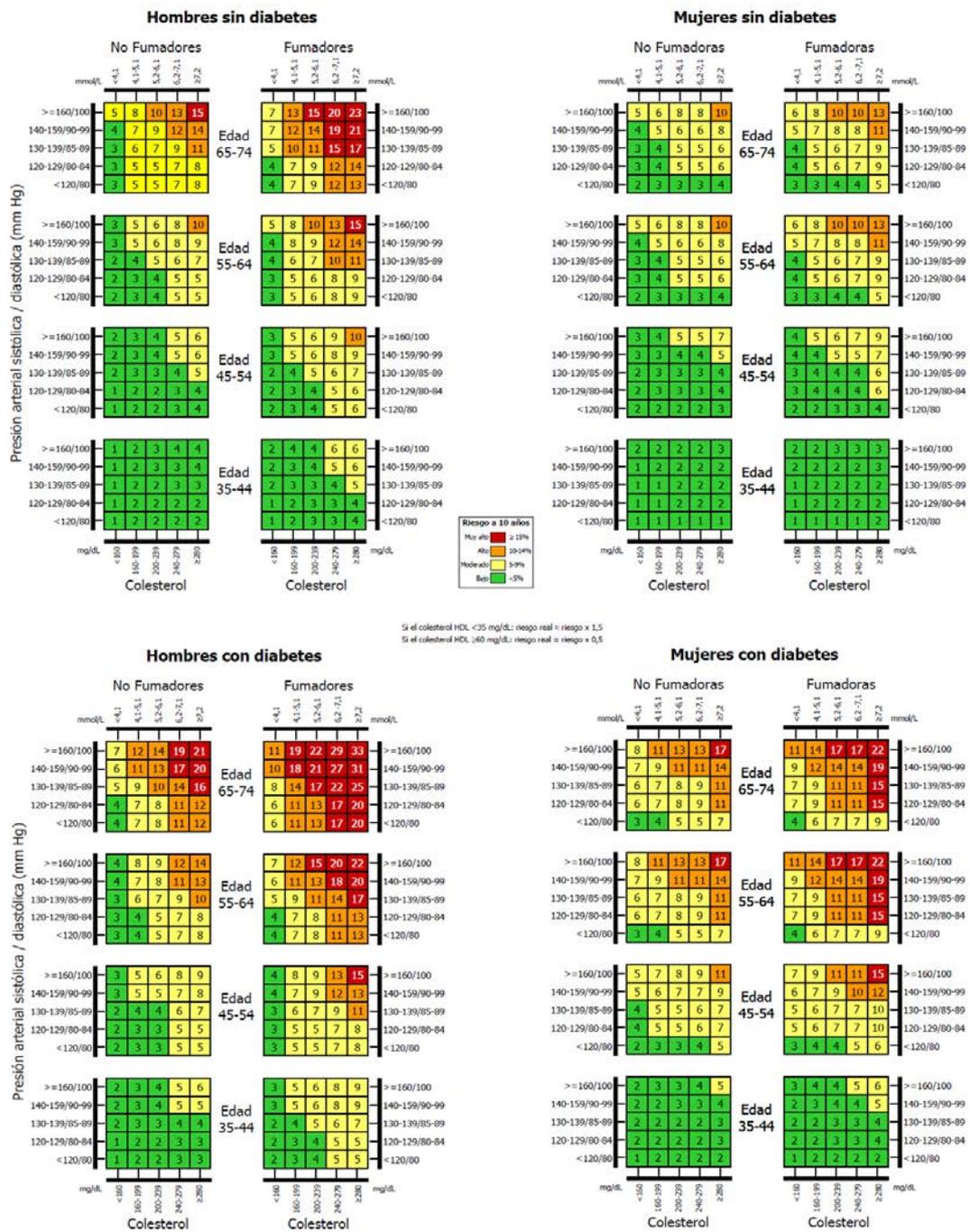
Figura 2. Tasa europea de mortalidad cardiovascular estandarizada. Extraída de Umbrasien y cols³¹³



INTRODUCCIÓN

A nivel español se han adaptado además de las tablas de SCORE³¹⁴, con las ventajas e inconvenientes ya descritos, también las de Framingham a la cohorte extraída de la población de Girona, denominado REGICOR³¹⁵, que permite estimar con mayor precisión el riesgo de la población española que las citadas anteriormente³¹⁶. Estas tablas de riesgo permiten su uso en la práctica clínica habitual, aumentan la edad máxima de aplicación con respecto a las tablas SCORE e incluyen la presencia de diabetes mellitus^{317,318}, como se ve en la Figura 3.

Figura 3. Tablas de riesgo Regicor para población española. Extraída de www.regicor.org³¹⁷



INTRODUCCIÓN

Hasta ahora, todas las estimaciones que se han revisado hacen referencia a la población sin eventos cardiovasculares previos, por lo que tienen una alta utilidad en prevención primaria. En contraste, no permite estimar adecuadamente los valores para prevención secundaria, en pacientes que ya han tenido eventos. Existen pocos datos sobre los riesgos de nuevos eventos cardiovasculares en población que ya ha presentado episodios previos.

En la cohorte de British Regional Heart Study³¹⁹ se objetivó en 1988 una incidencia ajustada por edad de 105mpa y 284mpa en los pacientes con sospecha de enfermedad coronaria previa y confirmada respectivamente, pero desde la aparición de evidencias que el tratamiento modificaba la evolución natural de la enfermedad, los datos de incidencia de nuevos eventos se han ido modificando progresivamente³²⁰.

Los primeros datos de la utilidad del ácido acetilsalicílico para prevención primaria surgen en 1974³²¹, con datos aún poco concluyentes, con una mortalidad a 2 años de 18.5% en el grupo de placebo y 12.2% en el de intervención, incluso a pesar del aumento de riesgo de sangrado³²². Progresivamente la evidencia de la reducción del riesgo de aparición de nuevos eventos con los diversos tratamientos como aspirina, betabloqueantes^{323,324}, estatinas³²⁵⁻³³⁰, clopidogrel^{331,332} y otros antiagregantes^{333,334}, fibrinólisis³³⁵⁻³³⁷ y revascularización percutánea³³⁸ han ido remodelando la curva de aparición de nuevos eventos, pero a pesar de ellos, e incluso en poblaciones donde se han iniciado estos tratamientos, la presencia de diabetes mellitus, hipertensión o hipercolesterolemia mal controlada, así como mantener determinantes ambientales como obesidad, reducción de ejercicio físico y consumo de tabaco, siguen siendo los factores que se asocian en mayor medida con la reaparición de síntomas de enfermedad cardiovascular.

Los riesgos de nuevos eventos cardiovasculares se pueden extraer también de los datos de los estudios que determinan la eficacia de los diversos fármacos en prevención secundaria. El estudio LIPID^{339,340} con pacientes de Nueva Zelanda y Australia mostró un riesgo a 5 años de 7.5% para infarto de miocardio, 3.3% para ictus o 5% para muerte cardiovascular, con claras diferencias según la edad, el género, la presencia de diabetes mellitus o ictus, o la persistencia de consumo de tabaco. Sin embargo, en el estudio EUROPA³⁴¹, llevado a cabo en una cohorte multinacional europea con infarto de miocardio previo, la aparición de eventos a 4 años fue de 3.8%.

Los datos de la cohorte de la Clínica Mayo³⁴², que incluían la evolución de pacientes tras intervención coronaria percutánea, determinaron que los riesgos obtenidos de Framingham para prevención primaria no son adaptables a la prevención secundaria, probablemente porque no

tiene en cuenta otros aspectos importantes como la disfunción endotelial o la inflamación sistémica secundaria.

Finalmente en 2007 la Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología establecen de forma conjunta³⁴³, a través de datos extraídos de la cohorte de SCORE, una estimación de riesgo que incluye la presencia de enfermedad cardiovascular previa, si bien dado el elevado riesgo de estos pacientes, no permite diferenciarlos entre sí dentro de este grupo.

En España, a través de la iniciativa CardioRisc³⁴⁴, se ha establecido una tabla de riesgo cardiovascular adaptada de la Sociedad Europea de Hipertensión (Figura 4), que incluye datos sobre factores de riesgo, diabetes mellitus, síndrome metabólico, control tensional, lesión de órgano diana subclínico y la aparición de enfermedad cardiovascular clínica, que permite definir de forma relativa el riesgo añadido, sin incluir la edad ni el sexo dado que no son modificables³⁴⁵. La iniciativa CardioRisc promueve y mantiene una base de datos de población hipertensa española, que ha conseguido determinar que la posibilidad de presentar un evento cardiovascular (coronario, cerebrovascular, ingreso por insuficiencia cardíaca o muerte por causa cardiovascular) fue de 12.67% en 5 años de seguimiento, y la mortalidad por cualquier causa fue de 5.4% en el mismo periodo³⁴⁶.

Figura 4. Tablas de riesgo Cardiorisc para población española³⁴⁴, adaptada de "2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension"³⁴⁵

	Normal PAS: 120-129 PAD: 80-84	Normal-Alta PAS: 130-139 PAD: 85-89	Grado 1 PAS: 140-159 PAD: 90-99	Grado 2 PAS: 160-179 PAD: 100-109	Grado 3 PAS: ≥180 o PAD: ≥110
Sin otros factores de riesgo	Normal	Ligero <4%	Moderado 4-5%	Elevado 5-8%	Muy Elevado >8%
1-2 factores de riesgo	Ligero <4%	Moderado 4-5%	Elevado 5-8%	Muy Elevado >8%	Muy Elevado >8%
>= 3 FRCV o LOD o Diabetes o SM	Elevado 5-8%	Muy Elevado >8%	Muy Elevado >8%	Muy Elevado >8%	Muy Elevado >8%
Estados clínicos asociados	Muy Elevado >8%	Muy Elevado >8%	Muy Elevado >8%	Muy Elevado >8%	Muy Elevado >8%

Riesgo de evento CV mortal a 10 años: Normal (Cian), Ligero <4% (Verde), Moderado 4-5% (Amarillo), Elevado 5-8% (Naranja), Muy Elevado >8% (Rojo)

A nivel global existen múltiples dificultades para estimar de forma realista la incidencia de nuevos eventos cardiovasculares, ya que en los diversos ensayos clínicos sobre tratamientos para la hipertensión, se objetivan muy diferentes ratios de aparición de nuevos eventos cardiovasculares y mortalidad³⁴⁷, que llega a diferir entre 1.4mpa y 39mpa en cuanto a mortalidad. Tampoco las tablas de riesgos reflejan con facilidad cuáles son los tipos de eventos cardiovasculares que estiman, muy diferentes según la que se utilice³⁴⁷: algunas sólo informan de mortalidad total o cardiovascular, otras incluyen la aparición de nuevos eventos coronarios pero no otras patologías cardiovasculares, muchas incluyen la aparición de ictus y muy pocas determinan la presencia de

INTRODUCCIÓN

otras enfermedades cardiovasculares como la arteriopatía periférica o la insuficiencia renal de causa microvascular. Y esto ocurre a pesar de que el 42% de los eventos cardiovasculares se presentan en pacientes con eventos previos.³⁴⁸

A partir de esta discrepancia surge la iniciativa SMART³⁴⁹, que a través de una cohorte de pacientes holandeses propugna por determinar las diferencias de riesgo cardiovascular en prevención secundaria. Basándose en datos de una cohorte de muestra establecen diferencias significativas en la riesgo vascular individual, que varían entre el 5% y el 90% de riesgo absoluto de evento cardiovascular a 10 años³⁵⁰. A través únicamente de datos clínicos y analíticos consiguen establecer una buena correlación de riesgo en los pacientes con alto riesgo cardiovascular que otras guías incluyen como un grupo único, y con un ajuste muy adecuado en la cohorte de validación. Aunque el cálculo del riesgo SMART es engorroso a mano, existen herramientas que permiten un cálculo automático³⁵¹.

Este índice de riesgo SMART ("SMART Risk Score"), ha sido aplicado a poblaciones distintas de la original, incluyendo la de los estudios CAPRIE³⁵², IDEAL³⁵³, TNT³⁵⁴ o SPARCL³⁵⁵, evidenciando que infraestima el riesgo a 10 años entre los pacientes cuando éste es menor de 35% y lo sobreestima cuando es mayor a 40%³⁵⁶. En datos ampliados en el tiempo en la misma cohorte de SMART, se observó que la media de riesgo de un nuevo evento a 10 años era de 17% (rango intercuartílico 11-28%), definiendo también la distribución de la población en función del riesgo³⁵⁶.

También en Nueva Zelanda se llevó a cabo una iniciativa similar a través del programa PREDICT³⁵⁷, que incluía a todos los pacientes tras haber presentado el primer episodio cardiovascular. Con los datos acumulados entre 2006 y 2012, se observó que la mitad de los eventos cardiovasculares se producían en pacientes con eventos previos, que su riesgo global estaba en torno al 5% en los primeros 2 años, pero que existían un amplio rango que se distribuía entre el 2% en el primer decil y el 34% en el decil superior³⁵⁸. Al intentar extrapolar el cálculo a otra población como Reino Unido, la evaluación del riesgo de PREDICT sobreestimaba el riesgo de la población británica.

En España se desarrolló el BASCORE³⁵⁹, a través de una cohorte de pacientes vascos con nuevo diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, que mejoraba la predicción de riesgo cardiovascular respecto a Framingham Risk Score y UKPDS Risk Engine, mostrando una buena predicción de riesgo para 2 y 5 años³⁶⁰ (Estadístico-C 0.77 y 0.64 respectivamente), pero no a 10 años.

De momento no existen tablas de riesgo generales para estimar la posibilidad de nuevos eventos cardiovasculares y, como ocurre con los riesgos sobre población sana, diferirán según la población

y probablemente las diferentes regiones geográficas tendrán que establecer sus propios valores de riesgo.

1.3.3 Mortalidad y morbilidad.

La enfermedad cardiovascular es la causa de muerte más frecuente en el mundo, produciendo 17.5 millones de muertes al año, lo que supone el 46.2% de todas las muertes no comunicables³⁶¹.

El inicio hace más de 50 años de los primeros estudios observacionales ha permitido conocer los ratios de mortalidad de manera precisa e incluso determinar la relación con las cifras de control de tensión arterial o con el control de la diabetes mellitus, posibilitando que se hayan ido realizando recomendaciones sobre el tratamiento para prevenir dichos eventos.

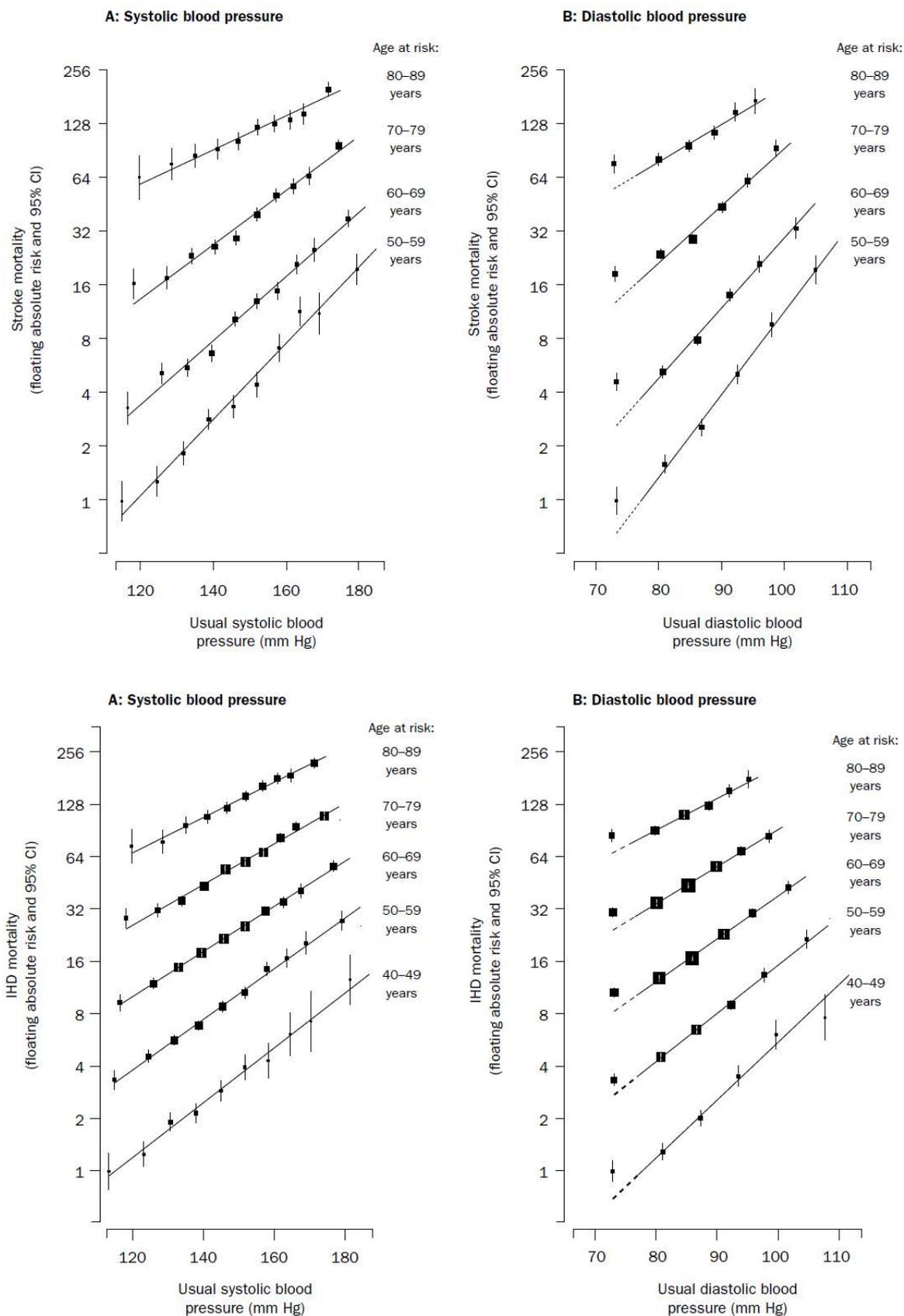
El primer estudio relevante sobre la utilidad del tratamiento antihipertensivo fue el estudio HOT, llevado a cabo con datos de pacientes de 26 países, consiguiendo reunir más de 18 mil pacientes en un ensayo clínico, que determinó que la reducción de las cifras de tensión arterial se asociaban con una reducción de riesgo de mortalidad y de eventos cardiovasculares³⁶².

La suma de muchos de estos datos³⁶³, generados hasta 2001, determinaron que, en pacientes previamente sanos, la mortalidad por cardiopatía isquémica era de 2.69mpa (0.40mpa en menores de 50 años y 31.9mpa en mayores de 80 años) y por ictus era 0.94mpa (0.12mpa en menores de 50 años y 14.9mpa en mayores de 80 años), con una mortalidad total por todas las causas de 9.65mpa. Se estableció además, de manera indudable, la relación de mortalidad por ictus y por cardiopatía isquémica con las cifras habituales de tensión arterial³⁶³, con una relación logarítmica y que además se mantiene para todas las edades (Figura 5).

Datos más recientes publicados por la Sociedad Europea de Cardiología muestran que en la población mayor de 45 años, la mortalidad cardiovascular es la causante del 42% de todas las muertes de hombres y del 51% de todas las muertes de mujeres en el viejo continente³⁶⁴. La mortalidad es muy diversa en los distintos países, y España se encuadra en el grupo con menor mortalidad cardiovascular (junto con Francia, Islandia, Suiza e Israel), con valores en 2011 de 1.62mpa en hombres y 1.06mpa en mujeres. Comparándolo con los datos de 10 años antes, la mortalidad había descendido en casi todos los países europeos.

INTRODUCCIÓN

Figura 5. Relación entre presión arterial y mortalidad por ictus e infarto. Extraído de Lewington y cols³⁶³



INTRODUCCIÓN

En EEUU los datos disponibles de 2011 muestran una tendencia similar³⁶⁵, con una mortalidad atribuida a todas las patologías cardiovasculares de 2.29mpa (2.75 en hombres, 19.2mpa en mujeres), con una reducción de mortalidad en la última década de un 30.8%. A pesar de ello el 31.3% de toda la mortalidad se debe a las enfermedades cardiovasculares, siendo el mal control de la tensión arterial el causante del 40.6% del riesgo³⁶⁶, y el tabaco el responsable del 13.7% del mismo.

Si bien evolutivamente la mortalidad parece haber mejorado en las últimas décadas, los datos extraídos de las cohortes de pacientes que requerían coronariografía intervencionista en la Clínica Mayo, muestra que desde la década de 1980 hasta la década de 2000, la mortalidad en los pacientes menores de 50 años se encontraba en torno al 6% a 5 años y no se había modificado³⁶⁷, probablemente porque en la década de 2000 los pacientes tenían mayor número de comorbilidades (obesidad, hipertensión, diabetes mellitus o dislipemia) que la cohorte comparativa de la década de 1980, todas ellas con diferencias estadísticamente significativas.

Grandes estudios observacionales se han llevado a cabo durante más de 30 años, como el UKPDS en pacientes diabéticos del Reino Unido. Éste ha permitido desentrañar la evolución de las complicaciones en la diabetes y las estrategias para su prevención, siendo el control de la tensión arterial una de las más relevantes^{368,369}. Estudios más recientes como ACCORD, SPRINT o EMPA-REG OUTCOME también han demostrado que el buen control tensional se acompaña de una menor presentación de eventos cardiovasculares y de mortalidad en los pacientes diabéticos, independientemente del control glucémico³⁷⁰, si bien parece que la capacidad de protección es mayor a nivel neurológico que cardíaco³⁷¹, siendo a la inversa para un adecuado control glucémico.

A nivel de nuestro país, la fase longitudinal del estudio Mediterránea³⁷², realizado en atención primaria en España entre 2001 y 2002, con 480 investigadores y 6893 pacientes, determinó que la mortalidad cardiovascular era el 51% (1.99mpa) de la mortalidad global (3.86mpa), y la tasa de eventos cardiovasculares no mortales era de 11.25mpa. Reafirmó que utilizando las tablas de riesgo de Framingham sobreestimaban los eventos en el grupo de riesgo elevado e infraestimaban en el de riesgo bajo, e informó que la presencia de diabetes mellitus o enfermedad cardiovascular previa eran los factores que más pesaban en el riesgo vascular.

Estudios más pequeños, pero de mayor duración, en pacientes vascos con diabetes mellitus tipo 2 recién diagnosticados³⁶⁰, con un seguimiento entre 2000 y 2010, determinaron que la mortalidad observada por todas las causas fue de 29.1 mpa, 2.6 veces más alta que en la población general

(11.3 mpa), siendo la atribuida a la patología cardiovascular de 11.8mpa. En cuanto a la morbilidad las incidencias fueron: enfermedad coronaria 21.6mpa, ictus 14.6mpa, nefropatía 37.5mpa, neuropatía 41.8mpa, retinopatía 23.3mpa, artropatía 12.3mpa y amputación en 2.2mpa.

1.3.3.1 La "Curva-J"

Desde finales de la década de 1980³⁷³ y principios de 1990³⁷⁴ se observó en diferentes estudios que la reducción de las cifras de tensión arterial no siempre eran beneficiosas, y se podría establecer que, según aquellos primeros datos, la presencia de valores de presión arterial diastólica menores de 85mmHg aumentaba la aparición de eventos y mortalidad cardiovascular, generando un gráfico con forma de J. La explicación de este fenómeno se atribuye a la presencia de una anatomía y elasticidad arterial alteradas, cuyo flujo se podría ver limitado al reducir las cifras de tensión arterial, provocando un empeoramiento de la perfusión de los órganos, a excepción del sistema nervioso central que tiene su propio mecanismo regulatorio. Estos datos son compatibles con la observación que los pacientes diabéticos peor controlados³⁷⁵ o de mayor duración³⁷⁶ no presentan claras mejorías de la mortalidad al reducir de forma intensiva la presión arterial. Incluso se ha observado que la presencia de hipotensión ortostática en pacientes diabéticos hipertensos se asocia con mayor mortalidad³⁷⁷, que se podría explicar por el mismo mecanismo.

Estos estudios observacionales contrastaban con datos de metanálisis de estudios prospectivos que no encontraban esta relación³⁷⁸. Durante el diseño del estudio HOT se decidió evaluar la posible existencia de un valor umbral de presión arterial que redujera el riesgo al mínimo, que se observaban con cifras de presión diastólica de 80mmHg y sistólica de 130mmHg. Diversos resultados de cohortes como la de Utrecht³⁷⁹ o de hospitales de veteranos en EEUU³⁸⁰, mostraban también la presencia de dicha curva de mortalidad. Esta curva J no solo se produce en los países europeos y de influencia anglosajona, sino que se ha observado también en los pacientes asiáticos^{381,382}.

Finalmente, a pesar de algunos datos que parecían no respaldar la presencia de curva-J en algunas cohortes^{383,384}, resultados de estudios prospectivos más amplios^{385,386}, muestran claramente la presencia de esta curva en cuanto a enfermedad cardiovascular y mortalidad total, que sin embargo, no se objetiva en cuanto a la aparición de ictus, corroborando datos que se sospechaban en estudios con menor poder estadístico.

Aunque inicialmente en los estudios más antiguos el umbral de tensión por debajo del cual el riesgo aumentaba se establecía en 85mmHg para el valor diastólico³⁷³, los estudios más recientes apuntan a que este umbral se encontraría en torno a 120mmHg para el valor sistólico y 70mmHg para el diastólico³⁸⁶⁻³⁸⁹.

1.3.3.2 Morbilidad

La enfermedad cardiovascular, dada su frecuencia, no sólo es relevante en cuanto a mortalidad, sino que sus consecuencias en forma de eventos no mortales producen discapacidad en los pacientes, pérdida de capacidad de trabajo y de calidad de vida. El buen control de los factores de riesgo no solo reduce la mortalidad, sino que retrasa la aparición de eventos cardiovasculares no fatales^{390,391}, evitando la aparición de morbilidad.

La aparición de nuevos eventos en la población de EEUU va desde 3mpa en los individuos jóvenes (35-44 años) hasta 74mpa en los pacientes de mayores (85-94 años), y que la posibilidad de desarrollar una patología cardiovascular en algún momento tras cumplir los 50 años es de un 51.7% para los hombres y 39.2% para las mujeres. La patología cardiovascular es responsable de 5.8 millones de ingresos en EEUU³⁶⁵. En Europa la patología cardiovascular es responsable de numerosos ingresos hospitalarios, a razón de 20.97mpa³⁶⁴, siendo este valor en España de 12.95 en 2012³⁶⁴.

En cuanto al ictus, aproximadamente 6.6 millones de personas en EEUU han tenido un evento: cada año 795.000 experimentan un evento (610.000 inicial, 185.000 recurrente), de los que el 87% es isquémico. El 83.7% sobrevive al episodio, con distintos grados de discapacidad y con un riesgo mucho mayor de presentar un nuevo evento cardiovascular³⁶⁵. En Europa la aparición de ictus es la causa de ingresos durante 2012 de 2.98mpa, siendo en España de 2.21mpa³⁶⁴. Independientemente de la aparición de ictus, los pacientes con historia de hipertensión y diabetes también tienen mayor riesgo de presentar deterioro cognitivo^{392,393}.

La aparición de fibrilación auricular también se ha relacionado con la presencia de un riesgo cardiovascular aumentado, tanto debido a la hipertensión arterial como a la presencia de enfermedad cardiovascular clínica previa³⁶⁵. La incidencia en EEUU en la cohorte de NHDS (1996-2001) se encontraba entre 0.26mpa y 10.77mpa para hombres y entre 0.06mpa y 12.03mpa para mujeres, en función de la edad (menores 45 y mayores de 85 años respectivamente)³⁶⁵. La prevalencia mundial de la fibrilación auricular se estimó en 33.5 millones de personas en el año 2010, siendo la incidencia de 0.77mpa en hombres y 0.59 en mujeres³⁶⁵.

INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica, por su parte, tiene una prevalencia en EEUU de 6.2%, siendo en Asia en torno a 3.7%. Sólo en EEUU se producen 735000 eventos coronarios al año, estimándose que 155.000 son silentes y 210.000 son recurrencias de enfermedad ya conocida. Es la patología cardiovascular más frecuente, causante del 50% de todos los eventos cardiovasculares en población menor de 75 años³⁶⁵. En Europa la presencia de enfermedad coronaria representa 6.08mpa en cuanto a ingresos hospitalarios, dato que en España se reduce hasta 2.89mpa³⁶⁴

Otra de las complicaciones frecuentes de la enfermedad cardiovascular es la insuficiencia cardíaca, que afecta a 5.7 millones de estadounidenses, con una incidencia de 870.000 nuevos casos al año. Esta incidencia aumenta con la edad, siendo de 15.2mpa en personas mayores de 65 años, 31.7mpa en mayores de 75 años y 65.2mpa en mayores de 85 años, siendo el riesgo doble en las personas con mal control tensional. Se cree que la prevalencia de esta patología aumentará un 46% hasta 2030, llegando a los 8 millones en EEUU.

Finalmente, a la arteriopatía periférica se le atribuye una prevalencia 0.18% en 2010 en EEUU, aunque algunos estudios sugieren que sólo el 60% de los pacientes podrían tener síntomas y de estos, únicamente el 10% del total tendrían síntomas típicos. La sintomatología además parece descender con la edad y sólo un tercio de los pacientes mayores tendrían molestias³⁶⁵. La dificultad del diagnóstico condiciona que sólo el 70% de los pacientes reciban tratamiento hipolipemiante y el 88% tratamiento antiagregante, a pesar de que presenta un impacto en el riesgo vascular muy significativo: en la cohorte de Medicare, los pacientes con amputación mayor de una extremidad inferior, presentan una mortalidad del 48.3% durante el primer año³⁶⁵.

1.3.4 Coste sanitario

Siendo la enfermedad cardiovascular tan prevalente, la causante de una gran parte de la mortalidad y morbilidad en las sociedades industrializadas y el impacto sanitario en la sociedad, es lógico pensar que el coste de dichas patologías sea elevado. Para 2011 en EEUU, se estima que el coste de todas las enfermedades cardiovasculares fue de 320 mil millones de dólares, de los cuales 195 mil millones se debían a costes directos, y 124 mil millones a costes indirectos derivados con la pérdida de productividad secundaria a incapacidad o muerte prematura³⁶⁵. Comparativamente para un periodo similar como 2009, el coste del tratamiento oncológico, incluidas las neoplasias benignas fue de 216 mil millones de dólares (86 mil millones directos y 130 mil millones indirectos)³⁶⁵.

La aparición de ictus generó 71.6 mil millones de gasto directo en 2012, que se espera que se duplique para 2030, pero incluso algunos estudios muestran que los costes indirectos podrían ser

INTRODUCCIÓN

mucho más altos debido a la pérdida de ganancias, entre 15000 y 25000 dólares por persona afecta, siendo el coste de la rehabilitación y medicación en torno a 11000 dólares por individuo³⁶⁵.

La presencia de fibrilación auricular genera 479.000 ingresos al año en 2010 en EEUU. Según los datos de Medicare recogidos entre 2004 y 2006, se produce un coste directo de 20.670 dólares por paciente, generando un exceso de 8.705 dólares con respecto a los que no presentan esta patología. Extrapolado a la población de EEUU sumaría, entre costes directos e indirectos, un valor de 26 mil millones de dólares³⁶⁵.

En cuanto a la cardiopatía isquémica, los costes estimados se encuentran en torno a los 204 mil millones de dólares y se espera que este gasto se duplique para 2030. Debido a la incapacidad de producir la enfermedad y los caros procedimientos que requiere, así como la mayor incidencia que presenta de todas las patologías cardiovasculares, es la que mayores costes indirectos genera, en torno al 43% de los costes totales³⁶⁵.

La insuficiencia cardíaca genera menos costes indirectos, porque como hemos revisado anteriormente, la incidencia es mayor en población en edad no laboral. Se estima que en 2012 el coste total fue de 30.7 mil millones de dólares en EEUU, siendo el 68% atribuible a costes directos, pero se prevé que para 2030 estos costes hayan aumentado hasta casi 70 mil millones de dólares.

La arteriopatía periférica presenta un gran impacto económico individual, pero dado que la prevalencia es menor, el impacto total es probablemente menor. Pocos datos existen sobre costes de esta enfermedad. Sólo a través de datos europeos, con una muestra multicéntrica de 1.088 pacientes afectados de úlceras vasculares, los costes totales se determinaron en 10.091 euros por paciente, siendo la mayor parte costes directos (9.446 euros), y que eran muy diferentes según la evolución clínica: 7.722 euros por paciente curado, 20.064 si no se curaban en el primer año y 25.222 euros si requerían amputación³⁹⁴.

Múltiples estudios han determinado que el tratamiento de la hipertensión y control de otros factores de riesgo cardiovascular es coste-efectivo³⁹⁵⁻³⁹⁹, siendo el procedimiento de prevención primaria más efectivo el tratamiento de la hipertensión arterial, y a nivel de prevención secundaria el tratamiento antiagregante o anticoagulante³⁹⁴.

Las ventajas del tratamiento son extensas, incluso con datos que soportarían la implementación de un plan sanitario global, incluso en un país densamente poblado como India, para el tratamiento de la hipertensión arterial⁴⁰⁰, consiguiendo amplios beneficios en la prevención de eventos.

Gracias a los avances en utilización de grandes volúmenes de datos ("big data") se han podido simular grandes poblaciones, estimando que el 78% de los adultos de EEUU se podrían beneficiar que algún tipo de prevención primaria. Si se realizasen todas, se podría reducir el número de infartos de miocardio en un 63% y de ictus en un 30%, lo que supondría añadir 221 millones de años de vida a la población en los siguientes 30 años⁴⁰¹. Solo con 4 medidas con efectividad demostrada como administrar ácido acetilsalicílico en pacientes con alto riesgo cardiovascular, controlar el exceso de peso, disminuir la presión arterial y reducir el colesterol en los pacientes con enfermedad de órgano diana, se reducirían el infarto de miocardio y el ictus en un 36% y 20% respectivamente⁴⁰¹.

La enfermedad cardiovascular es pues una patología muy prevalente, con una alta mortalidad, con presencia de complicaciones y aparición de incapacidad, que generan un alto coste directo e indirecto, el mayor en los países industrializados con respecto a otras enfermedades, lo que es de gran relevancia en los sistemas sanitarios con cobertura nacional como el nuestro. Esta patología se reduce con una correcta prevención, siendo además coste-efectiva.

1.3.5 Unidades de Riesgo Vascular

Tras los datos cada vez más importantes recopilados en la cohorte de Framingham, la dificultad de establecer entre los médicos la necesidad de realizar mediciones de la tensión arterial y además adecuar el tratamiento a los pacientes, se comienza a evaluar la posibilidad de crear unidades especializadas de riesgo vascular a mediados de la década de 1970²⁸⁹, ganando progresivamente apoyos dada la evolución de la mortalidad y morbilidad de los pacientes y la aparición de cada vez más numerosas y novedosas terapias para modificar la evolución de la enfermedad. También el interés por reducir los costes asociados a las complicaciones de la enfermedad intentando mejorar la adecuación del tratamiento al riesgo fue fundamental en su aparición.

Fruto de este trabajo se objetiva la reducción de riesgo en las cohortes sucesivas de los estudios NHANES sobre población de EEUU, consiguiendo la reducción del riesgo de presentar un evento cardiovascular a 10 años desde el 10% (personas de 30 a 74 años de edad) en la cohorte 1976-1980, a 7.9% en la cohorte 1988-1994, y hasta 7.4% en la cohorte 1999-2004³⁶⁵.

A pesar de que todos los expertos opinan que dada la magnitud, en cuanto a incidencia y supervivencia, de la enfermedad cardiovascular es imprescindible valorar el riesgo vascular de los pacientes en todos los ámbitos de la atención sanitaria, iniciándose por la atención primaria³¹², siendo quizás el dispositivo más idóneo para conseguir un adecuado control poblacional de los

factores de riesgo. A pesar de todo, la escasez de tiempo que caracteriza las consultas de atención primaria y la necesidad de mantener una formación actualizada en demasiados campos de la medicina, producen que estos objetivos se cumplan con dificultad⁴⁰².

La utilización de programas no dirigidos tienen efectos pequeños en la mejora de los riesgos cardiovasculares⁴⁰³, y los programas dirigidos consiguen, en un porcentaje mayor de pacientes, un adecuado control de la tensión arterial, los niveles plasmáticos de lípidos y la calidad de vida con respecto a la atención convencional⁴⁰⁴, con menor inercia terapéutica⁴⁰⁵.

El estudio mejor diseñado hasta la actualidad para valorar la eficacia y efectividad de una unidad de riesgo vascular fue llevado a cabo en Ontario entre 1994 y 2004, incluyendo a 653 individuos. Los resultados mostraron que la reducción del riesgo vascular asociada a un mejor control de los factores de riesgo, fue mayor en el grupo que acudió a una unidad especializada, comparada con la gestión de casos desde enfermería o la atención habitual promovida por las autoridades sanitarias, casi duplicando la efectividad de las otras intervenciones⁴⁰⁶. Esto se producía además sin aumentar el gasto, dado que los pacientes del grupo de intervención acudían menos a urgencias, utilizaban menos transporte sanitario, llamaban menos a emergencias y tenían un gasto hospitalario menor⁴⁰⁶.

Por tanto, a pesar de que no son imprescindibles para un buen control de los factores de riesgo vascular, las unidades especializadas mejoran el pronóstico de los pacientes, reduciendo los eventos, siendo además coste-efectivas y dada la estructura de la actividad de atención primaria en España, parecen necesarias para conseguir una mejor salud poblacional y controlar el gasto sanitario, por lo que están altamente extendidas por el territorio nacional.

1.4 Relación entre EPOC y Riesgo vascular

La EPOC y la enfermedad cardiovascular son, como hemos desgranado con anterioridad, enfermedades muy prevalentes, que generan un gasto sanitario directo e indirecto muy importante y que en España son responsables de aproximadamente el 20.5% de todos los ingresos hospitalarios en 2015 según datos de CMBD⁴⁰⁷. Es por ello que resulta de especial interés entender la relación que existe entre ellas, para poder organizar de manera adecuada los recursos destinados al diagnóstico y seguimiento de los pacientes.

El análisis de los datos de la encuesta NHANES III, relacionó la presencia de infarto previo y de reactantes de fase aguda (leucocitos, plaquetas, fibrinógeno y PCR) con el grado de obstrucción de la vía respiratoria, incluso con obstrucción leve o moderada⁴⁰⁸. Se objetivó además que la presencia de PCR elevada y EPOC eran factores independientes para la aparición de cardiopatía isquémica. En esta cohorte, los pacientes afectados de EPOC tenían un riesgo cardiovascular más elevado¹⁶⁴ según la estratificación de Framingham³⁰⁶. Los individuos sin EPOC tenían un riesgo bajo en un 50% e intermedio en un 25%, mientras que la proporción en EPOC leve era 25% y 30%, en EPOC moderado, grave y muy grave en torno a 20% y 25% respectivamente, por lo que en estos grupos el riesgo cardiovascular alto y muy alto era mayor del 50%¹⁶⁴.

Resultados similares también se observaron con los datos de la cohorte de "National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study" (NHEFS), relacionándose grado de obstrucción con mayor mortalidad y hospitalización cardiovascular, incluso en los pacientes no fumadores⁴⁰⁹. Parece que los individuos con EPOC tiene un mayor riesgo de presentar diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial esencial o enfermedad cardiovascular, incluso en EPOC moderado⁴¹⁰.

En la cohorte de Saskatchewan (Canadá) se observó que con respecto a la población sin enfermedad, los pacientes afectados de EPOC tenían más obesidad y diabetes, precisaban mayor cantidad de medicación antihipertensiva, diuréticos, insulina, hipolipemiantes y vasodilatadores⁴¹¹. Además la aparición de eventos cardiovasculares fue mayor en la muestra con EPOC, incluyendo arritmia (Riesgo Relativo (RR) 2.14), angina (2.02), infarto agudo de miocardio (1.99), insuficiencia cardíaca (4.59), ictus (1.37), y hospitalización por cualquier causa (2.7) o por causa cardiovascular exclusivamente (2.45)⁴¹¹. Existían además diferencias sustanciales entre las hospitalizaciones por patología cardiovascular (18.4%) y por causa respiratoria (10.5%), principalmente por cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca, siendo ambas más frecuentes en hombres pero manteniendo la relación⁴¹². Algunos autores han llegado a concluir que la

INTRODUCCIÓN

relación entre EPOC y riesgo vascular es más potente en gente joven⁴¹³, aunque también se mantiene en los individuos mayores de 65 años⁴¹⁴..

Datos poblacionales británicos recogidos entre 1995 y 2005 evidenciaron que la presencia de EPOC se relacionaba de manera significativa con aparición de ictus, arritmias, enfermedad tromboembólica y cardiopatía isquémica, siendo las dos últimas las que se relacionaban con mayor intensidad. Resultados prospectivos mucho más amplios extraídos del Kaiser Permanente Medical Care Program of Northern California, mediante un estudio de casos y controles, determinaron una clara relación de EPOC con la aparición de fibrilación auricular, angor, infarto de miocardio, ictus, y otras patologías cardiovasculares de forma inequívoca, y con mayor mortalidad por todas las causas anteriormente descritas⁴¹⁵. Esto genera como es esperable un consumo de recursos mucho más elevado que la población sin EPOC⁴¹⁶.

Las personas con EPOC tienen también valores de NT-proBNP más elevados, más defectos de conducción ventricular y presencia de fibrilación auricular, con mayor uso de tratamiento diurético y antihipertensivo⁴¹⁷, que se incrementaban paralelamente al aumento de gravedad de la EPOC. El descenso del FEV1 parece relacionarse con el debut de insuficiencia cardíaca, llegando a presentar una incidencia de 11.5mpa en el cuartil más bajo en la cohorte ARIC⁴¹⁸, independientemente del género y la raza. Asimismo la presencia de hipertrofia ventricular se asocia a la presencia de EPOC incluso con ausencia de factores de riesgo vascular⁴¹⁹.

En los pacientes con cardiopatía isquémica que precisan coronariografía, casi un 25% de los mismos presentan EPOC, mayor que la población de referencia, y a pesar de no presentar cambios significativos en el tratamiento, presentaban una peor evolución, con mayor aparición de nuevos eventos cardiovasculares, independientemente de si el diagnóstico era previamente conocido⁴²⁰.

A nivel nacional el estudio CONSISTE, multicéntrico y realizado de forma transversal⁴²¹, denotó que los EPOC tienen en nuestro país significativamente más incidencia de hipertensión (51.8% vs 36%), dislipemia (48.3% vs 31.7%), diabetes (39.5% vs 9.7%), anemia (13.6% vs 1.4%), osteoporosis (16.6% vs 3.6%), cardiopatía isquémica (12.5% vs 4.7%), arritmia (16.1% vs 4.7%), insuficiencia cardíaca (24.7% vs 1.4%), ictus (10% vs 2.9%) y arteriopatía periférica (16.4% vs 4.1%), sin claras diferencias en función de la gravedad de la obstrucción. En el análisis multivariante, la EPOC demostró ser un factor de riesgo independiente para la presencia de cardiopatía isquémica (OR 2.23, IC95% 1.18-4.24)⁴²¹, sin relación con la edad ni con la presencia de factores de riesgo clásicos.

También en España se han llevado a cabo estudios en los pacientes atendidos en Medicina Interna, como el estudio ECCO y el ESMI. El primero mostró que en los pacientes EPOC, el 27% padecían insuficiencia cardíaca y 17% cardiopatía isquémica⁴²², mientras que el segundo realizado más tarde evidenció que las comorbilidades eran aún más frecuentes, presentando un 63% hipertensión, 36% diabetes, 34% dislipemia, 21% cardiopatía isquémica y 19% anemia²⁰⁴.

La relación entre EPOC y las patologías anteriormente descritas también se objetivó de manera internacional en el estudio ECLIPSE, en el que los pacientes EPOC padecían con mayor frecuencia osteoporosis, hipertensión, arritmia, insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica, sin diferencias significativas con respecto a la gravedad de la alteración espirométrica⁴²³. Y a pesar de que la presencia de diabetes no era más frecuente en los casos que en los controles, la mortalidad a 3 años en los diabéticos era significativamente mayor en los que presentaban EPOC⁴²³.

Algunos estudios se han centrado en la relación entre EPOC y presencia de ictus, observando una relación estadísticamente significativa entre el grado de deterioro espirométrico y la incidencia de ictus isquémico⁴²⁴, o que casi el 50% de los ictus totales se producen en pacientes con FEV1 reducido, siendo esta relación más evidente en el género femenino⁴²⁵.

En cuanto a la arteriopatía periférica, con una incidencia menor y por lo tanto con mayor dificultad de evaluación en los estudios poblacionales, presenta una prevalencia en la población afecta de EPOC que se ha observado entre el 8% en Taiwan⁴²⁶, pasando por el 31% en Israel⁴²⁷ (asociándose en esta cohorte a mayor obstrucción respiratoria), llegando al 81.4% en Francia según resultado del índice tobillo-brazo⁴²⁸. Se ha observado que los pacientes con EPOC tienen mayor disfunción endotelial determinada por medición de datos hemodinámicos⁴²⁹, se ha asociado de manera independiente a la presencia de calcificaciones arteriales medidas a través de TC⁴³⁰ y presentan mayor grosor de la íntima carotídea y mayor porcentaje de alteración del índice tobillo-brazo^{431,432}.

1.4.1 Mortalidad

Los primeros datos de mortalidad cardiovascular en pacientes con sintomatología respiratoria datan de hace 30 años, observándose que la etiología cardiovascular correspondía al 53% de las defunciones en estos individuos⁴³³, reafirmando en la cohorte de Buffalo Health Study, con seguimiento medio durante 30 años (1960-1989), y que relacionaba la reducción de FEV1 con la mortalidad cardiovascular y también por todas las causas⁴³⁴. Muchos de los individuos afectados de EPOC mueren con la patología respiratoria pero no directamente por ella.

INTRODUCCIÓN

Los datos de certificados de defunción en Reino Unido entre 1993 y 1999 objetivaron que la causa de muerte de los pacientes con EPOC era en un 40.2% de los casos una patología no respiratoria, sumando la patología cardiovascular el 25.6% en hombres y el 23.9% en mujeres⁴³⁵, similares a los obtenidos en Finlandia, con un 25% de mortalidad cardiovascular¹⁶⁶, y algo menores que datos canadienses más amplios, con un 37.6%⁴¹², donde la incidencia de mortalidad cardiovascular fue 15mpa en el grupo control y 32mpa en el grupo de casos, mientras que la de mortalidad total fue de 38mpa y 107mpa respectivamente⁴¹¹.

Incluso entre los individuos con mayor afectación pulmonar reclutados entre varios centros europeos, que presentaban insuficiencia respiratoria crónica, hasta el 21% de las defunciones se producían por causa cardiovascular (insuficiencia cardíaca y arritmias complejas)¹⁷³.

La presencia de insuficiencia cardíaca o cardiopatía isquémica aumentan significativamente la mortalidad global de los pacientes EPOC^{436,437}, y a la inversa, ya que los pacientes que requieren de coronariografía percutánea por cardiopatía isquémica o sufren de insuficiencia cardíaca, presentan mayor mortalidad si padecen además EPOC^{438,439}. En España, datos del estudio ESMI mostraron que, en los pacientes EPOC de nuestro entorno, la presencia de insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, fibrilación auricular, insuficiencia renal, arteriopatía periférica y enfermedad cerebrovascular se relacionaba con un peor pronóstico y una mayor mortalidad⁴⁴⁰.

En los grandes ensayos clínicos sobre EPOC (TORCH y UPLIFT), se ha podido evaluar la mortalidad de manera prospectiva y con mayor exactitud, interviniendo incluso paneles de expertos para determinarla. En estos estudios la mortalidad cardiovascular fue del 26.9% y 17.3% respectivamente^{163,441}.

La mejor revisión sobre la historia natural de la mortalidad global y cardiovascular de los pacientes EPOC, observó que la causa cardiovascular supone alrededor del 20-25% de todas las muertes en los pacientes EPOC¹⁶⁵, y las causas de mortalidad se modifican sustancialmente con la edad de los pacientes y con el grado de obstrucción, siendo la etiología cardiovascular ligeramente más elevada en obstrucciones leves y moderadas, por detrás de la causa neoplásica, y algo más reducida porcentualmente en obstrucciones graves, desbancada por la causa respiratoria.

1.4.2 Mecanismos

A pesar de la clara relación que presentan la EPOC y la enfermedad cardiovascular, no existe una teoría aceptada que confirme indudablemente dicha asociación, por lo que hasta la fecha se han propuesto varios mecanismos que podrían explicarla.

La tesis más extendida relaciona EPOC e inflamación sistémica para correlacionar la presencia de efectos sistémicos en los pacientes, incluido la aparición de eventos cardiovasculares, como se ha propuesto en otras enfermedades como la artritis reumatoide con el fin de explicar su evidente relación con el aumento de riesgo vascular⁴⁴².

Inicialmente descrita como efectos secundarios sistémicos de la EPOC, debidos al paso a la circulación sistémica de mediadores inflamatorios producidos en el pulmón⁴⁴³, posteriormente se ha calificado como una enfermedad sistémica⁴⁴⁴, y en los últimos años cada vez más autores se posicionan en la posibilidad que la EPOC sea una manifestación más de una inflamación sistémica subyacente, cuyas otras manifestaciones incluirían la presencia de enfermedad cardiovascular, resistencia a la insulina⁴⁴⁵, osteoporosis, depresión, sarcopenia o anemia entre otras; o bien incluso dentro del proceso de envejecimiento⁴⁴⁶ y que relacionaría el descenso del FEV1 con la mortalidad por todas las causas. A pesar de ser la teoría con mayor aceptación, no todos los datos parecen refrendarla⁴⁴⁷, aunque cada vez datos más amplios de estudios multicéntricos parecen apoyar la idea de la existencia de una mayor inflamación en un cierto tipo de EPOC, y que tiende a mantenerse con el paso del tiempo⁴⁴⁸.

Se ha propuesto que el estrés oxidativo producido por radicales libres de oxígeno podría ser el nexo de unión entre ambas patologías. Si bien el aumento de concentración de radicales libres se ha asociado con la presencia de aterosclerosis, alteración de la actividad de proteasas o alteraciones vasculares motoras, y su origen se ha llegado a relacionar con la presencia de hipercolesterolemia, diabetes o el hábito tabáquico⁴⁴⁹⁻⁴⁵², no existen estudios orientados a determinar la relación entre EPOC y la presencia de radicales de oxígeno, aunque si se ha ligado la inhalación de partículas de polución por separado con el daño pulmonar y con la aparición de radicales libres de oxígeno⁴⁵³.

Los resultados del estudio suizo SAPALDIA, encaminado a valorar la relación entre parámetros espirométricos y la calidad del aire medida a través de la concentración de partículas menores de 10µm (PM10), postularon que el aumento de la concentración de PM10 se asociaba con un deterioro de la función pulmonar⁴⁵⁴. La concentración de PM10 también se ha asociado a aumento de parámetros inflamatorios como IL-1β, IL-6 y TNFα⁴⁵⁵ y la reducción de dicha polución

INTRODUCCIÓN

entre los años 1997 y 2007 se había traducido en una mejoría de la pendiente de reducción de los parámetros espirométricos asociada a la edad⁴⁵⁶.

A nivel celular y metabólico se han descrito diversos mecanismos que avalarían la presencia de inflamación sistémica⁴⁵⁷. Múltiples estudios han objetivado niveles elevados de PCR, IL-6, fibrinógeno y leucocitos en los pacientes con EPOC, moléculas implicadas en el grado de inflamación sistémica y cuyos valores se han relacionado con la gravedad de la enfermedad^{458,459} y con la mortalidad⁴⁶⁰. PCR e IL-6 han sido relacionadas con la inflamación y con la progresión de las lesiones ateromatosas y con la reducción de la concentración de óxido nítrico endotelial, que explicaría la presencia de mayor actividad inflamatoria en la pared aórtica en los pacientes exfumadores con EPOC que en los controles exfumadores sin EPOC⁴⁶¹.

La quimiocina patrón C-C ligando 18 (CCL18), producida principalmente por monocitos, macrófagos y células dendríticas en los pulmones, ha sido claramente relacionada con la presencia de EPOC y la mortalidad con independencia del hábito tabáquico en el estudio ECLIPSE⁴⁶², y también con la presencia de enfermedad coronaria inestable⁴⁶³. Otra molécula de interés para explicar el aumento de inflamación es el Ligando 1 de la P-selectina, distribuido en la superficie de los leucocitos y células endoteliales, y con capacidad para formar agregados leucoplaquetarios cuando se activa, que se pueden adherir a la pared vascular. Los valores de esta molécula son más elevados en los pacientes EPOC que en los controles fumadores⁴⁵⁷, mayor en fumadores que en no fumadores⁴⁵⁷, y se ha relacionado también con un aumento del riesgo cardiovascular en individuos sanos⁴⁶⁴.

A nivel del núcleo celular, la EPOC se ha asociado a una reducción de la longitud de los telómeros de los leucocitos circulantes⁴⁶⁵ y de las células pulmonares, sobre todo relacionado con la presencia de enfisema^{466,467}. Cuando la longitud de los telómeros se reduce en exceso, la célula detiene el ciclo celular, aumenta la concentración de proteínas reguladoras de ciclo (p53, p21 y p16), presentándose la senescencia celular, incluso produciéndose la apoptosis. La reducción de los telómeros también se ha relacionado con el descenso de distensibilidad arterial⁴⁶⁸ y con la presencia de aterogénesis⁴⁶⁹.

Actualmente se ha puesto el foco en un grupo de moléculas, las deacetilasas de histona NAD-dependientes, llamadas Sirtuínas (SIRT)⁴⁷⁰. Descubiertas inicialmente en levaduras, son enzimas presentes en todos los animales y se han relacionado con la protección contra el envejecimiento, la inflamación, la senescencia celular y la resistencia al estrés celular. SIRT-1 presenta papel regulador del ciclo celular^{471,472}, de la angiogénesis⁴⁷³⁻⁴⁷⁵, regulación de la concentración de óxido

INTRODUCCIÓN

nítrico endotelial⁴⁷⁶, mejora la estabilidad genómica previniendo la senescencia celular inducida por estrés^{472,477-479}, reduciendo la apoptosis⁴⁸⁰. También se ha implicado en procesos que contribuyen a estabilizar y reducir la placa aterosclerótica, como en el metabolismo del colesterol a través de la modulación del receptor nuclear hepático X^{474,477}, llegando a inhibir la hipertrofia de células musculares lisas propia de la aterosclerosis⁴⁸¹ o regulando la actividad de la metaloproteasa-3 que reduce la inflamación vascular⁴⁸².

A nivel pulmonar el descenso de SIRT-1 que se ha llegado a observar en los pacientes con EPOC⁴⁸³ podría relacionarse con una menor protección al humo de tabaco y la aparición de mayor respuesta inflamatoria, con especial relación con la actividad de la proteína p53 y el factor nuclear kappa B (NF-κB). Este último se ha asociado a la liberación de mediadores inflamatorios en el epitelio pulmonar, promoviendo una inflamación crónica, que parece puede ser reducida con la activación de SIRT-1⁴⁸⁴. Dicha activación podría realizarse a través de la restricción calórica o del ejercicio físico⁴⁸⁵.

Otras sirtuínas también se han asociado a la protección vascular en diversos territorios. SIRT-3 genera protección contra la hipertrofia miocárdica⁴⁸⁶, SIRT-6 reduce el daño telomérico y genómico⁴⁸⁷, y SIRT-7 parece reducir la necrosis miocárdica en relación a estrés oxidativo⁴⁸⁸. Dado que la reducción de actividad de sirtuínas como el deterioro telomérico son rasgos típicamente encontrados en el envejecimiento, algunos autores han propuesto que la EPOC y la aterosclerosis son presentaciones clínicas precoces de este proceso fisiológico.

Otros marcadores han sido propuestos para explicar la relación entre EPOC y riesgo vascular⁴⁸⁹. Dada la presencia de concentraciones aumentadas de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) tanto en el pulmón con obstrucción crónica⁴⁹⁰ como en la placa de ateroma⁴⁹¹, esta molécula se ha llegado a relacionar con la inflamación crónica, y se encuentra más elevada durante los episodios de agudización bronquial⁴⁹¹. La proteína D del surfactante (SPD) se produce en el alveolo pulmonar como respuesta a estímulos inflamatorios⁴⁹² y también se ha objetivado su poder aterogénico relacionado con el metabolismo lipídico⁴⁹³. Sus niveles elevados se han relacionado con un aumento de mortalidad en otras patologías⁴⁹⁴ y también en EPOC⁴⁶⁰.

Algunos autores, más que hacia el metabolismo intracelular, han apuntado a como se modifica la matriz extracelular, tras diversas observaciones que asocian el aumento de actividad de diversas metaloproteasas (MMP), pero en concreto MMP-2, con la aparición de enfisema. Los niveles de MMP-2 en esputo también son más elevadas en pacientes con EPOC que en controles fumadores y no fumadores^{495,496}. A nivel cardiovascular, MMP-2 se ha encontrado en las placas

INTRODUCCIÓN

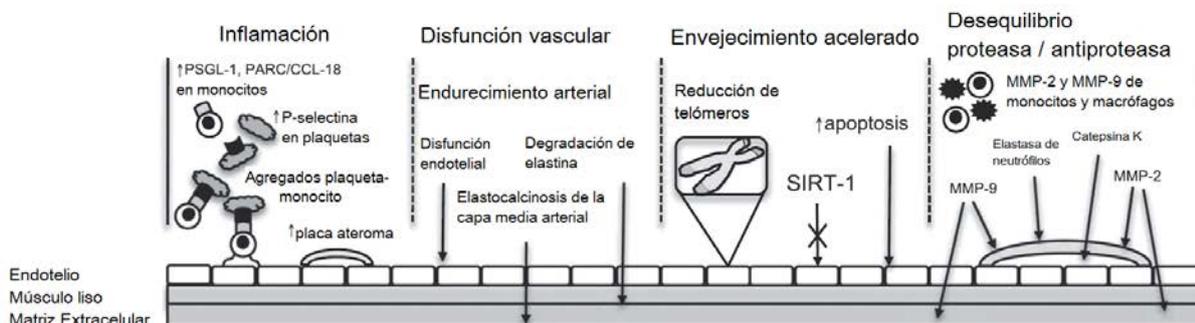
ateroscleróticas⁴⁹⁷, y su elevación en plasma se asocia con aumento de rigidez arterial e hipertensión sistólica. Asimismo MMP-9 se ha encontrado en niveles superiores en plasma en los pacientes con EPOC⁴⁹⁸ y los monocitos de estos pacientes liberan 2.5 veces más MMP-9 que los controles⁴⁹⁹, se ha implicado en la pérdida de distensibilidad arterial y la aterosclerosis^{500,501}. Finalmente la elevación de MMP-2 y 9 en la piel se ha relacionado con la degradación de elastina cutánea⁵⁰².

Las alteraciones en la elastina de la matriz celular también han sido objeto de estudio, dada la relación entre la pérdida de función de esta proteína, encargada de dar consistencia elástica a los tejidos, y la presencia de EPOC, enfisema y aumento de la rigidez arterial⁵⁰²⁻⁵⁰⁴. La medida de degradación de elastina en la piel se ha ligado con los fenómenos descritos y se cree podría ser la expresión de la degradación generalizada de elastina. A nivel arterial, esta pérdida de elastina se traduce en la aparición de calcificaciones en su interior con la consiguiente elastocalcinosis⁵⁰⁵, que se ha relacionado también con la presencia de EPOC y el aumento del riesgo vascular⁵⁰⁶. Niveles elevados de desmosina en plasma, un producto de degradación de la elastina, se asocian con mayor mortalidad y mayor presencia de calcificación arterial en la cohorte del estudio ECLIPSE⁵⁰⁷.

Estos hallazgos explicarían porqué los pacientes EPOC presentan una menor dilatación mediada por flujo en la arteria braquial⁵⁰⁸, una medida indirecta de pérdida de elasticidad arterial relacionada con los eventos cardiovasculares y la posterior aparición de arteriopatía clínica. No parece existir relación entre la presencia de EPOC y una mayor activación simpática que para explicar el aumento de riesgo vascular⁵⁰⁹. Diversos estudios han demostrado que la EPOC se relaciona en diversas poblaciones con el aumento del grosor de la íntima carotídea, con el descenso de la dilatación mediada por flujo en diversas localizaciones anatómicas y con el aumento de la velocidad de onda de pulso (relacionado con el riesgo cardiovascular y la disfunción endotelial)⁵¹⁰.

Existen otras proteínas del medio extracelular que se han implicado en la patogenia de la EPOC. La elastasa de neutrófilos se ha relacionado con la producción del daño pulmonar en EPOC, provocando enfisema con su instilación⁵¹¹ y su ausencia se ha establecido como factor protector contra el daño por humo de tabaco⁵¹². Además, niveles plasmáticos elevados se han asociado a la aparición de eventos cardiovasculares⁵¹³. La catepsina K, otra proteasa, se ha ligado a la aparición de enfisema y el empeoramiento de la placa de ateroma^{514,515}.

Dibujo 1. Posibles causas de relación entre EPOC y afectación cardiovascular. Adaptado de Maclay y cols⁴⁵⁷



MMP= Metaloproteasa, PARC/CCL18= Quimiocina pulmonar con regulación de activación / Quimiocina patrón C-C ligando 18. SIRT = Sirtuina

A nivel mecánico se han realizado algunos estudios que valoran la relación entre hiperinsuflación pulmonar, aumento de presión intratorácica y el aumento de riesgo vascular. Algunos autores han relacionado el grado de enfisema con el volumen ventricular telediastólico y telesistólico⁵¹⁶, y otros asocian la hiperinsuflación con la reducción de la precarga, lo que afecta a la actividad del ventrículo izquierdo^{517,518}.

1.4.3 Exacerbaciones

La aparición de exacerbaciones de EPOC se ha relacionado con un incremento de la presencia de marcadores inflamatorios clásicos en plasma⁵¹⁹, incluso asociándose con la presencia de expectoración purulenta, un marcador clínico de inflamación bronquial y de sospecha de infección bacteriana¹⁷⁸. Las infecciones respiratorias se han relacionado con la aparición de nuevos eventos cardiovasculares en pacientes sin EPOC⁵²⁰, en pacientes asmáticos parece que los que presentan más agudizaciones anuales tienen mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares que los controles sanos o los asmáticos con menos agudizaciones⁵²¹, y los pacientes afectados de neumoconiosis presentan también con mayor frecuencia diabetes, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y arteriopatía periférica⁴⁴⁰. Estos datos tienden a reafirmar la hipótesis sobre la etiología inflamatoria en la relación entre EPOC y riesgo vascular.

Durante los episodios de agudización se aumenta la activación plaquetaria y la formación de agregados monocito-plaquetarios, relacionados con la fisiopatología de la aterosclerosis⁵²², con respecto a los valores basales, ya de por sí elevados en los pacientes EPOC comparados con los controles⁵²³. En el momento de las agudizaciones se producen también cambios en la actividad endotelial y hemodinámica, con aumento de la velocidad de onda de pulso aórtica y de la frecuencia cardíaca con respecto al valor basal de los pacientes EPOC⁵²⁴. Estos cambios persisten

INTRODUCCIÓN

durante más de dos meses, y son más evidentes si durante la agudización existe una causa identificable de la infección respiratoria a través del estudio del esputo⁵²⁴. En los pacientes afectados de cardiopatía isquémica, se objetivan también elevaciones de troponina T y NT-proBNP, marcadores asociados a daño y estrés miocárdico respectivamente, con una duración superponible al resto de marcadores inflamatorios descritos⁵²⁴.

En estudios poblacionales la elevación de NT-proBNP en pacientes EPOC con agudizaciones permite estratificar el pronóstico y es mayor en los pacientes que finalmente requieren ingreso en una unidad de cuidados intensivos⁵²⁵, y la troponina T, que estaba elevada en el 70% de los pacientes, se asocia con aparición de muerte cardiovascular e infarto de miocardio en los pacientes sin historia previa de cardiopatía isquémica⁵²⁶.

Datos sobre cohortes más amplias, han relacionado además de manera temporal la presencia de agudizaciones en pacientes con EPOC y la presencia de eventos cardiovasculares. Tras analizar a más de 25800 pacientes, los resultados mostraron que tras la exacerbación existe un riesgo relativo de 2.27 de presentar un infarto de miocardio, principalmente durante la primera semana; y de 1.29 de presentar un ictus, fundamentalmente tras los primeros 15 días desde el inicio de la exacerbación⁵²⁷.

Los datos más robustos sobre esta asociación se han obtenido del ensayo clínico UPLIFT, y demostraron que todos los eventos adversos extrapulmonares presentaron una incidencia mayor en el primer mes tras la agudización. La aparición de insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular o cardiopatía isquémica tras el episodio de agudización respiratoria presentaban un riesgo relativo de 14.08, 17.09 y 4.62 respectivamente, de forma estadísticamente significativa⁵²⁸. Ampliando el periodo alrededor de la agudización a los seis meses previos y posteriores, el riesgo relativo de las complicaciones tras el episodio se reducía a 10.71, 6.66 y 2.85 respectivamente, manteniéndose estadísticamente significativas.

Los datos del estudio UPLIFT en cuanto a la aparición de ictus tras un periodo de agudización mostraron una tendencia a la asociación no estadísticamente significativa⁵²⁸. Los hallazgos realizados en la cohorte de Rotterdam Study fueron que tras ajustar por otras variables de confusión como otros factores de riesgo vascular, la presencia de ictus tras agudizaciones se relacionaba estadísticamente con las agudizaciones graves, y también en los pacientes EPOC sintomático y con obstrucción moderada por criterios de GOLD⁵²⁹.

1.4.4 Terapia

Algunos autores han sostenido que la relación entre EPOC y enfermedad cardiovascular podría deberse a los fármacos utilizados en los pacientes EPOC, dado que habitualmente se utilizan estimulantes beta-2-adrenérgicos y antagonistas colinérgicos, ambos con efectos cardiovasculares a través del sistema nervioso simpático. Que las dosis de los mismos sean habitualmente más elevadas durante las agudizaciones podría explicar los hallazgos descritos en la sección previa.

A pesar de que inicialmente existía cierta controversia sobre la seguridad cardiovascular de los tratamientos, los datos que se han ido acumulando no parecen confirmar dicha asociación⁵³⁰. Estudios prospectivos amplios no han observado alteraciones sustanciales en los últimos años, sin diferencias en cuanto a la seguridad cardiovascular entre los tratamientos inhaladores con anticolinérgicos de larga duración y con agonistas adrenérgicos β_2 de larga duración⁵³¹. Parece que los tratamientos inhalados no modifican la velocidad de onda de pulso aórtica⁵³², que ya hemos tratado con anterioridad por su relación con la rigidez arterial y riesgo vascular, ni la mortalidad cardiovascular total⁵³³. Datos extraídos de metanálisis en red además observan que todos los tratamientos reducen el riesgo de exacerbaciones⁵³⁴, con el consiguiente impacto en los posibles eventos relacionados con las agudización que hemos comentado en la sección previa.

Los ensayos clínicos de mayor tamaño sobre tratamiento inhalado, UPLIFT y TORCH, mostraron una tendencia hacia una mejoría de la mortalidad sin ser estadísticamente significativa, y en ambos los tratamientos con tiotropio y salmeterol/fluticasona respectivamente, presentaban menor mortalidad cardiovascular con respecto al grupo de placebo (11.3% vs 14.6% en TORCH⁴⁴⁵; RR 0.86, IC95% 0.75-0.99 en UPLIFT⁵³⁵). La explicación de esta mejoría se ha atribuido a la actividad antiinflamatoria del corticoide inhalado, y también a la mejoría de la hiperinsuflación con reducción del volumen residual⁵³⁶.

En pacientes sometidos a rehabilitación respiratoria, la mejoría de la funcionalidad respiratoria, con reducción de 10 puntos de media en el Cuestionario Respiratorio de Saint George, se asocia a una mejoría significativa de la velocidad de onda de pulso tras el tratamiento y de la frecuencia cardíaca, con reducción de las cifras tensionales⁵³⁷, añadiendo datos sobre la asociación de mecánica respiratoria y datos relacionados con el riesgo vascular.

Algunos autores han atribuido el exceso de mortalidad cardiovascular en los pacientes EPOC a que históricamente, estos individuos recibían tratamientos betabloqueantes en menor medida. Los betabloqueantes se han relacionado con un mejoría de la supervivencia en las enfermedades

INTRODUCCIÓN

cardiovasculares, y dado el mecanismo de acción, bloqueando los receptores beta-adrenérgicos bronquiales, podría favorecer teóricamente la aparición broncoespasmo⁵³⁸.

Diversos estudios han demostrado en la última década que los betabloqueantes son seguros en EPOC⁵³⁹, pero a pesar de ello, y aunque no siempre⁵⁴⁰, en muchas ocasiones la prescripción es menor a la adecuada⁵⁴¹⁻⁵⁴³, lo que favorecería una mayor aparición de eventos cardiovasculares. Existen datos cada vez más robustos que soportan la idea que los pacientes con EPOC de diferentes cohortes y que presentan cardiopatía isquémica, tienen una mortalidad menor si reciben tratamiento betabloqueante⁵⁴⁴⁻⁵⁴⁶, lo que podría ser un factor de confusión para el aumento de mortalidad cardiovascular en los pacientes EPOC, pero por su magnitud, es muy difícil que pueda explicar todo el exceso de patología con respecto a la población no EPOC.

En resumen, múltiples datos sustentan la asociación entre EPOC y enfermedad cardiovascular. Los mecanismos no han sido bien dilucidados, pero parece que la relación entre ambas patologías y la inflamación persistente podría explicar los hallazgos, aunque podría no ser la única explicación ni el único mecanismo. Esta relación se observa tanto en las comorbilidades como en la mortalidad. Las agudizaciones parecen ser, por el efecto proinflamatorio que generan a nivel sistémico, eventos con los que se relacionan la presencia de complicaciones cardiovasculares. A nivel bioquímico los procesos subyacentes no están completamente establecidos, incluso podría ser una mezcla de varios en distinta proporción diferentes según el individuo, y conformar la existencia de un fenotipo inflamatorio dentro de los pacientes con EPOC. Actualmente existen algunos datos que indican que el tratamiento, tanto farmacológico como rehabilitador, podría tener importancia en la futura aparición de eventos cardiovasculares, lo que hace aún más necesario continuar con la investigación sobre los fundamentos de esta asociación

2. Justificación e Hipótesis

2.1 Justificación

La EPOC es una enfermedad infradiagnosticada con una repercusión socio-sanitaria muy importante que se refleja en el gasto sanitario, número de ingresos y mortalidad que ocasiona. Los pacientes con EPOC suelen presentar un riesgo cardiovascular al menos moderado y es además una causa importante de muerte entre estos pacientes. Las unidades de riesgo vascular están implantadas en la mayoría de hospitales por su adecuada relación coste-eficiencia. Se podría intentar realizar despistaje de EPOC en las consultas de riesgo cardiovascular para reducir el infradiagnóstico de EPOC e intentar mejorar el pronóstico a largo plazo.

2.2 Hipótesis

- a) Hipótesis nula: La prevalencia de EPOC en los pacientes de la consulta de riesgo vascular es similar a la de la población general.

- b) Hipótesis alternativa: La prevalencia de EPOC en los pacientes de la consulta de riesgo cardiovascular es mayor que en la población general.

3. Objetivos

3.1 Objetivo principal

3.1.1 Determinar la prevalencia de EPOC entre los pacientes de una Unidad de Riesgo Vascular.

3.2 Objetivos secundarios

3.2.1 Cuantificar el infradiagnóstico de EPOC en los pacientes incluidos.

3.2.2 Determinar la presencia de otras alteraciones ventilatorias en dichos pacientes.

3.2.3 Conocer el grado de asociación entre EPOC y enfermedad cardiovascular establecida.

3.2.4 Definir la presencia de otras comorbilidades no cardiovasculares asociadas a la presencia de EPOC.

3.2.5 Establecer las características diferenciales de los pacientes sin diagnóstico previo de EPOC respecto al resto de pacientes de la consulta de riesgo vascular.

3.2.6 Valorar la necesidad de incluir la realización de espirometría de forma rutinaria en la consulta de riesgo vascular.

4. Pacientes y Método

4.1 Diseño

Estudio observacional transversal realizado en la Unidad de Riesgo Vascular del Parc Sanitari Sant Joan de Déu. Dicha unidad realiza la evaluación del riesgo cardiovascular en prevención primaria y secundaria de los pacientes de la zona de influencia del centro sanitario. Aquellos que presentan un riesgo cardiovascular alto realizan seguimientos periódicos en este dispositivo asistencial.

4.2 Cálculo del tamaño muestral

De acuerdo con los datos conocidos de prevalencia en nuestro país, en torno a 10%, se estimó que sería una diferencia clínicamente significativa que los pacientes que acuden a la Unidad de Riesgo vascular presentasen un 15% de prevalencia. Para determinar la existencia de esa prevalencia con una potencia del 80% y una sensibilidad del 95% se estimó que la muestra debería ser al menos de 168 pacientes.

4.3 Sujetos del estudio

Los sujetos del estudio fueron todos los pacientes atendidos de manera consecutiva en la Unidad de Riesgo Vascular del Hospital General del Parc Sanitari Sant Joan de Déu, en Sant Boi de Llobregat.

4.3.1 Criterios de inclusión

Para acercar el estudio a la práctica clínica, se incluyeron a todos los pacientes con un riesgo cardiovascular al menos moderado por CardioRisc³⁴⁴ y que no presentasen criterios de exclusión.

4.3.2 Criterios de exclusión

Se excluyeron a los pacientes que se negaron o desistieron de realizar el estudio y a los pacientes con deterioro cognitivo que impidiese cumplimentar los cuestionarios de calidad de vida.

4.4 Variables del estudio

4.4.1 Datos demográficos

Edad y Sexo.

4.4.2 Variables clínicas

Fumador activo, Factor de exposición tabáquica. Peso y talla mediante medición con báscula con altímetro Año Sayol, certificada por Laboratorio Ensayos Metrológicos con número registro 68888; índice de masa corporal.

Determinación, tras la entrevista personal y la revisión de la historia clínica electrónica, de la presencia previa de hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, consumo de tabaco (factor de exposición y hábito tabáquico activo en el último año), consumo enólico, nefropatía (microalbuminuria o insuficiencia renal), cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, arteriopatía periférica, enfermedad cerebrovascular, diabetes mellitus tipo 2, retinopatía, neuropatía periférica, síndrome de apnea del sueño, presencia de EPOC o de otros trastornos ventilatorios, neoplasias, valvulopatía cardíaca, hepatopatía, hiperplasia benigna de próstata, anemia, osteoporosis, deterioro cognitivo, índice de Charlson¹⁷⁶ y Charlson corregido por edad⁵⁴⁷. También se recogieron la existencia de ingresos en el año previo por insuficiencia respiratoria y determinación del riesgo cardiovascular según la tabla CardioRisc³⁴⁴ por su valoración de la lesión de órgano diana.

4.4.3 Variables hemodinámicas

Se determinaron de forma puntual en la consulta los valores de presión arterial sistólica y diastólica. En los pacientes en los que se había realizado monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) en el último año, se obtuvieron los valores medios de la presión arterial sistólica, media y diastólica, así como el patrón circadiano. Las determinaciones de MAPA se realizaron con el dispositivo Spacelabs Healthcare, modelos 90207-50 y 90207-34.

4.4.4 Variables analíticas

Hemoglobina sérica determinada por el analizador Advia 2120i producido por Siemens, Creatinina, Sodio, Potasio, Hemoglobina glicosilada, Hormona estimulante de tiroides (TSH) y Proteína C Reactiva séricas determinadas por el analizador Architect ci4100 producido por Abbott. Triglicéridos, Colesterol total y Fracciones de colesterol HDL y LDL medidas por el analizador Architect c4000 producido por Abbott. Determinación de aclaramiento de creatinina mediante la fórmula MDRD-4⁵⁴⁸.

4.4.5 Variables espirométricas

Medición de Volumen espiratorio forzado en primer segundo (FEV1), Capacidad vital forzada (FVC), el índice entre ambas, el flujo espiratorio medio forzado (FEF 25-75), así como el porcentaje de las mediciones con respecto al valor de referencia para la altura, peso, edad y sexo. Estas

mediciones se realizaron con el espirómetro Datospir modelo 110A producido por Sibelmed, tomando como valores de referencia los datos de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía torácica (SEPAR) en su versión 511-BLA-1.04, BTPS 1088. Se realizó espirometría simple y postbroncodilatadora, 10 minutos tras la inhalación de 200mcg de salbutamol según protocolo SEPAR. Clasificación del grado de EPOC según guía GOLD 2017⁵⁴⁹.

4.4.6 Variables de calidad de vida

Se realizaron los cuestionarios EuroQol 5 dimensiones (EQ5D), London Activity Chest of Daily Living (LACDL) y de la Comunidad Europea del Carbón y del Acero (CECA), en sus versiones en castellano, cuyas copias se encuentran en el Anexo 1. Fueron administrados en su totalidad por el investigador principal.

4.5 Cronograma

Se inició el estudio en octubre de 2013, con la recogida de datos y se finalizó cuando se incluyeron a todos los pacientes necesarios, en marzo de 2016.

4.6 Aspectos éticos

Previo al inicio del estudio se solicitó al Comité Ético del Parc Sanitari Sant Joan de Déu un informe sobre su idoneidad que fue favorable, cuya copia se encuentra en el Anexo 2. Los pacientes recibieron información sobre el estudio, disponible en el Anexo 3, y firmaron el consentimiento informado que se refleja en el Anexo 4.

4.7 Análisis estadístico

Se realizó análisis estadístico descriptivo de las diferentes subpoblaciones. Se analizaron las diferentes proporciones utilizando Chi-cuadrado para determinar diferencias entre las poblaciones, y en su defecto Yates si fuese necesario. Se analizaron las variables continuas mediante t-student para valorar las diferencias entre las poblaciones y U-Mann Whitney en pruebas no paramétricas. Se realizó análisis multivariante para determinar la presencia de factores asociados a la aparición de EPOC. Todos los resultados se obtuvieron con el paquete estadístico SPSS en su versión 20.

5. Resultados

Se incluyeron de forma consecutiva 186 pacientes entre Octubre de 2013 y Marzo de 2016. De los individuos incluidos abandonaron el estudio 17 pacientes por motivos diversos como se puede observar en la tabla 1.

Tabla 1. Causa de Abandono

Total de abandonos	17
Retirada consentimiento	11
Imposibilidad realizar espirometría	4
Defunción	2

Las características de los pacientes que abandonaron el estudio no difieren de los que lo completaron, como se refleja en el anexo 5.

5.1 Características de la población.

Finalizaron el estudio 169 individuos, completando la espirometría con prueba broncodilatadora. Se recogieron las variables clínicas de todos ellos y 143 completaron las encuestas de calidad de vida y de síntomas en su totalidad.

Las características de las variables epidemiológicas de la muestra se describen en la tabla 2. La edad mediana es de 68 años, siendo el 67% varones. La exposición tabáquica muestra una mediana de 12.5 paquetes-año con un tabaquismo activo del 19.5%.

Los pacientes que acuden a la consulta de riesgo vascular presentan un elevado porcentaje de enfermedades previas, siendo las más frecuentes la hipertensión arterial (98.2%) y la dislipemia (79.9%). La coexistencia de Diabetes Mellitus tipo 2 es asimismo muy frecuente (43.8%).

Los pacientes tienen mayoritariamente un riesgo cardiovascular "elevado" (43.8%) determinado por CardioRisc, siendo "muy elevado" en el 33.7% y "moderado" en el 22.5%. Destaca que el 74% de los pacientes presentan ya enfermedad de órgano diana, con una alta prevalencia de nefropatía (insuficiencia renal o microalbuminuria) que se encuentra en el 50%.

Diversas comorbilidades se muestran con una elevada frecuencia como la enfermedad cerebrovascular, la arteriopatía periférica, la cardiopatía isquémica, la fibrilación auricular y la insuficiencia cardíaca. Otras enfermedades no cardiovasculares significativas son la anemia, el síndrome de apnea del sueño, la presencia de neoplasia (ninguna de origen pulmonar) y, entre los varones, la hiperplasia benigna de próstata.

Tabla 2. Características población analizada

Individuos incluidos en el análisis estadístico		169
Edad (años)		68 (60-77)
Varones		113 (66.9%)
Factor exposición tabáquica (paquetes-año)		12.5 (0-36)
Fumadores activos		33 (19.5%)
Consumo habitual de alcohol		20 (11.8%)
Enfermedades previas	Hipertensión arterial	166 (98.2%)
	Dislipemia	135 (79.9%)
	Obesidad	91 (53.8%)
	Nefropatía	85 (50.3%)
	Diabetes mellitus tipo 2	74 (43.8%)
	Enfermedad cerebrovascular	35 (20.7%)
	Arteriopatía periférica	33 (19.5%)
	Hiperplasia prostática (% sobre varones)	26 (23%)
	Anemia	28 (16.6%)
	Cardiopatía isquémica	27 (16%)
	Síndrome de apnea del sueño	27 (16%)
	Fibrilación auricular	25 (14.8%)
	Diagnóstico previo de EPOC	19 (11.2%)
	Insuficiencia cardíaca	20 (11.8%)
	Neoplasia	15 (8.9%)
Enfermedad cardiovascular	125 (74%)	
Charlson		2 (1-4)
Charlson corregido por edad		5 (3.45-6.9)
Ingresos por insuficiencia respiratoria en el último año	0	151 (89.3%)
	1	15 (8.9%)
	≥2	3 (1.8%)
CardioRisc Riesgo vascular	Moderado	38 (22.5%)
	Elevado	74 (43.8%)
	Muy elevado	57 (33.7%)
IMC (Kg/m ²)		30 (26.9-33.3)
TAS (mmHg)		145 (134-162)
TAD (mmHg)		81 (73-91)
MAPA	Válidos	118 (69.8%)
	TAS (mmHg)	129 (120-143.25)
	TAM (mmHg)	92 (86-102.5)
	TAD (mmHg)	71 (64-81)
Hemoglobina (g/dL)		13.6 (12.4-14.75)
Creatinina (mmol/L)		81.4 (68.4-105.8)
Aclaramiento Creatinina (mL/min/1.73m ²)		72.2 (55.3-88.9)
Triglicéridos (mg/dL)		119 (82-157)
Colesterol total (mg/dL)		176 (150-205.5)
Colesterol HDL (mg/dL)		44 (37-53)
Colesterol LDL (mg/dL)		104 (82.5-130)
Hemoglobina glicosilada (%)		6.9 (6.3-7.7)

dL = decilitro, g = gramo, HDL = lipoproteína de alta densidad, IMC = Índice de masa corporal, Kg= Kilogramo, L = litro, LDL = lipoproteína de baja densidad, m² = metro cuadrado, MAPA = Monitorización ambulatoria de presión arterial, mg = miligramo, min = minuto, mL = mililitro, mmHg = Milímetros de mercurio, TAD = tensión arterial diastólica, TAM = Tensión arterial media, TAS = Tensión arterial sistólica. Las variables muestran números absolutos (porcentaje) para las variables categóricas y mediana (rango intercuartílico) para las variables numéricas.

La mediana del Índice de Charlson es 2, mientras que el Charlson corregido por edad presenta con una mediana de 5. Pocos pacientes han presentado ingresos previos por insuficiencia respiratoria, no habiendo requerido ingreso el 89.3% de los individuos. El diagnóstico de EPOC era ya conocido en 19 pacientes (11.2%).

El IMC mediano de los pacientes es de 30 Kg/m², las cifras de tensión arterial (sistólica / diastólica) presentan valores medianos de 145/81 milímetros de mercurio (mmHg) en la consulta, si bien, en los 118 registros de monitorización continua ambulatoria de presión arterial (MAPA) realizados, las cifras tensionales son algo más reducidas (129/71 mmHg) con una tensión arterial media de 92mmHg.

Ninguna de variables espirométricas presenta una distribución normal. Los valores medianos se pueden explorar en la tabla 6. El FEV1 y el FVC reflejan una mediana de 2.18 y 2.83 litros respectivamente, con un índice FEV1/FVC de 0.79.

Los valores medios de hemoglobina, creatinina, aclaramiento de creatinina, triglicéridos, colesterol total y sus fracciones, así como el porcentaje de hemoglobina glicosilada se pueden observar en la tabla 2.

5.2 Diferencias entre la población con y sin lesión de órgano diana

De la población analizada, 125 individuos presentan en el momento de la inclusión enfermedad cardiovascular establecida, mientras que 44 pacientes no manifiestan ningún tipo de afectación cardiovascular. La proporción de sexos, la presencia de hipertensión y de dislipemia son superponibles a las de la población total y no muestran diferencias entre los individuos con la población sin lesión de órgano diana. La edad mediana es de 70 y 64 años respectivamente, mostrando diferencias significativas. Las características de los órganos afectados así como las diferencias entre las poblaciones se pueden revisar en la tabla 3.

Entre los pacientes con lesión orgánica, el índice de Charlson y de Charlson corregido por Edad son superiores, colocándose en 3 y 5.9 respectivamente. La determinación de CardioRisc presenta valores "elevado" o "muy elevado" en el 86.4%, distribuido a partes iguales. Estos valores son más reducidos en los individuos sin afectación orgánica, con un índice de Charlson neto y corregido por edad de 1 y 3 respectivamente, y con un valor de CardioRisc " muy elevado" para el 6.8%. Ambas variables muestran diferencias estadísticamente significativas.

RESULTADOS

Tabla 3. Características de la población según presencia de enfermedad cardiovascular

Enfermedad cardiovascular previa	Presente (n=125)	Ausente (n=44)	p-valor	
Edad (años)	70 (61.5-78.5)	64 (55.2-70.7)	<0.001	
Varones	84 (67.2%)	29 (65.9%)	0.876	
Factor exposición tabáquica (paquetes-año)	13.3 (0-40)	7.5 (0-22.5)	0.196	
Fumadores activos	22 (17.6%)	11 (25%)	0.287	
Consumo habitual de alcohol	13 (10.4%)	7 (15.9%)	0.331	
Hipertensión arterial	124 (99.2%)	42 (95.5%)	0.27	
Dislipemia	99 (79.2%)	36 (81.8%)	0.709	
Obesidad	69 (56.2%)	22 (50%)	0.184	
Diabetes mellitus tipo 2	59 (47.2%)	15 (34.1%)	<0.001	
Nefropatía	85 (68%)	0 (0%)		
Enfermedad cerebrovascular	35 (28%)	0 (0%)		
Arteriopatía periférica	33 (26.4%)	0 (0%)		
Cardiopatía isquémica	27 (21.6%)	0 (0%)		
Fibrilación auricular	25 (20%)	0 (0%)		
Insuficiencia cardíaca	20 (16%)	0 (0%)		
Hiperplasia prostática (% sobre varones)	19 (22.6%)	7 (24.1%)	0.911	
Anemia	26 (20.8%)	2 (4.5%)	0.016	
Síndrome de apnea del sueño	19 (15.2%)	8 (18.2%)	0.642	
Diagnóstico previo de EPOC	17 (13.6%)	2 (4.5%)	0.163	
Neoplasia	9 (7.2%)	4 (9.1%)	0.953	
Índice Charlson	3 (1-5)	1 (0-1)	<0.001	
Índice Charlson corregido por edad	5.9 (4.05-7.65)	3 (2.32-4.17)	<0.001	
Ingresos por insuficiencia respiratoria en el último año	0 1 ≥2	109 (87.2%) 13 (10.4%) 3 (2.4%)	42 (95.5%) 2 (4.5%) 0 (0%)	0.4
CardioRisc	Moderado	17 (13.6%)	21 (47.7%)	
Riesgo vascular	Elevado	54 (43.2%)	20 (45.5%)	<0.001
	Muy elevado	54 (43.2%)	3 (6.8%)	
FEV1 (L)	2,08 (1,64-2,65)	2,42 (1,9175-2,955)	0,021	
FEV1 / FEV1 previsto (%)	83 (68-96)	88,5 (77,5-97)	0,08	
FVC (L)	2,72 (2,145-3,37)	2,995 (2,4725-3,685)	0,024	
FVC / FVC previsto (%)	78 (65-86)	81 (75-89,5)	0,092	
FEV1 / FVC (%)	77,73 (70,865-82,665)	81,625 (75,67-85,175)	0,027	
FEF25-75 (l/s)	1,67 (1,27-2,615)	2,29 (1,785-3,35)	0,001	
FEF25-75 / FEF 25-75 previsto (%)	96 (67-135)	115 (87,75-137,75)	0,1	

FEF 25-75 = flujo espiratorio forzado entre 25% y 75% de la capacidad total forzada, FEV1 = Volumen espiratorio forzado en primer segundo, FVC = Capacidad vital forzada, L = litro.

Las variables muestran números absolutos (porcentaje) para las variables categóricas y mediana (rango intercuartílico) para las variables numéricas.

Los pacientes con 2 o más ingresos en el año previo de toda la muestra se encuentran entre la población con afectación cardiovascular, así como la mayor parte de los individuos que han precisado ingreso, pero las diferencias no muestran significación estadística. El 87.2% de los afectados y el 95.5% de los no afectados por enfermedad cardiovascular no han requerido ningún ingreso en los 12 meses previos a la inclusión del estudio.

También se pueden observar diferencias significativas en los valores absolutos de FEV1, FVC y su cociente, aunque los valores porcentuales con respecto a sus valores de referencias no llegan a presentar significación estadística.

5.3 Prevalencia de EPOC

En nuestra población, tras la realización de la espirometría y prueba broncodilatadora, presentaban EPOC 36 individuos, con una prevalencia de EPOC de 21.3% (intervalo de confianza al 95%: 15.54-28.39%). Solo el 44.4% de los individuos presentan una espirometría normal, siendo el grupo más frecuente de espirometría anormal el patrón mixto (obstructivo y restrictivo simultáneamente), correspondiendo a 41 individuos (24.3% de la población). Los diferentes patrones según la espirometría se resumen en la tabla 4.

De los 36 pacientes con EPOC, 17 pacientes (47.22%) se diagnosticaron durante el estudio, mientras que 19 pacientes ya estaban previamente diagnosticados. Tras el análisis espirométrico, 4 pacientes etiquetados en informes previos como EPOC, presentaban en realidad un patrón mixto en la espirometría.

Tabla 4. Patrón espirométrico y gravedad de EPOC según criterios GOLD 2017

Normal	75 (44.4%)		
Mixto	41 (24.3%)		EPOC leve 6 (16.7%)
EPOC	36 (21.3%)	→	EPOC moderado 20 (55.6%)
Restrictivo	10 (5.9%)		EPOC grave / muy grave 10 (27.8%)
Asmático	7 (4.1%)		

Valores en número absoluto (porcentaje)

La prevalencia en la población con enfermedad cardiovascular establecida es del 24%, mientras que en la población sin enfermedad cardiovascular la prevalencia de EPOC es del 13.6%, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa. Entre los hombres, 30 presentaron el diagnóstico de EPOC, que constituyen un 26.54% de los varones del estudio, mientras que entre las mujeres sólo 6 de ellas estaban afectas de la enfermedad, constituyendo un 10.71%.

Tabla 5. Prevalencia de EPOC según la presencia de enfermedad cardiovascular establecida.

Enfermedad cardiovascular previa	Presente (n=125)	Ausente (n=44)	p-valor
EPOC	30 (24%)	6 (13.6%)	0.199

Valores en número absoluto (porcentaje)

5.4 Características de la población EPOC

Los pacientes con EPOC tienen una edad mediana de 71 años, siendo el 83.3% varones. El factor de exposición tabáquica es más elevado que en la población general y con un mayor porcentaje de fumadores activos. Las diferentes variables epidemiológicas se encuentran sintetizadas en la tabla 6. La exposición tabáquica es de 33 paquetes-año, el 30.6% siguen fumando y el 83.3% presentan enfermedad cardiovascular establecida a la inclusión del estudio, siendo las más frecuentes la nefropatía (66.6%) y la arteriopatía periférica (33.3%).

El índice de Charlson neto y corregido por edad se encuentran en 3 y 6.5 de mediana respectivamente. El IMC es de 29 kg/m² de mediana, los valores de tensión arterial diastólica y sistólica son de 143 y 77 mmHg respectivamente. Entre las variables analíticas, cabe destacar valores más reducidos con respecto a la población general de colesterol total y colesterol LDL (154 y 86 mg/dL respectivamente), y un nivel más elevado de creatinina (104.4 mmol/L).

Los valores medianos de las variables espirométricas se muestran en la tabla 7 y son más reducidos que en la población general. El FEV1 es de 1.66 litros (60% del esperado) y el FVC es de 2.57 litros (64% del esperado), con un índice de 0.65.

5.5 Diferencias entre individuos EPOC y no EPOC

El análisis de las variables asociadas a EPOC de manera individual evidencia 15 que muestran diferencias, mientras que en el análisis multivariante solo 13 mantienen la significación.

El género masculino, la mayor exposición tabáquica, cifras de creatinina más elevadas, los antecedentes de anemia y de nefropatía, los ingresos previos por patología respiratoria, y tanto el índice de Charlson como el Charlson corregido por edad se relacionan con la presencia de EPOC.

El valor de CardioRisk entre los pacientes con EPOC es "elevado" en 15 (41.7%) individuos y "muy elevado" en 16 (44.1%), mientras que en los pacientes sin EPOC es de 59 (44.4%) y 41 (30.8%) respectivamente, sin alcanzar significación estadística ($p=0.079$). Estos valores son mayores que en la muestra completa, y similares a la población con enfermedad cardiovascular establecida. La presencia de un colesterol total y LDL más elevado se asocian con la ausencia de EPOC.

RESULTADOS

Tabla 6. Características población EPOC

Diagnóstico espirométrico de EPOC		36
Edad (años)		71 (64.5-74.8)
Varones		30 (83.3%)
Factor exposición tabáquica (paquetes-año)		33 (5-50)
Fumadores activos		11 (30.6%)
Enfermedades Previas	Hipertensión arterial	34 (94.4%)
	Dislipemia	28 (78.8%)
	Obesidad	18 (50%)
	Nefropatía	24 (66.6%)
	Diabetes mellitus tipo 2	16 (44.4%)
	Enfermedad cerebrovascular	6 (16.6%)
	Arteriopatía periférica	12 (33.3%)
	Anemia	12 (13.3%)
	Cardiopatía isquémica	6 (16.6%)
	Síndrome de apnea del sueño	6 (16.6%)
	Fibrilación auricular	7 (19.4%)
	Diagnóstico previo de EPOC	19 (52.8%)
	Insuficiencia cardíaca	7 (19.4%)
	Neoplasia	5 (13.9%)
Enfermedad cardiovascular	30 (83.3%)	
Índice Charlson		3 (2-5)
Índice Charlson corregido por edad		6.5 (5-8.7)
Ingresos por insuficiencia respiratoria en el último año	0	27 (75%)
	1	7 (19.4%)
	≥2	2 (5.6%)
CardioRisc Riesgo vascular	Moderado	5 (13.9%)
	Elevado	15 (41.7%)
	Muy elevado	16 (44.4%)
IMC (Kg/m ²)		29 (26.5-33.3)
TAS (mmHg)		143 (125.2-163.5)
TAD (mmHg)		77.5 (69-88.5)
MAPA válidos		21 (58.3%)
Hemoglobina (g/dL)		12.8 (12-14.4)
Creatinina (mmol/L)		104.4 (68.4-142)
Aclaramiento Creatinina (mL/min/1.73m ²)		81.7 (48.5-95.3)
Triglicéridos (mg/dL)		119 (82-156)
Colesterol total (mg/dL)		154 (137-184)
Colesterol HDL (mg/dL)		42.5 (35.5-54.2)
Colesterol LDL (mg/dL)		86 (74.2-106.5)

dL = decilitro, g = gramo, IMC = Índice de masa corporal, Kg= Kilogramo, L = litro, mmHg = Milímetros de mercurio, m² = metro cuadrado, MAPA = Monitorización ambulatoria de presión arterial, mg = miligramo, min = minuto, mL = mililitro, TAD = tensión arterial diastólica, TAS = Tensión arterial sistólica.

Las variables muestran números absolutos (porcentaje) para las variables categóricas y mediana (rango intercuartílico) para las variables numéricas.

RESULTADOS

Tabla 7. Variables espirométricas y encuestas de síntomas y calidad de vida

Variable	Presencia de EPOC	
	No	Sí
FEV1 (L)	2.18 (1.7-2.68)	1.66 (1.24-2.04)
FEV1 / FEV1 esperado	0.84 (0.7-0.96)	0.6 (0.47-0.72)
FVC (L)	2.83 (2.19-3.44)	2.57 (2-3.03)
FVC / FVC esperado	0.78 (0.67-0.87)	0.64 (0.54-0.81)
FEV1 / FVC	0.79 (0.72-0.84)	0.65 (0.61-0.68)
FEF 25-75 (ratio esperado)	1.17 (0.9-1.47)	0.48 (0.33-0.58)
<hr/>		
CECA Broncorrea	0 (0-0)	0 (0-2)
CECA Disnea	0 (0-1)	1 (0-3)
CECA Reactividad bronquial	0 (0-1)	1 (0-2)
LACDL Autocuidado	1 (1-1.25)	1 (1-1.27)
LACDL Domésticas	1 (1-1)	0 (0-1)
LACDL Actividad Física	1 (1-1.4)	1.4 (1-1.85)
LACDL Vida diaria	0 (0-1)	0 (0-1)
EQ5D	0 (0-1)	0 (0-1)
Salud subjetiva EVA	70 (50-80)	60 (50-75)

CECA = Comunidad Europea del Carbón y de Acero, EQ5D = Cuestionario EuroQol 5 dimensiones, EVA = Escala visual analógica, FEF 25-75 = flujo espiratorio forzado entre 25% y 75% de la capacidad total forzada, FEV1 = Volumen espiratorio forzado en primer segundo, FVC = Capacidad vital forzada, LACDL = London Chest Activity of Daily Living, L = litro.
Las variables muestran mediana (rango intercuartílico).

En cuanto a las encuestas de síntomas y de calidad de vida, en el análisis univariado tanto los ítems de sintomatología respiratoria de la encuesta CECA como en la escala de salud subjetiva y la actividad física diaria de la encuesta LACDL eran significativas, mientras que el análisis multivariante solo los resultados de la encuesta CECA mantuvieron significación estadística. Los valores de dichas variables se pueden revisar en la tabla 8.

Se determinó la utilización de estatinas, que en el total de la población se encuentra en el 68%, como se observa en la tabla 9. Al realizar análisis de subgrupos el valor de uso de estatinas se mantuvo entre el 63% y el 69% en todos los grupos estudiados, sin que estas diferencias representen significación estadística. En cuanto a los valores del perfil lipídico, aunque los valores de colesterol total y colesterol LDL son más elevados en los individuos que no realizan tratamiento con estatinas, como se observa en la tabla 10 las diferencias no son estadísticamente significativas.

RESULTADOS

Tabla 8. Valores y significación entre variables según presencia de EPOC

Variable	Presencia de EPOC		p-valor	
	No (n=133)	Sí (n=36)	Univariante	Multivariante
Varones	83 (62.4%)	30 (83.3%)	0.018	0.047
Exposición tabáquica	13.3 (0-40)	33 (5-50)	0.001	0.002
Anemia previa	28 (16.6%)	12 (33.3%)	0.002	0.012
Nefropatía previa	85 (50.3%)	24 (66.6%)	0.027	0.001
Índice Charlson	2 (1-4)	3 (2-5)	0.001	0.002
Í. Charlson corregido edad	5 (3.45-6.9)	6.5 (5-8.7)	0.001	0.002
Algún ingreso último año	16 (12.8%)	9 (25%)	0.004	0.001
Creatinina (mmol/L)	81.4 (68.4-105.8)	104.4 (68.4-142)	0.007	0.001
Colesterol total (mg/dL)	176 (150-205.5)	154 (137-184)	0.001	0.013
Colesterol LDL (mg/dL)	104 (82.5-130)	86 (74.2-106.5)	0.001	0.004
CECA Broncorrea	0 (0-0)	0 (0-2)	0.004	0.024
CECA Disnea	0 (0-1)	1 (0-3)	0.003	0.002
CECA Reactividad bronquial	0 (0-1)	1 (0-2)	0.028	0.024
LACDL Actividad física	1 (1-1.4)	1.4 (1-1.85)	0.006	0.085
Salud subjetiva EVA	70 (50-80)	60 (50-75)	0.038	0.087

CECA = Comunidad Europea del Acero y el Carbón, dL = decilitro, EVA = Escala analógica visual, LACDL = London Chest Activity of Daily Living, L = litro, LDL = lipoproteína de baja densidad, mg = miligramo, mmol = milimol.

Valores representan número absoluto (porcentaje) para variables categóricas y mediana (rango intercuartílico) para variables numéricas. La significación estadística se establece para valor menor de 0.05. Se muestran sólo las variables que mostraban un análisis univariante significativo.

Tabla 9. Utilización de estatinas

Variables	Uso de estatinas	p-valor
Población total	115 (68,0%)	
Enfermedad cardiovascular establecida	Sí (n=125)	87 (69,6%)
	No (n=44)	28 (63,6%)
EPOC	Sí (n=36)	23 (63,9%)
	No (n=133)	92 (69,2%)

Valores en número absoluto (porcentajes)

Tabla 10. Diferencias en el perfil lípido según uso de estatinas

Variables	Estatina		p-valor
	Sí	No	
Triglicéridos (mg/dL)	121 (83-154)	113 (80,75-158)	0,425
Colesterol Total (mg/dL)	175 (148-202)	189,5 (157,75-210,25)	0,156
Colesterol HDL (mg/dL)	44 (37-53)	46 (37,75-55)	0,881
Colesterol LDL (mg/dL)	102 (78-128)	113 (87-139)	0,066

dL = decilitro, HDL = lipoproteína de alta densidad, LDL = lipoproteína de baja densidad, mg = miligramo.

Valores en mediana (rango intercuartílico)

5.6 Variables asociadas a la presencia de EPOC incidente

Comparando los pacientes sin diagnóstico previo de EPOC de toda la muestra, aquellos en los que finalmente se ha diagnosticado la presencia de obstrucción fija al flujo aéreo, presentan una edad similar a los que no la padecen (70 vs 67) y hay un mayor porcentaje de fumadores activos (41.2% vs 16.5%) siendo estadísticamente significativo. El resumen de los valores se puede revisar en la tabla 11. En el análisis multivariante se mantienen como estadísticamente significativos el antecedente de anemia (aunque no así el valor de la hemoglobina en la inclusión), el colesterol total y el colesterol LDL, sin diferencias en la utilización de estatinas. Tampoco los valores del índice de Charlson neto ni corregido por edad presentaban diferencias significativas.

5.7 Diferencias en los pacientes EPOC según momento de diagnóstico

Los pacientes con diagnóstico previo presentan de mediana una mayor edad (74 vs 70), mayor proporción de varones (94.7%), mayor exposición tabáquica, más frecuencia de insuficiencia cardíaca, nefropatía y síndrome de apnea del sueño. También han requerido mayor número de ingresos en el último año.

Los recientemente diagnosticados presentan mayor frecuencia de arteriopatía periférica, niveles más bajos de creatinina, menor puntuación en las respuestas de síntomas y calidad de vida, y valores espirométricos más elevados.

Ninguna de las variables epidemiológicas muestra diferencias significativas, mientras que, salvo el cociente FEV1 / FVC, tanto las variables espirométricas como algunos ítems de síntomas presentan diferencias significativas, como se reflejan en la tabla 12 y en los gráficos 5 y 6. Tampoco hubo diferencias en la cantidad de individuos que presentó una respuesta positiva al test de broncodilatación.

RESULTADOS

Tabla 11. Comparación entre EPOC nuevos y no EPOC

Variable	No EPOC (n=133)	EPOC nuevo (n=17)	p-valor
Edad	67 (59-76,5)	70 (60-75)	0.637
Varones	83 (62.4%)	12 (70.5%)	0.513
Fumador Activo	22 (16.5%)	7 (41.2%)	0.015
Nefropatía	85 (50.3%)	9 (52.9%)	0.174
Anemia	28 (16.6%)	6 (35.3%)	0.010
Índice Charlson	2 (1-4)	3 (1-5)	0.139
Índice Charlson Corregido Edad	5 (3.45-6.9)	5.4 (4-8.1)	0.197
CardioRisc Elevado / Muy Elevado	59 (44.4%) / 41 (30.8%)	9 (52.9%) / 6 (35.3%)	0.358
Hemoglobina (g/dL)	13.7 (12.5-14.9)	12.7 (11.6-14.2)	0.075
Creatinina (mmol/L)	81.4 (68.4-105.8)	74.8 (64.7-126)	0.969
Colesterol total (mg/dL)	176 (150-205.5)	157 (131.5-189)	0.013
Colesterol LDL (mg/dL)	104 (82.5-130)	85 (70-107)	0.007
Tratamiento con estatinas	92 (69.2%)	11 (64.7%)	0.711

dL = decilitro, g=gramo, L= litro, LDL = lipoproteína de baja densidad, mg = miligramo, mmol = milimol.

Variables corresponden a número absoluto (porcentaje) para variables discretas y mediana (rango intercuartílico) para variables continuas. El valor estadístico corresponde al análisis multivariante.

Tabla 12. Características de los pacientes EPOC según momento de diagnóstico

Variables	Diagnóstico previo (n=19)	Nuevo diagnóstico (n=17)	p-valor
Edad	74 (69-81)	70 (60-75)	0.114
Varones	18 (94.7%)	12 (70.5%)	0.067
Exposición tabáquica	40 (14-50)	25 (0-42)	0.182
CardioRisc Elevado / Muy Elevado	6 (31.5%) / 10 (52.6%)	9 (52.9%) / 6 (35.3%)	0.531
Anemia	6 (31.5%)	6 (35.3%)	0.546
Arteriopatía	4 (21%)	8 (47%)	0.334
Apnea del sueño	5 (26.3%)	1 (5.9%)	0.115
Insuficiencia cardíaca	6 (31.5%)	1 (5.9%)	0.061
Nefropatía	15 (78.9%)	9 (52.9%)	0.244
Algún ingreso último año	7 (36.8%)	2 (11.7%)	0.28
Creatinina (mmol/L)	124.1 (91.6-144)	74.8 (64.7-126)	0.025
CECA Disnea	2 (1-3)	0 (0-1)	0.015
CECA Reactividad bronquial	2 (1-3)	0 (0-2)	0.027
LACDL Vida diaria	1 (0-1)	0 (0-0)	0.029
FEV1 absoluto (L)	1.37 (1.14-1.79)	1.89 (1.65-2.25)	0.016
FEV1 (% predicho)	51 (43-61)	71 (64-86)	<0.001
FVC absoluto (L)	2.17 (1.8-2.65)	2.71 (2.47-3.41)	0.007
FVC (% predicho)	56 (51-64)	82 (74-88)	<0.001
FEF25-75(% predicho)	38 (28-53)	54 (47-67)	0.016
Test broncodilatador positivo	8	9	0.69
EPOC leve	0 (0%)	6 (35.3%)	0.001
EPOC moderado	10 (52.6%)	10 (58.8%)	
EPOC grave / muy grave	9 (47.4%)	1 (5.9%)	

CECA = Comunidad Europea del Acero y el Carbón, FEF 25-75 = flujo espiratoria forzada 25-75 % total espirado, FEV1 = Volumen espiratorio forzado en primer segundo, FVC = Capacidad vital forzada, L = litro, LACDL = London Chest Activity of Daily Living. Gravedad de EPOC según criterios GOLD 2017.

Valores representan número absoluto (porcentaje) para variables categóricas y mediana (rango intercuartílico) para variables numéricas.

RESULTADOS

Gráfico 5. Diagrama de cajas FVC / FVC esperado

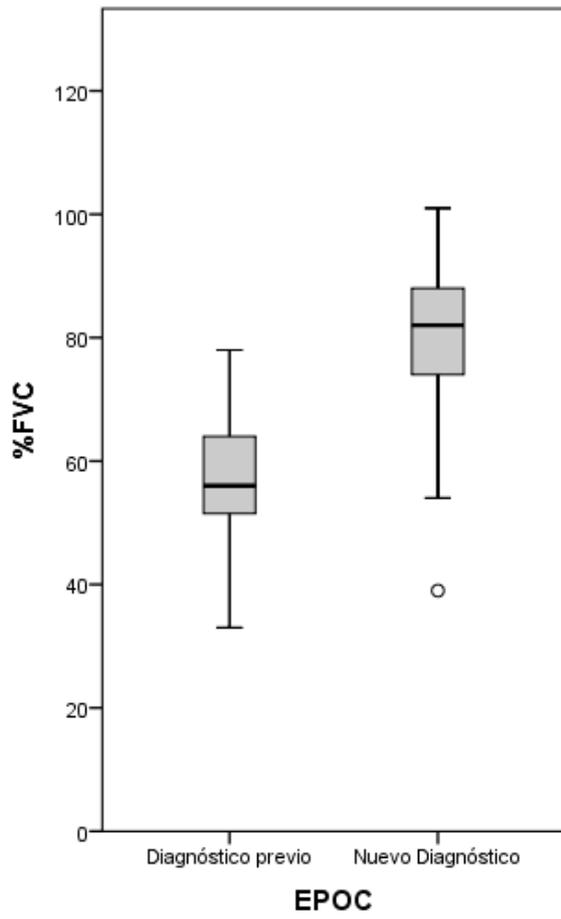
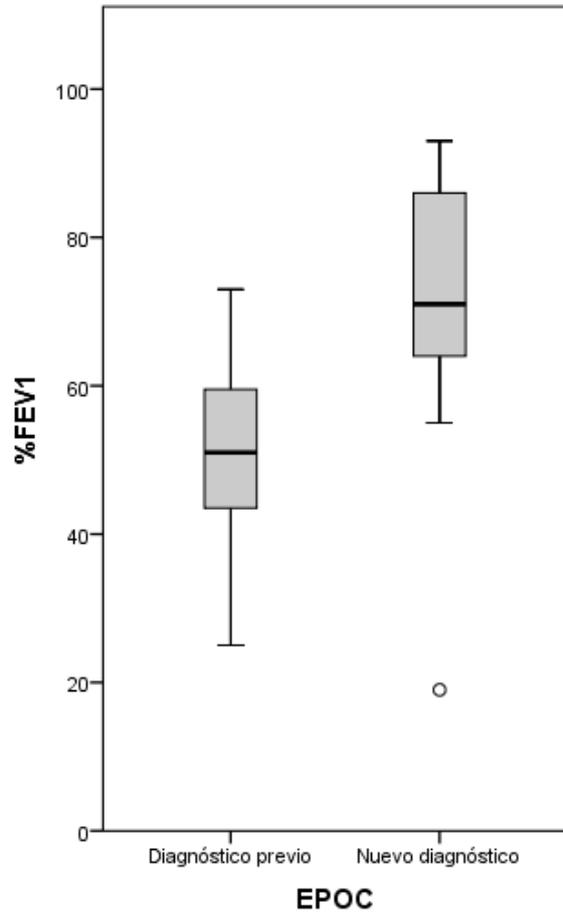


Gráfico 6. Diagrama de cajas FEV1 / FEV1 esperado



6. Discusión

DISCUSIÓN

El objetivo principal de este estudio era valorar la prevalencia de EPOC en una consulta de riesgo cardiovascular, sin que exista ningún filtro previo a la hora de incluir a los pacientes salvo el propio riesgo cardiovascular. Nuestros resultados arrojan una prevalencia del 21.3% de la población estudiada que duplica la estimada para la población general del 10.2%, obtenida en el estudio EPI-SCAN¹¹². Actualmente, las recomendaciones internacionales como GOLD⁵⁴⁹, o las guías nacionales como NICE⁵⁵⁰ o GesEPOC⁵⁵¹ establecen que debería realizarse un cribado diagnóstico para EPOC a los pacientes que presentan un determinado umbral de consumo tabáquico y/o síntomas respiratorios. En la práctica, estos requisitos excluyen a los pacientes con mayor sensibilidad al tabaco y a los que han estado sometidos a la exposición de otras sustancias irritantes, bien de forma sincrónica o no al humo del tabaco.

Así mismo, estas recomendaciones reducen la posibilidad de diagnosticar a los pacientes con menor presencia de síntomas, bien porque las alteraciones no generan sintomatología o porque los pacientes se acostumbran a su sintomatología y a menudo pasa desapercibida. En la práctica, se minimizan las opciones de determinar de forma realista la presencia de la enfermedad en los fumadores pasivos, enfermedades inflamatorias crónicas con afectación pulmonar y las debidas a la contaminación o exposición laboral o ambiental.

Entre las características de la población que acude a la consulta de riesgo vascular destaca la elevada presencia de enfermedades concomitantes, que se traduce en un índice de Charlson neto y corregido por edad elevado, a pesar de que presentan pocos ingresos por insuficiencia respiratoria. Sólo 18 pacientes de toda la muestra habían requerido alguna hospitalización por el motivo descrito en el año previo, por lo que a pesar de la gran cantidad de comorbilidades, el contacto con el medio hospitalario en la mayoría de los individuos incluidos en el estudio se realiza fundamentalmente a través de las consultas externas.

En nuestra población, existe un alto porcentaje de personas que ya presentan lesión de órgano diana en el momento de la inclusión (74%), siendo el más frecuente la nefropatía (50.3%). Esta característica se traduce en un CardioRisc "muy elevado" para más de una tercera parte de los pacientes, lo que supone una alta probabilidad de presentar un evento cardiovascular fatal y no fatal en los siguientes años. Al comparar los enfermos con lesión de órgano diana con los que no la presentan, destacan las diferencias en el índice de Charlson neto y corregido por edad, consecuencia de la presencia de las patologías cardiovasculares, con diferencias estadísticamente significativas.

En los pacientes que presentan afectación cardiovascular orgánica, los valores espirométricos también son más reducidos, con diferencias significativas en los valores absolutos tanto de FEV1, FVC y su índice, aunque los valores porcentuales con respecto al valor de referencia, siendo más bajos también en esta población, no llegan a mostrar significación estadística.

Algunos autores han objetivado una relación entre el riesgo vascular y valores espirométricos como FEV1, FVC y volumen pulmonar total, con independencia de la edad, el índice de masa corporal, el hábito tabáquico, el nivel de actividad física o el estatus social. Por este motivo, han llegado a valorar la posibilidad de incluir dichos valores espirométricos en los índices de valoración de riesgo vascular con el fin de mejorar su fiabilidad pronóstica⁵⁵².

El diseño transversal de nuestro estudio no permite realizar valoraciones pronósticas ni tampoco determinar qué variables podrían estar contribuyendo a modificar el riesgo cardiovascular.

6.1 Prevalencia de EPOC

El diagnóstico previo de EPOC era conocido en aproximadamente la mitad de los pacientes que finalmente presentaban una obstrucción fija al flujo aéreo en la espirometría. La otra mitad desconocía el diagnóstico. La prevalencia de EPOC antes del estudio se encontraba por tanto en el 11.2%, sólo ligeramente superior al de la población general¹¹². Tras el estudio y la búsqueda activa con espirometría, el 21.3% presentaban una espirometría compatible.

Tomando como referencia los datos del estudio Epi-Scan¹¹², en el que la prevalencia en la población española se encuentra en el 10.2%, nuestros resultados muestran que la prevalencia de EPOC en la población visitada en la consulta de riesgo vascular es aproximadamente el doble. La estimación inicial del 15% en la que se basaron los cálculos para el tamaño muestral, realizada según criterios de relevancia clínica, se mantiene fuera del intervalo de confianza del 95%. Desde nuestro punto de vista se puede asumir con una alta probabilidad la hipótesis alternativa, estableciendo que la prevalencia de EPOC en la consulta de riesgo vascular es significativamente más alta que en la población general.

La prevalencia de la enfermedad no es homogénea entre los pacientes de la consulta. Aquellos con enfermedad cardiovascular establecida presentaban una prevalencia de EPOC antes del estudio superior (13.6% vs 4.5%), aumentando ambas tras la realización de espirometría hasta el 24% y 13.6% respectivamente. El resultado de la prevalencia en los individuos con lesión de

DISCUSIÓN

órgano diana se asemeja a la que han presentado otros estudios con población similar a la nuestra, afecta por enfermedad coronaria, donde se observó una prevalencia del 24.8%⁴²⁰.

La distribución de la gravedad de la obstrucción muestra que más de la mitad de los pacientes presentan un EPOC moderado (55.6%) según criterios GOLD, con pocos pacientes en estadio leve, sólo el 16.7%. Curiosamente, los pacientes leves pertenecen todos a los nuevos diagnósticos, lo que sin duda está en relación con los mejores valores medianos de la espirometría y explicaría la presencia de menos sintomatología en este grupo de pacientes.

En contraste, los EPOC graves y muy graves corresponden casi completamente a los pacientes ya diagnosticados, habiendo diagnosticado sólo un individuo con EPOC grave no conocido durante la realización del estudio. Como cabría esperar, la presencia de mayor sintomatología y de alteraciones espirométricas más graves se asocia con una mayor posibilidad de diagnóstico, porque finalmente los pacientes consultan por su sintomatología o son referidos por otros médicos implicados en la actividad asistencial.

Nuestros datos presentan diferencias significativas con el único estudio que, a nuestro entender, presenta un diseño similar. A través de una consulta de riesgo vascular de Toulouse en 2009, Bérard y cols. observaron que el 5.9% de todos los individuos presentaban una espirometría simple con obstrucción⁵⁵³, muy lejos de nuestros valores del 21.3%.

Las diferencias se pueden explicar por varios motivos. La prevalencia de EPOC en Francia se encuentra en torno al 6-7% de la población en edad laboral^{554,555}, menor que la descrita para la población española y en otros países europeos como Reino Unido¹¹⁹ o Dinamarca¹¹⁶. Esta discrepancia fue atribuida por los autores a una diferencia importante en el porcentaje de individuos que nunca han fumado (41% en Francia y 18% en España en el estudio que referencian⁵⁵⁶). Sin embargo los datos del estudio Epi-Scan reflejan que en la población global española el valor es similar al de la población francesa (el 43% de los incluidos en el estudio nunca habían fumado¹¹²).

Otro factor diferencial es que los pacientes del estudio de Bérard y cols. presentaban una edad mediana más baja (57.4 vs 68 años). La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular es mucho menor (hipertensión arterial 26%, dislipemia 44%, enfermedad cardiovascular establecida 10%) que en nuestra población (98%, 80% y 74% respectivamente). El riesgo, utilizando la ecuación de Framingham modificada para Francia, presentaba valores mucho más bajos (25% "elevado" y 10% "muy elevado" para la muestra completa, 14% y 18% respectivamente para los pacientes con

obstrucción fija espirométrica) que en nuestra población (43% y 33% población completa, 42% y 44% para la población con EPOC respectivamente). Finalmente, la espirometría no se realizaba con prueba broncodilatadora porque en dicho estudio, tras esta prueba se realizaba una ergometría y el tratamiento inhalado podría modificar el procedimiento.

A la luz de estos datos, y a pesar de que los diseños sean similares, creemos que dadas las diferencias metodológicas y poblacionales, los resultados de ambos estudios no pueden ser comparables y de ahí que los valores sean tan divergentes.

Los pacientes con EPOC presentan una mayor sintomatología. De las tres encuestas de síntomas y calidad de vida, la que mayor diferencia muestra es la encuesta CECA, con una diferencia significativa tanto en el análisis univariante como el multivariante. Al comparar los datos entre los pacientes con EPOC según el momento de diagnóstico, la puntuación de la encuesta CECA es mayor entre los pacientes con un diagnóstico de EPOC previo, creemos que en relación con la mayor gravedad de EPOC. Retirando a estos pacientes de la comparación y realizándola únicamente entre los EPOC incidentes y los que no presentan obstrucción, esta diferencia de sintomatología se desvanece.

6.2 EPOC y enfermedad cardiovascular

Dado el ámbito de realización del estudio, una consulta de riesgo vascular, los sujetos presentaban una elevada prevalencia de enfermedades cardiovasculares en el momento de la inclusión, lo que refleja las características de la población que acude a este tipo de consulta hospitalaria, diferente que la población con bajo riesgo vascular que suele realizar seguimiento a través del médico de atención primaria. Esta característica se debe también al criterio establecido inicialmente de seleccionar únicamente a los pacientes con riesgo cardiovascular al menos moderado por CardioRisc, con el fin de evitar sesgos al incluir pacientes que acudieran a la consulta con derivaciones erróneas o por otros motivos sin relación con el riesgo vascular.

El valor de CardioRisc de los pacientes diagnosticados de EPOC es más elevado que el de la población total y se parece de manera casi superponible a la población con enfermedad cardiovascular establecida. Según estos datos, la presencia de EPOC se asocia a un aumento del riesgo cardiovascular, probablemente en relación a la presencia de patología cardiovascular, compatible con la relación existente en la literatura. La EPOC, incluso en estadios leves, aumenta la mortalidad de origen cardiovascular en todos los grupos de riesgo cardiovascular⁴⁰⁹, y algunos

DISCUSIÓN

autores han determinado que añadir el riesgo cardiovascular a la gravedad de la obstrucción mejora la estratificación individual del riesgo¹⁶⁴.

Como se ha resaltado en la introducción, la EPOC y la enfermedad cardiovascular comparten un nexo de unión común que es la exposición al humo de tabaco. Si bien estudios realizados sobre dicho efecto concluyen que probablemente no es el único factor involucrado y que la inflamación que se genera podría explicar la aparición de algunas complicaciones, sobre todo en el contexto de las agudizaciones de EPOC⁵⁵⁷. Algunos autores han objetivado además que los pacientes con EPOC, para el mismo valor de riesgo vascular, cifras tensionales y grosor de la íntima carotídea, presentan más desaturaciones nocturnas que podrían condicionar la aparición de más eventos cardiovasculares⁵⁰⁹.

La descripción de vías metabólicas y procesos celulares que relacionan la enfermedad cardiovascular y la presencia de obstrucción fija en la vía respiratoria^{483,484}, incluso con el envejecimiento según algunos autores^{485,500,501}, podrían explicar el mecanismo fisiopatológico subyacente a esta interrelación.

Actualmente para el diagnóstico de EPOC es imprescindible la presencia de obstrucción no completamente reversible en la espirometría. Esta alteración parece ser el resultado de la evolución de diversos, y en muchas ocasiones concomitantes, eventos inflamatorios sobre la vía respiratoria, por lo que existe la posibilidad de que a nivel nosológico no diferenciamos bien a los pacientes. La etiqueta de EPOC podría corresponder a diversas enfermedades distintas que aún no sabemos distinguir y que agrupamos bajo la misma variable biológica (la alteración ventilatoria) pero debidas a diferentes etiologías.

Bajo esta hipótesis, existe la posibilidad de que parte de estos pacientes con el diagnóstico de EPOC presentasen en realidad una enfermedad con menor obstrucción bronquial que otras poblaciones, pero con una alta prevalencia de enfermedades cardiovasculares y metabólicas (relacionadas probablemente a través de la inflamación crónica) y componiendo un fenotipo diferente.

La evaluación de los marcadores inflamatorios del estudio ECLIPSE observó que existía un grupo de pacientes EPOC con un aumento de interleucina-6 (IL-6), proteína C reactiva (PCR) y fibrinógeno con respecto a los fumadores no EPOC y los controles sanos⁴⁴⁸, y que este patrón se mantenía durante el tiempo de seguimiento del estudio, asociándose a una mayor mortalidad y a un mayor riesgo de exacerbaciones, independientemente del grado de obstrucción en la

espirometría. Los autores de este estudio sugieren que podría existir un fenotipo de EPOC, que denominan inflamatorio, que estaría en concordancia con nuestros datos, y que explicaría la importante presencia de comorbilidades cardiovasculares.

En nuestro estudio destaca también la presencia de nefropatía, bien en forma de insuficiencia renal y/o microalbuminuria, siendo altamente prevalente en nuestra población. Los valores varían entre el 50% de los pacientes sin EPOC al 66.6% de los pacientes con EPOC. Dos tercios de los pacientes con obstrucción espirométrica presentan alteraciones renales, siendo un dato claramente diferencial entre las dos poblaciones, que se mantiene en el análisis multivariante.

La relación entre EPOC y nefropatía ha sido objetivada en diversos estudios. El índice albumina/creatinina en orina es más elevado en los pacientes con EPOC y se ha asociado a la presión de onda de pulso aórtica⁵⁵⁸; la insuficiencia renal crónica se observa en el 25% de los pacientes EPOC de Medicare y se asocia con una mayor probabilidad de ingreso hospitalario⁵⁵⁹; y es un factor predictivo independiente de mortalidad a 3 años tras ajustar por edad, sexo y gravedad de la EPOC⁵⁶⁰.

Esta nefropatía no se distribuye homogéneamente entre todos los pacientes con EPOC. Los diagnosticados con anterioridad al estudio presentan unos valores de creatinina plasmática más elevados y una mayor proporción de insuficiencia renal crónica que los EPOC recientemente diagnosticados, en los que la insuficiencia renal es menos frecuente, presentando aproximadamente la misma nefropatía que la población sin EPOC.

6.3 Comorbilidad no cardiovascular en la EPOC

Las comorbilidades dificultan el diagnóstico, ya que los síntomas de sus patologías se pueden superponer. En la práctica resulta complicado, y en ocasiones incluso altamente complejo, diferenciar en un paciente con múltiples comorbilidades cuál es la causa de la descompensación respiratoria del paciente, lo que se traduciría en tratamientos ineficaces, innecesarios o incluso iatrogénicos. La existencia de dichas enfermedades crónicas superpuestas en el mismo individuo también dificulta la terapéutica, y por supuesto, es poco probable que ese prototipo de pacientes haya sido incluido en los ensayos clínicos que evalúan el tratamiento de la EPOC.

En la población con EPOC de nuestro trabajo, la mayoría de variables estudiadas son más parecidas a la población con enfermedad cardiovascular establecida y menos similares a la población total, a pesar de que la presencia de enfermedad cardiovascular es sólo algo más

DISCUSIÓN

elevada que en la población global del estudio. Los valores del índice de Charlson neto y corregido por edad se encuentran en 3 y 6.5 de mediana, y son más elevados incluso que en la población con enfermedad cardiovascular, lo que indica que los pacientes con EPOC diagnosticados en esta consulta presentan una alta carga de comorbilidades asociadas. Esto podría explicar porqué algunos datos de trabajos previos muestran que el desconocimiento de la EPOC no reduce el gasto médico ni las complicaciones²⁶³.

En nuestros pacientes con EPOC la anemia es más frecuente que en la población de la consulta de riesgo vascular sin EPOC (33.3% vs 16.6%). Este hallazgo ya había sido observado en una población ligeramente diferente, con una prevalencia de anemia de 13.6% entre los pacientes con EPOC y 1.4% entre los controles⁴²¹. Destaca que en nuestro estudio el antecedente de anemia es mucho mayor tanto en la población con enfermedad como sin enfermedad.

Otros hallazgos observados en dicho estudio, como una menor presencia de hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular periférica o cerebrovascular⁴²¹, no han sido objetivados en nuestro trabajo. Creemos que esta diferencia se debe a que nuestra población presenta, tanto en casos como en controles, una frecuencia mucho más elevada de enfermedades cardiovasculares, debido al contexto de la inclusión de los individuos.

En otro estudio realizado con la población de Medicare, los individuos con EPOC presentaban una prevalencia de anemia del 14.2%, y se estimaba que generaba un alto coste económico añadido⁵⁶¹. Mucho más parecida a la obtenida en nuestro estudio es la prevalencia de anemia en la población israelí hospitalizada por una agudización de EPOC, que se objetivó en 43.9%, siendo el 75% debida a ferropenia⁵⁶².

En nuestro estudio no esperábamos encontrar un dato tan relevante de anemia y por lo tanto no habíamos previsto el estudio de la misma en el diseño, por lo que no podemos definir su etiología. Dado que el antecedente de anemia es estadísticamente significativo entre las poblaciones y sin embargo el valor de hemoglobina no lo es (a pesar de que es más bajo en la población EPOC) nos hace suponer que la anemia está parcialmente tratada en esta población, sin poder confirmar ni descartar que la etiología sea ferropénica en una proporción relevante de pacientes. Tampoco la presencia de insuficiencia renal establecida se ha asociado a la existencia de anemia de manera significativa y parece no estar justificada por ésta.

Otro de los valores que muestra una diferencia significativa entre la población con y sin EPOC es el valor de colesterol LDL, incluso tras el análisis multivariante. En nuestro trabajo, los pacientes con EPOC presentan niveles de colesterol LDL más reducidos, sin diferencias en cuanto al uso de estatinas. Cabe destacar que no se han determinado las dosis ni el tipo de estatina utilizada en el tratamiento, lo que podría ser una limitación para valorar la importancia del efecto farmacológico de este grupo terapéutico.

Este hallazgo es similar al encontrado en otro estudio cuya población fue reclutada tras angiografía coronaria percutánea, donde tampoco se encontraron diferencias en el uso de estatinas⁴²⁰. A pesar de que el perfil lipídico es en teoría menos aterogénico, los pacientes diagnosticados de EPOC del citado estudio presentaban mayor afectación de arterias coronarias en la angiografía y mayor proporción de infarto agudo de miocardio previo (24% vs 42%), así como un peor pronóstico en cuanto a nuevos eventos cardiovasculares y mortalidad.

En el momento de inclusión del estudio sólo un pequeño porcentaje de los pacientes han requerido algún ingreso hospitalario. Datos de la cohorte poblacional danesa⁵⁶³ muestran que los ingresos por agudización de EPOC comienzan a presentarse con mayor frecuencia a partir de los 60 años de edad, y que se dispara su valor a partir de los 70 años, por lo que dada la edad mediana de nuestra población, es esperable que nuestros pacientes presenten un mayor índice de ingresos durante los años siguientes, y adquiere una especial importancia el seguimiento y tratamiento de estos pacientes, ya que sabemos que dichos eventos reducen la calidad de vida y se asocian a la aparición de eventos cardiovasculares⁵⁵⁷.

Actualmente existen en marcha iniciativas como el estudio CHAIN en España⁵⁶⁴, o el estudio ARCADE en Reino Unido⁵⁶⁵ dirigidas específicamente y de manera longitudinal a evaluar la evolución de los pacientes con EPOC con especial interés en la presencia de comorbilidades, lo que podría aumentar nuestra comprensión sobre la evolución natural de la enfermedad.

6.4 Diferencias de género

En nuestro estudio la proporción de mujeres entre los pacientes con EPOC es del 16.6%. Mientras que entre los pacientes con EPOC diagnosticados con anterioridad sólo una mujer estaba incluida (5.3%), entre los nuevos diagnósticos el 29.5% se corresponde con mujeres, cifra similar a la encontrada entre la población española (29.2%) en el estudio Epi-Scan¹¹². La prevalencia de EPOC entre las mujeres de la muestra está en el 10.71%, cifras que casi duplican las encontradas en el estudio Epi-Scan (5.6%).

Estas diferencias de género en nuestra muestra no son estadísticamente significativas pero evidencian que el infradiagnóstico en las mujeres (83.3%) es más elevado que en los hombres (40%). A pesar de que no se han objetivado diferencias relativas al género en algunos estudios⁵⁶⁶, tanto en nuestro medio⁵⁶⁷ como en China⁵⁶⁸ o India⁵⁶⁹, el infradiagnóstico es mayor en el sexo femenino. Algunos autores han relacionado este efecto con la incorporación más tardía de la mujer al consumo de tabaco que parece generar una menor sospecha por parte del profesional médico⁵⁷⁰.

Sin embargo, en los últimos años se ha observado que independientemente del factor de exposición tabáquico, podrían existir otros factores asociados a la aparición de EPOC en el género femenino como la diferente respuesta inflamatoria^{571,572} o la desigual presentación clínica^{570,573}.

En nuestra población de estudio, tan sólo una tercera parte son mujeres, muy lejos de poder ser considerada como una muestra representativa de la población española de referencia. Esta diferencia podría ser debida a que las mujeres son remitidas con menor frecuencia a nuestra consulta de riesgo vascular, ya que la inclusión en el estudio fue consecutiva durante casi 2.5 años. La explicación podría encontrarse en que las mujeres presentan enfermedades cardiovasculares a edades más tardías que los hombres, y probablemente son manejadas por otros especialistas.

6.5 Infradiagnóstico de EPOC

Aproximadamente el 50 % de los pacientes afectados de EPOC desconocían el diagnóstico, y por lo tanto no realizaban ningún tipo de tratamiento ni educación médica al respecto de su enfermedad. Además, se encontró hasta un 30.6% de fumadores activos en el grupo de EPOC, mayor que en los individuos de la consulta de riesgo vascular de forma general. En los individuos con patología cardiovascular previa, el 17.6% de los individuos sigue fumando a pesar de presentar ya una afectación orgánica.

En nuestro trabajo, con respecto a los individuos con EPOC ya presente en la inclusión, los pacientes diagnosticados durante el estudio muestran valores de la espirometría con alteraciones menos graves, menos síntomas y los ingresos previos son poco frecuentes. Probablemente por ello no habían consultado ni se les había realizado una espirometría previamente.

Los pacientes diagnosticados *de novo* presentan por lo tanto una menor gravedad de obstrucción, con una estratificación GOLD III-IV del 5.9% por un 47.4% en los ya diagnosticados previamente,

DISCUSIÓN

mientras que el estadio GOLD I es de 35.3% y 0% respectivamente. Esto nos lleva a pensar que quizás los pacientes ya diagnosticados lo están porque son más graves, y por lo tanto es racional suponer que por ello presentan más sintomatología. Por ende, realizar una espirometría de cribado a todos los pacientes favorece el diagnóstico de los EPOC más leves, con pocos síntomas y con mucho que ganar si conseguimos frenar la evolución de su enfermedad⁵⁷⁴.

La EPOC infradiagnosticada produce un gasto social importante. Estudios realizados sobre población en edad laboral muestran que los afectados presentan mayor disnea de manera directamente proporcional a la obstrucción, incluso en grado leve, y se asocia con mayor absentismo laboral⁵⁵⁴.

También se ha relacionado la presencia de EPOC con una reducción de la actividad física y mayor sedentarismo, que se ha atribuido a la aparición de síntomas leves, que pueden pasar desapercibidos por el individuo pero que modifican su estilo de vida, y también a la reducción de la capacidad de ejercicio fruto del aumento de volumen residual y la hiperinsuflación dinámica⁵⁷⁴. Esto ocurre además desde el estadio leve de EPOC y podría estar en relación con la aparición de patología cardiovascular, altamente relacionadas en la bibliografía médica con la reducción de la actividad física.

Convendría evaluar en el futuro si los tratamientos en pacientes leves podrían contribuir a mantener la condición física, y a su vez reducir la aparición de eventos cardiovasculares. Uno de los datos más llamativos a este respecto es que durante la evaluación de seguridad cardiovascular del estudio UPLIFT¹⁶⁸, los pacientes del grupo de tratamiento presentaron significativamente menor aparición de insuficiencia cardíaca. Dado que el estudio no estaba diseñado para evaluar dicho efecto, este dato no supone una asociación inequívoca, sin embargo debería ser tenido en consideración para el diseño de futuros estudios.

A pesar de que la población con enfermedad cardiovascular establecida presenta, según nuestros datos, una mayor prevalencia de EPOC, el infradiagnóstico en este grupo es del 43.3%, mientras que en los pacientes sin enfermedad de órgano diana el infradiagnóstico se eleva hasta el 66.6%, por lo que reducir la práctica de la espirometría únicamente a los pacientes con lesión cardiovascular, dejaría sin identificar a algunos pacientes que difícilmente se diagnosticarían a corto plazo a través de otro dispositivo asistencial.

Entre las estrategias para reducir el infradiagnóstico de cualquier enfermedad, se encuentra el determinar características clínicas que se asocien a la presencia de dicha enfermedad y reduzcan

DISCUSIÓN

la necesidad de realizar un despistaje genérico, concentrando los recursos en las personas que tienen mayor riesgo de padecerla y modificando el valor predictivo, tanto positivo como negativo, de cualquier prueba diagnóstica.

Se han intentado buscar características clínicas que se asocien a la presencia de EPOC en los individuos que nunca habían sido diagnosticados, es decir, entre los que no padecen la enfermedad y los que se han diagnosticado durante nuestro estudio. Existen muy pocas diferencias estadísticamente significativas más allá de las espirométricas.

En el análisis multivariante de estos pacientes sólo se han observado diferencias en la concentración de colesterol LDL, el antecedente de anemia y una mayor proporción de fumadores activos (16.5% vs 41.2%). Ninguna de estas variables justifica realizar únicamente la espirometría a un subgrupo de estos pacientes, ya que en el mejor de los casos, como por ejemplo realizando la espirometría únicamente a los fumadores activos, dejaríamos de diagnosticar al 58.8% de los pacientes con EPOC que nunca se habían etiquetado.

Uno de los datos más llamativos de la población es que más de la mitad de los pacientes incluidos en el estudio presentaban una espirometría anormal, siendo la predominante la alteración ventilatoria mixta. Este resultado podría ser en parte debido, como muestran algunos estudios, a que los pacientes con EPOC pueden presentar espirometrías con un patrón diferente al obstructivo durante el transcurso de su enfermedad^{575,576}.

Cuatro de nuestros pacientes previamente diagnosticados como EPOC presentaban un patrón mixto en la espirometría, lo que podía ser perfectamente compatible con el mantenimiento del diagnóstico de EPOC. Para conseguir un diagnóstico adecuado de EPOC en estos pacientes sería necesario completar el estudio con pletismografía, prueba no incluida en el diseño del estudio ni en el consentimiento informado, y por lo tanto no realizable a nuestro grupo de pacientes.

También es probable que la obesidad sea responsable de que muchos pacientes con EPOC presenten en el estudio alteraciones restrictivas. Sin embargo, la ausencia de datos que permitan determinar las características reales de estos individuos impide la adecuada caracterización de su alteración respiratoria, y creemos que la realización de pruebas funcionales más completas debería incluirse en el diseño de sucesivos estudios para evitar este sesgo.

En cuanto a los pacientes con espirometría normal, los resultados de estudios longitudinales de larga duración han demostrado que los pacientes con un cociente FEV1/FVC próximo a 0.7 presentan un riesgo más alto de desarrollar EPOC (40% para los valores más cercanos a un

DISCUSIÓN

cociente de 0.7 y 22% para los cocientes en torno a 0.75)¹²⁷. Creemos que la espirometría normal pero con un cociente FEV1/FVC menor de 0.8 requiere de la realización de un seguimiento espirométrico, y a su vez podría ser un argumento más para promover el cambio de hábitos, sobre todo en el consumo de tabaco.

En nuestro estudio también hemos intentado utilizar las encuestas de síntomas y de calidad de vida para determinar cuáles de estas variables se asociaban a la presencia de EPOC, y que esto permitiera mejorar la estimación de riesgo de presentar EPOC y reducir el número de espirometrías a realizar en un futuro. La encuesta CECA es la única en nuestro estudio que presenta, en todos sus ítems, relación con la presencia de EPOC. Esta asociación se debe a que son los pacientes con diagnóstico previo de EPOC los que presentan valores más elevados de síntomas en dicha encuesta, y sin embargo los valores de los pacientes cuyo EPOC fue diagnosticado durante el estudio no mostraron diferencias significativas con respecto a la población sin enfermedad. Es por ello que ninguna de las encuestas realizadas en nuestro estudio permite delimitar con precisión el riesgo de presentar EPOC no diagnosticado con anterioridad.

En 2008 el “United States Preventive Task Force” recomendaba no realizar cribado de EPOC en los pacientes asintomáticos⁵⁷⁷, basándose en la falta de evidencia en la literatura de intervenciones que pudieran mejorar el pronóstico de los pacientes: no se conseguía que abandonasen el tabaco en mayor medida y los tratamientos no habían demostrado mejorar los ingresos ni la calidad de vida. En 2011, sociedades científicas como “American College of Physicians”, “American College of Chest Physicians”, “American Thoracic Society and European Respiratory Society”, concluyeron de forma conjunta que no era recomendable la realización de despistaje de EPOC en población asintomática, basándose también en la falta de evidencia de que esta práctica mejorase el pronóstico de los pacientes⁵⁷⁸.

Creemos que es poco adecuado limitar el diagnóstico de EPOC a una mera cuestión utilitaria, basada en los resultados de las intervenciones, de los tratamientos o del pronóstico de los pacientes. Parece lógico pensar que, en una enfermedad sobre la que poca intervención se puede hacer, no compensa el esfuerzo diagnóstico. Sin embargo la ausencia de visibilidad reduce la concienciación social y la visualización como un problema de salud, y por tanto, modifica el destino de los recursos económicos, indispensables para la promoción de estudios, tratamiento y programas de información social.

La última publicación en este sentido de la “United States Preventive Task Force”, fechada en Abril de 2016, concluye que actualmente comienza a haber bibliografía que soporta la utilidad del

DISCUSIÓN

tratamiento broncodilatador en estadios precoces de la EPOC y la eficacia del consejo antitabáquico, y que la espirometría podría tener cierta utilidad para mejorar el infradiagnóstico, aunque su utilización de forma indiscriminada sigue produciendo controversia⁵⁷⁹. Sin embargo, es necesario recordar que en la mayoría de los ensayos clínicos la proporción de pacientes con EPOC leve o moderada es baja, por lo que la lectura que puede realizarse es que no existe evidencia a favor, pero tampoco en contra del tratamiento de los pacientes.

En nuestra opinión la situación actual con respecto al EPOC se parece históricamente a la que se produjo hace aproximadamente 50 años con respecto a la hipertensión arterial: existían pocos tratamientos y la efectividad de los mismos era baja, no estaba claro cuál era el pronóstico a largo plazo tras iniciar el tratamiento, no se sabía si modificar el valor de tensión arterial tendría algún efecto clínico persistente, y los consejos que se daban a la población para reducir la tensión arterial tenían poca aceptación social²⁸⁹. Con el fin de mejorar la adherencia terapéutica y valorar la eficacia de estas medidas surgieron las unidades de riesgo cardiovascular.

A día de hoy, y basándose en las recomendaciones emanadas de las guías de tratamiento de la hipertensión arterial³⁴⁵, ningún médico esperaría pacientemente a que los pacientes presentasen síntomas para medirles la tensión arterial, dejaría de recomendar una dieta libre de sal a un hipertenso mal controlado independientemente de si se ciñe a ella, ni dejaría de tratar las cifras elevadas de tensión arterial en un paciente asintomático hasta que presentara síntomas. Sin embargo, y salvando las diferencias, son situaciones que extrapoladas se han planteado con respecto a la EPOC.

La primera medida para poder frenar el avance de una enfermedad es precisamente diagnosticarla, más aún en el caso de enfermedades crónicas de alta prevalencia como es la EPOC. En los estadios iniciales y leves de la enfermedad se produce una mayor pérdida de la función pulmonar⁵⁸⁰, mientras que el tratamiento broncodilatador ha mostrado un enlentecimiento en su caída^{533,581,582}. La reducción de las exacerbaciones resulta también importante, dado que se asocian a descensos del FEV1⁵⁸³, siendo éstas mayores en los pacientes con mejor función pulmonar⁵⁸⁴.

Por otro lado, uno de los factores que se asocian a un mayor riesgo de agudizaciones es el valor del FEV1 y a su vez, las agudizaciones condicionan un peor pronóstico y una peor calidad de vida. Parece lógico pensar que el tratamiento en fases tempranas de la enfermedad podría mejorar el pronóstico, sin embargo, esta idea debería ser refrendada en nuevos estudios.

Por ello resulta importante realizar protocolos de cribado entre la población, con el fin de establecer el diagnóstico de EPOC en un mayor número de pacientes que ya la padecen sin saberlo. Utilizando la consulta de riesgo vascular, con una elevada relación con la presencia de EPOC como hemos tratado extensamente en este trabajo, aumentamos el diagnóstico, dando pie a realizar consejos higiénicos y preventivos e iniciar tratamiento específico si es necesario. Incluso se podría llegar a plantear la creación de unidades de diagnóstico de EPOC dada la evolución existente en los últimos años de los tratamientos inhalados, y los cambios en las estrategias y fármacos para el abandono del tabaco.

Así mismo, para reducir el infradiagnóstico, es importante un cambio social⁵⁸⁵ que se ha ido produciendo paulatinamente en nuestro medio, con la aparición de modificaciones legislativas cuyo objeto es reducir y limitar el consumo de tabaco, y una mayor presencia de la enfermedad en los medios de comunicación, como se está empezando a desarrollar actualmente.

6.6 Relevancia clínica

Es la primera vez, a nuestro entender, que se realiza un despistaje exhaustivo de EPOC en una consulta de riesgo vascular utilizando la espirometría forzada basal y tras prueba broncodilatadora, en una población con elevada prevalencia de enfermedad cardiovascular establecida, que es una de las causas más importantes de mortalidad en los pacientes con EPOC.

A la luz de los resultados del estudio, y dada la baja complejidad técnica de la espirometría, así como la ausencia de complicaciones durante el procedimiento, creemos que este procedimiento diagnóstico debería generalizarse a cualquier consulta de riesgo vascular de nuestro medio. Con ello se reduciría el infradiagnóstico del EPOC, permitiría incluir los valores espirométricos para definir con mayor fiabilidad el riesgo cardiovascular de los pacientes, y favorecería el conocimiento sobre la evolución de la EPOC desde estadios más leves. Esto a su vez beneficiaría la realización de estudios de intervención sobre la enfermedad en pacientes con enfermedades menos graves, adelantándonos a las complicaciones.

6.7 Debilidades

Existen diversas debilidades en el presente estudio. La primera es que se trata de un estudio transversal, diseñado únicamente para evaluar la prevalencia de EPOC y de sus características asociadas, pero no permite realizar un seguimiento de los pacientes y determinar si las observaciones detalladas en él tienen relevancia en el pronóstico de los pacientes.

DISCUSIÓN

Otra debilidad importante es que la mayoría de los pacientes con una espirometría anormal presentan un patrón mixto, en el que no hemos podido definir la presencia indiscutible de una obstrucción no reversible al flujo aéreo. La posibilidad de que muchos de estos pacientes presenten en realidad una EPOC con cierto componente restrictivo debido a la obesidad, ya que el IMC mediano es de 29, podría modificar significativamente los datos de la población con EPOC y alterar las características diferenciales de este subgrupo.

Finalmente, la población analizada es diferente de la población general y está sesgada por la limitación del estudio a la consulta de riesgo vascular. A pesar de realizar la espirometría a todos los pacientes de la consulta, muchos potenciales pacientes con EPOC quedarían sin diagnosticar al no acudir a dicha unidad. Sin embargo, dado que una gran parte de los EPOC presentan complicaciones vasculares y éstas suelen aparecer antes que las complicaciones respiratorias secundarias a la obstrucción, creemos que pese al sesgo, no pierde su utilidad en la práctica médica, consiguiendo reducir el infradiagnóstico.

7. Conclusiones

CONCLUSIONES

1. La prevalencia de EPOC en los pacientes con riesgo cardiovascular es del 21.3%, aproximadamente el doble que en la población general. Entre los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida la prevalencia es significativamente mayor.
2. El infradiagnóstico afecta casi a la mitad de los pacientes que padecen EPOC y su distribución por género no es homogénea, siendo aproximadamente el doble para las mujeres.
3. La alteración ventilatoria más frecuente en las pruebas de función respiratoria es el trastorno ventilatorio mixto.
4. La nefropatía es la lesión orgánica cardiovascular más frecuente en los pacientes con EPOC.
5. El riesgo vascular de los pacientes con EPOC determinado mediante Cardiorisc es alto.
6. Los pacientes con diagnóstico de EPOC en la Unidad de Riesgo Vascular presentan con mayor frecuencia anemia, más elevados índices de Charlson y mayor sintomatología respiratoria.
7. No se han identificado variables clínicas que permitan estratificar el riesgo de EPOC en los pacientes atendidos en una Unidad de Riesgo Vascular.
8. La práctica rutinaria de un estudio espirométrico disminuye el infradiagnóstico de la EPOC en la población con alto riesgo cardiovascular.

8. Bibliografía

BIBLIOGRAFÍA

1. Miller JA, Rappaport I. Pulmonary Fibrosis and Emphysema from the Standpoint of Pulmonary Function. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 1935;51:137-45.
2. Dunham K, Christiansen JM. Vesicular Pulmonary Emphysema. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 1937;53:99-108.
3. Pulmonary Emphysema. *Br Med J.* 1944;1(4334):153-4.
4. PHILLIPS RW, PHILLIPS AM, PAULL AM, PECORA D V. Chronic bronchitis: a neglected disease entity. *Dis Chest.* 1954;26(5):520-7.
5. LEOPOLD JG, GOUGH J. The centrilobular form of hypertrophic emphysema and its relation to chronic bronchitis. *Thorax.* 1957;12(3):219-35.
6. COHEN S. Some chronic pulmonary disease problems in general practice. *J Med Soc N J.* 1952;49(9):396-8.
7. BARACH AL. Remissions in bronchial asthma and hypertrophic pulmonary emphysema. *J Am Med Assoc.* 1951;147(8):730-7.
8. LISTER WA. Asthma, chronic bronchitis, and emphysema. *Lancet.* 1955;269(6893):733-7.
9. FRANKLIN W, LOWELL FC, MICHELSON AL, SCHILLER IW. Chronic obstructive pulmonary emphysema; a disease of smokers. *Ann Intern Med.* 1956;45(2):268-274.
10. FLICK AL, PATON RR. Obstructive emphysema in cigarette smokers. *Arch Intern Med.* 1959;104:518-26.
11. FRANKLIN W, LOWELL FC. Unrecognized airway obstruction associated with smoking: a probable forerunner of obstructive pulmonary emphysema. *Ann Intern Med.* 1961;54:379-86.
12. Petty TL, Ryan SF, Mitchell RS. Cigarette smoking and the lungs. Relation to postmortem evidence of emphysema, chronic bronchitis, and black lung pigmentation. *Arch Environ Health.* 1967;14(1):172-7.
13. Wiles FJ, Faure MH. Chronic obstructive lung disease in gold miners. *Inhaled Part.* 1975;4 Pt 2:727-35.
14. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J.* 1976;2(6051):1525-36.
15. BICKERMAN HA, BARACH AL. The effect of cigarette smoking on ventilatory function in patients with bronchial asthma and obstructive pulmonary emphysema. *J Lab Clin Med.* 1954;43(3):455-62.
16. FLEISCHHANS B, NEUMANN M, KLIMA J, BARTA V, KVASNICKA V, MAXA M. [Chronic bronchitis and pulmonary emphysema in farmers]. *Casopis lékařů českých.* 1955;94(7):158-63.
17. HUMPERDINCK K. [Emphysema bronchitis and occupational activities]. *Med Klin (Munich).* 1956;51(3):91-4.
18. WORTH G, VALENTIN H, GASTHAUS L, HOFFMANN H. [Bronchospasms in silicosis, emphysema & chronic bronchitis & their control by inhalation of aerosols]. *Arch Gewerbepathol Gewerbehyg.* 1957;15(5):473-86.
19. Pham QT, Benis AM, Mur JM, Sadoul P, Haluszka J. Follow-up study of construction workers with obstructive lung disease. *Scand J Respir Dis.* 1977;58(4):215-26.
20. Chan-Yeung M, Ashley MJ, Corey P, Maledy H. Pi phenotypes and the prevalence of chest symptoms and lung function abnormalities in workers employed in dusty industries. *Am Rev Respir Dis.* 1978;117(2):239-45. doi:10.1164/arrd.1978.117.2.239.
21. Fine LJ, Peters JM, Burgess WA, Di Berardinis LJ. Studies of respiratory morbidity in rubber workers. Part IV. Respiratory morbidity in talc workers. *Arch Environ Health.* 1976;31(4):195-200.
22. Racoveanu CL, Cretescu RP, Manicattide MA, Nicolaescu V V. Prevalence of respiratory symptoms in towns with different air pollution. *Médecine interne.* 1975;13(2):105-13.
23. BROCARD H, GRIVAUX M, DRUTEL P, LE DUC M. [Performance of pulmonary functional examinations in the study of chronic primary respiratory insufficiencies]. *J Fr Med Chir Thorac.* 1957;11(6):606-16.
24. GAENSLER EA. Evaluation of pulmonary function: results in chronic obstructive lung disease. *Annu Rev Med.* 1962;13:319-342. doi:10.1146/annurev.me.13.020162.001535.
25. Terminology, Definitions, and Classification of Chronic Pulmonary Emphysema and Related Conditions: A REPORT OF THE CONCLUSIONS OF A CIBA GUEST SYMPOSIUM. *Thorax.* 1959;14(4):286-299. doi:10.1136/thx.14.4.286.
26. PATTERSON CD. Chronic obstructive pulmonary disease. *J Ark Med Soc.* 1962;59:185-190.
27. KARON EH, KOELSCH GA, FOWLER WS. Chronic obstructive pulmonary disease in young adults. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1960;35:307-316.

BIBLIOGRAFÍA

28. DELARUE NC. Cigarette smoking: a clinical and public health challenge. I. The clinical challenge. *Can Med Assoc J.* 1962;87:961-9.
29. MITCHELL RS, VINCENT TN, FILLEY GF. CIGARETTE SMOKING, CHRONIC BRONCHITIS, AND EMPHYSEMA. *JAMA.* 1964;188:12-6.
30. Fletcher CM, Tinker CM, Hill ID, Speizer FE. A five-year prospective field study of early obstructive airway disease. *Aspen Emphysema Conf.* 1968;11:249-52.
31. MORGAN WK, RUSCHE E. A CONTROLLED TRIAL OF THE EFFECT OF STEROIDS IN OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASE. *Ann Intern Med.* 1964;61:248-54.
32. Cohen BM. Sympathomimetic amine aerosol administration in chronic obstructive ventilatory disease. A one year trial in patients abstaining from cigarettes and a matched group who continued to smoke. *Med Times.* 1966;94(3):355-9.
33. CLIFTON M, POWNALL M, STUART-HARRIS CH. Observations on the carriage of pneumococci by patients with chronic bronchitis, and their families. *J Hyg (Lond).* 1955;53(2):225-33.
34. Davis AL, Grobow EJ, Kaminski T, Tompsett R, McClement JH. Bacterial infection and some effects of Chemoprophylaxis in chronic pulmonary emphysema. II. chemoprophylaxis with daily chloramphenicol. *Am Rev Respir Dis.* 1965;92(6):900-13.
35. Wong GA, Hoerprich PD, Barry AL, Peirce TH, Rausch DC. Tracheobronchial flora in chronic obstructive pulmonary disease: preliminary results with authentic specimens and trial of trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Infect Dis.* 1973;128:Suppl:719-22 p.
36. Anthonisen NR, Bass H, Oriol A, Place RE, Bates D V. Some aspects of regional lung function in chronic bronchitis. *Aspen Emphysema Conf.* 1967;10:103-14.
37. Earle RH, Burrows B. Prognosis in chronic obstructive lung disease. *Aspen Emphysema Conf.* 1967;10:453-62.
38. Brinkman GL, Block DL. The prognosis in chronic bronchitis. *Aspen Emphysema Conf.* 1968;9:317-26.
39. Burrows B. The bronchial and emphysematous types of chronic obstructive lung disease in London and Chicago. *Aspen Emphysema Conf.* 1968;9:327-38.
40. Balchum OJ, Jung RC, Turner AF, Jacobson G. Pulmonary artery-to-vein shunts in obstructive pulmonary disease. *Aspen Emphysema Conf.* 1968;9:223-37.
41. Davis AL, McClement JH. The course and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Aspen Emphysema Conf.* 1968;11:219-34.
42. Gregg I. A study of the causes of progressive airways obstruction in chronic bronchitis. *Aspen Emphysema Conf.* 1968;11:235-48.
43. Mitchell RS, Silvers GW, Dart GA, et al. Clinical and morphologic correlations in chronic airway obstruction. *Aspen Emphysema Conf.* 1968;9:109-23.
44. Fletcher CM. Prognosis in chronic bronchitis. *Aspen Emphysema Conf.* 1968;9:309-15.
45. Filley GF, Dart GA, Mitchell RS. Emphysema and chronic bronchitis: clinical manifestations and their physiological significance. *Aspen Emphysema Conf.* 1968;9:339-49.
46. Suero JT, Woolf CR. Alterations in the mechanical properties of the lung during dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest.* 1970;49(4):747-51. doi:10.1172/JCI106287.
47. Williams JF, Childress RH, Boyd DL, Higgs LM, Behnke RH. Left ventricular function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest.* 1968;47(5):1143-53. doi:10.1172/JCI105803.
48. Barnett TB, Gottovi D, Johnson AM. Protease inhibitors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1975;111(5):587-93. doi:10.1164/arrd.1975.111.5.587.
49. Telfer N, Weiner JM, Merrill Q. Distribution of sodium and potassium in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1975;111(2):166-76. doi:10.1164/arrd.1975.111.2.166.
50. Kochukoshy KN, Chick TW, Jenne JW. The effect of nitroglycerin in gas exchange on chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1975;111(2):177-83. doi:10.1164/arrd.1975.111.2.177.
51. Benjamin JJ, Cohen BH, Ball WC, Levy DA, Menkes HA, Kreiss P. Chronic obstructive pulmonary disease and alpha-1-antitrypsin (Pi) variation: a family study. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1974;10(4):212-6.
52. McKusick KA, Wagner HN, Soin JS, Benjamin JJ, Cooper M, Ball WC. Measurement of regional lung function in the early detection of chronic obstructive pulmonary disease. *Scand J Respir Dis Suppl.* 1974;85:51-63.
53. Miller RD, Hepper NG, Kueppers F, Gordon H, Offord KP. Host factors in chronic obstructive pulmonary disease in an upper Midwest rural community. Design, case selection, and clinical

BIBLIOGRAFÍA

- characteristics in a matched-pair study. *Mayo Clin Proc.* 1976;51(11):709-15.
54. Rotman HH, Liss HP, Weg JG. Diagnosis of upper airway obstruction by pulmonary function testing. *Chest.* 1975;68(6):796-9.
 55. Delaunois L, Lulling J, Prignot J. [Differential diagnosis of chronic obstructive lung disease, A statistical analysis of the discriminating power of various lung function tests (author's transl)]. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1976;12(3):453-66.
 56. Evans JA, Morrison IM, Saunders KB. A controlled trial of prednisone, in low dosage, in patients with chronic airways obstruction. *Thorax.* 1974;29(4):401-6.
 57. Beerel FR, Vance JW. Prednisone treatment for stable pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis.* 1971;104(2):264-6.
 58. Zwi S, Kanarek DJ, McMurdo J, Goldman HI. Clinical trial of salbutamol aerosol in chronic obstructive airways disease. *Postgrad Med J.* 1971;47:Suppl:112-5.
 59. Mercer R, Mercer S, Morton A. A trial of salbutamol in an intensive therapy unit. *Aust N Z J Surg.* 1973;42(3):300-1.
 60. Sackner MA, Greeneltch N, Silva G, Wanner A. Bronchodilator effects of terbutaline and epinephrine in obstructive lung disease. *Clin Pharmacol Ther.* 1974;16(3):499-506.
 61. Light RW, Summer WR, Luchsinger PC. Response of patients with chronic obstructive lung disease to the regular administration of nebulized isoproterenol. A double-blind crossover study. *Chest.* 1975;67(6):634-9.
 62. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J.* 1977;1(6077):1645-8.
 63. CROCE J, MENDES E. [TRIAL OF AN ASSOCIATION OF DERIVATIVES OF AMINOPROPANE AND DEPHENYLETHANE IN THE TREATMENT OF ATTACKS OF BRONCHIAL ASTHMA]. *Hospital (Rio J).* 1964;65:1185-9.
 64. KESSLER F. CLINICAL TRIAL OF METAPROTERENOL AEROSOL IN BRONCHIAL ASTHMA. *Ann Allergy.* 1964;22:588-93.
 65. GOLDTHORPE AM, MILTON RJ, MOFFAT RJ, PEATFIELD BJ, RYDE DH. CLINICAL TRIAL OF A NEW THEOPHYLLINE PREPARATION. *Practitioner.* 1964;193:789-92.
 66. Assael R, Martt JM, Okeson GC. Frequency of isoproterenol hydrochloride-induced cardiac arrhythmia in 19 patients with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective study. *Am Rev Respir Dis.* 1975;111(6):743-7.
 67. Diener CF, Burrows B. Further observations on the course and prognosis of chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis.* 1975;111(6):719-24. doi:10.1164/arrd.1975.111.6.719.
 68. Postma DS, Burema J, Gimeno F, et al. Prognosis in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1979;119(3):357-67. doi:10.1164/arrd.1979.119.3.357.
 69. Hepper NG, Drage CW, Davies SF, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: a community-oriented program including professional education and screening by a voluntary health agency. *Am Rev Respir Dis.* 1980;121(1):97-104. doi:10.1164/arrd.1980.121.1.97.
 70. Alexander MR, Dull WL, Kasik JE. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease with orally administered theophylline. A double-blind, controlled study. *JAMA.* 1980;244(20):2286-90.
 71. Liker ES, Karnick A, Lerner L. Portable oxygen in chronic obstructive lung disease with hypoxemia and cor pulmonale. A controlled double-blind crossover study. *Chest.* 1975;68(2):236-41.
 72. Kass I, Dyksterhuis JE, Rubin H, Patil KD. Correlation of psychophysiological variables with vocational rehabilitation outcome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest.* 1975;67(4):433-40.
 73. Alkalay I, Kaplan AS, Sharma R, Kimbel P. Chronic obstructive pulmonary disease: rehabilitation program with continuation on an outpatient basis. *J Am Geriatr Soc.* 1980;28(2):88-92.
 74. Postma DS, Sluiter HJ. Prognosis of chronic obstructive pulmonary disease: the Dutch experience. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140(3 Pt 2):S100-5. doi:10.1164/ajrccm/140.3_Pt_2.S100.
 75. van der Palen J, Monninkhof E, van der Valk P, Visser A. Managing COPD: no more nihilism! *Patient Educ Couns.* 2004;52(3):221-3. doi:10.1016/S0738-3991(03)00094-6.
 76. FERRIS BG, ANDERSON DO. The prevalence of chronic respiratory disease in a New Hampshire town. *Am Rev Respir Dis.* 1962;86:165-77. doi:10.1164/arrd.1962.86.2.165.
 77. ANDERSON DO, FERRIS BG, ZICKMANTEL R. THE CHILLIWACK RESPIRATORY SURVEY, 1963: 3. THE PREVALENCE OF RESPIRATORY DISEASE IN A RURAL CANADIAN TOWN. *Can Med Assoc J.* 1965;92:1007-16.

BIBLIOGRAFÍA

78. Gulsvik A. Prevalence and manifestations of obstructive lung disease in the city of Oslo. *Scand J Respir Dis.* 1979;60(5):286-96.
79. Lefcoe NM, Wonnacott TH. The prevalence of chronic respiratory disease in the male physicians of London, Ontario. *Can Med Assoc J.* 1970;102(4):381-5.
80. Kiviloog J, Irnell L, Eklund G. Course and severity of bronchial asthma and chronic bronchitis in a local Swedish population sample. *Scand J Respir Dis.* 1975;56(3):129-37.
81. Dodge R, Cline MG, Burrows B. Comparisons of asthma, emphysema, and chronic bronchitis diagnoses in a general population sample. *Am Rev Respir Dis.* 1986;133(6):981-6. doi:10.1164/arrd.1986.133.6.981.
82. Rijcken B, Schouten JP, Rosner B, Weiss ST. Is it useful to distinguish between asthma and chronic obstructive pulmonary disease in respiratory epidemiology. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143(6):1456-7. doi:10.1164/ajrccm/143.6.1456.
83. Lange P, Groth S, Nyboe J, et al. Chronic obstructive lung disease in Copenhagen: cross-sectional epidemiological aspects. *J Intern Med.* 1989;226(1):25-32.
84. Isoaho R, Puolijoki H, Huhti E, Kivelä SL, Laippala P, Tala E. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in elderly Finns. *Respir Med.* 1994;88(8):571-80.
85. Chen JC, Mannino DM. Worldwide epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med.* 1999;5(2):93-9.
86. Benson V, Marano MA. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1992. *Vital Health Stat 10.* 1994;(189):1-269.
87. Adams PF, Marano MA. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1994. *Vital Health Stat 10.* 1995;(193 Pt 2):261-520.
88. Brotons B, Pérez JA, Sánchez-Toril F, Soriano S, Hernández J, Belenguer JL. [The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. A cross-sectional study]. *Arch Bronconeumol.* 1994;30(3):149-52.
89. Marco Jordán L, Martín Berra JC, Corres Iñigo M, Luque Díez R, Zubillaga Garmendia G. [Chronic obstructive lung disease in the general population. An epidemiologic study performed in Guipúzcoa]. *Arch Bronconeumol.* 1998;34(1):23-7.
90. Jaén A, Ferrer A, Ormaza I, Rué M, Domingo C, Marín A. [Prevalence of chronic bronchitis, asthma and airflow limitation in an urban-industrial area of Catalonia]. *Arch Bronconeumol.* 1999;35(3):122-8.
91. Miravitlles M, Sobradillo V, Villasante C, et al. Epidemiological study of chronic obstructive pulmonary disease in Spain (IBERPOC): recruitment and field work. *Arch Bronconeumol.* 1999;35:152-158.
92. Sobradillo V, Miravitlles M, Jiménez CA, et al. [Epidemiological study of chronic obstructive pulmonary disease in Spain (IBERPOC): prevalence of chronic respiratory symptoms and airflow limitation]. *Arch Bronconeumol.* 1999;35(4):159-66.
93. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J.* 1995;8(8):1398-1420. doi:10.1183/09031936.95.08081398.
94. Peña VS, Miravitlles M, Gabriel R, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest.* 2000;118(4):981-9.
95. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance--United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ.* 2002;51(6):1-16.
96. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med.* 2000;160(11):1683-9.
97. Lindström M, Jönsson E, Larsson K, Lundbäck B. Underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in Northern Sweden. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6(1):76-84.
98. Viegi G, Pedreschi M, Pistelli F, et al. Prevalence of airways obstruction in a general population: European Respiratory Society vs American Thoracic Society definition. *Chest.* 2000;117(5 Suppl 2):339S-45S.
99. Halbert RJ, Isonaka S, George D, Iqbal A. Interpreting COPD prevalence estimates: what is the true burden of disease? *Chest.* 2003;123(5):1684-92. doi:10.1378/chest.123.5.1684.
100. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS, GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease.

BIBLIOGRAFÍA

- NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(5):1256-76. doi:10.1164/ajrccm.163.5.2101039.
101. Asia Pacific COPD Roundtable Group. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: an Asia-Pacific perspective. *Respirology.* 2005;10(1):9-17. doi:10.1111/j.1440-1843.2005.00692.x.
 102. Yao W, Zhu H, Shen N, et al. [Epidemiological data of chronic obstructive pulmonary disease in Yanqing County in Beijing]. *Beijing Da Xue Xue Bao.* 2005;37(2):121-5.
 103. Kim DS, Kim YS, Jung K-S, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: a population-based spirometry survey. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(7):842-7. doi:10.1164/rccm.200502-259OC.
 104. Johannessen A, Omenaas ER, Bakke PS, Gulsvik A. Implications of reversibility testing on prevalence and risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: a community study. *Thorax.* 2005;60(10):842-7. doi:10.1136/thx.2005.043943.
 105. Takemura H, Hida W, Sasaki T, Sugawara T, Sen T. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Japanese people on medical check-up. *Tohoku J Exp Med.* 2005;207(1):41-50.
 106. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JRB, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): A prevalence study. *Lancet.* 2005;366(9500):1875-1881. doi:10.1016/S0140-6736(05)67632-5.
 107. Buist AS, Vollmer WM, McBurnie MA. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part I. The burden of obstructive lung disease (BOLD) initiative. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(7):703-8.
 108. Havryk AP, Gilbert M, Burgess KR. Spirometry values in Himalayan high altitude residents (Sherpas). *Respir Physiol Neurobiol.* 2002;132(2):223-32.
 109. Wood S, Norboo T, Lilly M, Yoneda K, Eldridge M. Cardiopulmonary function in high altitude residents of Ladakh. *High Alt Med Biol.* 2003;4(4):445-54. doi:10.1089/152702903322616191.
 110. Pérez-Padilla R, Regalado-Pineda J, Rojas M, et al. Spirometric function in children of Mexico City compared to Mexican-American children. *Pediatr Pulmonol.* 2003;35(3):177-83. doi:10.1002/ppul.10232.
 111. Ancochea J, Badiola C, Duran-Tauleria E, et al. Estudio EPI-SCAN: resumen del protocolo de un estudio para estimar la prevalencia de EPOC en personas de 40 a 80 años en España. *Arch Bronconeumol.* 2009;45(1):41-47. doi:10.1016/j.arbres.2008.06.001.
 112. Miravittles M, Soriano JB, Garcia-Rio F, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax.* 2009;64(10):863-868. doi:10.1136/thx.2009.115725.
 113. Soriano JB, Ancochea J, Miravittles M, et al. Recent trends in COPD prevalence in Spain: a repeated cross-sectional survey 1997-2007. *Eur Respir J.* 2010;36(4):758-65. doi:10.1183/09031936.00138409.
 114. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet (London, England).* 2007;370(9589):741-50. doi:10.1016/S0140-6736(07)61377-4.
 115. van Durme YMTA, Verhamme KMC, Stijnen T, et al. Prevalence, incidence, and lifetime risk for the development of COPD in the elderly: the Rotterdam study. *Chest.* 2009;135(2):368-77. doi:10.1378/chest.08-0684.
 116. Hansen JG, Pedersen L, Overvad K, Omland Ø, Jensen HK, Sørensen HT. The Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among Danes aged 45-84 years: population-based study. *COPD.* 2008;5(6):347-52. doi:10.1080/15412550802522635.
 117. Shahab L, Jarvis MJ, Britton J, West R. Prevalence, diagnosis and relation to tobacco dependence of chronic obstructive pulmonary disease in a nationally representative population sample. *Thorax.* 2006;61(12):1043-7. doi:10.1136/thx.2006.064410.
 118. Sichletidis L, Tsiotsios I, Gavriilidis A, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and rhinitis in northern Greece. *Respiration.* 2005;72(3):270-7. doi:10.1159/000085368.
 119. Murtagh E, Heaney L, Gingles J, et al. Prevalence of obstructive lung disease in a general population sample: the NICE COPD study. *Eur J Epidemiol.* 2005;20(5):443-53.
 120. Higgins MW, Keller JB, Becker M, et al. An index of risk for obstructive airways disease. *Am Rev Respir Dis.* 1982;125(2):144-51. doi:10.1164/arrd.1982.125.2.144.
 121. Higgins MW, Keller JB, Landis JR, et al. Risk of chronic obstructive pulmonary disease. Collaborative

BIBLIOGRAFÍA

- assessment of the validity of the Tecumseh index of risk. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130(3):380-5. doi:10.1164/arrd.1984.130.3.380.
122. Krzyzanowski M, Jedrychowski W, Wysocki M. Factors associated with the change in ventilatory function and the development of chronic obstructive pulmonary disease in a 13-year follow-up of the Cracow Study. Risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1986;134(5):1011-9. doi:10.1164/arrd.1986.134.5.1011.
 123. Vestbo J, Lange P. Can GOLD Stage 0 provide information of prognostic value in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(3):329-32. doi:10.1164/rccm.2112048.
 124. Lokke A, Lange P, Scharling H, et al. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax.* 2006;61(11):935-939. doi:10.1136/thx.2006.062802.
 125. Lindberg A, Jonsson A-C, Rönmark E, Lundgren R, Larsson L-G, Lundbäck B. Ten-year cumulative incidence of COPD and risk factors for incident disease in a symptomatic cohort. *Chest.* 2005;127(5):1544-52. doi:10.1378/chest.127.5.1544.
 126. Lindberg A, Eriksson B, Larsson L-G, Rönmark E, Sandström T, Lundbäck B. Seven-year cumulative incidence of COPD in an age-stratified general population sample. *Chest.* 2006;129(4):879-85. doi:10.1378/chest.129.4.879.
 127. de Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(1):32-9. doi:10.1164/rccm.200603-3810C.
 128. Kojima S, Sakakibara H, Motani S, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease, and the relationship between age and smoking in a Japanese population. *J Epidemiol.* 2007;17(2):54-60.
 129. Huerta C, García Rodríguez LA, Möller CS, Arellano FM. The risk of obstructive airways disease in a glaucoma population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2001;10(2):157-63. doi:10.1002/pds.567.
 130. García Rodríguez LA, Wallander M-A, Tolosa LB, Johansson S. Chronic obstructive pulmonary disease in UK primary care: incidence and risk factors. *COPD.* 2009;6(5):369-79.
 131. Raluy-Callado M, Lambrelli D, MacLachlan S, Khalid JM. Epidemiology, severity, and treatment of chronic obstructive pulmonary disease in the United Kingdom by GOLD 2013. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:925-37. doi:10.2147/COPD.S82064.
 132. Afonso ASM, Verhamme KMC, Sturkenboom MCJM, Brusselle GGO. COPD in the general population: prevalence, incidence and survival. *Respir Med.* 2011;105(12):1872-84. doi:10.1016/j.rmed.2011.06.012.
 133. Terzikhan N, Verhamme KMC, Hofman A, Stricker BH, Brusselle GG, Lahousse L. Prevalence and incidence of COPD in smokers and non-smokers: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol.* 2016;31(8):785-792. doi:10.1007/s10654-016-0132-z.
 134. Crighton EJ, Ragetlie R, Luo J, To T, Gershon A. A spatial analysis of COPD prevalence, incidence, mortality and health service use in Ontario. *Heal reports.* 2015;26(3):10-8.
 135. To T, Zhu J, Larsen K, et al. Progression from Asthma to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Is Air Pollution a Risk Factor? *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(4):429-38. doi:10.1164/rccm.201510-1932OC.
 136. Comment C, Heart N, Participants W, et al. ATS statement--Snowbird workshop on standardization of spirometry. *Am Rev Respir Dis.* 1979;119(5):831-8. doi:10.1164/arrd.1979.119.5.831.
 137. Mannino DM, Sonia Buist A, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function? *Thorax.* 2007;62(3):237-41. doi:10.1136/thx.2006.068379.
 138. de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(7):891-7. doi:10.1164/rccm.201007-1125OC.
 139. Omori H, Nagano M, Funakoshi Y, et al. Twelve-year cumulative incidence of airflow obstruction among Japanese males. *Intern Med.* 2011;50(15):1537-44.
 140. Japan Respiratory Society. 2017. Available at: www.jrs.or.jp. Accessed July 16, 2017.
 141. Güder G, Brenner S, Angermann CE, et al. "GOLD or lower limit of normal definition? A comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study". *Respir Res.* 2012;13(1):13. doi:10.1186/1465-9921-13-13.
 142. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl.* 1993;16:5-40.

BIBLIOGRAFÍA

143. Enright PL, Adams AB, Boyle PJ, Sherrill DL. Spirometry and maximal respiratory pressure references from healthy Minnesota 65- to 85-year-old women and men. *Chest*. 1995;108(3):663-9.
144. Falaschetti E, Laiho J, Primatesta P, Purdon S. Prediction equations for normal and low lung function from the Health Survey for England. *Eur Respir J*. 2004;23(3):456-63.
145. Luoto JA, Elmståhl S, Wollmer P, Pihlsgård M. Incidence of airflow limitation in subjects 65-100 years of age. *Eur Respir J*. 2016;47(2):461-72. doi:10.1183/13993003.00635-2015.
146. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011;139(4):752-63. doi:10.1378/chest.10-1253.
147. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, et al. Characteristics of a population of COPD patients identified from a population-based study. Focus on previous diagnosis and never smokers. *Respir Med*. 2005;99(8):985-95. doi:10.1016/j.rmed.2005.01.012.
148. Tan WC, Sin DD, Bourbeau J, et al. Characteristics of COPD in never-smokers and ever-smokers in the general population: results from the CanCOLD study. *Thorax*. 2015;70(9):822-9. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-206938.
149. FLETCHER CM. Chronic disabling respiratory disease; ends and means of study. *Calif Med*. 1958;88(1):1-11.
150. Peto R, Speizer FE, Cochrane AL, et al. The relevance in adults of air-flow obstruction, but not of mucus hypersecretion, to mortality from chronic lung disease. Results from 20 years of prospective observation. *Am Rev Respir Dis*. 1983;128(3):491-500.
151. Tager IB, Segal MR. Temporal trends in chronic obstructive lung disease case fatality in hospitalized US veterans: 1970-1987. *Chest*. 1991;99(5):1126-33.
152. Speizer FE, Fay ME, Dockery DW, Ferris BG. Chronic obstructive pulmonary disease mortality in six U.S. cities. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140(3 Pt 2):S49-55. doi:10.1164/ajrccm/140.3_Pt_2.S49.
153. Rogot E, Hrubec Z. Trends in mortality from chronic obstructive pulmonary disease among U.S. veterans: 1954 to 1979. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140(3 Pt 2):S69-75. doi:10.1164/ajrccm/140.3_Pt_2.S69.
154. Sutherland JE, Persky VW, Brody JA. Proportionate mortality trends: 1950 through 1986. *JAMA*. 1990;264(24):3178-84.
155. Manfreda J, Mao Y, Litven W. Morbidity and mortality from chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140(3 Pt 2):S19-26. doi:10.1164/ajrccm/140.3_Pt_2.S19.
156. Marcus EB, Buist AS, Maclean CJ, Yano K. Twenty-year trends in mortality from chronic obstructive pulmonary disease: the Honolulu Heart Program. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140(3 Pt 2):S64-8. doi:10.1164/ajrccm/140.3_Pt_2.S64.
157. Soriano JB, Maier WC, Egger P, et al. Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. *Thorax*. 2000;55(9):789-94. doi:10.1136/thorax.55.9.789.
158. Mannino DM, Doherty DE, Sonia Buist A. Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Respir Med*. 2006;100(1):115-22. doi:10.1016/j.rmed.2005.03.035.
159. Sorino C, Pedone C, Scichilone N. Fifteen-year mortality of patients with asthma-COPD overlap syndrome. *Eur J Intern Med*. 2016;34:72-77. doi:10.1016/j.ejim.2016.06.020.
160. Leivseth L, Nilsen TIL, Mai X-M, Johnsen R, Langhammer A. Lung function and respiratory symptoms in association with mortality: The HUNT Study. *COPD*. 2014;11(1):59-80. doi:10.3109/15412555.2013.781578.
161. Mannino DM, Buist AS, Petty TL, Enright PL, Redd SC. Lung function and mortality in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow up study. *Thorax*. 2003;58(5):388-93.
162. Ford ES, Mannino DM, Zhao G, Li C, Croft JB. Changes in mortality among US adults with COPD in two national cohorts recruited from 1971-1975 and 1988-1994. *Chest*. 2012;141(1):101-10. doi:10.1378/chest.11-0472.
163. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(8):775-89. doi:10.1056/NEJMoa063070.
164. Lee HM, Lee J, Lee K, Luo Y, Sin DD, Wong ND. Relation Between COPD Severity and Global Cardiovascular Risk in US Adults. *Chest*. 2012;142(5):1118-25. doi:10.1378/chest.11-2421.
165. Soriano Ortiz JB, Almagro P, Sauleda Roig J. [Causes of mortality in COPD]. *Arch Bronconeumol*.

BIBLIOGRAFÍA

- 2009;45 Suppl 4:8-13. doi:10.1016/S0300-2896(09)72857-1.
166. Keistinen T, Tuuponen T, Kivelä SL. Survival experience of the population needing hospital treatment for asthma or COPD at age 50-54 years. *Respir Med.* 1998;92(3):568-72.
 167. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ.* 2000;320(7245):1297-303.
 168. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1543-54. doi:10.1056/NEJMoa0805800.
 169. McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA, TORCH Clinical Endpoint Committee. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax.* 2007;62(5):411-5. doi:10.1136/thx.2006.072348.
 170. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echagüen A, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest.* 2002;121(5):1441-1448. doi:10.1378/chest.121.5.1441.
 171. Garcia-Aymerich J, Barreiro E, Farrero E, Marrades RM, Morera J, Antó JM. Patients hospitalized for COPD have a high prevalence of modifiable risk factors for exacerbation (EFRAM study). *Eur Respir J.* 2000;16(6):1037-42.
 172. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350(10):1005-12. doi:10.1056/NEJMoa021322.
 173. Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J, et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch chest Dis = Arch Monaldi per le Mal del torace.* 1997;52(1):43-7.
 174. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med.* 2005;142(4):233-9.
 175. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J.* 2006;28(6):1245-57. doi:10.1183/09031936.00133805.
 176. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
 177. Incalzi RA, Fuso L, De Rosa M, et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 1997;10(12):2794-2800. doi:10.1183/09031936.97.10122794.
 178. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1987;106(2):196-204.
 179. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest.* 2000;117(5 Suppl 2):398S-401S.
 180. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl.* 2003;41:46s-53s.
 181. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2010;363(12):1128-38. doi:10.1056/NEJMoa0909883.
 182. Society BT. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. *Thorax.* 1997;52 Suppl 5(Suppl 5):S1-28. doi:10.1136/thx.52.2008.S1.
 183. Agusti A, Edwards LD, Celli B, et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J.* 2013;42(3):636-46. doi:10.1183/09031936.00195212.
 184. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(5 Pt 1):1418-22. doi:10.1164/ajrccm.157.5.9709032.
 185. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax.* 2004;59(5):387-95.
 186. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002;57(10):847-52.
 187. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE, Lung Health Study Research Group. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(3):358-64. doi:10.1164/ajrccm.164.3.2010017.
 188. Lash TL, Johansen MB, Christensen S, et al. Hospitalization rates and survival associated with COPD:

BIBLIOGRAFÍA

- a nationwide Danish cohort study. *Lung*. 2011;189(1):27-35. doi:10.1007/s00408-010-9274-z.
189. Garcia-Aymerich J, Serra Pons I, Mannino DM, Maas AK, Miller DP, Davis KJ. Lung function impairment, COPD hospitalisations and subsequent mortality. *Thorax*. 2011;66(7):585-90. doi:10.1136/thx.2010.152876.
 190. Soler J, Sánchez L, Latorre M, Alamar J, Román P, Perpiñá M. [The impact of COPD on hospital resources: the specific burden of COPD patients with high rates of hospitalization]. *Arch Bronconeumol*. 2001;37(9):375-81.
 191. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925-31. doi:10.1136/thx.2005.040527.
 192. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002;121(5):1434-40.
 193. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. *Eur Respir J*. 1995;8(8):1333-8.
 194. Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, et al. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(5):680-5. doi:10.1164/rccm.2112043.
 195. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(6):1856-61. doi:10.1164/ajrccm.160.6.9902115.
 196. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Haji T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(4):544-9. doi:10.1164/rccm.200206-583OC.
 197. Gerardi DA, Lovett L, Benoit-Connors ML, Reardon JZ, ZuWallack RL. Variables related to increased mortality following out-patient pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J*. 1996;9(3):431-5.
 198. Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest*. 1988;93(3):580-6.
 199. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7. doi:10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
 200. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet (London, England)*. 2009;374(9691):704-11. doi:10.1016/S0140-6736(09)61301-5.
 201. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, et al. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE Index. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(12):1189-95. doi:10.1164/rccm.200902-0271OC.
 202. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez LS, Tordera MP, Sánchez PR. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med*. 2009;103(5):692-9. doi:10.1016/j.rmed.2008.12.005.
 203. Almagro P, Soriano JB, Cabrera FJ, et al. Short- and medium-term prognosis in patients hospitalized for COPD exacerbation: the CODEX index. *Chest*. 2014;145(5):972-80. doi:10.1378/chest.13-1328.
 204. Almagro P, Cabrera FJ, Díez J, et al. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of {COPD}: the {EPOC} en Servicios de medicina interna ({ESMI}) study. *Chest*. 2012;142(5):1126-1133. doi:10.1378/chest.11-2413.
 205. Marin JM, Alfageme I, Almagro P, et al. Multicomponent indices to predict survival in COPD: the COCOMICS study. *Eur Respir J*. 2013;42(2):323-32. doi:10.1183/09031936.00121012.
 206. Almagro P, Martínez-Cambor P, Soriano JB, et al. Finding the best thresholds of FEV1 and dyspnea to predict 5-year survival in COPD patients: the COCOMICS study. *PLoS One*. 2014;9(2):e89866. doi:10.1371/journal.pone.0089866.
 207. Stanford Research into the Impact of Tobacco Advertising. Available at: <http://tobacco.stanford.edu>. Accessed March 29, 2017.
 208. Neeman RL, Neeman M. Complexities of smoking education. *J Sch Health*. 1975;45(1):17-23.
 209. Buist AS, Sexton GJ, Nagy JM, Ross BB. The effect of smoking cessation and modification on lung function. *Am Rev Respir Dis*. 1976;114(1):115-22. doi:10.1164/arrd.1976.114.1.115.
 210. Bake B, Oxhøj H, Sixt R, Wilhelmsen L. Ventilatory lung function following two years of tobacco abstinence. *Scand J Respir Dis*. 1977;58(6):311-8.
 211. Zamel N, Leroux M, Ramcharan V. Decrease in lung recoil pressure after cessation of smoking. *Am*

BIBLIOGRAFÍA

- Rev Respir Dis.* 1979;119(2):205-11. doi:10.1164/arrd.1979.119.2.205.
212. Michaels R, Sigurdson M, Thurlbeck S, Cherniack R. Elastic recoil of the lung in cigarette smokers: the effect of nebulized bronchodilator and cessation of smoking. *Am Rev Respir Dis.* 1979;119(5):707-16. doi:10.1164/arrd.1979.119.5.707.
 213. Rogot E, Murray JL. Smoking and causes of death among U.S. veterans: 16 years of observation. *Public Health Rep.* 1980;95(3):213-22.
 214. Mason RJ, Buist AS, Fisher EB, Merchant JA, Samet JM, Welsh CH. Cigarette smoking and health. *Am Rev Respir Dis.* 1985;132(5):1133-6. doi:10.1164/arrd.1985.132.5.1133.
 215. Oster G, Colditz GA, Kelly NL. The economic costs of smoking and benefits of quitting for individual smokers. *Prev Med (Baltim).* 1984;13(4):377-89.
 216. Mahler DA, Barlow PB, Matthay RA. Chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Geriatr Med.* 1986;2(2):285-312.
 217. Neff TA, Petty TL. Long-term continuous oxygen therapy in chronic airway obstruction. Mortality in relationship to cor pulmonale, hypoxia, and hypercapnia. *Ann Intern Med.* 1970;72(5):621-6.
 218. Renzetti AD, McClement JH, Litt BD. The Veterans Administration cooperative study of pulmonary function. 3. Mortality in relation to respiratory function in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med.* 1966;41(1):115-29.
 219. Stewart BN, Hood CI, Block AJ. Long-term results of continuous oxygen therapy at sea level. *Chest.* 1975;68(4):486-92.
 220. Petty TL, Neff TA, Creagh CE, et al. Outpatient oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. A review of 13 years' experience and an evaluation of modes of therapy. *Arch Intern Med.* 1979;139(1):28-32.
 221. Ameer F, Carson K V, Usmani ZA, Smith BJ. Ambulatory oxygen for people with chronic obstructive pulmonary disease who are not hypoxaemic at rest. *Cochrane database Syst Rev.* 2014;(6):CD000238. doi:10.1002/14651858.CD000238.pub2.
 222. Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group, Albert RK, Au DH, et al. A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation. *N Engl J Med.* 2016;375(17):1617-1627. doi:10.1056/NEJMoa1604344.
 223. Turner AM, Sen S, Steeley C, et al. Evaluation of oxygen prescription in relation to hospital admission rate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med.* 2014;14:127. doi:10.1186/1471-2466-14-127.
 224. Lacasse Y, Bernard S, Sériès F, et al. Multi-center, randomized, placebo-controlled trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease: a study protocol for the INOX trial. *BMC Pulm Med.* 2017;17(1):8. doi:10.1186/s12890-016-0343-9.
 225. Ahmadi Z, Sundh J, Bornefalk-Hermansson A, Ekström M. Long-Term Oxygen Therapy 24 vs 15 h/day and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS One.* 2016;11(9):e0163293. doi:10.1371/journal.pone.0163293.
 226. Petty T L, Miller W F, Neff T A, Farrington J F . Rehabilitation of the Pulmonary Cripple: A Symposium. *Chest.* 1971;60(2Suppl):1S-31S.
 227. PIERCE AK, TAYLOR HF, ARCHER RK, MILLER WF. RESPONSES TO EXERCISE TRAINING IN PATIENTS WITH EMPHYSEMA. *Arch Intern Med.* 1964;113:28-36.
 228. BARACH AL. Breathing exercises in pulmonary emphysema and allied chronic respiratory disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 1955;36(6):379-90.
 229. BARACH AL, BICKERMAN HA, BECK G. Advances in the treatment of non-tuberculous pulmonary disease. *Bull N Y Acad Med.* 1952;28(6):353-84.
 230. Woolf CR. A rehabilitation program for improving exercise tolerance of patients with chronic lung disease. *Can Med Assoc J.* 1972;106(12):1289-92.
 231. Lertzman MM, Cherniack RM. Rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1976;114(6):1145-65. doi:10.1164/arrd.1976.114.6.1145.
 232. Ries AL. Effects of Pulmonary Rehabilitation on Physiologic and Psychosocial Outcomes in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Intern Med.* 1995;122(11):823. doi:10.7326/0003-4819-122-11-199506010-00003.
 233. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Cates CJ, Troosters T. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. In: Puhan MA, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016. doi:10.1002/14651858.CD005305.pub4.

BIBLIOGRAFÍA

234. Greening NJ, Williams JEA, Hussain SF, et al. An early rehabilitation intervention to enhance recovery during hospital admission for an exacerbation of chronic respiratory disease: randomised controlled trial. *BMJ*. 2014;349:g4315.
235. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PMA, et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax*. 2009;64(11):939-43. doi:10.1136/thx.2009.113662.
236. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146(8):545-55. doi:10.7326/0003-4819-146-8-200704170-00152.
237. Rojas-Reyes MX, García Morales OM, Dennis RJ, Karner C. Combination inhaled steroid and long-acting beta₂-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2016;(6):CD008532. doi:10.1002/14651858.CD008532.pub3.
238. Brochard L, Isabey D, Piquet J, et al. Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask. *N Engl J Med*. 1990;323(22):1523-30. doi:10.1056/NEJM199011293232204.
239. Meduri GU, Abou-Shala N, Fox RC, Jones CB, Leeper K V, Wunderink RG. Noninvasive face mask mechanical ventilation in patients with acute hypercapnic respiratory failure. *Chest*. 1991;100(2):445-54.
240. Vitacca M, Rubini F, Foglio K, Scalvini S, Nava S, Ambrosino N. Non-invasive modalities of positive pressure ventilation improve the outcome of acute exacerbations in COPD patients. *Intensive Care Med*. 1993;19(8):450-5.
241. Bott J, Carroll MP, Conway JH, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet (London, England)*. 1993;341(8860):1555-7.
242. Nava S, Ambrosino N, Rubini F, et al. Effect of nasal pressure support ventilation and external PEEP on diaphragmatic activity in patients with severe stable COPD. *Chest*. 1993;103(1):143-50.
243. Renston JP, DiMarco AF, Supinski GS. Respiratory muscle rest using nasal BiPAP ventilation in patients with stable severe COPD. *Chest*. 1994;105(4):1053-60.
244. Elliott MW, Simonds AK, Carroll MP, Wedzicha JA, Branthwaite MA. Domiciliary nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation in hypercapnic respiratory failure due to chronic obstructive lung disease: effects on sleep and quality of life. *Thorax*. 1992;47(5):342-8.
245. Goldberg A, Leger P, Hill N. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a consensus conference report. *Chest*. 1999;116(2):521-34.
246. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein R, Kerstjens HM, Wijkstra PJ. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;(6):CD002878. doi:10.1002/14651858.CD002878.pub2.
247. Díaz O, Bégin P, Andresen M, et al. Physiological and clinical effects of diurnal noninvasive ventilation in hypercapnic COPD. *Eur Respir J*. 2005;26(6):1016-23. doi:10.1183/09031936.05.00033905.
248. González Rodríguez CI, Jiménez Bermejo F, Rubio T, Godia S, Salinas U. [Non-invasive home mechanical ventilation in the COPD patient]. *An Sist Sanit Navar*. 2005;28(3):345-50.
249. Díaz O, Bégin P, Torrealba B, Jover E, Lisboa C. Effects of noninvasive ventilation on lung hyperinflation in stable hypercapnic COPD. *Eur Respir J*. 2002;20(6):1490-8.
250. Kolodziej MA, Jensen L, Rowe B, Sin D. Systematic review of noninvasive positive pressure ventilation in severe stable COPD. *Eur Respir J*. 2007;30(2):293-306. doi:10.1183/09031936.00145106.
251. Dogan OT, Turkyilmaz S, Berk S, Epozturk K, Akkurt I. Effects of long-term non-invasive home mechanical ventilation on chronic respiratory failure. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(9):2229-36. doi:10.1185/03007995.2010.508703.
252. García A, Hidalgo A, Rivera B. *Libro Blanco Sobre La Carga Socio-Económica de La EPOC*. 1st ed. (Instituto Max Weber, ed.). Madrid; 2015.
253. European Respiratory Society ELF. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. European Lung White Book. 2003. Available at: www.erswhitebook.org.
254. Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. The economic burden of COPD. *Chest*. 2000;117(2 Suppl):5S-9S.
255. Nishimura S, Zaher C. Cost impact of COPD in Japan: opportunities and challenges? *Respirology*.

BIBLIOGRAFÍA

- 2004;9(4):466-73. doi:10.1111/j.1440-1843.2004.00617.x.
256. European Respiratory Society ELF. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. European White Lung Book. 2011. Available at: www.erswhitebook.org.
 257. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006;27(1):188-207. doi:10.1183/09031936.06.00024505.
 258. Wouters EFM. Economic analysis of the Confronting COPD survey: an overview of results. *Respir Med*. 2003;97 Suppl C:S3-14.
 259. Jacobson L, Hertzman P, Löfdahl CG, Skoogh BE, Lindgren B. The economic impact of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Sweden in 1980 and 1991. *Respir Med*. 2000;94(3):247-55. doi:10.1053/rmed.1999.0733.
 260. Hilleman DE, Dewan N, Malesker M, Friedman M. Pharmacoeconomic evaluation of COPD. *Chest*. 2000;118(5):1278-85.
 261. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R. Costs of chronic bronchitis and COPD: a 1-year follow-up study. *Chest*. 2003;123(3):784-91.
 262. Akazawa M, Halpern R, Riedel AA, Stanford RH, Dalal A, Blanchette CM. Economic burden prior to COPD diagnosis: a matched case-control study in the United States. *Respir Med*. 2008;102(12):1744-52. doi:10.1016/j.rmed.2008.07.009.
 263. Jansson S-A, Lindberg A, Ericsson A, et al. Cost differences for COPD with and without physician-diagnosis. *COPD*. 2005;2(4):427-34.
 264. Bilde L, Rud Svenning A, Dollerup J, Baekke Borgeskov H, Lange P. The cost of treating patients with COPD in Denmark--a population study of COPD patients compared with non-COPD controls. *Respir Med*. 2007;101(3):539-46. doi:10.1016/j.rmed.2006.06.020.
 265. Detournay B, Pribil C, Fournier M, et al. The SCOPE study: health-care consumption related to patients with chronic obstructive pulmonary disease in France. *Value Health*. 2004;7(2):168-74. doi:10.1111/j.1524-4733.2004.72329.x.
 266. Ministerio de Sanidad. Encuesta Nacional de Salud en España. Available at: <https://www.mssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm>. Accessed March 29, 2017.
 267. Ward MM, Javitz HS, Smith WM, Whan MA. Lost income and work limitations in persons with chronic respiratory disorders. *J Clin Epidemiol*. 2002;55(3):260-8.
 268. Sin DD, Stafinski T, Ng YC, Bell NR, Jacobs P. The impact of chronic obstructive pulmonary disease on work loss in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(5):704-7. doi:10.1164/ajrccm.165.5.2104055.
 269. Strassels SA, Smith DH, Sullivan SD, Mahajan PS. The costs of treating COPD in the United States. *Chest*. 2001;119(2):344-52. doi:10.1378/chest.119.2.344.
 270. Fletcher MJ, Upton J, Taylor-Fishwick J, et al. COPD uncovered: an international survey on the impact of chronic obstructive pulmonary disease [COPD] on a working age population. *BMC Public Health*. 2011;11:612. doi:10.1186/1471-2458-11-612.
 271. Halpern MT, Stanford RH, Borker R. The burden of COPD in the U.S.A.: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med*. 2003;97 Suppl C:S81-9.
 272. Andersson F, Borg S, Jansson SA, et al. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*. 2002;96(9):700-708.
 273. Mapel DW, Robinson SB, Dastani HB, Shah H, Phillips AL, Lydick E. The direct medical costs of undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Value Health*. 2008;11(4):628-36. doi:10.1111/j.1524-4733.2007.00305.x.
 274. Moser M. Historical perspectives on the management of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006;8(8 Suppl 2):15-20; quiz 39.
 275. Hay J. A British Medical Association Lecture on THE SIGNIFICANCE OF A RAISED BLOOD PRESSURE. *Br Med J*. 1931;2(3679):43-7.
 276. White PD. *Heart Disease*. New York: Macmillan Medical Monographs; 1937.
 277. Barach AL. Franklin Roosevelt's illness. Effect on course of history. *N Y State J Med*. 1977;77(13):2154-7.
 278. Bruenn HG. Clinical notes on the illness and death of President Franklin D. Roosevelt. *Ann Intern Med*. 1970;72(4):579-91.
 279. GROLLMAN A. Sodium restriction as a dietary measure in hypertension. *J Am Diet Assoc*. 1946;22:864-6.

BIBLIOGRAFÍA

280. Ventura HO, Mehra MR, Messerli FH. Desperate diseases, desperate measures: tackling malignant hypertension in the 1950s. *Am Heart J.* 2001;142(2):197-203. doi:10.1067/mhj.2001.116480.
281. DAWBER TR, MEADORS GF, MOORE FE. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health.* 1951;41(3):279-81.
282. DAWBER TR, MOORE FE, MANN G V. Coronary heart disease in the Framingham study. *Am J Public Health Nations Health.* 1957;47(4 Pt 2):4-24.
283. MORRIS JN, CRAWFORD MD. Coronary heart disease and physical activity of work; evidence of a national necropsy survey. *Br Med J.* 1958;2(5111):1485-96.
284. MORRIS JN, HEADY JA, RAFFLE PA, ROBERTS CG, PARKS JW. Coronary heart-disease and physical activity of work. *Lancet (London, England).* 1953;265(6795):1053-7; contd.
285. Kannel WB. Habitual level of physical activity and risk of coronary heart disease: the Framingham study. *Can Med Assoc J.* 1967;96(12):811-2.
286. DAWBER TR, KANNEL WB, REVOTSKIE N, STOKES J, KAGAN A, GORDON T. Some factors associated with the development of coronary heart disease: six years' follow-up experience in the Framingham study. *Am J Public Health Nations Health.* 1959;49:1349-56.
287. Friedman GD, Kannel WB, Dawber TR, McNamara PM. An evaluation of follow-up methods in the Framingham Heart Study. *Am J Public Health Nations Health.* 1967;57(6):1015-24.
288. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA.* 1967;202(11):1028-34.
289. Genest J, Kuchel O, Leduc G, et al. Screening programs for hypertension. *Can Med Assoc J.* 1974;111(2):147-9.
290. Alderman MH, Madhavan S. Management of the hypertensive patient: a continuing dilemma. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 1981;3(2):192-7.
291. Walker JM, Beevers DG. Mild hypertension: to treat or not to treat? *Drugs.* 1979;18(4):312-24.
292. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. A cooperative study. *JAMA.* 1977;237(3):255-61.
293. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA.* 1991;265(24):3255-64.
294. Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ, et al. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. *JAMA.* 1993;270(6):713-24.
295. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ.* 1998;317(7160):713-20.
296. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet (London, England).* 2000;356(9227):366-72. doi:10.1016/S0140-6736(00)02527-7.
297. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA.* 2000;283(15):1967-75.
298. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet (London, England).* 2001;358(9287):1033-41. doi:10.1016/S0140-6736(01)06178-5.
299. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-B). *Lancet (London, England).* 2005;366(9489):895-906. doi:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
300. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet (London, England).* 2002;359(9311):995-1003. doi:10.1016/S0140-6736(02)08089-3.
301. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet (London, England).* 2004;363(9426):2022-31. doi:10.1016/S0140-6736(04)16451-9.
302. Moser M. From JNC I to JNC 7--what have we learned? *Prog Cardiovasc Dis.* 2006;48(5):303-15.

BIBLIOGRAFÍA

- doi:10.1016/j.pcad.2006.02.003.
303. Chobanian A V, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72. doi:10.1001/jama.289.19.2560.
 304. Amouyel P, Deverly A. [Global cardiovascular risk: definition, evaluation and management strategies. Round table no. 1. XV]. *Therapie*. 2000;55(4):533-9.
 305. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. The ARIC investigators. *Am J Epidemiol*. 1989;129(4):687-702.
 306. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579.
 307. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H, SIGN group on risk estimation. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart*. 2007;93(2):172-6. doi:10.1136/hrt.2006.108167.
 308. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J*. 1988;116(6 Pt 2):1713-24.
 309. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ*. 2007;335(7611):136. doi:10.1136/bmj.39261.471806.55.
 310. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 2008;336(7659):1475-82. doi:10.1136/bmj.39609.449676.25.
 311. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987-1003.
 312. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
 313. Umbrasienė J, Babarskienė R-M, Vencloviene J. Lipoproteins Impact Increasing Cardiovascular Mortality. In: *Lipoproteins - Role in Health and Diseases*. InTech; 2012. doi:10.5772/48124.
 314. Royo-Bordonada MÁ, Armario P, Lobos Bejarano JM, et al. Adaptación española de las guías europeas de 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Gac Sanit*. 2017. doi:10.1016/j.gaceta.2016.12.007.
 315. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57(8):634-8.
 316. Ramos R, Solanas P, Cordón F, et al. [Comparison of population coronary heart disease risk estimated by the Framingham original and REGICOR calibrated functions]. *Med Clin (Barc)*. 2003;121(14):521-6.
 317. Regicor. TABLAS PARA EL CÁLCULO DEL RIESGO CORONARIO A 10 AÑOS ADAPTACIÓN DE LAS TABLAS DE FRAMINGHAM A LA POBLACIÓN ESPAÑOLA. 2012. Available at: https://www.regicor.org/media/upload/pdf/taules_2012_castella_editora_44_1_1.pdf. Accessed July 17, 2017.
 318. Regicor. TAULES PER AL CÀLCUL DEL RISC CORONARI EN 10 ANYS ADAPTACIÓ DE LES TAULES DE FRAMINGHAM A LA POBLACIÓ DE CATALUNYA. 2012. Available at: http://www.regicor.org/media/upload//arxiu/quisom/framingham/Taules_2012_catala.pdf. Accessed March 28, 2017.
 319. Phillips AN, Shaper AG, Pocock SJ, Walker M, Macfarlane PW. The role of risk factors in heart attacks occurring in men with pre-existing ischaemic heart disease. *Br Heart J*. 1988;60(5):404-10.
 320. Grover SA, Paquet S, Levinton C, Coupal L, Zowall H. Estimating the benefits of modifying risk factors of cardiovascular disease: a comparison of primary vs secondary prevention. *Arch Intern Med*. 1998;158(6):655-62.
 321. Elwood PC, Cochrane AL, Burr ML, et al. A randomized controlled trial of acetyl salicylic acid in the secondary prevention of mortality from myocardial infarction. *Br Med J*. 1974;1(5905):436-40.
 322. Weisman SM, Graham DY. Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. *Arch Intern Med*. 2002;162(19):2197-202.
 323. Peters RW, Byington R, Arensberg D, et al. Mortality in the beta blocker heart attack trial: circumstances surrounding death. *J Chronic Dis*. 1987;40(1):75-82.

BIBLIOGRAFÍA

324. Byington R, Goldstein S. Association of digitalis therapy with mortality in survivors of acute myocardial infarction: observations in the Beta-Blocker Heart Attack Trial. *J Am Coll Cardiol.* 1985;6(5):976-82.
325. Furberg CD, Pitt B, Byington RP, Park JS, McGovern ME. Reduction in coronary events during treatment with pravastatin. PLAC I and PLAC II Investigators. Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries. *Am J Cardiol.* 1995;76(9):60C-63C.
326. Rackley CE. Monotherapy with HMG-CoA reductase inhibitors and secondary prevention in coronary artery disease. *Clin Cardiol.* 1996;19(9):683-9.
327. Jukema JW, Bruschke A V, van Boven AJ, et al. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation.* 1995;91(10):2528-40.
328. Arca M. Atorvastatin efficacy in the prevention of cardiovascular events in patients with diabetes mellitus and/or metabolic syndrome. *Drugs.* 2007;67 Suppl 1:43-54.
329. Frisinghelli A, Mafriaci A. Regression or reduction in progression of atherosclerosis, and avoidance of coronary events, with lovastatin in patients with or at high risk of cardiovascular disease: a review. *Clin Drug Investig.* 2007;27(9):591-604.
330. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2016;316(12):1289-97. doi:10.1001/jama.2016.13985.
331. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001;345(7):494-502. doi:10.1056/NEJMoa010746.
332. Mishkel GJ, Aguirre F V, Ligon RW, Rocha-Singh KJ, Lucore CL. Clopidogrel as adjunctive antiplatelet therapy during coronary stenting. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(7):1884-90.
333. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet (London, England).* 1997;349(9063):1429-35.
334. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. The PARAGON Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a GI. *Circulation.* 1998;97(24):2386-95.
335. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med.* 1993;329(10):673-82. doi:10.1056/NEJM199309023291001.
336. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. *N Engl J Med.* 1997;337(16):1118-23. doi:10.1056/NEJM199710163371603.
337. Topol EJ, GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet (London, England).* 2001;357(9272):1905-14.
338. Topol EJ, Leya F, Pinkerton CA, et al. A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. The CAVEAT Study Group. *N Engl J Med.* 1993;329(4):221-7. doi:10.1056/NEJM199307223290401.
339. Marschner IC, Colquhoun D, Simes RJ, et al. Long-term risk stratification for survivors of acute coronary syndromes. Results from the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study. LIPID Study Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(1):56-63.
340. Cui J, Forbes A, Kirby A, Simes J, Tonkin A. Laboratory and non-laboratory-based risk prediction models for secondary prevention of cardiovascular disease: the LIPID study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16(6):660-668. doi:10.1097/HJR.0b013e32832f3b2b.
341. Battes L, Barendse R, Steyerberg EW, et al. Development and validation of a cardiovascular risk assessment model in patients with established coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2013;112(1):27-33. doi:10.1016/j.amjcard.2013.02.049.
342. Sara JDS, Lennon RJ, Gulati R, et al. Utility of the Framingham Risk Score in predicting secondary events in patients following percutaneous coronary intervention: A time-trend analysis. *Am Heart J.* 2016;172:115-128. doi:10.1016/j.ahj.2015.10.023.
343. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society

BIBLIOGRAFÍA

- of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007;25(6):1105-1187. doi:10.1016/S0145-4145(08)05031-4.
344. Gorostidi M, Sobrino J, Segura J, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with high cardiovascular risk: a cross-sectional analysis of a 20 000-patient database in Spain. *J Hypertens.* 2007;25(5):977-984. doi:10.1097/HJH.0b013e32809874a2.
345. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159-2219. doi:10.1093/eurheartj/eh151.
346. de la Sierra A, Banegas JR, Segura J, Gorostidi M, Ruilope LM. Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in high-risk patients included in the Spanish ABPM registry: the CARDIORISC Event study. *J Hypertens.* 2012;30(4):713-9. doi:10.1097/HJH.0b013e328350bb40.
347. Zambon A, Arfè A, Corrao G, Zanchetti A. Relationships of different types of event to cardiovascular death in trials of antihypertensive treatment: an aid to definition of total cardiovascular disease risk in hypertension. *J Hypertens.* 2014;32(3):495-508. doi:10.1097/HJH.000000000000077.
348. Kerr AJ, Broad J, Wells S, Riddell T, Jackson R. Should the first priority in cardiovascular risk management be those with prior cardiovascular disease? *Heart.* 2009;95(2):125-129. doi:10.1136/hrt.2007.140905.
349. Simons PC, Algra A, van de Laak MF, Grobbee DE, van der Graaf Y. Second manifestations of ARTERial disease (SMART) study: rationale and design. *Eur J Epidemiol.* 1999;15(9):773-81.
350. Dorresteijn JAN, Visseren FLJ, Wassink AMJ, et al. Development and validation of a prediction rule for recurrent vascular events based on a cohort study of patients with arterial disease: the SMART risk score. *Heart.* 2013;99(12):866-72. doi:10.1136/heartjnl-2013-303640.
351. Dorresteijn JAN, Visseren FLJ, Wassink AMJ, Gondrie MJA, Steyerberg EW, Ridker PM. SMART Risk Score - Calculation Sheet. Available at: https://www.henw.org/wosmedia/58/smart_riskcalculator.xlsx. Accessed April 1, 2017.
352. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet.* 1996;348(9038):1329-1339. doi:10.1016/S0140-6736(96)09457-3.
353. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein J, et al. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction<SUBTITLE>The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial</SUBTITLE>. *JAMA.* 2005;294(19):2437. doi:10.1001/jama.294.19.2437.
354. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2005;352(14):1425-1435. doi:10.1056/NEJMoa050461.
355. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan 3rd A, et al. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med.* 2006;355(6):549-559. doi:10.1056/NEJMoa061894.
356. Kaasenbrood L, Boekholdt SM, van der Graaf Y, et al. Distribution of Estimated 10-Year Risk of Recurrent Vascular Events and Residual Risk in a Secondary Prevention Population. *Circulation.* 2016;134(19):1419-1429. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021314.
357. Wells S, Riddell T, Kerr A, et al. Cohort Profile: The PREDICT Cardiovascular Disease Cohort in New Zealand Primary Care (PREDICT-CVD 19). *Int J Epidemiol.* 2015;(July 2016):dyv312. doi:10.1093/ije/dyv312.
358. Poppe KK, Doughty RN, Wells S, et al. Developing and validating a cardiovascular risk score for patients in the community with prior cardiovascular disease. *Heart.* 2017;heartjnl-2016-310668. doi:10.1136/heartjnl-2016-310668.
359. Piniés JA, González-Carril F, Arteagoitia JM, et al. Development of a prediction model for fatal and non-fatal coronary heart disease and cardiovascular disease in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: The Basque Country Prospective Complications and Mortality Study risk engine (BASCORE). *Diabetologia.* 2014;57(11):2324-2333. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-014-3370-1>.
360. Piniés JA, González-Carril F, Arteagoitia JM, et al. Development of a prediction model for fatal and non-fatal coronary heart disease and cardiovascular disease in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: The Basque Country Prospective Complications and Mortality Study risk engine (BASCORE). *Diabetologia.* 2014;57(11):2324-2333. doi:10.1007/s00125-014-3370-1.
361. World Health Organization. GLOBAL STATUS REPORT on noncommunicable diseases 2014. 2014.

BIBLIOGRAFÍA

- Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf. Accessed April 13, 2017.
362. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*. 1998;351(9118):1755-1762. doi:10.1016/S0140-6736(98)04311-6.
 363. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-1913. doi:10.1016/S0140-6736(02)11911-8.
 364. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe - Epidemiological update 2015. *Eur Heart J*. 2015;36(40):2696-2705. doi:10.1093/eurheartj/ehv428.
 365. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. *Heart Disease and Stroke Statistics-2015 Update : A Report from the American Heart Association.*; 2015. doi:10.1161/CIR.000000000000152.
 366. Yang Q, Cogswell ME, Flanders WD, et al. Trends in cardiovascular health metrics and associations with all-cause and CVD mortality among US adults. *JAMA*. 2012;307(12):1273-83. doi:10.1001/jama.2012.339.
 367. Khawaja FJ, Rihal CS, Lennon RJ, Holmes DR, Prasad A. Temporal trends (over 30 Years), clinical characteristics, outcomes, and gender in patients >50 years of age having percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2011;107(5):668-674. doi:10.1016/j.amjcard.2010.10.044.
 368. Stratton IM, Cull CA, Adler AI, Matthews DR, Neil HAW, Holman RR. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: A prospective observational study (UKPDS 75). *Diabetologia*. 2006;49(8):1761-1769. doi:10.1007/s00125-006-0297-1.
 369. Parati G, Bilo G, Ochoa JE. Benefits of tight blood pressure control in diabetic patients with hypertension: importance of early and sustained implementation of effective treatment strategies. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 2:S297-S303. doi:10.2337/dc11-s243.
 370. Sarafidis PA, Lazaridis AA, Ruiz-Hurtado G, Ruilope LM. Blood pressure reduction in diabetes: lessons from ACCORD, SPRINT and EMPA-REG OUTCOME. *Nat Publ Gr*. 2017. doi:10.1038/nrendo.2016.209.
 371. Margolis KL, O'Connor PJ, Morgan TM, et al. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the accord randomized trial. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1721-1728. doi:10.2337/dc13-2334.
 372. Gil-Guillén VF, Merino-Sánchez J, Sánchez-Ruiz T, et al. [Evaluation of cardiovascular risk in the longitudinal phase of the Mediterranean study]. *Rev Clin Esp*. 2009;209(3):118-30.
 373. Cruickshank JM. Coronary flow reserve and the J curve relation between diastolic blood pressure and myocardial infarction. *BMJ*. 1988;297(6658):1227-30. doi:10.1136/bmj.297.6658.1227.
 374. Farnett L, Mulrow CD, Linn WD, Lucey CR, Tuley MR. The J-curve phenomenon and the treatment of hypertension. Is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? *Jama* . 1991;265(4):489-95. doi:10.1001/jama.1991.03460040065031.
 375. Hempe JM, Liu S, Myers L, Mccarter RJ, Buse JB, Fonseca V. The hemoglobin glycation index identifies subpopulations with harms or benefits from intensive treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care*. 2015;38(6):1067-1074. doi:10.2337/dc14-1844.
 376. Gimeno Orna JA, Blasco Lamarca Y, Campos Gutierrez B, Molinero Herguedas E, Lou Arnal LM. Riesgo de morbimortalidad cardiovascular según el tiempo de evolución de la diabetes tipo 2. *Clínica e Investig en Arterioscler*. 2014;26(3):122-130. doi:10.1016/j.arteri.2013.11.010.
 377. Fleg JL, Evans GW, Margolis KL, et al. Orthostatic Hypotension in the ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) Blood Pressure Trial: Prevalence, Incidence, and Prognostic Significance. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2016. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07474.
 378. MacMahon S, Peto R, Collins R, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335(8692):765-774. doi:10.1016/0140-6736(90)90878-9.
 379. Dorresteyn JAN, Van Der Graaf Y, Spiering W, Grobbee DE, Bots ML, Visseren FLJ. Relation between blood pressure and vascular events and mortality in patients with manifest vascular disease: J-curve revisited. *Hypertension*. 2012;59(1):14-21. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179143.
 380. Tringali S, Oberer CW, Huang J. Low diastolic blood pressure as a risk for all-cause mortality in VA patients. *Int J Hypertens*. 2013;2013. doi:10.1155/2013/178780.
 381. Higashikawa T, Hamazaki Y, Iritani O, et al. Blood pressure and disability-free survival among

BIBLIOGRAFÍA

- community-dwelling diabetic and non-diabetic elderly patients receiving antihypertensive treatment. *Geriatr Gerontol Int*. 2016;16(3):365-373. doi:10.1111/ggi.12481.
382. Park S, Kario K, Park C, Huang Q, Cheng H, Hoshide S. Target Blood Pressure in Patients with Diabetes : Asian Perspective. *Yansei Med J*. 2016;57(6):1307-1311. doi:10.3349/ymj.2016.57.6.1307.
383. Kjeldsen SE, Oparil S, Narkiewicz K, Hedner T. The J-curve phenomenon revisited again: SPRINT outcomes favor target systolic blood pressure below 120 mmHg. *Blood Press*. 2015;7051(December 2015):1-3. doi:10.3109/08037051.2016.1096564.
384. Kjeldsen SE, Berge E, Bangalore S, et al. No evidence for a J-shaped curve in treated hypertensive patients with increased cardiovascular risk: The VALUE trial. *Blood Press*. 2016;25(2):83-92. doi:10.3109/08037051.2015.1106750.
385. Bangalore S, Messerli FH, Wun CC, et al. J-curve revisited: An analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial. *Eur Heart J*. 2010;31(23):2897-2908. doi:10.1093/eurheartj/ehq328.
386. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet*. 2016;388(10056):2142-2152. doi:10.1016/S0140-6736(16)31326-5.
387. Yamazaki T, Kohro T, Chujo M, Ishigaki M, Hashimoto T. The occurrence rate of cerebrovascular and cardiac events in patients receiving antihypertensive therapy from the post-marketing surveillance data for valsartan in Japan (J-VALID). *Hypertens Res*. 2013;36(2):140-50. doi:10.1038/hr.2012.154.
388. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, et al. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens*. 2009;27(7):1360-9. doi:10.1097/HJH.0b013e32832d7370.
389. Ogihara T, Matsuoka H, Rakugi H. Practitioner's trial on the efficacy of antihypertensive treatment in elderly patients with hypertension II (PATE-hypertension II study) in Japan. *Geriatr Gerontol Int*. 2011;11(4):414-21. doi:10.1111/j.1447-0594.2011.00690.x.
390. Berry JD, Dyer A, Cai X, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2012;366(4):321-9. doi:10.1056/NEJMoa1012848.
391. Wilkins JT, Ning H, Berry J, Zhao L, Dyer AR, Lloyd-Jones DM. Lifetime Risk and Years Lived Free of Total Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2012;308(17):1795. doi:10.1001/jama.2012.14312.
392. Knopman DS, Mosley TH, Catellier DJ, Coker LH. Fourteen-year longitudinal study of vascular risk factors, APOE genotype, and cognition: The ARIC MRI Study. *Alzheimer's Dement*. 2009;5(3):207-214. doi:10.1016/j.jalz.2009.01.027.
393. F.W. U, L.A. M, V.G. W, et al. Vascular risk factors and cognitive impairment in a stroke-free cohort. *Neurology*. 2011;77(19):1729-1736. doi:10.1212/WNL.0b013e318236ef23.
394. Prompers L, Huijberts M, Schaper N, et al. Resource utilisation and costs associated with the treatment of diabetic foot ulcers. Prospective data from the Eurodiale Study. *Diabetologia*. 2008;51(10):1826-1834. doi:10.1007/s00125-008-1089-6.
395. Moran AE, Odden MC, Thanataveerat A, et al. Cost-Effectiveness of Hypertension Therapy According to 2014 Guidelines. *N Engl J Med*. 2015;372(5):447-455. doi:10.1056/NEJMsa1406751.
396. Grover S, Coupal L, Lowensteyn I. Preventing cardiovascular disease among Canadians: is the treatment of hypertension or dyslipidemia cost-effective? *Can J Cardiol*. 2008;24(12):891-898. doi:10.1016/S0828-282X(08)70695-0.
397. Franco OH, Peeters A, Bonneux L, De Laet C. Blood pressure in adulthood and life expectancy with cardiovascular disease in men and women: Life course analysis. *Hypertension*. 2005;46(2):280-286. doi:10.1161/01.HYP.0000173433.67426.9b.
398. Moise N, Huang C, Rodgers A, et al. Comparative Cost-Effectiveness of Conservative or Intensive Blood Pressure Treatment Guidelines in Adults Aged 35-74 Years: The Cardiovascular Disease Policy Model. *Hypertension*. 2016;68(1):88-96. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06814.
399. Murray CJL, Lauer JA, Hutubessy RCW, et al. Effectiveness and costs of interventions to lower systolic blood pressure and cholesterol: a global and regional analysis on reduction of cardiovascular-disease risk. *Lancet (London, England)*. 2003;361(9359):717-25. doi:10.1016/S0140-6736(03)12655-4.
400. Basu S, Bendavid E, Sood N. Health and Economic Implications of National Treatment Coverage for Cardiovascular Disease in India: Cost-Effectiveness Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8(6):541-51. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.115.001994.

BIBLIOGRAFÍA

401. Kahn R, Robertson RM, Smith R, Eddy D. The impact of prevention on reducing the burden of cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1686-1696. doi:10.2337/dc08-9022.
402. Genest J, Frohlich J, Fodor G, McPherson R. Recommendations for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease: Summary of the 2003 update. *Cmaj*. 2003;169(9):921-924.
403. Wood DA, Kinmonth AL, Davies GA, et al. Randomised controlled trial evaluating cardiovascular screening and intervention in general practice: principal results of British family heart study. Family Heart Study Group. *BMJ*. 1994;308(6924):313-320. doi:10.1136/bmj.308.6924.313.
404. McAlister FA, Lawson FM, Teo KK, Armstrong PW. Randomised trials of secondary prevention programmes in coronary heart disease: systematic review. *BMJ*. 2001;323(7319):957-962. doi:10.1136/bmj.323.7319.957.
405. Lázaro P, Murga N, Aguilar D, Hernández-Presa MA. Inercia terapéutica en el manejo extrahospitalario de la dislipemia en pacientes con cardiopatía isquémica. Estudio Inercia. *Rev Española Cardiol*. 2010;63(12):1428-1437. doi:10.1016/S0300-8932(10)70269-4.
406. Mills M, Loney P, Jamieson E, et al. A primary care cardiovascular risk reduction clinic in Canada was more effective and no more expensive than usual on-demand primary care - A randomised controlled trial. *Heal Soc Care Community*. 2010;18(1):30-40. doi:10.1111/j.1365-2524.2009.00872.x.
407. Ministerio de Sanidad. CMBD. Resultados según la versión 32 de los APR-GRD. 2015. Available at: <https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbd.htm>. Accessed April 27, 2017.
408. 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(11):1514-1519. doi:10.1161/01.CIR.0000056767.69054.B3.
409. Sin DD, Wu L FAU - Man S.F.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(6):1952-1959. doi:10.1378/chest.127.6.1952.
410. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32(4):962-969. doi:10.1183/09031936.00012408.
411. Curkendall SM, DeLuise 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(1):63-70. doi:10.1016/j.annepidem.2005.04.008.
412. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest*. 2005;128(4):2640-2646. doi:10.1378/chest.128.4.2640.
413. 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(11):956-962. doi:10.1136/thx.2009.128082.
414. Mazza A, Zamboni S, Rubello D, Schiavon L, Zorzan S, Casiglia E. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular mortality in elderly subjects from general population. *Blood Press*. 2010;19(2):67-74. doi:10.3109/08037050903464642.
415. 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(4):2068-2075. doi:10.1378/chest.128.4.2068.
416. Gershon AS, Mecredy GC, Guan J, Victor JC, Goldstein R, To T. Quantifying comorbidity in individuals with COPD: A population study. *Eur Respir J*. 2015;45(1):51-59. doi:10.1183/09031936.00061414.
417. Lange P, Mogelvang R, Marott JL, Vestbo J, Jensen JS. Cardiovascular Morbidity in COPD: A Study of the General Population. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2011;7(1):5-10. doi:10.3109/15412550903499506.
418. Agarwal SK, Heiss G, Barr RG, et al. Airflow obstruction, lung function, and risk of incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(4):414-422. doi:10.1093/eurjhf/hfs016.
419. Freixa X, Portillo K, Paré C, et al. Echocardiographic abnormalities in patients with COPD at their first hospital admission. *Eur Respir J*. 2013;41(4):784-791. doi:10.1183/09031936.00222511.
420. Almagro P, Lapuente A, Pareja J, et al. Underdiagnosis and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease after percutaneous coronary intervention: a prospective study. *Int J Chron*

BIBLIOGRAFÍA

- Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1353-61. doi:10.2147/COPD.S84482.
421. de Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodriguez-Gonzalez Moro JM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a cardiovascular risk factor. Results of a case-control study (CONSISTE study). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:679-86. doi:10.2147/COPD.S36222.
 422. Almagro P, López García F, Cabrera FJ, et al. [Study of the comorbidities in hospitalized patients due to decompensated chronic obstructive pulmonary disease attended in the Internal Medicine Services. ECCO Study]. *Rev Clin Esp.* 2010;210(3):101-8. doi:10.1016/j.rce.2009.12.002.
 423. Miller J, Edwards LD, Agustí A, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med.* 2013;107(9):1376-1384. doi:10.1016/j.rmed.2013.05.001.
 424. Hozawa A, Billings JL, Shahar E, Ohira T, Rosamond WD, Folsom AR. Lung function and ischemic stroke incidence: The atherosclerosis risk in communities study. *Chest.* 2006;130(6):1642-1649. doi:10.1378/chest.130.6.1642.
 425. Truelsen T, Prescott E, Lange P, Schnohr P, Boysen G. Lung function and risk of fatal and non-fatal stroke. The Copenhagen city heart study. *Int J Epidemiol.* 2001;30(1):145-151. doi:10.1093/ije/30.1.145.
 426. Lin M-S, Hsu K-Y, Chen Y-J, Chen C-R, Chen C-M, Chen W. Prevalence and Risk Factors of Asymptomatic Peripheral Arterial Disease in Patients with COPD in Taiwan. Stover CM, ed. *PLoS One.* 2013;8(5):e64714. doi:10.1371/journal.pone.0064714.
 427. Blum A, Simsolo C, Sirchan R, Haiek S. "Obesity paradox" in chronic obstructive pulmonary disease. *Isr Med Assoc J.* 2011;13(11):672-5.
 428. Castagna O, Boussuges A, Nussbaum E, Marqueste L, Brisswalter J. Peripheral arterial disease: An underestimated aetiology of exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008;15(3):270-277.
 429. Blum A, Simsolo C, Sirchan R. Vascular responsiveness in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur J Intern Med.* 2014;25(4):370-373. doi:10.1016/j.ejim.2013.03.017.
 430. Rasmussen T, Kober L, Pedersen JH, et al. Relationship between chronic obstructive pulmonary disease and subclinical coronary artery disease in long-term smokers. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging.* 2013;14(12):1159-1166. doi:10.1093/ehjci/jet057.
 431. Barr RG, Ahmed FS, Carr JJ, et al. Subclinical atherosclerosis, airflow obstruction and emphysema: the MESA Lung Study. *Eur Respir J.* 2012;39(4):846-854. doi:10.1183/09031936.00165410.
 432. van Gestel YRBM, Flu WJ, van Kuijk JP, et al. Association of COPD with carotid wall intima-media thickness in vascular surgery patients. *Respir Med.* 2010;104(5):712-716. doi:10.1016/j.rmed.2009.10.027.
 433. Ebi-Kryston KL. Respiratory symptoms and pulmonary function as predictors of 10-year mortality from respiratory disease, cardiovascular disease, and all causes in the whitehall study. *J Clin Epidemiol.* 1988;41(3):251-260. doi:10.1016/0895-4356(88)90129-1.
 434. Schunemann HJ, Dorn J, Grant BJB, Winkelstein W. J, Trevisan M. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-Year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest.* 2000;118(3):656-664. doi:10.1378/chest.118.3.656.
 435. 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(5):809-814. doi:10.1183/09031936.03.00031403.
 436. Lundbäck B, Eriksson B, Lindberg A, et al. A 20-year follow-up of a population study-based COPD cohort-report from the obstructive lung disease in Northern Sweden studies. *COPD.* 2009;6(4):263-271. doi:10.1080/15412550903061483.
 437. Boudestein LCM, Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JWJ, Hoes AW. The impact of concurrent heart failure on prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(12):1182-1188. doi:10.1093/eurjhf/hfp148.
 438. Berger JS, Sanborn TA, Sherman W, Brown DL. Effect of chronic obstructive pulmonary disease on survival of patients with coronary heart disease having percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2004;94(5):649-51. doi:10.1016/j.amjcard.2004.05.034.
 439. Nishiyama K, Morimoto T, Furukawa Y, et al. Chronic obstructive pulmonary disease - An independent risk factor for long-term cardiac and cardiovascular mortality in patients with ischemic heart disease. *Int J Cardiol.* 2010;143(2):178-183. doi:10.1016/j.ijcard.2009.02.010.
 440. Almagro P, Cabrera FJ, Diez-Manglano J, et al. Comorbidity and short-term prognosis in hospitalised COPD patients: The ESMI study. *Eur Respir J.* 2015;46(3):850-853.

BIBLIOGRAFÍA

- doi:10.1183/09031936.00008015.
441. McGarvey LP, Magder S, Burkhart D, et al. Cause-specific mortality adjudication in the UPLIFT COPD trial: Findings and recommendations. *Respir Med.* 2012;106(4):515-521. doi:10.1016/j.rmed.2011.10.009.
 442. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(9):1524-9. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200726.
 443. Agustí AGN, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003;21(2):347-360. doi:10.1183/09031936.03.00405703.
 444. Agustí A, Soriano JB. COPD as a systemic disease. *COPD.* 2008;5(February):133-138. doi:10.1080/15412550801941349.
 445. Bolton CE, Evans M, Ionescu AA, et al. Insulin resistance and inflammation - A further systemic complication of COPD. *COPD.* 2007;4(2):121-6. doi:10.1080/15412550701341053.
 446. Agustí A. EPOC e inflamación sistémica. Una vía de enlace para la comorbilidad. *Arch Bronconeumol.* 2009;45(SUPPL.5):14-17. doi:10.1016/S0300-2896(09)72858-3.
 447. Gudmundsson G, Margretardottir OB, Sigurdsson MI, et al. Airflow obstruction, atherosclerosis and cardiovascular risk factors in the AGES Reykjavik study. *Atherosclerosis.* 2016;252:122-7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.919.
 448. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in copd: A novel phenotype. *PLoS One.* 2012;7(5). doi:10.1371/journal.pone.0037483.
 449. Kameda K, Matsunaga T, Abe N, et al. Correlation of oxidative stress with activity of matrix metalloproteinase in patients with coronary artery disease. Possible role for left ventricular remodelling. *Eur Heart J.* 2003;24(24):2180-5.
 450. Aoki M, Nata T, Morishita R, et al. Endothelial apoptosis induced by oxidative stress through activation of NF-kappaB: antiapoptotic effect of antioxidant agents on endothelial cells. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2001;38(1):48-55.
 451. Griendling KK, Ushio-Fukai M. Redox control of vascular smooth muscle proliferation. *J Lab Clin Med.* 1998;132(1):9-15.
 452. Lee YW, Kühn H, Hennig B, Neish AS, Toborek M. IL-4-induced oxidative stress upregulates VCAM-1 gene expression in human endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol.* 2001;33(1):83-94. doi:10.1006/jmcc.2000.1278.
 453. Mills NL, Törnqvist H, Robinson SD, et al. Diesel exhaust inhalation causes vascular dysfunction and impaired endogenous fibrinolysis. *Circulation.* 2005;112(25):3930-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.588962.
 454. Ackermann-Lieblich U, Leuenberger P, Schwartz J, et al. Lung function and long term exposure to air pollutants in Switzerland. Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA) Team. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(1):122-9. doi:10.1164/ajrccm.155.1.9001300.
 455. Tsai D-H, Amyai N, Marques-Vidal P, et al. Effects of particulate matter on inflammatory markers in the general adult population. *Part Fibre Toxicol.* 2012;9:24. doi:10.1186/1743-8977-9-24.
 456. Downs SH, Schindler C, Liu L-JS, et al. Reduced exposure to PM10 and attenuated age-related decline in lung function. *N Engl J Med.* 2007;357(23):2338-47. doi:10.1056/NEJMoa073625.
 457. Maclay JD, MacNee W. Cardiovascular Disease in COPD. *Chest.* 2013;143(3):798-807. doi:10.1378/chest.12-0938.
 458. de Torres JP, Cordoba-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(5):902-907. doi:10.1183/09031936.06.00109605.
 459. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(3):250-5. doi:10.1164/rccm.200605-713OC.
 460. Celli BR, Locantore N, Yates J, et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(10):1065-72. doi:10.1164/rccm.201110-1792OC.
 461. Coulson JM, Rudd JHF, Duckers JM, et al. Excessive Aortic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An 18F-FDG PET Pilot Study. *J Nucl Med.* 2010;51(9):1357-1360. doi:10.2967/jnumed.110.075903.

BIBLIOGRAFÍA

462. Sin DD, Miller BE, Duvoix A, et al. Serum PARC/CCL-18 concentrations and health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(9):1187-1192. doi:10.1164/rccm.201008-1220OC.
463. Kraaijeveld AO, De Jager SCA, De Jager WJ, et al. CC chemokine ligand-5 (CCL5/RANTES) and CC chemokine ligand-18 (CCL18/PARC) are specific markers of refractory unstable angina pectoris and are transiently raised during severe ischemic symptoms. *Circulation*. 2007;116(17):1931-1941. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706986.
464. Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-Selectin and the Risk of Future Cardiovascular Events. *Circulation*. 2001;103(4):491-495. doi:10.1161/01.CIR.103.4.491.
465. Savale L, Chaouat A, Bastuji-Garin S, et al. Shortened telomeres in circulating leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(7):566-71. doi:10.1164/rccm.200809-1398OC.
466. Tsuji T, Aoshiba K, Nagai A. Alveolar cell senescence exacerbates pulmonary inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2010;80(1):59-70. doi:10.1159/000268287.
467. Amsellem V, Gary-Bobo G, Marcos E, et al. Telomere dysfunction causes sustained inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(12):1358-66. doi:10.1164/rccm.201105-0802OC.
468. Benetos A, Okuda K, Lajemi M, et al. Telomere length as an indicator of biological aging: the gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2001;37(2 Pt 2):381-5.
469. Minamino T, Miyauchi H, Yoshida T, Komuro I. [Endothelial cell senescence in human atherosclerosis: role of telomeres in endothelial dysfunction]. *J Cardiol*. 2003;41(1):39-40.
470. Corbi G, Bianco A, Turchiarelli V, et al. Potential Mechanisms Linking Atherosclerosis and Increased Cardiovascular Risk in COPD: Focus On Sirtuins. *Int J Mol Sci*. 2013;14(6):12696-12713. doi:10.3390/ijms140612696.
471. Campisi J, d'Adda di Fagnana F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(9):729-40. doi:10.1038/nrm2233.
472. Ota H, Akishita M, Eto M, Iijima K, Kaneki M, Ouchi Y. Sirt1 modulates premature senescence-like phenotype in human endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol*. 2007;43(5):571-9. doi:10.1016/j.yjmcc.2007.08.008.
473. Guarani V, Deflorian G, Franco CA, et al. Acetylation-dependent regulation of endothelial Notch signalling by the SIRT1 deacetylase. *Nature*. 2011;473(7346):234-8. doi:10.1038/nature09917.
474. Potente M, Ghaeni L, Baldessari D, et al. SIRT1 controls endothelial angiogenic functions during vascular growth. *Genes Dev*. 2007;21(20):2644-58. doi:10.1101/gad.435107.
475. Zu Y, Liu L, Lee MYK, et al. SIRT1 promotes proliferation and prevents senescence through targeting LKB1 in primary porcine aortic endothelial cells. *Circ Res*. 2010;106(8):1384-93. doi:10.1161/CIRCRESAHA.109.215483.
476. Mattagajasingh I, Kim C-S, Naqvi A, et al. SIRT1 promotes endothelium-dependent vascular relaxation by activating endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(37):14855-60. doi:10.1073/pnas.0704329104.
477. Finkel T, Deng C-X, Mostoslavsky R. Recent progress in the biology and physiology of sirtuins. *Nature*. 2009;460(7255):587-91. doi:10.1038/nature08197.
478. Vaquero A, Scher M, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Serrano L, Reinberg D. SIRT1 regulates the histone methyl-transferase SUV39H1 during heterochromatin formation. *Nature*. 2007;450(7168):440-4. doi:10.1038/nature06268.
479. Murayama A, Ohmori K, Fujimura A, et al. Epigenetic control of rDNA loci in response to intracellular energy status. *Cell*. 2008;133(4):627-39. doi:10.1016/j.cell.2008.03.030.
480. Alcendor RR, Kirshenbaum LA, Imai S, Vatner SF, Sadoshima J. Silent information regulator 2alpha, a longevity factor and class III histone deacetylase, is an essential endogenous apoptosis inhibitor in cardiac myocytes. *Circ Res*. 2004;95(10):971-80. doi:10.1161/01.RES.0000147557.75257.ff.
481. Chong ZZ, Wang S, Shang YC, Maiese K. Targeting cardiovascular disease with novel SIRT1 pathways. *Future Cardiol*. 2012;8(1):89-100. doi:10.2217/fca.11.76.
482. Cardellini M, Menghini R, Martelli E, et al. TIMP3 is reduced in atherosclerotic plaques from subjects with type 2 diabetes and increased by Sirt1. *Diabetes*. 2009;58(10):2396-401. doi:10.2337/db09-0280.

BIBLIOGRAFÍA

483. Rajendrasozhan S, Yang S-R, Kinnula VL, Rahman I. SIRT1, an antiinflammatory and antiaging protein, is decreased in lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(8):861-70. doi:10.1164/rccm.200708-1269OC.
484. Yang S-R, Wright J, Bauter M, Seweryniak K, Kode A, Rahman I. Sirtuin regulates cigarette smoke-induced proinflammatory mediator release via RelA/p65 NF-kappaB in macrophages in vitro and in rat lungs in vivo: implications for chronic inflammation and aging. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007;292(2):L567-76. doi:10.1152/ajplung.00308.2006.
485. Chen D, Steele AD, Lindquist S, Guarente L. Increase in activity during calorie restriction requires Sirt1. *Science*. 2005;310(5754):1641. doi:10.1126/science.1118357.
486. Pillai VB, Sundaresan NR, Jeevanandam V, Gupta MP. Mitochondrial SIRT3 and heart disease. *Cardiovasc Res*. 2010;88(2):250-6. doi:10.1093/cvr/cvq250.
487. Cardus A, Uryga AK, Walters G, Erusalimsky JD. SIRT6 protects human endothelial cells from DNA damage, telomere dysfunction, and senescence. *Cardiovasc Res*. 2013;97(3):571-9. doi:10.1093/cvr/cvs352.
488. Vakhrusheva O, Smolka C, Gajawada P, et al. Sirt7 increases stress resistance of cardiomyocytes and prevents apoptosis and inflammatory cardiomyopathy in mice. *Circ Res*. 2008;102(6):703-10. doi:10.1161/CIRCRESAHA.107.164558.
489. Ghoorah K, De Soyza A, Kunadian V. Increased Cardiovascular Risk in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Potential Mechanisms Linking the Two Conditions. *Cardiol Rev*. 2013;21(4):196-202. doi:10.1097/CRD.0b013e318279e907.
490. Kranenburg AR, de Boer WI, Alagappan VKT, Sterk PJ, Sharma HS. Enhanced bronchial expression of vascular endothelial growth factor and receptors (Flk-1 and Flt-1) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(2):106-13. doi:10.1136/thx.2004.023986.
491. Inoue M, Itoh H, Ueda M, et al. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Expression in Human Coronary Atherosclerotic Lesions : Possible Pathophysiological Significance of VEGF in Progression of Atherosclerosis. *Circulation*. 1998;98(20):2108-2116. doi:10.1161/01.CIR.98.20.2108.
492. Lomas DA, Silverman EK, Edwards LD, et al. Serum surfactant protein D is steroid sensitive and associated with exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2009;34(1):95-102. doi:10.1183/09031936.00156508.
493. Sorensen GL, Madsen J, Kejlving K, et al. Surfactant protein D is proatherogenic in mice. *AJP Hear Circ Physiol*. 2006;290(6):H2286-H2294. doi:10.1152/ajpheart.01105.2005.
494. Nybo M, Andersen K, Sorensen GL, Lolk A, Kragh-Sorensen P, Holmskov U. Serum surfactant protein D is correlated to development of dementia and augmented mortality. *Clin Immunol*. 2007;123(3):333-337. doi:10.1016/j.clim.2007.03.001.
495. Baraldo S, Bazzan E, Zanin ME, et al. Matrix metalloproteinase-2 protein in lung periphery is related to COPD progression. *Chest*. 2007;132(6):1733-40. doi:10.1378/chest.06-2819.
496. Cataldo D, Munaut C, Noël A, et al. MMP-2- and MMP-9-linked gelatinolytic activity in the sputum from patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000;123(3):259-67.
497. Brown DL, Hibbs MS, Kearney M, Loushin C, Isner JM. Identification of 92-kD gelatinase in human coronary atherosclerotic lesions. Association of active enzyme synthesis with unstable angina. *Circulation*. 1995;91(8):2125-31.
498. Bolton CE, Stone MD, Edwards PH, Duckers JM, Evans WD, Shale DJ. Circulating matrix metalloproteinase-9 and osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis*. 2009;6(2):81-7. doi:10.1177/1479972309103131.
499. Aldonyte R, Jansson L, Piitulainen E, Janciauskiene S. Circulating monocytes from healthy individuals and COPD patients. *Respir Res*. 2003;4:11. doi:10.1186/1465-9921-4-11.
500. Galis ZS, Sukhova GK, Kranzhöfer R, Clark S, Libby P. Macrophage foam cells from experimental atheroma constitutively produce matrix-degrading proteinases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(2):402-6.
501. Medley TL, Cole TJ, Dart AM, Gatzka CD, Kingwell BA. Matrix metalloproteinase-9 genotype influences large artery stiffness through effects on aortic gene and protein expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(8):1479-84. doi:10.1161/01.ATV.0000135656.49158.95.
502. Maclay JD, McAllister DA, Rabinovich R, et al. Systemic elastin degradation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2012;67(7):606-12. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200949.
503. Zureik M, Benetos A, Neukirch C, et al. Reduced Pulmonary Function Is Associated with Central

BIBLIOGRAFÍA

- Arterial Stiffness in Men. *Crit Care Med*. 2001;164:2181-2185. doi:10.1164/rccm2107137.
504. Patel BD, Loo WJ, Tasker AD, et al. Smoking related COPD and facial wrinkling: is there a common susceptibility? *Thorax*. 2006;61(7):568-571. doi:10.1136/thx.2005.053827.
505. Atkinson J. Age-related medial elastocalcinosis in arteries: mechanisms, animal models, and physiological consequences. *J Appl Physiol*. 2008;105(5):1643-51. doi:10.1152/jappphysiol.90476.2008.
506. John M, McKeever TM, Al Haddad M, et al. Traditional and emerging indicators of cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis*. 2016;1-9. doi:10.1177/1479972316636995.
507. Rabinovich RA, Miller BE, Wrobel K, et al. Circulating desmosine levels do not predict emphysema progression but are associated with cardiovascular risk and mortality in COPD. *Eur Respir J*. 2016;47(5):1365-1373. doi:10.1183/13993003.01824-2015.
508. Clarenbach CF, Senn O, Sievi NA, et al. Determinants of endothelial function in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2013;42(5):1194-1204. doi:10.1183/09031936.00144612.
509. Golpe R, Mateos-Colino A, Testa-Fernández A, et al. Blood Pressure Profile and Hypertensive Organ Damage in COPD Patients and Matched Controls. The RETAPOC Study. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157932. doi:10.1371/journal.pone.0157932.
510. Wang L, Zhu Y, Cui J, Yin K, Liu S, Gao Y. Subclinical atherosclerosis risk markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2017;123:18-27. doi:10.1016/j.rmed.2016.12.004.
511. Janoff A, Sloan B, Weinbaum G, et al. Experimental emphysema induced with purified human neutrophil elastase: tissue localization of the instilled protease. *Am Rev Respir Dis*. 1977;115(3):461-78. doi:10.1164/arrd.1977.115.3.461.
512. Shapiro SD, Goldstein NM, Houghton AM, Kobayashi DK, Kelley D, Belaaouaj A. Neutrophil elastase contributes to cigarette smoke-induced emphysema in mice. *Am J Pathol*. 2003;163(6):2329-35. doi:10.1016/S0002-9440(10)63589-4.
513. Dollery CM, Owen CA, Sukhova GK, Krettek A, Shapiro SD, Libby P. Neutrophil elastase in human atherosclerotic plaques: production by macrophages. *Circulation*. 2003;107(22):2829-36. doi:10.1161/01.CIR.0000072792.65250.4A.
514. Golovatch P, Mercer BA, Lemaître V, Wallace A, Foronjy RF, D'Armiento J. Role for cathepsin K in emphysema in smoke-exposed guinea pigs. *Exp Lung Res*. 2009;35(8):631-45. doi:10.3109/01902140902822304.
515. Lutgens E, Lutgens SPM, Faber BCG, et al. Disruption of the cathepsin K gene reduces atherosclerosis progression and induces plaque fibrosis but accelerates macrophage foam cell formation. *Circulation*. 2006;113(1):98-107. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.561449.
516. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med*. 2010;362(3):217-27. doi:10.1056/NEJMoa0808836.
517. Watz H, Waschki B, Meyer T, et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation. *Chest*. 2010;138(1):32-8. doi:10.1378/chest.09-2810.
518. Jörgensen K, Müller MF, Nel J, Upton RN, Houltz E, Ricksten S-E. Reduced intrathoracic blood volume and left and right ventricular dimensions in patients with severe emphysema: an MRI study. *Chest*. 2007;131(4):1050-7. doi:10.1378/chest.06-2245.
519. Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost*. 2000;84(2):210-5.
520. Clayton TC, Thompson M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of cardiovascular disease: Case-control study through a general practice database. *Eur Heart J*. 2008;29(1):96-103. doi:10.1093/eurheartj/ehm516.
521. Chung W-S, Shen T-C, Lin C-L, Chu Y-H, Hsu W-H, Kao C-H. Adult asthmatics increase the risk of acute coronary syndrome: A nationwide population-based cohort study. *Eur J Intern Med*. 2014;25(10):941-945. doi:10.1016/j.ejim.2014.10.023.
522. Sarma J, Laan CA, Alam S, Jha A, Fox KAA, Dransfield I. Increased platelet binding to circulating monocytes in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;105(18):2166-71.
523. Maclay JD, McAllister DA, Johnston S, et al. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD. *Thorax*. 2011;66(9):769-774. doi:10.1136/thx.2010.157529.
524. Patel ARC, Kowlessar BS, Donaldson GC, et al. Cardiovascular Risk, Myocardial Injury, and

BIBLIOGRAFÍA

- Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(9):1091-1099. doi:10.1164/rccm.201306-1170OC.
525. Stolz D, Bredthardt T, Christ-Crain M, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of acute exacerbations of COPD. *Chest.* 2008;133(5):1088-94. doi:10.1378/chest.07-1959.
526. Campo G, Pavasini R, Malagù M, et al. Relationship between Troponin Elevation, Cardiovascular History and Adverse Events in Patients with acute exacerbation of COPD. *COPD.* 2015;12(5):560-7. doi:10.3109/15412555.2014.995293.
527. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest.* 2010;137(5):1091-1097. doi:10.1378/chest.09-2029.
528. Halpin DMG, Decramer M, Celli B, Kesten S, Leimer I, Tashkin DP. Risk of nonlower respiratory serious adverse events following COPD exacerbations in the 4-year UPLIFT® trial. *Lung.* 2011;189:261-268. doi:10.1007/s00408-011-9301-8.
529. Portegies MLP, Lahousse L, Joos GF, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of stroke the Rotterdam study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(3):251-258. doi:10.1164/rccm.201505-0962OC.
530. Pena X, Van den Eynde E, Mena E, Recio J. EPOC y Enfermedad cardiovascular. *Rev Clin Esp.* 2007;207(Supl 1):14-21.
531. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-Acting Bronchodilator Initiation in COPD and the Risk of Adverse Cardiopulmonary Events. *Chest.* 2017;151(1):60-67. doi:10.1016/j.chest.2016.08.001.
532. Bhatt S, Dransfield M, Cockcroft J, et al. A randomized trial of once-daily fluticasone furoate/vilanterol or vilanterol versus placebo to determine effects on arterial stiffness in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;Volume 12:351-365. doi:10.2147/COPD.S117373.
533. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): A double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10030):1817-1826. doi:10.1016/S0140-6736(16)30069-1.
534. Tricco AC, Striffler L, Veroniki A-A, et al. Comparative safety and effectiveness of long-acting inhaled agents for treating chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.* 2015;5(10):e009183. doi:10.1136/bmjopen-2015-009183.
535. Celli B, Decramer M, Kesten S, et al. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(10):948-55. doi:10.1164/rccm.200906-0876OC.
536. Stone IS, Barnes NC, Petersen SE. Chronic obstructive pulmonary disease: a modifiable risk factor for cardiovascular disease? *Heart.* 2012;98(14):1055-1062. doi:10.1136/heartjnl-2012-301759.
537. Gale NS, Duckers JM, Enright S, Cockcroft JR, Shale DJ, Bolton CE. Does pulmonary rehabilitation address cardiovascular risk factors in patients with COPD? *BMC Pulm Med.* 2011;11:20. doi:10.1186/1471-2466-11-20.
538. Minor DS, Meyer AM, Long RC, Butler KR. β -Blockers and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Inappropriate Avoidance? *J Clin Hypertens.* 2013;15(12):925-930. doi:10.1111/jch.12204.
539. Etminan M, Jafari S, Carleton B, FitzGerald JM. Beta-blocker use and COPD mortality: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2012;12(1):48. doi:10.1186/1471-2466-12-48.
540. Mascarenhas J, Lourenço P, Lopes R, Azevedo A, Bettencourt P. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure. Prevalence, therapeutic and prognostic implications. *Am Heart J.* 2008;155(3):521-525. doi:10.1016/j.ahj.2007.10.040.
541. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and Therapeutic Challenges in Patients With Coexistent Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(2):171-180. doi:10.1016/j.jacc.2006.08.046.
542. Su VY-F, Chang Y-S, Hu Y-W, et al. Carvedilol, Bisoprolol, and Metoprolol Use in Patients With Coexistent Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(5):e2427. doi:10.1097/MD.0000000000002427.
543. Neef PA, McDonald CF, Burrell LM, Irving LB, Johnson DF, Steinfort DP. Beta-blockers are under-prescribed in patients with chronic obstructive pulmonary disease and co-morbid cardiac disease. *Intern Med J.* 2016;46(11):1336-1340. doi:10.1111/imj.13240.
544. Quint JK, Herrett E, Bhaskaran K, et al. Effect of β blockers on mortality after myocardial infarction in adults with COPD: population based cohort study of UK electronic healthcare records. *BMJ.*

BIBLIOGRAFÍA

- 2013;347:f6650.
545. Andell P, Erlinge D, Smith JG, et al. β -blocker use and mortality in COPD patients after myocardial infarction: a Swedish nationwide observational study. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(4). doi:10.1161/JAHA.114.001611.
 546. Coiro S, Girerd N, Rossignol P, et al. Association of beta-blocker treatment with mortality following myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and heart failure or left ventricular dysfunction: a propensity matched-cohort analysis from the High-Risk Myocardi. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(2):271-279. doi:10.1002/ejhf.647.
 547. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994;47(11):1245-51.
 548. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):461-70.
 549. Agustí A, Vogelmeier C, Celli BR, et al. GOLD 2017 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2017. Available at: GOLD 2017 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Accessed July 16, 2017.
 550. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Diagnosis and assessing COPD. 2017. Available at: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/chronic-obstructive-pulmonary-disease/diagnosing-and-assessing-copd>. Accessed July 16, 2017.
 551. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) 2017. Tratamiento farmacológico en fase estable. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(6):324-335. doi:10.1016/j.arbres.2017.03.018.
 552. Arcari A, Magnacca S, Bracone F, et al. Relation between pulmonary function and 10-year risk for cardiovascular disease among healthy men and women in Italy: the Moli-sani Project. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20(5):862-71. doi:10.1177/2047487312447904.
 553. Bérard E, Bongard V, Roche N, et al. Undiagnosed airflow limitation in patients at cardiovascular risk. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011;104(12):619-626. doi:10.1016/j.acvd.2011.10.002.
 554. Roche N, Dalmay F, Perez T, et al. Impact of chronic airflow obstruction in a working population. *Eur Respir J.* 2008;31(6):1227-1233. doi:10.1183/09031936.00089607.
 555. Guerin J, Baud J, Besson J, et al. Étude observationnelle DEPISTRA : dépistage de la BPCO en Médecine du Travail en Rhône-Alpes. *Rev Mal Respir.* 2009;1495(10001):5 YP-154. doi:http://dx.doi.org/RMR-01-2009-26-HS1-0761-8425-101019-200812091.
 556. Soriano JB, Rigo F, Guerrero D, et al. High prevalence of undiagnosed airflow limitation in patients with cardiovascular disease. *Chest.* 2010;137(2):333-340. doi:10.1378/chest.09-1264.
 557. Rothnie KJ, Yan R, Smeeth L, Quint JK. Risk of myocardial infarction (MI) and death following MI in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2015;5(9):e007824. doi:10.1136/bmjopen-2015-007824. doi:10.1136/bmjopen-2015-007824.
 558. John M, Hussain S, Prayle A, Simms R, Cockcroft JR, Bolton CE. Target renal damage: the microvascular associations of increased aortic stiffness in patients with COPD. *Respir Res.* 2013;14:31. doi:10.1186/1465-9921-14-31.
 559. Schwab P, Dhamane AD, Hopson SD, et al. Impact of comorbid conditions in COPD patients on health care resource utilization and costs in a predominantly Medicare population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:735-744. doi:10.2147/COPD.S112256.
 560. Fedeli U, De Giorgi A, Gennaro N, et al. Lung and kidney: a dangerous liaison? A population-based cohort study in COPD patients in Italy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:443-450. doi:10.2147/COPD.S119390.
 561. Mannino DM, Higuchi K, Yu T-C, et al. Economic Burden of COPD in the Presence of Comorbidities. *Chest.* 2015;148(1):138-150. doi:10.1378/chest.14-2434.
 562. Silverberg DS, Mor R, Weu MT, Schwartz D, Schwartz IF, Chernin G. Anemia and iron deficiency in COPD patients: prevalence and the effects of correction of the anemia with erythropoiesis stimulating agents and intravenous iron. *BMC Pulm Med.* 2014;14:24. doi:10.1186/1471-2466-14-24.
 563. Lykkegaard J, dePont Christensen R, Davidsen JR, Støvring H, Andersen M, Søndergaard J. Trends in the lifetime risk of COPD exacerbation requiring hospitalisation. *Eur Respir J.* 2013;42(4):964-71. doi:10.1183/09031936.00129312.

BIBLIOGRAFÍA

564. López-Campos JL, Peces-Barba G, Soler-Cataluña JJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease history assessment in Spain: a multidimensional chronic obstructive pulmonary disease evaluation. Study methods and organization. *Arch Bronconeumol.* 2012;48(12):453-9. doi:10.1016/j.arbres.2012.05.006.
565. Gale NS, Albarrati AM, Munnery MM, et al. Assessment of Risk in Chronic Airways Disease Evaluation (ARCADE): Protocol and preliminary data. *Chron Respir Dis.* 2014;11(4):199-207. doi:10.1177/1479972314546765.
566. Bernd L, Joan BS, Michael S, et al. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest.* 2015;148(4):971-985. doi:10.1378/chest.14-2535.
567. Ancochea J, Miravittles M, García-Río F, et al. Underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in women: quantification of the problem, determinants and proposed actions. *Arch Bronconeumol.* 2013;49(6):223-9. doi:10.1016/j.arbres.2012.11.010.
568. Kurmi OP, Li L, Smith M, et al. Regional variations in the prevalence and misdiagnosis of air flow obstruction in China: baseline results from a prospective cohort of the China Kadoorie Biobank (CKB). *BMJ open Respir Res.* 2014;1(1):e000025. doi:10.1136/bmjresp-2014-000025.
569. KalagoudaMahishale V, Angadi N, Metgudmath V, Lolly M, Eti A, Khan S. The Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Determinants of Underdiagnosis in Women Exposed to Biomass Fuel in India- a Cross Section Study. *Chonnam Med J.* 2016;52(2):117-22. doi:10.4068/cmj.2016.52.2.117.
570. Aryal S, Diaz-Guzman E, Mannino DM. COPD and gender differences: an update. *Transl Res.* 2013;162(4):208-18. doi:10.1016/j.trsl.2013.04.003.
571. de Torres JP, Casanova C, Pinto-Plata V, et al. Gender differences in plasma biomarker levels in a cohort of COPD patients: a pilot study. *PLoS One.* 2011;6(1):e16021. doi:10.1371/journal.pone.0016021.
572. Faner R, Gonzalez N, Cruz T, Kalko SG, Agustí A. Systemic inflammatory response to smoking in chronic obstructive pulmonary disease: evidence of a gender effect. *PLoS One.* 2014;9(5):e97491. doi:10.1371/journal.pone.0097491.
573. de Torres JP, Casanova C, Hernández C, Abreu J, Aguirre-Jaime A, Celli BR. Gender and COPD in patients attending a pulmonary clinic. *Chest.* 2005;128(4):2012-6. doi:10.1378/chest.128.4.2012.
574. Decramer M, Rennard S, Troosters T, et al. COPD as a lung disease with systemic consequences--clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. *COPD.* 2008;5(4):235-256. doi:10.1080/15412550802237531.
575. Perez-Padilla R, Wehrmeister FC, Montes de Oca M, et al. Instability in the COPD diagnosis upon repeat testing vary with the definition of COPD. *PLoS One.* 2015;10(3):e0121832. doi:10.1371/journal.pone.0121832.
576. Aaron SD, Tan WC, Bourbeau J, et al. Diagnostic Instability and Reversals of COPD Diagnosis in Subjects with Mild to Moderate Airflow Obstruction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017. doi:10.1164/rccm.201612-2531OC.
577. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for chronic obstructive pulmonary disease using spirometry: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2008;148(7):529-34.
578. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med.* 2011;155(3):179-91. doi:10.7326/0003-4819-155-3-201108020-00008.
579. Guirguis-Blake JM, Senger CA, Webber EM, Mularski RA, Whitlock EP. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2016;315(13):1378-93. doi:10.1001/jama.2016.2654.
580. Chen S, Wang C, Li B. Risk factors for FEV 1 decline in mild COPD and high-risk populations. *Int J COPD.* 2017;12:435-442. doi:10.2147/COPD.S118106.
581. Snoeck-Stroband JB, Lapperre TS, Sterk PJ, et al. Prediction of long-term benefits of inhaled steroids by phenotypic markers in moderate-to-severe COPD: A randomized controlled trial. *PLoS One.* 2015;10(12):1-15. doi:10.1371/journal.pone.0143793.
582. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(4):332-8. doi:10.1164/rccm.200712-1869OC.

BIBLIOGRAFÍA

583. Halpin DMG, Decramer M, Celli BR, Mueller A, Metzdorf N, Tashkin DP. Effect of a single exacerbation on decline in lung function in COPD. *Respir Med.* 2017;128:85-91. doi:10.1016/j.rmed.2017.04.013.
584. Dransfield MT, Kunisaki KM, Strand MJ, et al. Acute Exacerbations and Lung Function Loss in Smokers with and without Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(3):324-330. doi:10.1164/rccm.201605-1014OC.
585. Soriano JB, Calle M, Montemayor T, Alvarez-Sala JL, Ruiz-Manzano J, Miravittles M. The general public's knowledge of chronic obstructive pulmonary disease and its determinants: current situation and recent changes. *Arch Bronconeumol.* 2012;48(9):308-15. doi:10.1016/j.arbres.2012.04.008.

ANEXOS

Escala de actividades de la vida diaria. London Chest Activity of Daily Living (LCADL)

Por favor, díganos cuánto ahogo ha sentido en los últimos días haciendo las siguientes actividades:

0: No lo hago habitualmente; 1: No siento ahogo, 2: Siento un poco de ahogo; 3: siento mucho ahogo; 4: no puedo hacerlo; 5: necesito otra persona que lo haga por mi

Autocuidado

- 1) Secarse 0 1 2 3 4 5
- 2) Vestirse la parte superior del cuerpo 0 1 2 3 4 5
- 3) Ponerse zapatos/calzados 0 1 2 3 4 5
- 4) Lavarse el pelo 0 1 2 3 4 5

Domésticas

- 5) Hacer las camas 0 1 2 3 4 5
- 6) Cambiar las sábanas 0 1 2 3 4 5
- 7) Limpiar ventanas/cortinas 0 1 2 3 4 5
- 8) Limpiar/sacar el polvo 0 1 2 3 4 5
- 9) Lavar los platos 0 1 2 3 4 5
- 10) Aspirar/barrer 0 1 2 3 4 5

Físicas

- 11) Subir escaleras 0 1 2 3 4 5
- 12) Agacharse/inclinarse 0 1 2 3 4 5 Ocio (de tiempo libre)
- 13) Caminar por casa 0 1 2 3 4 5
- 14) Salir para distraerse 0 1 2 3 4 5
- 15) Hablar 0 1 2 3 4 5

Cuánto le afecta a usted su respiración en sus actividades habituales de la vida diaria:

Mucho _ Un poco _ Nada _

EuroQol 5 Dimensiones

Marque con una cruz la respuesta de cada apartado que mejor describa su estado de salud el día de HOY.

Movilidad

- No tengo problemas para caminar
- Tengo algunos problemas para caminar
- Tengo que estar en la cama

Cuidado Personal

- No tengo problemas con el cuidado personal
- Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme
- Soy incapaz de lavarme o vestirme

Actividades Cotidianas (*ej., trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o actividades durante el tiempo libre*)

- No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas

Dolor/Malestar

- No tengo dolor ni malestar
- Tengo moderado dolor o malestar
- Tengo mucho dolor o malestar

Ansiedad/Depresión

- No estoy ansioso ni deprimido
- Estoy moderadamente ansioso o deprimido
- Estoy muy ansioso o deprimido

ANEXO 1

Para ayudar a la gente a describir lo bueno o malo que es su estado de salud hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en el cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse.

Nos gustaría que nos indicara en esta escala, en su opinión, lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY. Por favor, dibuje una línea desde el casillero donde dice "Su estado de salud hoy" hasta el punto del termómetro que en su opinión indique lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY.

**Su estado
de salud
hoy**

El mejor estado
de salud
imaginable

100



90



80



70



60



50



40



30



20



10



0



0

El peor estado
de salud
imaginable

CUESTIONARIO CECA

Cuestionario sobre los síntomas respiratorios elaborado por la Comunidad Europea del Carbón y de Acero (actualización 1987 de los cuestionarios publicados en 1962 y 1967 para el estudio de la bronquitis crónica y el enfisema pulmonar). En las preguntas sobre los síntomas utilice la formulación exacta de cada pregunta. Se indicará la respuesta poniendo en la casilla pertinente (delante de la pregunta) un "0" si la contestación es NO y un "1" si la contestación es SI. En caso de duda ponga "0" (NO).

Preámbulo: le voy a hacer unas cuantas preguntas, sobre todo en relación con los bronquios. Por supuesto, toda la información que usted me dé será estrictamente confidencial. Le pediría que, en la medida de lo posible, respondiese claramente "sí" o "no". Si no entiende la pregunta, dígamelo.

¿Se ha educado usted en la lengua de este cuestionario?

Síntomas

I. TOS

1. ¿Tose usted habitualmente al levantarse?
(Se tendrá en cuenta la tos ocasionada por el primer cigarrillo del día o al salir de casa, no se tendrá en cuenta el ataque de tos ocasional)
2. ¿Tose usted habitualmente durante el día o durante la noche?
(No se tendrá en cuenta la tos ocasional)
Si la respuesta es "No" pase directamente a la pregunta 5
3. ¿Tose usted así casi todos los días durante tres meses al año?
4. ¿A qué edad empezó a toser así? (expresada en años)

II. EXPECTORACIÓN

5. ¿Echa usted esputos habitualmente al levantarse?
(Se tendrá en cuenta la tos ocasionada por el primer cigarrillo del día o al salir de casa, no se tendrá en el moco de origen rino-faríngeo)
6. ¿Suele usted echar esputos durante el día o la noche?
(No se tendrá en el moco de origen rino-faríngeo)
Si la respuesta a las preguntas 5 y 6 es "no" pase directamente a la pregunta 9
7. ¿Echa usted esputos así casi todos los días o casi todas las noches durante tres meses por año?
8. ¿A qué edad empezó usted a echar esputos de esta forma?
9. ¿Alguna vez ha tenido que interrumpir sus actividades habituales en el transcurso de los tres últimos años, a consecuencia de una tos o de una expectoración aumentada durante al menos tres semanas?

III. DISNEA (las preguntas se refieren al estado habitual del sujeto)

10. ¿Camina usted con dificultad por alguna otra razón que no sea una afección cardíaca o pulmonar?
11. ¿Se queda usted sin aliento al subir un piso a paso normal?
Si la respuesta es "no", pase directamente a la pregunta 17
12. ¿Le falta el aliento cuando camina con otras personas de su misma edad, a paso normal, en terreno llano?
Si la respuesta es "no", pase directamente a la pregunta 17
13. ¿Necesita parar para tomar aliento cuando camina a paso normal en terreno llano?
Si la respuesta es "no", pase directamente a la pregunta 17
14. ¿Le falta el aliento al vestirse o desvestirse?
15. ¿A qué edad notó usted que su respiración no era normal?
16. ¿Desde qué edad se queda usted sin aliento en la misma medida que ahora? (expresada en años)

IV. SILBIDOS Y OPRESIÓN INTRA-TORÁCICOS

17. ¿Ha notado usted alguna vez silbidos en el pecho?
18. ¿Se ha levantado usted alguna vez por la mañana con sensación de opresión en el pecho?

V. CRISIS DE ASMA

19. ¿Ha tenido usted alguna vez una repentina sensación de ahogo sobrevenida durante el día sin haber realizado ningún esfuerzo?
20. ¿Ha tenido usted alguna vez sensación de ahogo después de haber realizado ejercicio?
21. ¿Se ha despertado usted alguna vez por la noche por una repentina sensación de ahogo?
22. ¿Le ha dicho ya algún médico que padece usted asma?
Si la respuesta es "no", pase directamente a la pregunta 25
23. ¿A qué edad tuvo usted el primer ataque? (expresada en años)
24. ¿A qué edad tuvo usted el último ataque? (expresada en años)
25. ¿Hay asmáticos en su familia?

VI. ANTECEDENTES CARDIO-RESPIRATORIOS

26. ¿Ha padecido usted alguna vez:
- Fiebre del Heno?
 - Sinusitis?
 - Enfermedad(es) cardíaca(s)?
 - Enfermedad(es) pulmonar(es)?
 - Alguna infección pulmonar en los dos últimos años?
 - Otras enfermedades, lesiones u operaciones torácicas?

VII. INHALADORES, SUPOSITARIOS, MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL O POR INYECCIÓN

27. ¿Está usted tomando algún medicamento para ayudarle a respirar?
En caso afirmativo indique su nombre:



FULL INFORMATIU

PREVALENCIA DE EPOC EN UNA CONSULTA DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Benvolgut/da Sr./Sra.,

Li proposem participar en l'estudi d'investigació: ***PREVALENCIA DE EPOC EN UNA CONSULTA DE RIESGO CARDIOVASCULAR.***

Abans de confirmar la seva participació en l'estudi, és important que entengui en què consisteix. Si us plau, llegeixi amb atenció aquest document i faci totes les preguntes que consideri oportunes.

OBJECTIUS DE L'ESTUDI

Es tracta d'investigar la existència de patologia pulmonar crònica en malalts que pateixen d'una malaltia cardiovascular.

PARTICIPACIÓ VOLUNTÀRIA

La seva participació és totalment voluntària. La negativa a participar a la investigació no tindria cap repercussió en el seu tractament. En qualsevol cas, participi o no en l'estudi, seguirà rebent les visites habituals.

PROCEDIMENTS I DURADA

El seu metge l'informarà en referència a l'estudi i li demanarà el seu consentiment informat per escrit. Si vostè accedeix a col·laborar en aquest estudi, ha de saber que seran utilitzades algunes dades sobre la seva salut.

L'estudi implica una sessió d'avaluació. Li seran administrats una sèrie de qüestionaris i escales sobre qualitat de vida i símptomes respiratòries se li realitzaran una sèrie de proves complementàries que impliquen:

Una espirometria, que consisteix en bufar a través d'un tub per determinar la capacitat pulmonar.

BENEFICIS I RISCOS

Pot ser que en el seu cas no rebi cap benefici directe pel fet de participar a l'estudi. En el cas de que les dades pugessin proporcionar-li un potencial benefici li serà comunicat sempre que abans no hagi manifestat el seu desig de no rebre aquest tipus d'informació. Ha de saber que de l'estudi s'obtindrà

informació de gran interès científic per a millorar el diagnòstic i/o tractament de la Malaltia pulmonar obstructiva crònica.

Vostè no corre cap risc esperat derivat de la participació en l'estudi

CONFIDENCIALITAT

Es garanteix la confidencialitat de les dades personals. Els resultats de l'estudi s'emmagatzemaran en arxius específics creats específicament per aquest fi i estaran protegits amb les mesures de seguretat exigides en la legislació vigent. Cap dada mèdica personal que permeti la seva identificació serà accessible a cap persona que no sigui el seu metge, ni podran ser divulgats per cap mitjà, conservant en tot moment la confidencialitat metge-pacient. Els resultats obtinguts podran ser consultats pels investigadors de l'estudi i ser presentats en congressos nacionals i internacionals, així com publicats en revistes científiques, sense que constin les dades personals dels participants. Si vostè desitja, i una vegada finalitzat l'estudi, l'informarem sobre els resultats obtinguts i el significat científic.

En qualsevol moment podrà exercir els seus drets, sol·licitar les seves dades personals, rectificar-les si fos necessari, així com revocar l'autorització d'inclusió a l'estudi. La seva petició serà atesa de forma immediata.

PREGUNTES / INFORMACIÓ

Si desitja fer alguna pregunta o aclarir algun tema relacionat amb l'estudi, o si precisa ajut per qualsevol problema de salut relacionat amb l'estudi, si us plau, no dubti en posar-se en contacte amb l'investigador/a principal de l'estudi:

Dr.: XOEL PENA PEREZ

Telèfon: 93 6615208

L'investigador/a li agraeix la seva inestimable col·laboració

Consentiment informat per a estudi científic de recerca

PREVALENCIA DE EPOC EN UNA CONSULTA DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Nom _____ Cognoms _____
 Núm. HC _____ Edat ____ anys DNI _____
 Adreça _____

Nom _____ Cognoms _____
 Edat ____ anys DNI _____ en qualitat de*
 Adreça _____

***Parent/a del/de la pacient, representant legal. *L'ordre de la relació per a l'autorització és el següent: pacient, cònjuge, pares, fills/es, germans/es, parents/es més pròxims/es i tutors/ores.**

DECLARO QUE

El doctor doctora PENA PEREZ, XOEL col·legiat número 38999 m'ha proposat participar en l'estudi d'investigació PREVALENCIA DE EPOC EN UNA CONSULTA DE RIESGO CARDIOVASCULAR i després de rebre la informació corresponent, MANIFESTO QUE:

1. He rebut i comprès la informació sobre l'estudi en el que participaré.
2. He estat informat/da de les implicacions derivades de la participació.
3. Sóc conscient que la meva participació és voluntària i em puc retirar en el moment que decideixi sense haver de donar explicacions i sense que repercuteixi en la meva atenció.
4. D'acord amb la L.O. 15/1999, de 13 desembre i de Protecció de dades de Caràcter Personal (article 3, punt 6 del Reial Decret 223/2004), declaro haver estat informat/da del registre de dades del Parc Sanitari Sant Joan de Déu i de la seva utilització per recerca per part de l'investigador/a principal del projecte.

He entès les explicacions que m'han facilitat en un llenguatge clar i senzill, i el facultatiu que m'ha atès m'ha permès realitzar totes les observacions i m'ha aclarit tots els dubtes que he plantejat, i en tals condicions,

DONO EL MEU CONSENTIMENT per a participar en l'estudi d'investigació PREVALENCIA DE EPOC EN UNA CONSULTA DE RIESGO CARDIOVASCULAR

SI

NO

Sant Boi de Llobregat, a

Signatura del/de la pacient o representant
DNI _____

Signatura del metge (Col·legiat 38999)

ANEXO 5

Tabla 13. Diferencias entre pacientes que abandonan el estudio y que lo finalizan		
Variable	Abandonos (n=17)	Analizados (n=169)
Edad (años)	68 (55-80)	68 (60-77)
Varones	12 (70.6%)	113 (66.9%)
Exposición tabáquica	20 (0-36)	12.5 (0-36)
Fumadores activos	7 (41.2%)	33 (19.5%)
Consumo habitual alcohol	2 (11.8%)	20 (11.8%)
Hipertensión arterial	17 (100%)	166 (98.2%)
Dislipemia	16 (94%)	135 (79.9%)
Obesidad	8 (47.1%)	91 (53.8%)
Nefropatía	10 (68.8%)	85 (50.3%)
Diabetes mellitus tipo 2	6 (35.3%)	74 (43.8%)
Enfermedad cerebrovascular	5 (29.4%)	35 (20.7%)
Arteriopatía periférica	7 (41.2%)	33 (19.5%)
Insuficiencia cardíaca	4 (23.5%)	20 (11.8%)
Cardiopatía isquémica	3 (17.6%)	27 (16%)
Fibrilación auricular	2 (11.8%)	25 (14.8%)
Anemia	1 (5.9%)	28 (16.6%)
Hiperplasia prostática (% sobre varones)	2 (16.6%)	26 (23%)
Síndrome de apnea del sueño	2 (11.8%)	27 (16%)
Diagnóstico previo de EPOC	0 (0%)	19 (11.2%)
Neoplasia	1 (5.9%)	15 (8.9%)
Índice Charlson	3 (0.5-4)	2 (1-4)
Índice Charlson corregido por edad	5 (2.5-8)	5 (3.45-6.9)
CardioRisc	Moderado	4 (23.5%)
	Elevado	4 (23.5%)
	Muy elevado	9 (53%)
Riesgo vascular		57 (33.7%)
IMC (Kg/m ²)	29 (25-35.5)	30 (26.9-33.3)
TAS (mmHg)	145 (137-165)	145 (134-162)
TAD (mmHg)	91 (74.5-93.5)	81 (73-91)
MAPA	Validos	13 (76.5%)
	TAS (mmHg)	133 (124-144.5)
	TAD (mmHg)	77 (61-86)
	TAM (mmHg)	94 (86-104.5)
Hemoglobina (gr/dL)	14.8 (12.4-15.7)	13.6 (12.4-14.75)
Creatinina (mmol/L)	80.6 (66.8-106.8)	81.4 (68.4-105.8)
Aclaramiento Creatinina (mL/min/1.73m ²)	78-9 (49-9-95.6)	72.2 (55.3-88.9)
Triglicéridos (mg/dL)	110 (93-209)	119 (82-157)
Colesterol total (mg/dL)	188 (149.5-203)	176 (150-205.5)
Colesterol HDL (mg/dL)	43 (35-49.5)	44 (37-53)
Colesterol LDL (mg/dL)	103 (89-125)	104 (82.5-130)
Hemoglobina glicosilada (%)	6.3 (6.1-7.7)	6.9 (6.3-7.7)

Tabla 13 (continuación)			
Variable		Abandonos (n=17)	Analizados (n=169)
Espirometría	Válida	9 (53%)	169 (100%)
	FEV1	1.48 (1.15-2.42)	2.18 (1.7-2.68)
	FEV1 % esperado	64 (49-73)	84 (70.5-96)
	FVC	2.19 (1.68-3.01)	2.83 (2.19-3.44)
	FVC % esperado	62 (45.5-72)	78 (67-78)
	FEV1 / FVC	0.75 (0.67-0.87)	0.79 (0.72-0.84)
	EPOC	3 (17.6%)	36 (21.3%)
CECA	Broncorrea	0 (0-1)	0 (0-0)
	Disnea	0 (0-4)	0 (0-1)
	Reactividad bronquial	1 (0-1)	0 (0-1)
LACDL	Autocuidado	1.12 (1-2.25)	1 (1-1.25)
	Doméstico	1 (1-1.15)	1 (1-1)
	Síntomas físicos	1.1 (1-1.95)	1 (1-1.4)
	Actividad diaria	0 (0-1)	0 (0-1)
EQ-5D	1	0 (0-1)	0 (0-1)
	2	0 (0-0.25)	0 (0-0)
	3	0 (0-1.25)	0 (0-1)
	4	0 (0-0.25)	0 (0-1)
	5	0 (0-1)	0 (0-1)
EVA		72.5 (66.25-87.5)	70 (50-80)

CECA = Comunidad Europea del Acero y el Carbón, dL = decilitro, EVA = Escala analógica visual, FEF 25-75 = flujo espiratorio forzado entre 25% y 75% de la capacidad total forzada, FEV1 = Volumen espiratorio forzado en primer segundo, FVC = Capacidad vital forzada, g = gramo, HDL = lipoproteína de alta densidad, IMC = Índice de masa corporal, Kg= Kilogramo, L = litro, LACDL = London Chest Activity of Daily Living, LDL = lipoproteína de baja densidad, m2 = metro cuadrado, MAPA = Monitorización ambulatoria de presión arterial, mg = miligramo, min = minuto, mL = mililitro, mmHg = Milímetros de mercurio, mmol = milimol, TAD = tensión arterial diastólica, TAM = Tensión arterial media, TAS = Tensión arterial sistólica.

Las variables muestran números absolutos (porcentaje) para las variables categóricas y mediana (rango intercuartílico) para las variables numéricas.

CERTIFICADO DE DIRECCIÓN

Los doctores LUÍS LORES OBRADORS, jefe de servicio de Neumología del Parc Sanitari Sant Joan de Déu; y JESÚS RECIO IGLESIAS, médico adjunto de Medicina Interna del Hospital Vall d'Hebrón.

INFORMAN

Que la tesis doctoral titulada PREVALENCIA DE ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA EN UNA CONSULTA DE RIESGO CARDIOVASCULAR, presentada por XOEL PENA PÉREZ y dirigida por nosotros, cumple las exigencias metodológicas y científicas para ser presentada ante el tribunal legalmente constituido.

Dr. Luis Lores Obradors

Dr. Jesús Recio Iglesias

Barcelona, 21 de Julio de 2017

CERTIFICADO DE DIRECCIÓN

El doctor TOMÁS FERNÁNDEZ DE SEVILLA RIBOSA, profesor de la Universitat Autònoma de Barcelona.

INFORMA

Que la tesis doctoral titulada PREVALENCIA DE ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA EN UNA CONSULTA DE RIESGO CARDIOVASCULAR, presentada por XOEL PENA PÉREZ y tutorizada por mí, cumple las exigencias metodológicas y científicas para ser presentada ante el tribunal legalmente constituido.

Dr. Tomás Fernández de Sevilla Ribosa

Barcelona, 21 de Julio de 2017