



Facultad de **Medicina**

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

ESCALA DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON EPOC

CARDIOVASCULAR RISK SCALE IN PATIENTS WITH COPD

Autor/a: Ana Isabel Insua López

Director: Dr. Carlos Amado Diago

Santander, junio 2024

TABLA DE CONTENIDO:

ÍNDICE DE ABREVIATURAS	2
1. RESUMEN	3
2. ABSTRACT	3
3. INTRODUCCIÓN	4
3.1 Definición	4
3.2 Epidemiología	4
3.3 Etiología	4
3.4 Diagnóstico	5
3.5 Clínica	6
3.6 Clasificación	7
3.7 Tratamiento	9
3.8 Relación con riesgo CDV	12
4. HIPÓTESIS	15
5. OBJETIVOS	15
6. METODOLOGÍA	15
6.1 Participantes	15
6.2 Test funcionales y determinaciones analíticas	16
6.3 Análisis estadístico	17
7. RESULTADOS	19
8. DISCUSIÓN	29
8.1 Principales hallazgos y comparaciones con otros estudios	29
8.2 Fortalezas y limitaciones	32
8.3 Implicaciones clínicas y futuras investigaciones	32
9. CONCLUSIONES	33
BIBLIOGRAFÍA	34
AGRADECIMIENTOS	41

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ATS: American Thoracic Society.

AOS: apnea obstructiva del sueño. (*OSA: Obstructive sleep apnea*).

CAT: COPD Assessment Test.

CV: cardiovascular.

DCLO: capacidad de difusión del monóxido de carbono.

DM: Diabetes Mellitus

ECV: enfermedad cardiovascular.

EPOC: enfermedad obstructiva crónica.

ERS: European Respiratory Society.

FEV1: volumen espiratorio forzado en 1 segundo.

FVC: capacidad vital forzada.

GesEPOC: guía española de la EPOC.

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

HTA: hipertensión arterial. (*HTN: hypertension*).

IMC: índice masa corporal.

KCO: coeficiente de transferencia del pulmón para el monóxido de carbono.

LABA: β 2-adrenérgicos de larga duración.

LAMA: antimuscarínicos o anticolinérgicos de larga duración.

mMRC: escala de disnea modificada por el British Medical Research Council.

OR: odds ratio.

RR: riesgo relativo.

ROC: curva de característica operativa del receptor.

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.

SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation.

T6mmdis: test de marcha de los 6 minutos.

1. RESUMEN

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una enfermedad respiratoria crónica progresiva que representa un importante problema de salud pública a nivel mundial. Los pacientes con EPOC enfrentan un riesgo cardiovascular incrementado, lo que contribuye significativamente a su morbilidad y mortalidad.

En este estudio observacional prospectivo se describe el riesgo cardiovascular de una cohorte de pacientes con EPOC y se evalúa qué variables clínicas se asocian con mayor riesgo cardiovascular. Además, se evalúa si esta herramienta puede utilizarse como un factor predictivo y pronóstico en agudizaciones e ingresos en estos pacientes.

Del total de 117 pacientes, se han establecido dos grupos, de alto y bajo riesgo cardiovascular, en función de la categorización (Advanced risk, Smart risk y Score2) realizada siguiendo las escalas de riesgo cardiovascular ajustadas, para posteriormente analizar en cada uno de estos grupos diferentes variables y determinar si se asocian a un mayor riesgo de agudizaciones.

Se ha comprobado que hay una alta prevalencia de diabetes mellitus, AOS, HTA y dislipemia en pacientes EPOC y que las escalas de riesgo cardiovascular no predicen las agudizaciones.

Palabras clave: EPOC, escala de riesgo cardiovascular, agudizaciones, ingresos, comorbilidades.

2. ABSTRACT

The Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a progressive chronic respiratory disease that represents a significant worldwide public health problem. Patients with COPD face an increased cardiovascular risk, which significantly contributes to their morbidity and mortality.

In this prospective observational study, the cardiovascular risk of a cohort of patients with COPD is described, and which clinical variables are associated with a higher cardiovascular risk are evaluated. Additionally, it is assessed whether this tool can be used as a predictive and prognostic factor in exacerbations and hospital admissions.

Out of a total of 117 patients, two groups have been established, with high and low cardiovascular risk, based on the categorization (Advanced risk, Smart risk, and Score2) performed according to adjusted cardiovascular risk scales. Subsequently, different variables in each of these groups are analyzed to determine if they are associated with a higher risk of exacerbations.

It has been proven that there is a high prevalence of diabetes mellitus, OSA, HTN and dyslipidaemia in COPD patients, and that cardiovascular risk scales do not predict exacerbations.

Keywords: COPD, cardiovascular risk scale, exacerbations, admissions, comorbidities.

3. INTRODUCCIÓN

3.1 Definición

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) constituye una afección respiratoria caracterizada por una inflamación crónica y progresiva de los pulmones, la cual conlleva a una obstrucción de las vías respiratorias. Esta obstrucción afecta tanto la inhalación como la exhalación del aire, resultando en una disminución significativa en la capacidad del organismo para intercambiar oxígeno adecuadamente.

3.2 Epidemiología

La EPOC representa una de las patologías más comunes en España entre la población adulta, como se evidencia en el Informe anual del Sistema Nacional de Salud. La prevalencia de esta enfermedad en personas mayores de 40 años alcanza los 33.9 casos por cada 1000 habitantes, con una incidencia que es más del doble en hombres que en mujeres (47.7 frente a 21.3)¹.

Sin embargo, se ha observado un cambio significativo en la epidemiología de la EPOC durante las últimas dos décadas. Desde el año 2000, en Estados Unidos se ha registrado un mayor número de fallecimientos por EPOC en mujeres que en hombres. Una de las razones detrás de esta tendencia es que las mujeres tienden a recibir el diagnóstico más tarde que los hombres, cuando la enfermedad ya ha progresado considerablemente, lo que afecta la eficacia del tratamiento. Además, las mujeres muestran una mayor susceptibilidad a los efectos nocivos de sustancias como el tabaco, que constituye la principal causa de la EPOC².

3.3 Etiología

El tabaquismo es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de EPOC. Se estima que el 80-90% de los casos de EPOC están relacionados con el consumo de tabaco, ya sea activo o pasivo. El humo del cigarrillo contiene sustancias tóxicas y partículas irritantes que provocan una respuesta inflamatoria crónica en las vías respiratorias y los alvéolos pulmonares. Esta inflamación conduce a la obstrucción del flujo de aire y al daño estructural irreversible en los pulmones.³

Algunos casos de EPOC tienen un componente genético, especialmente aquellos asociados con la deficiencia de alfa-1 antitripsina. Esta proteína, producida por el hígado, protege los pulmones de la degradación por enzimas destructivas. La deficiencia de la alfa-1 antitripsina puede llevar a un mayor riesgo de desarrollar enfisema, una de las manifestaciones de la EPOC.⁴

La exposición crónica a contaminantes ambientales, como el humo de la biomasa (proveniente de la quema de leña, carbón o estiércol en interiores), la contaminación del aire (por partículas finas, gases irritantes) y vapores químicos en el lugar de trabajo (como en la industria minera o textil), puede aumentar significativamente el riesgo de desarrollar EPOC.⁵

Infecciones respiratorias recurrentes, como la bronquitis crónica o la tuberculosis, pueden dañar de manera crónica las vías respiratorias, predisponiendo al desarrollo de EPOC, especialmente si estas infecciones ocurren durante la infancia o la juventud.⁶

Además de los mencionados, otros factores que pueden contribuir al desarrollo de EPOC incluyen la edad avanzada y ciertos factores socioeconómicos.⁷

La EPOC es una enfermedad multifactorial cuyo desarrollo y progresión están determinados por la interacción compleja de factores genéticos y ambientales. Comprender estos factores es esencial para prevenir, diagnosticar y tratar eficazmente esta enfermedad respiratoria crónica.

3.4 Diagnóstico

Actualmente existen distintas Sociedades a nivel internacional que estudian la patología de la EPOC como la GesEPOC que es la Guía Española, el GOLD que es el Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, ATS que es la American Thoracic Society y la ERS que es la European Respiratory Society.

Tanto la GesEPOC como las principales Sociedades internacionales como GOLD, ATS, y ERS, coinciden en que el diagnóstico de EPOC debe basarse en una combinación de historial de exposición a factores de riesgo, síntomas respiratorios y confirmación mediante espirometría con un cociente FEV1/FVC post-broncodilatación inferior a 0.7, ajustado por consideraciones relacionadas con la edad.

El proceso comienza con la sospecha diagnóstica en un adulto fumador o exfumador. Generalmente llevan asociado un historial de consumo de más de 10 paquetes-año o una exposición crónica a agentes tóxicos inhalados. De esta manera padece disnea o tos crónica, con o sin expectoración asociada.

La realización de una espirometría en una situación clínica de estabilidad permitirá confirmar el diagnóstico al demostrar un cociente entre el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV1) y la capacidad vital forzada (FVC) tras la prueba broncodilatadora inferior a 0.7.⁸

Sin embargo, este valor puede infraestimar la obstrucción en sujetos jóvenes y sobrediagnosticarla en los de edad más avanzada, ya que este cociente desciende fisiológicamente con el envejecimiento.⁹

Por lo tanto, para establecer un diagnóstico de EPOC, es necesario cumplir tres criterios: exposición previa a factores de riesgo, presencia de síntomas respiratorios y obstrucción en la espirometría post-broncodilatación.

3.5 Clínica

En el EPOC existe una limitación persistente del flujo de aire en los pulmones, típicamente progresiva y asociada con una respuesta inflamatoria anormal del pulmón a partículas nocivas o gases, principalmente el humo del tabaco. La clínica de pacientes con EPOC presenta una variedad de síntomas y signos característicos, que pueden variar en gravedad y afectar significativamente la calidad de vida de los pacientes.

La disnea progresiva es uno de los síntomas más comunes y debilitantes de la EPOC. Los pacientes pueden experimentar dificultad para respirar con actividades cotidianas como caminar o subir escaleras, lo que puede empeorar con el tiempo.¹⁰

La tos crónica es otro síntoma prominente, especialmente por las mañanas. Puede ser productiva con expectoración mucopurulenta, debido a la inflamación y acumulación de moco en las vías respiratorias.¹¹

Los pacientes con EPOC pueden experimentar sibilancias o silbidos al respirar, especialmente durante la exhalación, debido a la obstrucción de las vías aéreas.¹²

La fatiga y la debilidad muscular son síntomas comunes en pacientes con EPOC, especialmente durante la realización de actividades físicas.¹³

Igualmente podemos encontrar determinados signos clínicos como el tórax en tonel debido a la hiperinflación pulmonar crónica, cianosis en casos severos debido a la hipoxemia crónica e hipertensión pulmonar secundaria que puede llevar el desarrollo de cor pulmonale con edema y hepatomegalia.¹⁴⁻¹⁶

Por último, cabe mencionar que estos pacientes también presentan complicaciones por el impacto psicosocial de la patología. Así, pueden experimentar ansiedad y depresión debido a la limitación crónica de la capacidad funcional y la disminución de la calidad de vida y exacerbaciones agudas, caracterizadas por un empeoramiento repentino de los síntomas. Son eventos comunes en la EPOC y pueden requerir hospitalización.^{17,18}

La clínica de pacientes con EPOC es heterogénea y puede variar desde síntomas leves hasta formas severas con complicaciones sistémicas. El manejo integral de la EPOC incluye el control de los síntomas, la prevención de exacerbaciones y el abordaje de las comorbilidades, con el objetivo de mejorar la calidad de vida y reducir la progresión de la enfermedad.

Para obtener información actualizada sobre la clínica de la EPOC y su manejo, se recomienda consultar las guías de práctica clínica y las publicaciones científicas más recientes en el campo de la neumología y enfermedades respiratorias.

3.6 Clasificación

Tras confirmar el diagnóstico mediante la espirometría, se evalúa al paciente para establecer una categoría y así adecuar el tratamiento que precisa, de manera que sea un tratamiento más personalizado y tratar de obtener una mejor respuesta.³ Se deben tener en cuenta los siguientes aspectos:

- La gravedad de la limitación del flujo aéreo.
- Los antecedentes de exacerbaciones moderadas y graves.
- La naturaleza y magnitud de los síntomas del paciente.
- El recuento de eosinófilos en sangre.
- La presencia y el tipo de otras enfermedades, multimorbilidad.

En cuanto a la limitación del flujo aéreo se encuentra la siguiente clasificación. En presencia de una relación FEV1/FVC < 0.7, la evaluación de la gravedad de la limitación del flujo aéreo en la EPOC se basa en el valor post-broncodilatador de FEV1.

- GOLD 1 (Leve): FEV1 ≥ 80% del valor predicho.
- GOLD 2 (Moderado): 50% ≤ FEV1 < 80% del valor predicho.
- GOLD 3 (Grave): 30% ≤ FEV1 < 50% del valor predicho.
- GOLD 4 (Muy Grave): FEV1 < 30% del valor predicho.

Se consideran exacerbaciones moderadas y graves a aquellos episodios agudos e los que el paciente presenta inestabilidad clínica que acontece en el curso natural de la enfermedad. Se caracterizan por un empeoramiento de la disnea, tos, incremento del volumen del esputo o cambios en su coloración.¹⁹

Suele ser de inicio agudo y puede justificar un cambio en la medicación regular en un paciente con EPOC subyacente. El mejor predictor de tener agudizaciones frecuentes (definidas como dos o más agudizaciones por año) es la historia previa de las mismas.

En relación a la naturaleza y la magnitud de los síntomas, se requiere una evaluación formal de los mismos mediante cuestionarios validados. Esto es debido a que la gravedad de la obstrucción del flujo aéreo y los síntomas experimentados por el paciente o el deterioro de su salud tienen una correlación débil.³

La disnea es el síntoma predominante, aunque su percepción puede variar entre pacientes con idéntico grado de limitación del flujo aéreo. Para su evaluación continua a lo largo del curso de la enfermedad, se recomienda el uso de la escala modificada del British Medical Research Council (mMRC), debido a su simplicidad y facilidad de registro.

VALORACIÓN DE LOS SINTOMAS	
ESCALA DE DISNEA MODIFICADA DEL MRC (mMRC), British Medical Research Council >2 Disnea significativa	
0	Ausencia de disnea excepto al realizar ejercicio intenso
1	Disnea al andar deprisa o al subir una cuesta poco pronunciada
2	Incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano, debido a la dificultad respiratoria, o tener que parar a descansar al andar en llano al propio paso
3	Tener que parar a descansar al andar unos 100m o a los pocos minutos de andar en llano
4	La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse.

Ilustración 1: Escala de disnea mMRC. Tomada de:²⁰

Para la valoración de la calidad de vida en pacientes con EPOC se ha mostrado muy fiable el cuestionario conocido con las siglas CAT (COPD Assessment Test). El CAT es un cuestionario validado que consta de 8 preguntas, cada una de ellas valorada de 0 a 5 puntos. De este modo la puntuación mínima es de 0 puntos y la máxima de 40. A mayor puntuación, más impacto tiene la EPOC en la calidad de vida del paciente.

ESCALA DE CALIDAD DE VIDA CAT (COPD ASSESSMENT TEST, Test de evaluación de la EPOC) SUMA DE PUNTUACIONES (0-40)							
< 10: Impacto bajo de la EPOC (La mayoría de días son buenos; la enfermedad impide al paciente hacer una o dos cosas que quería; tos de varios días a la semana)							
≥ 10: Impacto medio a alto de la EPOC							
Nunca toso	0	1	2	3	4	5	Siempre estoy tosiendo
No tengo flema (mucosidad) en el pecho	0	1	2	3	4	5	Tengo el pecho completamente lleno de flema (mucosidad)
No siento ninguna opresión en el pecho	0	1	2	3	4	5	Siento mucha opresión en el pecho
Cuando subo una pendiente o un tramo de escalera, no me falta el aire	0	1	2	3	4	5	Cuando subo una pendiente o un tramo de escalera, me falta mucho el aire
No me siento limitado para realizar actividades domésticas	0	1	2	3	4	5	Me siento muy limitado para realizar actividades domésticas
Me siento seguro al salir de casa a pesar de la afección pulmonar que padezco	0	1	2	3	4	5	No me siento nada seguro al salir de casa debido a la afección pulmonar que padezco
Duermo sin problemas	0	1	2	3	4	5	Tengo problemas para dormir debido a la afección pulmonar que padezco
Tengo mucha energía	0	1	2	3	4	5	No tengo ninguna energía
TOTAL:							

Ilustración 2: Cuestionario CAT. Tomada de:²⁰

Actualmente se considera el recuento de eosinófilos en sangre un aspecto importante. Existen pruebas de que el recuento de eosinófilos en sangre es mayor en el paciente con EPOC. Puede ayudar a predecir la probabilidad de obtener un efecto preventivo positivo cuando se agregan los corticoides inhalados al tratamiento estándar con broncodilatadores. El recuento de eosinófilos puede servir como biomarcador, de manera que junto con otros métodos de evaluación servirá para tomar decisiones terapéuticas.

Existen estudios en los que se observa que en la población en la que el uso de corticoides inhalados es bajo, hay un mayor descenso del FEV1 en pacientes con EPOC leve a moderado con mayores recuentos de eosinófilos en sangre. Esto indica la posible utilidad de los recuentos de eosinófilos en sangre como biomarcador pronóstico del descenso de la función pulmonar cuando no están condicionados por el uso de corticoides inhalados.^{3,21,22}

Por último, la presencia y tipo de enfermedades, es decir, la multimorbilidad de pacientes con EPOC no es infrecuente. Influye tanto en la mortalidad como en las hospitalizaciones independientemente de la gravedad de obstrucción de la vía aérea y debe realizarse un manejo individualizado en cada caso. Las comorbilidades frecuentes son las enfermedades cardiovasculares, el síndrome metabólico, osteoporosis, depresión y ansiedad.³

Tras años de cambios se ha llegado a aceptar este año 2024 una evaluación combinada inicial de la EPOC de manera que se pueda clasificar y por tanto tratar de manera específica a los pacientes teniendo en cuenta todos los aspectos explicados anteriormente. Se logra así una evaluación muy completa.

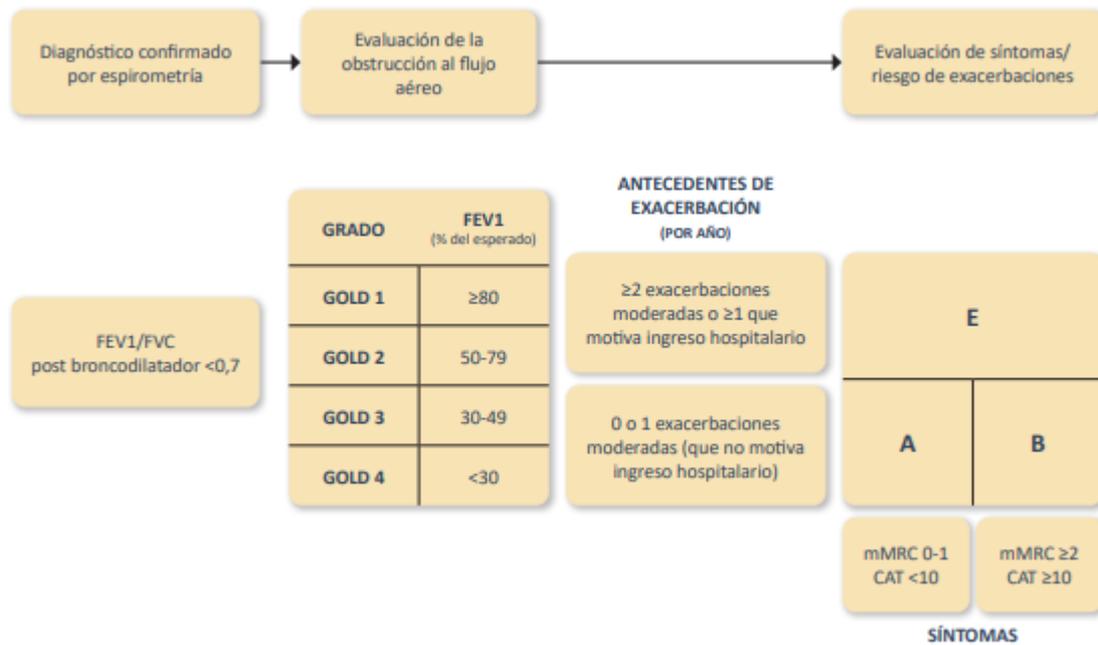


Ilustración 3: Herramienta de evaluación combinada inicial GOLD ABE. Tomada de: ³

3.7 Tratamiento

Para comprender correctamente en qué se basa el tratamiento inicial y de seguimiento del EPOC hay que tener en cuenta que existen momentos clave que diferencian el manejo del EPOC. Estos momentos son: el paciente estable y el paciente con exacerbaciones. A su vez hay que tener presente que se deben seguir unas pautas de tratamiento tanto farmacológico como no farmacológicos (deshabitación tabáquica, reducción de exposición a factores de riesgo, actividad física, soporte ventilatorio, fisioterapia respiratoria...). Por último, es importante saber que en esta enfermedad los pacientes son reevaluados de forma que tras el manejo inicial se realizan revisiones que pueden dar lugar al ajuste de la terapia. Por ello se considera el tratamiento del EPOC una evaluación cíclica constante hasta lograr el EPOC estable.

La estrategia de manejo del EPOC estable se basa en la evaluación de los síntomas y antecedentes de exacerbaciones y el objetivo terapéutico se basa en reducir los mismos.

Mediante la reducción de síntomas lo que se trata de lograr es:

- Aliviar los síntomas.
- Mejorar la tolerancia al ejercicio.
- Mejorar el estado de salud.

Mediante la reducción del riesgo lo que se trata de lograr es:

- Prevenir la progresión de la enfermedad.
- Prevenir y tratar las exacerbaciones.
- Reducir la mortalidad.

Lo primero que se debe hacer es identificar y reducir la exposición a los factores de riesgo. Entre ellos se encuentran:

- Humo de tabaco: dejar de fumar es clave para todos los pacientes. Hay evidencias de que esta medida mejora el estado del paciente; solo dejando de fumar puede detenerse la progresión y mejorar la respuesta al tratamiento y los cuatro síntomas mayores (disnea, tos, sibilancias y dolor torácico).²³
- Contaminación atmosférica en espacios interiores y exteriores.
- Exposiciones laborales.

En el tratamiento no farmacológico se puede destacar:

- Educación y autogestión: consiste en involucrar al paciente y entrenarlo para que se adapte positivamente a las correctas conductas de salud y desarrolle habilidades de manejo de su tratamiento.
- Actividad física: existe evidencia de que la actividad física es menor en pacientes con EPOC y esta inactividad predispone a mayor frecuencia de hospitalización y mortalidad.²⁴
- Rehabilitación pulmonar: es especialmente importante en pacientes con alta carga sintomatológica y con riesgo de exacerbaciones.²⁵
- Soporte nutricional: la pérdida de peso y la desnutrición se desarrollan con el curso de la enfermedad. Esto se relaciona con un deterioro de la función pulmonar, empeoramiento de la calidad de vida y aumento de hospitalizaciones y mortalidad.²⁶
- Vacunación: se recomienda recibir todas las vacunas.
- Oxigenoterapia: está indicada a largo plazo en pacientes estables. Aumenta la supervivencia y la calidad de vida en pacientes con EPOC que presenten insuficiencia respiratoria.⁸
- Técnicas quirúrgicas y broncoscopia intervencionista: consiste en reducir las zonas del pulmón con enfisema que no contribuyen al intercambio gaseoso. Se ha demostrado una mejora de los síntomas, la función pulmonar, la tolerancia al ejercicio y un aumento de supervivencia en un grupo concreto de pacientes enfisematosos.⁸
- Trasplante pulmonar: en pacientes con EPOC muy grave y sin contraindicaciones importantes. Es una opción que según la Sociedad Internacional del Trasplante de Corazón y Pulmón se debe considerar en pacientes bien tratados con un riesgo de muerte a 2 años superior al 50% y con altas posibilidades de sobrevivir al postoperatorio y 5 años tras el trasplante.²⁷

En relación con el tratamiento farmacológico de inicio: tenemos la terapia inhalada donde se prefieren los LABA y los LAMA a los fármacos de acción corta, excepto en los pacientes que presentan tan solo disnea ocasional y en caso de alivio inmediato de síntomas en pacientes ya tratados con terapia de mantenimiento con broncodilatadores de acción prolongada.

Cuando se inicia el tratamiento con broncodilatadores de acción prolongada, la opción preferida es una combinación de un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA) y un β 2-adrenérgico de acción prolongada (LABA).²⁸

En los pacientes con disnea persistente se pasa al tratamiento con dos fármacos. La combinación puede ser administrada como tratamiento mediante un inhalador único o múltiples inhaladores.

En general se recomienda usar broncodilatadores inhalados en vez de los orales.

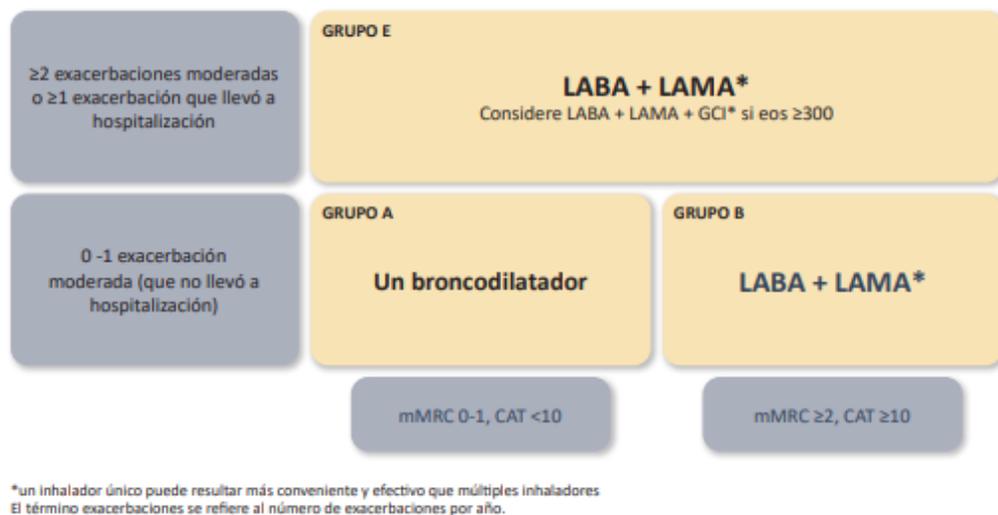


Ilustración 4: Tratamiento farmacológico inicial según GOLD ABE. Tomada de ³

El tratamiento de seguimiento se basa el manejo en dos rasgos tratables clave: persistencia de disnea e incidencia de exacerbaciones.

Estas recomendaciones incorporan evidencia reciente de ensayos clínicos y el uso de recuentos de eosinófilos en sangre periférica como biomarcador para guiar el uso de la terapia con glucocorticoides en la prevención de exacerbaciones.²⁸

Existen estrategias de escalada y desescalada basadas en la eficacia y en los datos de seguridad. La respuesta a la intensificación del tratamiento siempre debe ser revisada. Se sigue el siguiente algoritmo cuando se ve que el tratamiento inicial o de mantenimiento no está siendo efectivo. Se comprueba la adherencia y la técnica de inhalación y posibles comorbilidades.

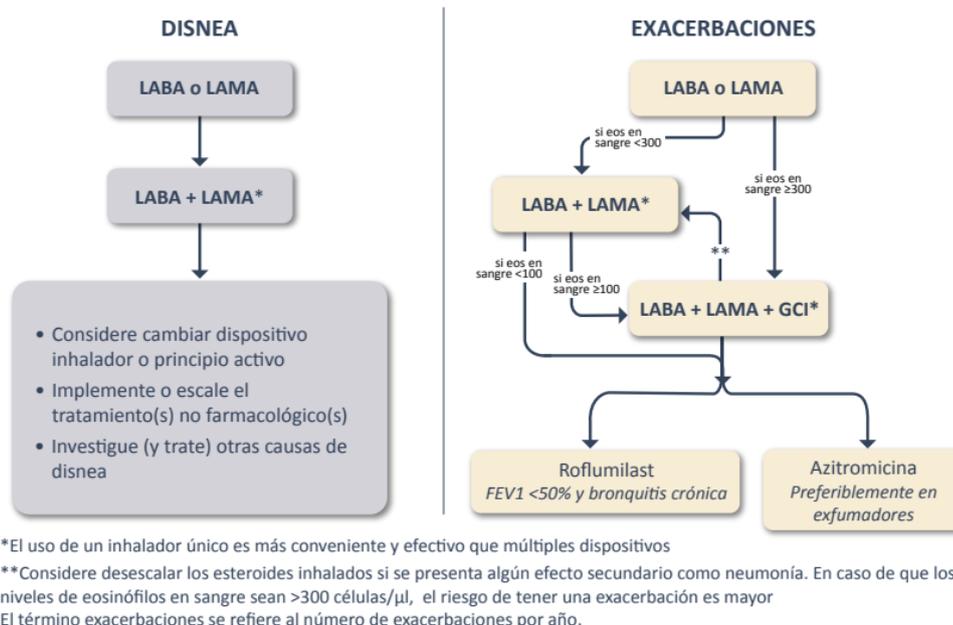


Ilustración 5: Tratamiento farmacológico de seguimiento. Tomada de ³

Este algoritmo se puede aplicar a cualquier paciente que esté en tratamiento, independientemente del grupo GOLD asignado al inicio.

3.8 Relación con riesgo CDV

3.8.1 ¿Qué es el riesgo CDV?

El riesgo cardiovascular se refiere a la probabilidad de desarrollar enfermedades del corazón y los vasos sanguíneos, como enfermedad coronaria, infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular (como accidente cerebrovascular) y enfermedad vascular periférica. Este riesgo se determina mediante la evaluación de múltiples factores de riesgo que pueden influir en la salud cardiovascular de un individuo. Algunos de estos factores de riesgo incluyen la hipertensión arterial, el colesterol elevado, el tabaquismo, la diabetes mellitus, la obesidad, la falta de actividad física, la edad avanzada, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular y el género.

La estimación del riesgo cardiovascular se realiza utilizando herramientas de evaluación de riesgo basadas en algoritmos que integran varios factores de riesgo. Estas herramientas calculan la probabilidad a lo largo del tiempo (por ejemplo, en 10 años) de que un individuo desarrolle una enfermedad cardiovascular significativa. Algunos de los algoritmos de riesgo cardiovascular más utilizados incluyen el puntaje de riesgo de Framingham, SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), y el puntaje de riesgo aterogénico de la Sociedad Europea de Cardiología.

Los estudios científicos han demostrado consistentemente la importancia de identificar y controlar los factores de riesgo cardiovascular para prevenir la aparición de enfermedades cardiovasculares.^{29,30}

3.8.2 ¿Cómo podemos relacionar ambos hechos?

La relación entre pacientes con EPOC y el riesgo cardiovascular es bastante estrecha. Se ha demostrado que las personas con EPOC tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, como enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular. Esto se debe a varios factores, incluida la inflamación crónica, el estrés oxidativo y la hipoxia asociados con la EPOC, que pueden afectar negativamente al sistema cardiovascular.³¹

Los vínculos fisiopatológicos entre la EPOC y la ECV incluyen hiperinflación pulmonar, inflamación sistémica y exacerbaciones de la EPOC³².

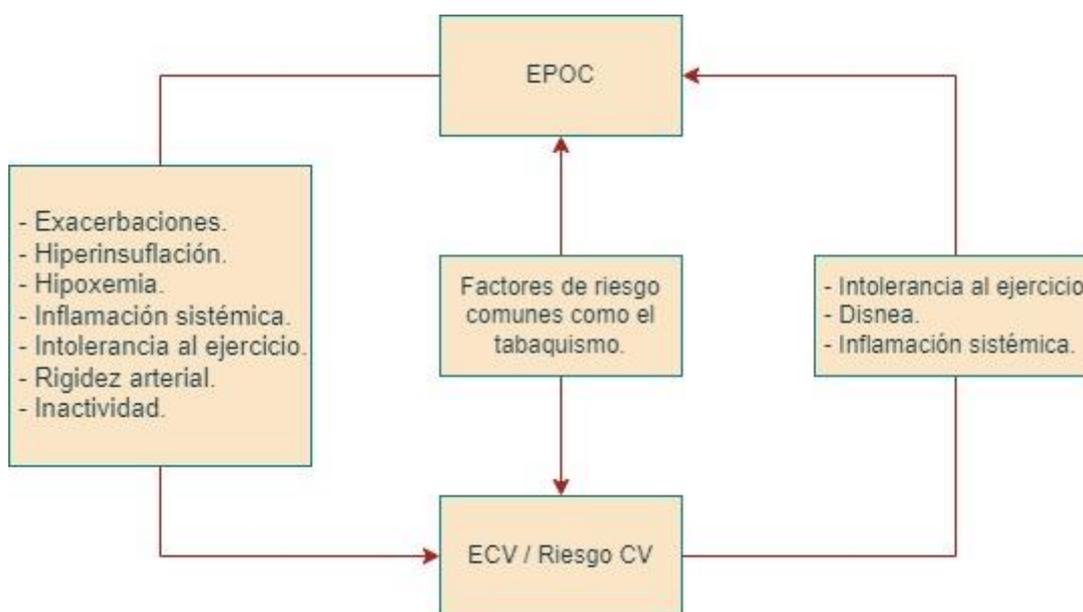


Ilustración 6: Vínculos fisiopatológicos entre EPOC y ECV. Tomada de ³² y adaptado.

En pacientes con ECV conocida, las exacerbaciones graves de la EPOC se asocian con mayores probabilidades de eventos cardiovasculares importantes que ocurren dentro de los 30 días posteriores a la exacerbación, lo que destaca la necesidad de prevenir las exacerbaciones en pacientes con EPOC con ECV concomitante para mejorar potencialmente la salud tanto respiratoria como cardiovascular³³.

La cardiopatía isquémica es una comorbilidad común en la EPOC y una causa principal de muerte. Se recomienda evaluar el riesgo de cardiopatía isquémica en todos los pacientes con EPOC. Además de factores como el tabaquismo, la EPOC comparte riesgos con la hipertensión, diabetes, y la inactividad. Las exacerbaciones de la EPOC aumentan significativamente el riesgo de eventos isquémicos.^{24,34,35}

La insuficiencia cardíaca, caracterizada por la disfunción del llenado o vaciado del ventrículo, se manifiesta principalmente con disnea y retención hídrica. Es crucial evaluar esta condición en pacientes con EPOC debido a las etiologías variadas que pueden desencadenar su aparición. La insuficiencia cardíaca es una patología que se infradiagnostica y se ha visto que modifica la evolución en pacientes con EPOC, ya que la mortalidad se dobla en los pacientes que presentan ambas patologías.³⁶

La disfunción del ventrículo derecho es común en la EPOC y se asocia con un mal pronóstico. Evaluar y tratar esta condición es vital para mejorar los resultados en pacientes con EPOC. En pacientes con alteración en el ventrículo derecho suelen llevar asociado una elevación de las resistencias vasculares pulmonares debido a factores como la hipoxia, poliglobulia secundaria a la hipoxia, la pérdida del lecho vascular debido a enfisema y la hiperinsuflación.³⁷⁻³⁹

La EPOC aumenta el riesgo de arritmias, especialmente la fibrilación auricular. La EPOC produce una alteración hemodinámica en los pulmones de manera que genera hipoxia y alteraciones electrolíticas de manera que se favorecen las arritmias cardíacas. Estas arritmias complican el manejo de la EPOC y requieren una atención particular para prevenir complicaciones graves.⁴⁰

Los tratamientos de EPOC, como la doble broncodilatación y la triple terapia, tienen efectos significativos en la función cardíaca. Mientras que la doble broncodilatación mejora la función respiratoria y reduce las exacerbaciones, sus efectos cardiovasculares son controvertidos.⁴¹⁻⁴³ La triple terapia también mejora la supervivencia y reduce la inflamación sistémica, lo que beneficia el sistema cardiovascular.⁴⁴

El uso de medicaciones como los betabloqueantes en pacientes con EPOC es crucial y debe manejarse cuidadosamente para evitar efectos adversos y optimizar el control de ambas condiciones.^{45,46}

También existe relación entre la EPOC y otras enfermedades cardíacas menos comunes, como el síndrome de Takotsubo^{47,48} y las cardiopatías congénitas⁴⁹, destacando la importancia de un diagnóstico y manejo adecuados en estos casos.

El manejo de las comorbilidades cardíacas en pacientes con EPOC es fundamental para mejorar el control de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes. Se recomienda una evaluación y tratamiento integrales de ambas condiciones para optimizar los resultados clínicos.

Por tanto, la EPOC y la enfermedad cardiovascular (ECV) frecuentemente ocurren juntas y su coexistencia se asocia con peores resultados que cualquiera de las enfermedades por separado.

4. HIPÓTESIS

Los factores de riesgo cardiovascular son muy prevalentes entre los pacientes con EPOC y constituyen un factor pronóstico de variables clínicas de esta enfermedad como las agudizaciones y los ingresos.

5. OBJETIVOS

- 1.- Describir el riesgo cardiovascular en una cohorte de pacientes con EPOC.
- 2.- Evaluar qué variables se asocian con mayor riesgo cardiovascular en una cohorte de pacientes con EPOC.
- 3.- Evaluar si el riesgo cardiovascular se puede usar para predecir agudizaciones moderadas e ingresos por EPOC.

6. METODOLOGÍA

Se trata de un estudio observacional prospectivo realizado en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander) en España desde septiembre del 2021 hasta octubre del 2023. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito y accedieron a su participación en el estudio. El Comité de Ética de nuestra Institución (2018.276) accedió a la realización de dicho estudio. El registro debidamente cumplimentado del protocolo del estudio está en ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06102993>)

6.1 Participantes

Para el estudio se reclutaron pacientes EPOC estable seguidos en consultas externas de neumología por esta enfermedad. Los participantes firmaron un consentimiento informado para pertenecer a la colección biobanco del IDIVAL.

Los criterios de inclusión en esta colección son los siguientes:

- Pacientes con EPOC diagnosticados previamente con espirometría en Consultas Externas de Neumología, en situación estable de más de 40 años.

Los criterios de exclusión han sido:

- Pacientes con diagnóstico de cáncer activo, leucemia, linfoma, enfermedades proliferativas hematológicas o SIDA.
- Pacientes con síntomas compatibles con agudización de EPOC.

En base a esto, de los 132 pacientes que se incluyeron en el estudio, 15 fueron excluidos, quedando un total de 117 pacientes.

Las variables clínicas que han sido recogidas son:

- Datos demográficos: fechas de ingreso por agudización, fecha de ingreso por evento cardiovascular, fecha de agudización sin ingreso, edad y sexo.
- Variables clínicas para la caracterización de la EPOC: FVC (%), FVC (ml), FEV1 (%), FEV1 (ml), FEV1/FVC⁵⁰⁻⁵², IMC, peso, ingresos en el año previo, agudizaciones en el año previo, disnea mMRC basal³ e índice de Charlson^{53,54}.
- Variables para la caracterización de la agudización: saturación de O₂, disnea mMRC, eosinopenia, neumonía, fibrilación auricular, frecuencia respiratoria, taquipnea, esputo purulento y mayor cantidad del mismo, aumento de disnea, células sanguíneas que incluye (leucocitos absolutos, neutrófilos, linfocitos, eosinófilos, basófilos), hematocrito, hemoglobina, PCR, alfa-1 antitripsina, beta-2 microglobulina.
- Variables clínicas objetivo del estudio: se ha clasificado a los pacientes en dos grupos en función del riesgo cardiovascular: alto y bajo riesgo. El riesgo cardiovascular se ha calculado usando las escalas: Smart risk score para pacientes con antecedente de evento cardiovascular, Advance risk score para pacientes con antecedente de diabetes, Score2 para resto de pacientes. Estas escalas se han realizado siguiendo las recomendaciones internacionales para el cálculo de riesgo cardiovascular. Posteriormente se ha categorizado a los pacientes en alto riesgo cardiovascular y bajo riesgo cardiovascular en función de si su puntuación era mayor o igual vs. inferior a la mediana de la muestra de pacientes con EPOC incluida en este estudio.

6.2 Test funcionales y determinaciones analíticas

Las pruebas realizadas fueron: espirometría y test de marcha de los 6 minutos (T6mmdis) según el protocolo de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).^{55,56} Se pidió a los pacientes que caminaran lo más lejos posible en 6 minutos en un pasillo recto de 30 metros sin parar. Al final de la prueba, se registraron la distancia caminada por los pacientes y la disnea.

Se registró la composición corporal con un dispositivo de impedancia bioeléctrica (OMROM BF511, Omrom, Japón) y se midió la fuerza máxima de prensión manual con un dinamómetro de mano GRIP-A (Takei, Niigata, Japón).

Se midió la creatinina sérica, albúmina, ácido úrico y creatina quinasa con métodos enzimáticos rastreables de Siemens (Atellica Analyzer, Siemens, Alemania).

En relación con la espirometría: la espirometría forzada es la medida más objetiva de la obstrucción al flujo aéreo. Es una prueba no invasiva, reproducible, económica y accesible. La medición espirométrica de buena calidad se puede realizar en cualquier centro.^{50,52}

Se midieron los siguientes items:

- Volumen de aire exhalado en un esfuerzo máximo desde el punto de máxima inspiración (capacidad vital forzada, FVC).
- Volumen de aire exhalado durante el primer segundo de esta maniobra (volumen espiratorio forzado en un segundo, FEV1).
- La relación de estas dos mediciones (FEV1/FVC).

Las medidas de la espirometría se evaluaron por comparación con valores de referencia en función de la edad, la altura, el sexo y la raza.⁵¹

En cuanto a la escala de disnea de la mMRC (*Ilustración 1*), ha permitido registrar el grado de disnea sentido los pacientes. Se les ha ido preguntando de manera ordenada su sintomatología.

Respecto al índice de comorbilidad de Charlson es un sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años en el que se evalúa la edad y diferentes comorbilidades del sujeto. Se ha utilizado en este caso porque al ser la EPOC una enfermedad crónica se asocia en su transcurso a otras comorbilidades de los pacientes.^{53,54}

6.3 Análisis estadístico

El análisis estadístico se ha realizado con el programa SPSS Software versión 25.00 para PC.

Las variables se han categorizado como paramétricas (si presentan distribución normal) y no paramétricas (en caso de no presentar una distribución normal) mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Las variables paramétricas se presentan como: media +/- desviación estándar y para la comparación entre grupos se realiza mediante la prueba T de Student. Las correlaciones de estos datos se han evaluado con la técnica de Pearson.

En el caso de variables no paramétricas se presentan: mediana teniendo en cuenta el rango intercuartílico y para comparar entre los grupos se realiza la prueba U de Mann-Whitney. Las correlaciones en este caso se evalúan con la técnica de Spearman.

El análisis univariante y multivariante mediante regresión logística de Cox se ha realizado para determinar los factores asociados con el desarrollo de agudizaciones moderadas de la EPOC e ingresos por esta enfermedad.

La regresión de Cox es una técnica estadística usada en estudios de seguimiento para evaluar la asociación entre variables predictoras y el tiempo hasta la ocurrencia de un evento, como la muerte o exacerbaciones en pacientes con EPOC. Esta tabla muestra resultados de un análisis de regresión de Cox, específicamente con la estimación del

hazard ratio (OR, odds ratio) y sus intervalos de confianza del 95% (95 % I.C) para cada una de las variables predictoras incluidas en el modelo. ^{57,58}

Se calculó el área bajo la curva de los diferentes predictores de ingreso y por agudizaciones en pacientes de EPOC moderado según su riesgo cardiovascular mediante las curvas de ROC (Receiver Operating Characteristic).

Por último, se ha considerado que las diferencias son significativas si se cumple $p < 0.05$.

7. RESULTADOS

Tabla 1: Características de la muestra y diferencias entre los valores del grupo de pacientes con alto o bajo riesgo cardiovascular aplicando la T de Student en las variables paramétricas y la U de Mann-Whitney en las variables no paramétricas.

VARIABLES	TOTAL (n=117)	Riesgo bajo (n=65)	Riesgo alto n=52	p
Edad	67,08 +/- 8,43	63,00 +/-7,37	72,17 +/-6,77	<0,001
Talla	17,00 (1,64-166,00)	1,78 (1,62-163,00)	154,00 (1,64-168,00)	0,266
Peso	77,00 (65,00-94,25)	76,00 (64,00-91,00)	77,00 (70,50-96,00)	0,215
IMC	35,39 (26,91-73,00)	37,72 (26,37-73,00)	34,53 (27,61-73,00)	0,959
SEXO (hombres) n (%)	82 (70,1)	36 (55,4)	46 (88,5)	15,075
FVC (ml)	3066,84 +/- 855,75	3141,23 +/- 882,70	2973,85 +/- 819,75	0,295
FVC (%)	88,38 +/- 17,82	90,29 +/- 17,38	86,00 +/- 18,24	0,197
FEV1 (ml)	1521,71 +/- 614,92	1531,69 +/- 592,09	1509,23 +/- 647,94	0,845
FEV1 (%)	57,06 +/- 18,80	56,82 +/- 17,27	57,37 +/- 20,71	0,876
DISNEA mMRC 0/1/2/3 n (%)	45 (38,5) / 30 (25,6) / 32 (27,4) / 10 (8,5)	29 (44,6) / 16 (24,6) / 16 (24,6) / 4 (6,2)	16 (30,8) / 14 (26,9) / 16 (30,8) / 6 (11,5)	2,880
GOLD A/B/E n (%)	49 (41,9) / 39 (33,3) / 29 (24,8)	29 (44,6) / 22 (33,8) / 14 (21,5)	20 (38,5) / 17 (32,7) / 15 (28,8)	0,895
GOLD 1/2/3/4 n (%)	13 (11,1) / 58 (49,6) / 40 (34,2) / 6 (5,1)	5 (7,7) / 34 (52,3) / 24 (36,9) / 2 (3,1)	8 (15,4) / 24 (46,2) / 16 (30,8) / 4 (7,7)	3,279
Diabetes Mellitus n (%)	25 (23,1)	7 (11,5)	18 (38)	0,001
HTA n (%)	69 (64)	35 (57)	34 (72)	0,108
Dislipemia n (%)	67(61,5)	31 (50,8)	36 (75)	0,01
AOS n (%)	28 (26)	13 (21)	15 (31)	0,259
TABAQUISMO (fumador) n (%)	42 (35,9)	25 (38,5)	17 (32,7)	0,418
Paquetes – año	48,68 +/- 24,32	45,09 +/- 18,09	52,84 +/- 29,98	0,315
Riesgo cardiovascular basado en las escalas recomendadas para cada grupo	9,30 (5,25-14,40)	5,60 (4,10-7,20)	15,65 (12,60-22,15)	<0,001
Eventos cardiovasculares previos	53(55)	21 (32)	32 (61)	0,002
Charlson (puntos)	2,00 (1,00-2,00)	1,00 (1,00-2,00)	2,00 (1,00-3,00)	0,005
DCLO (%)	56,00 (1,48-79,00)	53,50 (1,53-74,50)	57,00 (1,37-83,00)	0,855

DLCOabs	5,61 (4,20-7,72)	5,66 (4,10-6,82)	5,56 (4,41-6,64)	0,994
KCOabs	1,40 (1,02-67,50)	1,38 (0,92-71,00)	1,54 (1,05-65,50)	0,697
KCO (%)	81,83 +/- 24,32	75,91 +/- 21,22	88,53 +/- 26,05	0,010
T6mmdis	435,00 (365,00-505,00)	421,00 (390,00-540,00)	420,00 (355,00-464,00)	0,015
Hand grip d	29,45 +/- 8,21	28,84 +/- 8,98	30,17 +/- 7,23	0,443
Hand grip i	28,83 +/- 8,00	29,09 +/- 8,41	28,52 +/- 7,57	0,742
IMLM	23,04 (18,37-53,01)	24,36 (18,00-48,31)	22,88 (19,14-55,03)	0,495
Ácido úrico	5,67 +/- 1,55	5,58 +/- 1,80	5,78 +/- 1,81	0,511
Neutrófilos (%)	61,48 +/- 9,66	59,49 +/- 9,44	63,96 +/- 9,44	0,012
Hematías	4,74 +/- 0,46	4,72 +/- 0,40	4,77 +/- 0,53	0,623
Plaquetas	237,81 +/- 68,58	240,92 +/- 66,79	233,92 +/- 71,21	0,585
VPM	8,88 +/- 1,04	8,90 +/- 1,01	8,84 +/- 1,07	0,714
TAD	77,21 +/- 11,60	76,23 +/- 10,04	78,30 +/- 13,16	0,362
TAS	130,00 (120,00-142,75)	124,50 (120,00-138,00)	140,00 (129,75-157,25)	<0,001
Agudizaciones previas	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0,908
Ingresos previos	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,328
AGUDIZADOR Si n (%)	17 (14,5)	12 (18,5)	5 (9,6)	1,820
INGRESADOR Si n (%)	13 (11,1)	6 (9,2)	7 (13,5)	0,524
SatO2basal	96,00 (95,00-98,00)	97,00 (95,00-97,75)	96,00 (84,00-98,00)	0,298
Filtrado glomerular	78,00 (67,00-85,00)	78,00 (69,50-83,00)	79,50 (64,25-87,25)	0,660
Hierro	90,44 +/- 34,83	96,91 +/- 30,12	82,20 +/- 38,79	0,023
Hemoglobina	14,70 (13,70-15,70)	14,50 (13,75-15,60)	14,90 (13,53-15,80)	0,824
Glucosa	90,50 (49,40-100,00)	95,00 (88,50-104,50)	110,00 (95,25-145,75)	<0,001
HGGLICADA	5,70 (5,50-6,10)	5,70 (5,40-5,90)	5,90 (5,63-6,68)	<0,001
HBA1cIFCC	39,00 (37,00-43,00)	39,00 (36,00-41,00)	41,00 (38,25-48,75)	<0,001
B2MICRO	1,79 (1,52-2,41)	1,73 (1,46-2,00)	2,04 (1,58-2,67)	0,018
ALFA1ANTITRIPS	132,00 (117,00-149,00)	130,00 (117,00-143,00)	138,00 (117,00-155,50)	0,095
Colesterol	172,28 +/- 39,05	181,63 +/- 36,09	160,60 +/- 39,79	0,003
HDL	53,00 (45,00-66,00)	55,00 (47,00-73,00)	52,00 (42,00-62,25)	0,038
Colesterol- no HDL	98,00 (77,50-118,00)	106,00 (85,50-126,50)	94,50 (64,00-108,75)	0,007
TGs	108,00 (85,00-149,00)	114,00 (85,00-151,00)	103,50 (84,25-147,50)	0,784

FVC: capacidad vital forzada, FEV1: volumen espiratorio forzado en 1 segundo, KCO: factor de transferencia del monóxido de carbono, Hand grip: fuerza de agarre, VPM: volumen plaquetario medio, TAD: tensión arterial diastólica;

Charlson: Charlson Comorbidity Index, IMLM: índice de masa libre de grasa, IMC: índice de masa corporal, TAS: tensión arterial sistólica, SatO2basal: saturación basal de oxígeno, DCLO: capacidad de difusión de monóxido de carbono, T6mmdis: test de 6 minutos de marcha, DCLOabs: difusión de monóxido de carbono en valores absolutos; KCOabs: difusión de monóxido de carbono ajustada por volumen alveolar; HGGlicada: hemoglobina glicada, HTA hipertensión arterial; AOS: Apnea Obstructiva del Sueño; B2MICRO: beta-2 microglobulin, ALFA1ANTITRIPS: alfa-1 antitripsina, HDL: lipoproteínas de alta densidad, TGs: triglicéridos, HBA1cIFCC: glycated haemoglobin Ac1 test Internacional Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine; DISNEA mMRC: disnea modificada del Medical Research Council, GOLD: Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

Los pacientes que se incluyeron fueron 117, categorizándose entre los grupos de "Bajo riesgo" compuesto por 65 pacientes y "Alto riesgo" cuyo total son 52 pacientes.

El riesgo cardiovascular basado en las escalas recomendadas (Advance risk, Smart risk, Score2) para cada grupo fue significativo con $p < 0.001$. En la población total la mediana es de 9.30 (5.25-14.40), siendo de bajo riesgo 5.60 (4.10-7.20) y de alto riesgo 15.65 (12.60-22.15).

Se observaron diferencias significativas entre los grupos "Bajo riesgo" y "Alto riesgo" en varios parámetros clínicos y demográficos:

El grupo de bajo riesgo mostró una edad considerablemente mayor en comparación con el grupo alto riesgo (72.17 años frente a 63.00 años; $p < 0.001$). En cuanto al sexo, el grupo de alto riesgo exhibió una proporción significativamente mayor de hombres en comparación con el grupo "Bajo riesgo" (88.5% frente a 55.4%; $p = 15.075$).

La prevalencia de diabéticos es de un 23.1% siendo el 38% de alto riesgo. La prevalencia de hipertensos es de 64% en la población total, siendo un 72% de alto riesgo. La prevalencia de dislipémicos era de un 61.5% en la población total siendo un 75% de alto riesgo. La prevalencia de AOS era del 26% en la población total siendo un 31% de alto riesgo. En el caso de la diabetes y la dislipemia salían valores significativos ($p = 0.001$ y $p = 0.01$ respectivamente).

En la población total la TAS es 130.00, viendo en los pacientes de alto riesgo una TAS de 140.00 y en los de bajo riesgo 124.50 con una $p < 0.001$.

En la población total el 55% de pacientes había presentado algún evento cardiovascular previo. El 32% los de bajo riesgo y el 61% los de alto riesgo.

En cuanto al índice de Charlson, un indicador de comorbilidades se encontró significativamente mayor en el grupo de alto riesgo en comparación con el grupo bajo riesgo (2.00 vs. 1.00; $p = 0.005$).

Además, el porcentaje de transferencia del monóxido de carbono (KCO) fue mayor en el grupo alto riesgo en comparación con el grupo bajo riesgo (88.53% vs. 75.91%; $p = 0.010$).

Por último, la distancia recorrida en 6 minutos (T6mmdis) fue significativamente menor en el grupo de los pacientes con alto riesgo en comparación con el grupo de bajo riesgo (420.00 vs. 421.00; $p = 0.015$).

En el recuento de neutrófilos $p=0.012$ obteniendo un 63.96% en los pacientes de alto riesgo y 59,49% de bajo riesgo.

El hierro presentó niveles significativos con $p=0.023$ siendo 82.20 en el grupo de alto riesgo frente a 96.91 en lo de bajo riesgo.

Hubo diferencias en parámetros metabólicos y de salud cardiovascular. El grupo de pacientes con alto riesgo presentó niveles significativamente mayores de glucosa en sangre (110.00 vs. 95.00; $p < 0.001$) y HbA1c (5.90 vs. 5.70; $p < 0.001$) en comparación con el otro grupo.

Por otro lado, el nivel de colesterol total fue significativamente menor en el grupo de los pacientes con alto riesgo (160.60 vs. 181.63; $p = 0.003$), al igual que el nivel de lipoproteína de alta densidad (HDL) (52.00 vs. 55.00; $p = 0.038$) y colesterol no-HDL (94.50 vs. 106.00; $p = 0.007$).

Para valorar la asociación entre distintas variables clínicas del EPOC y el riesgo cardiovascular se realizó una regresión logística univariante (tabla 2) que identificó cada una de estas variables:

Tabla 2. Valor pronóstico de acuerdo con el modelo de regresión logística de Cox en pacientes de alto riesgo CV:

	Puntuación	p
Edad	27,520	<0,001
Sexo	9,128	0,003
Tabaquismo	0,006	0,937
FVC (%)	0,018	0,894
FEV1 (%)	0,804	0,370
DCLO (%)	0,514	0,474
T6mmdis	4,562	0,033
Agudización	0,237	0,626
Disnea basal mMRC	1,178	0,278
Prealbúmina	0,318	0,573
Charlson	7,347	0,007
Estadísticos globales	40,953	<0,001

FVC: capacidad vital forzada, FEV1: volumen espiratorio forzado en 1 segundo; DCLO: capacidad de difusión de monóxido de carbono, T6mmdis: test de 6 minutos de marcha, Charlson: Charlson Comorbidity Index; Disnea basal mMRC: disnea modificada del Medical Research Council.

Esta tabla es el resultado de un análisis de regresión de Cox utilizado para evaluar el valor pronóstico de diferentes variables en pacientes con alto riesgo cardiovascular. En este tipo de análisis, se busca determinar qué variables pueden estar asociadas con el tiempo hasta la ocurrencia de un evento adverso, como complicaciones cardiovasculares.

El coeficiente de la edad en el modelo es 27.520 con un valor p de < 0.001 , lo que indica que la edad tiene una asociación significativa con el riesgo cardiovascular en este análisis. Por cada aumento en la edad, el riesgo de eventos cardiovasculares también aumenta.⁵⁹

El coeficiente para el sexo es 9.128 con un valor p de 0.003, lo que sugiere que el sexo (probablemente masculino vs. femenino) está significativamente asociado con el riesgo cardiovascular. Los hombres pueden tener un mayor riesgo en comparación con las mujeres en este contexto.⁶⁰

El coeficiente para el tabaquismo es muy bajo (0.006) con un valor p alto (0.937), lo que indica que no hay una asociación significativa entre el tabaquismo y el riesgo cardiovascular en este análisis.

El coeficiente para el Índice de Charlson es 7.347 con un valor p de 0.007, lo que indica que un mayor puntaje en el Índice de Charlson está significativamente asociado con un mayor riesgo cardiovascular. Esto resalta la importancia de las comorbilidades en el pronóstico de los pacientes con alto riesgo cardiovascular.⁶¹

El estadístico global (40.953) con un valor p de 0 indica que el modelo en su conjunto es estadísticamente significativo y puede proporcionar una buena predicción del riesgo cardiovascular en esta población.

Posteriormente (en la tabla 3), se valoró la asociación entre distintas variables clínicas del EPOC y el riesgo cardiovascular. Se realizó una regresión logística multivariante para identificar las relaciones existentes entre estas variables.

Tabla 3. Valor pronóstico de las diferentes variables de acuerdo con el modelo de regresión logística de Cox en pacientes de alto riesgo CV:

	B	Error estándar	Wald	p	OR	95 % I.C para EXP (B)	
						Inferior	Superior
Edad	0,323	0,079	16,573	<0.001	1,381	1,182	1,613
Sexo	1,643	0,798	4,240	0,039	5,171	1,082	24,705
Tabaquismo	2,517	0,902	7,777	0,005	12,388	2,113	72,637
FVC (%)	-0,022	0,023	0,918	0,338	0,978	0,935	1,023
FEV1 (%)	0,003	0,027	0,014	0,907	1,003	0,951	1,058
DCLO (%)	0,001	0,001	0,206	0,650	1,001	0,998	1,003
T6mmdis	0,004	0,004	0,999	0,318	1,004	0,996	1,012
Agudización	0,851	1,219	0,487	0,485	2,341	0,215	25,536
Disnea basal mMRC	0,088	0,417	0,044	0,834	1,091	0,482	2,473
Prealbúmina	0,017	0,016	1,066	0,302	1,017	0,985	1,049
Charlson	1,017	0,448	5,157	0,023	2,764	1,149	6,647

FVC: capacidad vital forzada, FEV1: volumen espiratorio forzado en 1 segundo; DCLO: capacidad de difusión de monóxido de carbono, T6mmdis: test de 6 minutos de marcha, Charlson: Charlson Comorbidity Index; Disnea basal mMRC: disnea modificada del Medical Research Council.

Este estudio muestra que, por cada año adicional de edad, el riesgo de eventos adversos en pacientes con EPOC aumenta en un 38.1% (OR = 1.381, I.C (95%) = 1.182-1.613, $p < 0.001$).

Los resultados muestran que los hombres tienen un riesgo significativamente mayor de eventos en comparación con las mujeres (OR = 5.171, I.C (95%) = 1.082-24.705, $p = 0.039$).

El hábito de fumar se asocia fuertemente con un mayor riesgo de eventos en pacientes con EPOC (OR = 12.388, I.C (95%) = 2.113-72.637, $p = 0.005$).

El índice de Charlson, que evalúa las comorbilidades, muestra una asociación significativa con el riesgo de eventos en pacientes con EPOC (OR = 2.764, I.C (95%) = 1.149-6.647 $p = 0.023$).

A continuación, se expone el estudio del riesgo cardiovascular como predictor de ingresos realizados por agudizaciones respiratorias de gravedad en las que se solicita atención especializada hospitalaria.

Tabla 4: Riesgo cardiovascular como predictor de agudizaciones respiratorias graves (ingresos) de acuerdo con el modelo de regresión de COX:

	B	SE	Wald	p	RR	95 % IC para EXP (B)	
						Inferior	Superior
Riesgo cardiovascular alto	0,422	0,498	0,716	0,398	1,524	0,574	4,049
Sexo	0,481	0,620	0,602	0,438	1,617	0,480	5,448
Edad	0,023	0,031	0,555	0,456	1,024	0,962	1,089
FEV1 (%)	-0,027	0,015	3,149	0,076	0,973	0,944	1,003
Tabaquismo	0,604	0,547	1,221	0,269	1,830	0,627	5,346
Disnea basal mMRC	0,551	0,244	5,097	0,024	1,734	1,075	2,797
Charlson	0,245	0,258	0,902	0,342	1,277	0,771	2,117
Ingresador	0,073	0,629	0,014	0,907	1,076	0,313	3,693

FEV1: volumen espiratorio forzado en 1 segundo; Charlson: Charlson Comorbidity Index; Disnea mMRC: disnea modificada del Medical Research Council.

La variable "Riesgo cardiovascular alto" tiene un coeficiente B de 0.422 y un RR de 1.524. Esto indica que un aumento en el valor del riesgo cardiovascular alto está asociado con un riesgo 1.524 veces mayor de agudización respiratoria grave, aunque esta asociación no alcanza significación estadística ($p = 0.398$).

La presencia de disnea basal (medida por el índice mMRC) está significativamente asociada con un mayor riesgo de agudización respiratoria grave (RR = 1.734, I.C (95%) = 1.075 -2.797, $p = 0.024$).

El sexo no muestra una asociación significativa con el riesgo de agudización respiratoria grave ($p = 0.438$).

Por cada año adicional de edad, el riesgo de agudización respiratoria grave aumenta en un 2.4% (RR = 1.024, I.C (95%) = 0.962-1.089 aunque no significativo con $p = 0.456$).

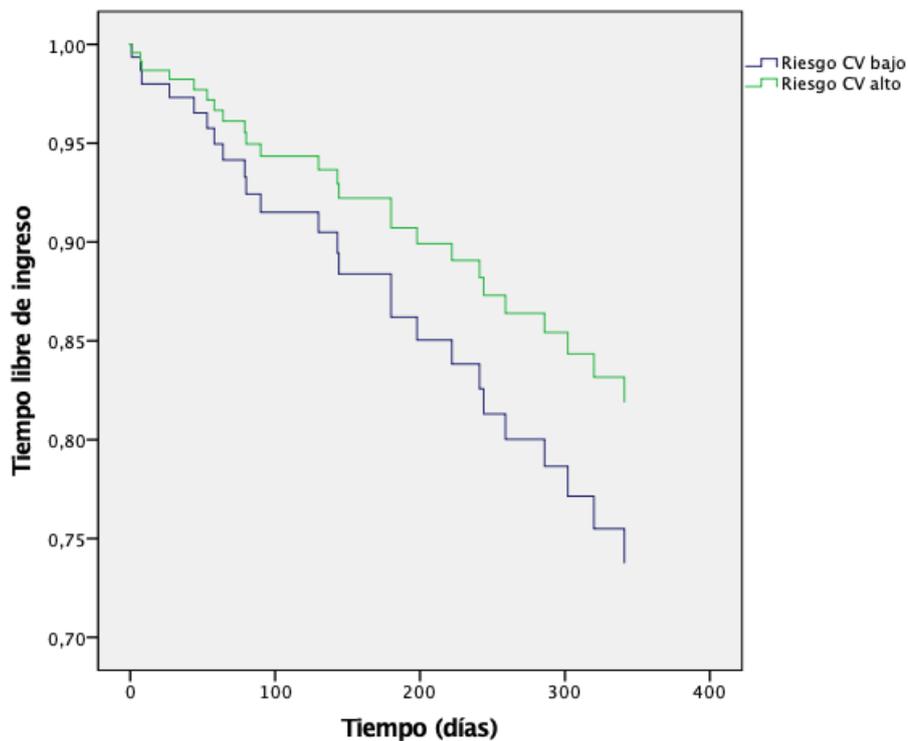
Un mayor porcentaje de volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) está asociado con un riesgo ligeramente menor de agudización respiratoria grave (RR = 0.973, I.C (95%) = 0.944-1.003, pero no significativo con $p = 0.076$).

El tabaquismo muestra un RR de 1.830, lo que indica un riesgo más alto de agudización respiratoria grave, pero esta asociación no es estadísticamente significativa ($p = 0.269$).

El índice de Charlson, que evalúa comorbilidades, no muestra una asociación significativa con el riesgo de agudización respiratoria grave ($p = 0.342$).

La condición de ingresador no está asociada de manera significativa con el riesgo de agudización respiratoria grave ($p = 0.907$).

Figura 1: Curvas Kaplan-Meier de tiempo hasta el ingreso durante 1 año de seguimiento según los distintos parámetros (Riesgo CV bajo y alto):



La gráfica de Kaplan Meier muestra los resultados del modelo de regresión de Cox; muestra las curvas de supervivencia ajustadas para cada variable, permitiendo visualizar cómo varía el riesgo de agudización respiratoria grave (ingreso) en función de los niveles de las variables independientes (edad, FEV1, disnea basal, etc.). Las curvas comparan diferentes grupos de pacientes (alto o bajo riesgo cardiovascular) para ilustrar las diferencias en el riesgo de ingresos a lo largo del tiempo.

Se evalúa también el riesgo cardiovascular como predictor de agudizaciones en los pacientes con EPOC.

Tabla 5: Riesgo cardiovascular como predictor de agudizaciones respiratorias en pacientes de EPOC moderado de acuerdo con el modelo de regresión de COX:

	B	SE	Wald	p	RR	95 % C.I para EXP (B)	
						Inferior	Superior
Riesgo cardiovascular alto	-0,411	0,346	1,412	0,235	0,663	0,336	1,306
Sexo	0,006	0,352	0	0,985	1,006	0,505	2,007
Edad	0,021	0,021	0,972	0,324	1,021	0,979	1,065
FEV1 (%)	-0,008	0,008	0,882	0,348	0,992	0,976	1,009
Tabaquismo	0,105	0,340	0,096	0,757	1,111	0,571	2,163
Disnea basal mMRC	0,073	0,169	0,188	0,665	1,076	0,772	1,499
Charlon	-0,276	0,196	1,980	0,159	0,759	0,516	1,115
Agudizador	1,072	0,349	9,435	0,002	2,921	1,474	5,789

FEV1: volumen espiratorio forzado en 1 segundo; Charlson, Charlson Comorbidity Index; DISNEA mMRC: disnea modificada del Medical Research Council.

Un valor negativo de B (-0.411) indica que un mayor valor de “Riesgo cardiovascular alto” está asociado con un riesgo menor de agudizaciones respiratorias (RR = 0.663), pero esta asociación no alcanza significación estadística (p = 0.235).

El coeficiente B (0.006) sugiere que el sexo no está asociado de manera significativa con el riesgo de agudizaciones respiratorias (p = 0.985).

Por cada año adicional de edad, el riesgo de agudizaciones respiratorias aumenta en un 2.1% (RR = 1.021, I.C (95%) = 0.979-1.065), aunque esta asociación no es significativa (p = 0.324).

Un mayor porcentaje de volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) no está significativamente asociado con el riesgo de agudizaciones respiratorias (p = 0.348).

La variable de tabaquismo tampoco muestra una asociación significativa con el riesgo de agudizaciones respiratorias (p = 0.757).

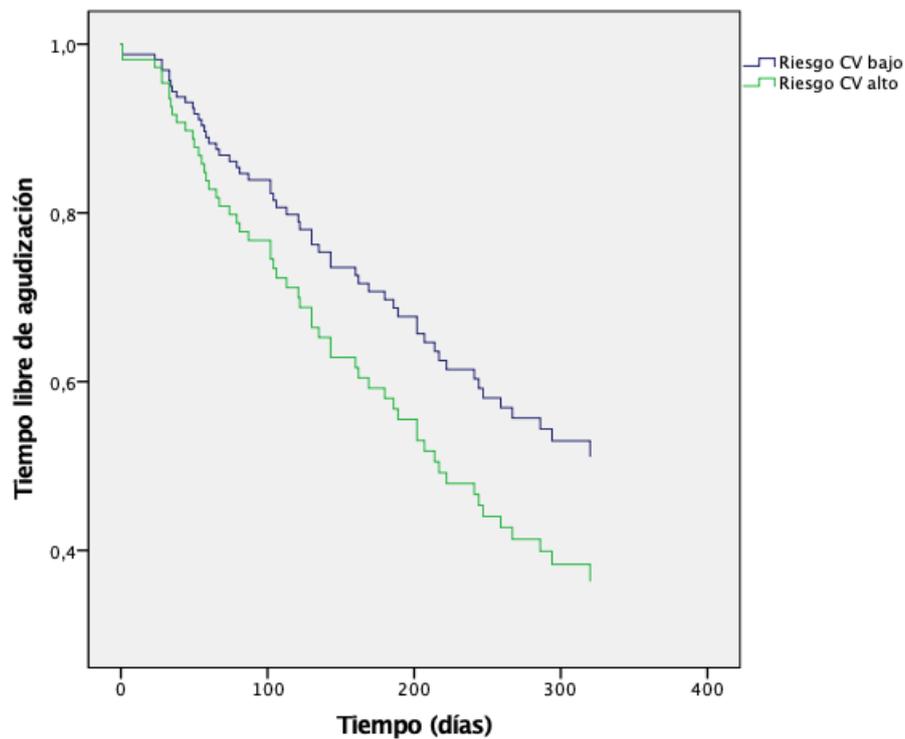
La presencia de disnea basal (medida por el índice mMRC) no está asociada de manera significativa con el riesgo de agudizaciones respiratorias (p = 0.665).

El índice de Charlson, que evalúa comorbilidades, tampoco muestra una asociación significativa con el riesgo de agudizaciones respiratorias (p = 0.159).

La variable "Agudizador" tiene un coeficiente B positivo (1.072), indicando que los pacientes que previamente tuvieron agudizaciones respiratorias tienen un riesgo

significativamente mayor de futuras agudizaciones respiratorias (RR = 2.921, I.C (95%) = 1.474 -5.789, p = 0.002).

Figura 2: Curvas Kaplan-Meier de tiempo hasta la agudización durante 1 año de seguimiento según los distintos parámetros (Riesgo CV bajo y alto):



La gráfica de resultados del modelo de regresión de Cox muestra las curvas de supervivencia ajustadas para cada variable, permitiendo visualizar cómo varía el riesgo de agudización respiratoria en función de los niveles de las variables independientes. La variable "Agudizador" probablemente mostraría una curva de supervivencia más pronunciada, indicando un mayor riesgo de agudización respiratoria en este grupo en comparación con aquellos que no tuvieron agudizaciones previas.

8. DISCUSIÓN

8.1 Principales hallazgos y comparaciones con otros estudios

El propósito principal de esta investigación es estudiar la utilidad de la escala de riesgo cardiovascular en pacientes con EPOC. Se ha buscado evaluar de manera novedosa cómo esta herramienta puede servir como indicador predictivo y pronóstico en las agudizaciones e ingresos hospitalarios de estos pacientes. Se han explorado de manera exhaustiva tanto los factores de riesgo cardiovascular tradicionales como aquellos específicos de la EPOC, con el fin de proporcionar una comprensión más integral de la relación entre EPOC y ECV.³⁵

Debemos tener en cuenta que en este estudio hemos realizado el cálculo del riesgo cardiovascular según unos factores establecidos a nivel internacional para categorizar según las escalas (Advance/Smart risk y Score2) y posteriormente se han dividido en alto y bajo riesgo. Los factores que hemos ido incluyendo individualmente para la correcta categorización son la diabetes, dislipemia, hipertensión arterial, apneas del sueño, tabaquismo, edad, sexo, peso, entre otras.

El riesgo cardiovascular en la población española es alto. Es fundamental la monitorización poblacional en la planificación de medidas preventivas y asistenciales. Existen estudios en los que se ha identificado en personas mayores de 65 años la hipertensión como el factor de riesgo cardiovascular más prevalente, con un 34%, unido a niveles de colesterol total superiores a 250 mg/dl en el 23% de los pacientes y una prevalencia de la diabetes entre el 8% de las mujeres y al 12% de los varones.⁶²

La prevalencia de diabetes mellitus en la muestra total de pacientes es del 23.1% siendo en los pacientes de alto riesgo un 38%. Esto resulta de interés dado que existen documentos en los que se confirma la relación entre la capacidad pulmonar y la resistencia a la insulina^{63,64}. Incluso se podría destacar que un estado proinflamatorio en los pacientes con EPOC da lugar a mayores niveles de mediadores proinflamatorios de manera que se puede relacionar con mayores niveles de DM y de enfermedades cardiovasculares.^{63,65,66}

Se ha observado una asociación en cuanto a la TAS y los pacientes de alto riesgo como es esperable, ya que la tensión elevada es un factor propio de las escalas del riesgo cardiovascular⁶⁷, pero como se puede observar en la tabla 1 del apartado de resultados, se ha visto que la HTA en el grupo de alto riesgo (72%) no presenta una diferencia importante respecto al grupo de bajo riesgo (57%) con una $p=0.108$. Esto puede ser debido a que los pacientes que han sido ya categorizados como hipertensos en las consultas y que presentan un alto riesgo cardiovascular, estén más controlados farmacológicamente.

Es esperable que los niveles de dislipemia revelen significativamente un aumento en pacientes de alto riesgo (75%) frente a los de bajo riesgo (50.8%).⁶⁸ Esto contrasta con el nivel de colesterol total que fue significativamente menor en el grupo de los pacientes con alto riesgo, al igual que el nivel de lipoproteína de alta densidad (HDL) y colesterol no-HDL. Esto puede ser igualmente debido a que los pacientes ya siguen un tratamiento

y control adecuado y en el momento de análisis da unos valores más bajos de los esperados.

Sin embargo, esta investigación ha encontrado asociaciones no descritas previamente en la literatura entre variables clínicas que se evalúan habitualmente en la EPOC como el recuento de eosinófilos con el riesgo cardiovascular. Esta asociación puede tener que ver con el proceso de inflamación crónica sistémica y la afectación pulmonar.⁶⁹ Este estudio sugiere que la incorporación de biomarcadores específicos de EPOC podría mejorar la precisión de las predicciones de riesgo. Existen estudios recientes que resaltan que la prevalencia de ECV en pacientes EPOC puede estar subdiagnosticada, sugiriendo que una mejor predicción y tratamiento optimizado mejorarían los resultados.⁷⁰

La edad es un factor de riesgo bien conocido en pacientes con EPOC. Este estudio muestra que, por cada año adicional de edad, pertenecer al grupo de alto riesgo cardiovascular aumenta en un 38.1%. La edad avanzada se asocia con peores resultados en pacientes con EPOC debido a la progresión natural de la enfermedad y la aparición de comorbilidades relacionadas con la edad.⁷¹

Los resultados muestran que los hombres tienen un riesgo significativamente mayor de eventos agudizadores e ingresos. Puede reflejar diferencias biológicas entre hombres y mujeres en el desarrollo y la progresión de la EPOC.⁷²

El hábito de fumar se asocia fuertemente con un mayor riesgo de eventos en pacientes con EPOC. El tabaquismo es el principal factor de riesgo modificable para el desarrollo de EPOC y exacerbaciones, y su impacto pronóstico en esta enfermedad es ampliamente reconocido.¹¹

El índice de Charlson muestra una asociación significativa con el riesgo de eventos en pacientes con EPOC. Este hallazgo sugiere una mayor carga de enfermedades concurrentes en los pacientes del grupo de alto riesgo, lo cual puede influir en el pronóstico y manejo de la enfermedad.⁶¹ Las comorbilidades pueden afectar la respuesta al tratamiento, aumentar el riesgo de complicaciones, influir en la calidad de vida y afectar la supervivencia de los pacientes. Por ejemplo, la presencia de enfermedad cardiovascular puede aumentar el riesgo de eventos cardíacos en pacientes con EPOC, mientras que la diabetes puede complicar el control metabólico y la respuesta a ciertos medicamentos.³⁴

Estudios sugieren que los periodos posteriores a las exacerbaciones de la EPOC están asociados con un aumento de eventos cardiovasculares severos, lo que resalta la importancia de monitorizar y gestionar estas exacerbaciones de manera efectiva.⁷³

Los resultados observados en el análisis del test T6mmdis son indicativos de la capacidad aeróbica y funcionalidad pulmonar, y su reducción en el grupo de mayor riesgo sugiere una limitación significativa en la capacidad de ejercicio y tolerancia física.

La reducción en la distancia recorrida durante la prueba de los 6 minutos indica una menor capacidad aeróbica y funcionalidad pulmonar en los pacientes de alto riesgo. Esta disminución en la capacidad de ejercicio puede estar relacionada con la presencia

de mayor disnea, limitaciones en la ventilación pulmonar y otros factores asociados con la gravedad y progresión de la EPOC. Estudios han demostrado que la distancia del T6mmdis es un predictor significativo del consumo máximo de oxígeno en pacientes con EPOC.⁷⁴

Además, la prueba de los 6 minutos no solo evalúa la función pulmonar, sino que también refleja la capacidad cardiorrespiratoria global del paciente. Se ha identificado que la recuperación de la frecuencia cardíaca como un predictor importante de la salud cardiovascular en los pacientes con EPOC. Una menor recuperación está asociada con una mayor severidad de la enfermedad y un mayor riesgo de exacerbaciones y mortalidad.⁷⁵ Este hallazgo resalta la relevancia de incluir evaluaciones de capacidad de ejercicio en la estratificación del riesgo.

El coeficiente de transferencia de monóxido de carbono (KCO) indica una mejor capacidad de transferencia gaseosa en el grupo de mayor riesgo, posiblemente relacionada con una respuesta fisiopatológica particular en este subconjunto de pacientes. La interpretación de este resultado sugiere varias posibilidades fisiopatológicas.

Una explicación podría ser que, en algunos pacientes con EPOC avanzada, se desarrollan mecanismos compensatorios que mejoran la eficiencia de la transferencia gaseosa. Por ejemplo, podría haber una redistribución del flujo sanguíneo pulmonar hacia áreas con mejor perfusión, permitiendo una mayor captación de oxígeno y eliminación de dióxido de carbono.

Además, ciertos tratamientos o adaptaciones fisiológicas en respuesta a la enfermedad podrían influir en el coeficiente de transferencia del pulmón para el monóxido de carbono. Por ejemplo, el uso regular de broncodilatadores u otras terapias respiratorias podría mejorar temporalmente la función de las unidades alveolares, lo que se reflejaría en un KCO más alto.⁷⁶

La mejor KCO en pacientes con alto riesgo nos permite observar e incluso considerar los beneficios del seguimiento de estos pacientes en la consulta y que la relación médico-paciente estrecha que se lleva a cabo y los controles periódicos con correctos ajustes en el tratamiento están permitiendo mejorar la función respiratoria.

Es importante destacar que este hallazgo no necesariamente implica una mejoría global en la función pulmonar, ya que otros parámetros como la capacidad vital o el flujo espiratorio máximo pueden estar más afectados en los pacientes con EPOC avanzada. Sin embargo, el KCO puede ser un indicador útil de la adaptación pulmonar específica en ciertos subgrupos de pacientes, lo que puede ser relevante para personalizar el manejo terapéutico y evaluar la progresión de la enfermedad en contextos clínicos.⁷⁷

Los resultados de esta investigación proporcionan información pronóstica importante para pacientes con EPOC. La edad, el sexo, el tabaquismo y la carga de comorbilidades son factores cruciales que influyen en el curso clínico de la enfermedad y deben ser considerados en la evaluación y el manejo de estos pacientes.

Por ello la inclusión de escalas de riesgo cardiovascular en la evaluación clínica de pacientes con EPOC puede mejorar la identificación de individuos en riesgo de eventos cardiovasculares, permitiendo intervenciones más tempranas y personalizadas. Esto podría potencialmente reducir la morbilidad y mortalidad en esta población vulnerable.

Sin embargo, se ha visto en este estudio que el riesgo cardiovascular no se asocia con más agudizaciones respiratorias. Esto contrasta con lo anteriormente publicado en otros estudios en los que autores refieren que las ECV son las comorbilidades más importantes de la EPOC. Las ECV son comunes en personas con EPOC y su presencia se asocia con un mayor riesgo de hospitalización, una estancia más prolongada y mortalidad.⁷⁸

8.2 Fortalezas y limitaciones

En cuanto a las limitaciones, se trata de un estudio unicéntrico, se deberían poder reproducir estos datos en otros estudios. En caso de querer confirmar los resultados obtenidos sería necesario aumentar el tamaño muestral, así como hacer un estudio multicéntrico.

Respecto a las fortalezas, esta investigación se ha realizado sobre un área extensa, pero que comparte un hospital de referencia común. De esta manera los criterios han sido uniformes, así como el análisis de laboratorio. Los pacientes incluidos en este estudio fueron cuidadosamente seleccionados y bien caracterizados, excluyendo aquellos que pudieran influir en nuestros resultados. Una gran fortaleza es que se ha categorizado a los pacientes en función de distintas escalas de riesgo cardiovascular (Advanced risk, Smart risk y Score2) de manera que se ajustara en función de las variables que iban presentando cada uno de los pacientes y posteriormente en alto y bajo riesgo.

8.3 Implicaciones clínicas y futuras investigaciones

Implementación de escalas de riesgo cardiovascular en la práctica clínica diaria podría mejorar la gestión de pacientes con EPOC. Futuros estudios deberían centrarse en validar estos hallazgos en muestras más grandes y diversas, y explorar intervenciones específicas basadas en estos resultados. Un estudio reciente destacó la utilidad de modelos predictivos avanzados, como el modelo de regresión logística y el análisis de bosques aleatorios, para evaluar el riesgo cardiovascular en pacientes con EPOC, sugiriendo que estos enfoques podrían ser útiles en futuras investigaciones.⁷⁹

En conjunto, estos resultados resaltan diferencias clínicamente relevantes entre los grupos, proporcionando información valiosa para la estratificación del riesgo y el abordaje terapéutico en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

9. CONCLUSIONES

- La prevalencia de diabetes mellitus, AOS, HTA y Dislipemia es alta entre los pacientes con EPOC.
- Se ha evaluado qué variables se asocian con mayor riesgo cardiovascular en una cohorte de pacientes con EPOC: la edad, el sexo, el tabaquismo y la carga de comorbilidades son factores cruciales.
- Las escalas de riesgo cardiovascular no sirven como tal para predecir el riesgo que hay de agudización.

BIBLIOGRAFÍA

1. Asociación de Pacientes con EPOC (APEPOC). Prevalencia de la EPOC en España. 2022; Disponible en: <https://www.apepoc.es/actualidad/750-prevalencia-de-la-epoc-en-espana>
2. Centers for Disease Control and Prevention. Basic about COPD [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.cdc.gov/copd/basics-about.html>
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2024 Report). 2024.
4. Stoller JK, Aboussouan LS. A Review of α -1-Antitrypsin Deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de febrero de 2012;185(3):246-59.
5. Burney PGJ, Patel J, Newson R, Minelli C, Naghavi M. Global and regional trends in COPD mortality, 1990–2010. *European Respiratory Journal*. mayo de 2015;45(5):1239-47.
6. SEEMUNGAL T, HARPER-OWEN R, BHOWMIK A, MORIC I, SANDERSON G, MESSAGE S, et al. Respiratory Viruses, Symptoms, and Inflammatory Markers in Acute Exacerbations and Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de noviembre de 2001;164(9):1618-23.
7. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al. An Official American Thoracic Society Public Policy Statement: Novel Risk Factors and the Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de septiembre de 2010;182(5):693-718.
8. Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, et al. Actualización 2021 de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Arch Bronconeumol*. enero de 2022;58(1):69-81.
9. Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Spirometric Criteria for Airway Obstruction. *Chest*. febrero de 2007;131(2):349-55.
10. Agusti A, Soriano JB. COPD as a systemic disease. *COPD*. abril de 2008;5(2):133-8.
11. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de marzo de 2017;195(5):557-82.
12. Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 13 de mayo de 2017;389(10082):1931-40.
13. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debigaré R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement:

- update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de mayo de 2014;189(9):e15-62.
14. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* mayo de 2009;33(5):1165-85.
 15. Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J.* junio de 2004;23(6):932-46.
 16. Agustí A, Calverley PMA, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res.* 10 de septiembre de 2010;11(1):122.
 17. Yohannes AM, Alexopoulos GS. Depression and anxiety in patients with COPD. *Eur Respir Rev.* septiembre de 2014;23(133):345-9.
 18. Wedzicha JA, Miravittles M, Hurst JR, Calverley PMA, Albert RK, Anzueto A, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* marzo de 2017;49(3).
 19. González Del Castillo J, Candel FJ, de la Fuente J, Gordo F, Martín-Sánchez FJ, Menéndez R, et al. Integral approach to the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Esp Quimioter.* octubre de 2018;31(5):461-84.
 20. 1aria. GOLD 2024. Manejo básico para atención primaria. [Internet]. Disponible en: <https://1aria.com/images/entry-pdfs/epoc-gold-2024.pdf>
 21. Balóira Villar A, Pallarés Sanmartín A, Núñez Fernández M. Eosinófilos y corticoides inhalados en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol.* octubre de 2016;52(10):541.
 22. Miravittles M, Monteagudo M, Solntseva I, Alcázar B. Blood Eosinophil Counts and Their Variability and Risk of Exacerbations in COPD: A Population-Based Study. *Arch Bronconeumol.* 1 de enero de 2021;57(1):13-20.
 23. Buljubasich D, Lühning S. Órgano Oficial de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Vol. 3, Monogr Arch Bronconeumol. 2016.
 24. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de mayo de 2005;171(9):972-7.
 25. Garvey C, Bayles MP, Hamm LF, Hill K, Holland A, Limberg TM, et al. Pulmonary Rehabilitation Exercise Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Review of Selected Guidelines: AN OFFICIAL STATEMENT FROM THE AMERICAN ASSOCIATION OF CARDIOVASCULAR AND PULMONARY REHABILITATION. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2016;36(2):75-83.

26. Collins PF, Elia M, Kurukulaaratchy RJ, Stratton RJ. The influence of deprivation on malnutrition risk in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Clin Nutr.* febrero de 2018;37(1):144-8.
27. Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, Ghazipura M, Hossain T, Tan AYM, et al. Home Oxygen Therapy for Adults with Chronic Lung Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de noviembre de 2020;202(10):e121-41.
28. Simonet PJ. Nuevas perspectivas en el tratamiento farmacológico de la EPOC. *Aten Primaria.* marzo de 2024;56(3):102850.
29. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care. *Circulation.* 2008;117(6):743-53.
30. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 1 de agosto de 2016;37(29):2315-81.
31. André S, Conde B, Fragoso E, Boléo-Tomé JP, Areias V, Cardoso J. COPD and Cardiovascular Disease. *Pulmonology.* mayo de 2019;25(3):168-76.
32. Rabe KF, Hurst JR, Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? *European Respiratory Review.* 2018;
33. Løkke A, Hilberg O, Lange P, Ibsen R, Telg G, Stratelis G, et al. Exacerbations Predict Severe Cardiovascular Events in Patients with COPD and Stable Cardiovascular Disease—A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *International Journal of COPD.* 2023;18:419-29.
34. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de julio de 2012;186(2):155-61.
35. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *European Respiratory Journal.* 14 de mayo de 2008;32(4):962-9.
36. 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.* diciembre de 2009;11(12):1182-8.
37. Himelman RB, Struve SN, Brown JK, Namnum P, Schiller NB. Improved recognition of cor pulmonale in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med.* mayo de 1988;84(5):891-8.

38. Kent BD, Mitchell PD, McNicholas WT. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:199-208.
39. Matsuoka S, Washko GR, Yamashiro T, Estepar RSJ, Diaz A, Silverman EK, et al. Pulmonary hypertension and computed tomography measurement of small pulmonary vessels in severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de febrero de 2010;181(3):218-25.
40. Zhang L, Huang B, Scherlag BJ, Ritchey JW, Embi AA, Hu J, et al. Structural changes in the progression of atrial fibrillation: potential role of glycogen and fibrosis as perpetuating factors. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(2):1712-8.
41. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 24 de septiembre de 2008;300(12):1439-50.
42. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. A Systematic Review With Meta-Analysis of Dual Bronchodilation With LAMA/LABA for the Treatment of Stable COPD. *Chest*. mayo de 2016;149(5):1181-96.
43. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Concurrent use of long-acting bronchodilators in COPD and the risk of adverse cardiovascular events. *Eur Respir J*. mayo de 2017;49(5).
44. Andreas S, Taube C. Inhaled therapy reduces COPD mortality. *ERJ Open Res*. octubre de 2020;6(4).
45. DiNicolantonio JJ, Fares H, Niazi AK, Chatterjee S, D'Ascenzo F, Cerrato E, et al. β -Blockers in hypertension, diabetes, heart failure and acute myocardial infarction: a review of the literature. *Open Heart*. 2015;2(1):e000230.
46. Kotecha D, Manzano L, Krum H, Rosano G, Holmes J, Altman DG, et al. Effect of age and sex on efficacy and tolerability of β blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: individual patient data meta-analysis. *BMJ*. 20 de abril de 2016;i1855.
47. Kato K, Cammann VL, Napp LC, Szawan KA, Micek J, Dreiding S, et al. Prognostic impact of acute pulmonary triggers in patients with takotsubo syndrome: new insights from the International Takotsubo Registry. *ESC Heart Fail*. junio de 2021;8(3):1924-32.
48. Li P, Lu X, Teng C, Cai P, Kranis M, Dai Q, et al. The Impact of COPD on in-Hospital Outcomes in Patients with Takotsubo Cardiomyopathy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:2333-41.
49. Byrne DJF, Williams SG, Nakev A, Frain S, Baross SL, Vestbo J, et al. Significantly increased risk of chronic obstructive pulmonary disease amongst adults with

- predominantly mild congenital heart disease. *Sci Rep.* 4 de noviembre de 2022;12(1):18703.
50. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* agosto de 2005;26(2):319-38.
 51. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* noviembre de 2005;26(5):948-68.
 52. Çolak Y, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P, Afzal S. Prognostic significance of chronic respiratory symptoms in individuals with normal spirometry. *Eur Respir J.* septiembre de 2019;54(3).
 53. Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, Patierno C. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties. *Psychother Psychosom.* 2022;91(1):8-35.
 54. 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.
 55. Barreiro E, Bustamante V, Cejudo P, Gáldiz JB, Gea J, de Lucas P, et al. Guidelines for the evaluation and treatment of muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol.* agosto de 2015;51(8):384-95.
 56. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, Del Campo F, Galdiz JB, et al. Spirometry. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol.* septiembre de 2013;49(9):388-401.
 57. Hosmer Jr DW, Lemeshow S, May S. S. *Applied Survival Analysis: Regression Modeling of Time to Event Data.* 2008.
 58. Zhang Z. Variable selection with stepwise and best subset approaches. *Ann Transl Med.* abril de 2016;4(7):136-136.
 59. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 364(9438):937-52.
 60. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J.* 1 de enero de 2016;37(1):24-34.
 61. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol.* 15 de marzo de 2011;173(6):676-82.

62. José Medrano M, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin (Barc)*. abril de 2005;124(16):606-12.
63. Engström G, Hedblad B, Nilsson P, Wollmer P, Berglund G, Janzon L. Lung function, insulin resistance and incidence of cardiovascular disease: a longitudinal cohort study. *J Intern Med*. mayo de 2003;253(5):574-81.
64. Lazarus R, Sparrow D, Weiss S. Baseline ventilatory function predicts the development of higher levels of fasting insulin and fasting insulin resistance index: the Normative Aging Study. *European Respiratory Journal*. 1 de septiembre de 1998;12(3):641-5.
65. Bolton CE, Evans M, Ionescu AA, Edwards SM, Morris RHK, Dunseath G, et al. Insulin Resistance and inflammation—A Further Systemic Complication of COPD. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2 de enero de 2007;4(2):121-6.
66. Callejas González FJ, José P, Corrales P, Rafael González Cabrera A, Crespo MG. Diabetes mellitus y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Revisión no sistemática. *Diabetes Práctica*. 2018;09(04):121-56.
67. A. de la Sierra, E. Bragulat, Unidad de Hipertensión Arterial. Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Hipertensión arterial y riesgo cardiovascular. Elsevier. 2001;37(5).
68. Pallarés-Carratalá V, Pascual-Fuster V, Godoy-Rocatí D. Dislipidemia y riesgo vascular. Una revisión basada en nuevas evidencias. *SEMERGEN - Medicina de Familia*. noviembre de 2015;41(8):435-45.
69. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet*. 1 de septiembre de 2007;370(9589):797-9.
70. Balbirsingh V, Mohammed AS, Turner AM, Newnham M. Cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease: a narrative review. *Thorax*. 30 de junio de 2022;
71. Celli BR, Wedzicha JA. Update on Clinical Aspects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 26 de septiembre de 2019;381(13):1257-66.
72. Dransfield MT, Washko GR, Foreman MG, Estepar RSJ, Reilly J, Bailey WC. Gender differences in the severity of CT emphysema in COPD. *Chest*. agosto de 2007;132(2):464-70.
73. Nordon C, Rhodes K, Quint JK, Vogelmeier CF, Simons SO, Hawkins NM, et al. EXacerbations of COPD and their OutcomeS on CardioVascular diseases (EXACOS-CV) Programme: protocol of multicountry observational cohort studies. *BMJ Open*. 26 de abril de 2023;13(4):e070022.

74. Chae G, Ko EJ, Lee SW, Kim HJ, Kwak SG, Park D, et al. Stronger correlation of peak oxygen uptake with distance of incremental shuttle walk test than 6-min walk test in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 1 de diciembre de 2022;22(1).
75. Zhao D, Abbasi A, Casaburi R, Adami A, Tiller NB, Yuan W, et al. Identifying a Heart Rate Recovery Criterion After a 6-Minute Walk Test in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* septiembre de 2021;Volume 16:2545-60.
76. Ogata H, Katahira K, Enokizu-Ogawa A, Jingushi Y, Ishimatsu A, Taguchi K, et al. The association between transfer coefficient of the lung and the risk of exacerbation in asthma-COPD overlap: an observational cohort study. *BMC Pulm Med.* 1 de diciembre de 2022;22(1).
77. Kim YW, Lee CH, Hwang HG, Kim YI, Kim DK, Oh YM, et al. Decline in Carbon Monoxide Transfer Coefficient in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Clin Med.* 18 de mayo de 2020;9(5):1512.
78. Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis.* 19 de enero de 2018;12.
79. Shi Y, Zhang J, Huang Y. Prediction of cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a study of the National Health and Nutrition Examination Survey database. *BMC Cardiovasc Disord.* 1 de septiembre de 2021;21(1):417.

AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi agradecimiento a mi tutor, Carlos, que con tanta paciencia y gran disposición me ha ayudado a abrirme paso en el mundo de la investigación.

Gracias a mis amigas inigualables que me ha dado medicina: Luci, Belén, Merisan, Ofelia, Marina y Rosario. Todos tan distintas y a la vez tan necesarias. Me siento afortunada de teneros a todos y cada una de vosotras. Ojalá siempre conmigo.

Gracias a las 3 personas que más admiro de la carrera: Ángel, María, Paulita. Por haber sido un refugio para mí y por haber crecido no solo a nivel académico sino a nivel personal de manera que me habéis permitido aprender mucho de vosotros. No me faltéis nunca y espero que me sigáis sorprendiendo y enseñando.

Gracias a mi pequeño grupo Hersua: Mario, María y Sara. Sin vosotros no habría sido lo mismo. Unas piezas independientes que encajan en un puzle perfecto.

Gracias a mis amigos de toda la vida: Lury, Leire, Roncho y Marián por estar en cada una de mis etapas y en evolucionar junto a mí.

Gracias a mis amigos del trabajo: Venan, Carmen, Marina, Raquel, Lucre, Estrella, Diego y Ani. Con vosotros he podido pensar en otra cosa que no fuera la medicina y disfrutar de la vida.

Gracias a mis chicos imprescindibles: Hugo, por hacerme feliz, Guille por velar por mí y darme toda la fuerza e ímpetu posibles y Dani por estar siempre y confiar ciegamente en mi persona.

Resulta importante reconocer a mis ángeles de la guarda:

Ana, gracias por ser única, por ser la razón y el sentido que muchas veces necesito y por ser mi pequeña, que me ha dejado ser siempre 100% yo misma. Gracias por cuidarme y quererme así. Por hacerme saber que pase lo que pase siempre estarás y que vamos a ser muy grandes juntas.

Vanessa, gracias por ser familia, por ser la persona en la que siempre puedo confiar y con la que indudablemente puedo contar. Gran parte de mis méritos te los debo a ti. Mi hogar siempre será el tuyo sea dónde y cuándo sea.

Lucía, gracias por ser tú, por ser la persona que me ha recordado que “*siempre sale el sol*”, que me espera un futuro maravilloso, que soy una gran persona y que sobre todo seré una gran médica. Eres mi mitad y siempre lo serás. Estoy muy orgullosa de ti y estaré eternamente agradecida a la vida por tenerte. Eres mi ser de luz.

Especial reconocimiento merece mi familia, sin la cual todo este proyecto no habría sido posible. Gracias a mis hermanas: Marta, mi fuente de inspiración interminable y mi alma gemela; Claudia, mi ejemplo del éxito, mi orgullo y mi mente; Daniela, mi debilidad y mi corazón, siempre logras hacerme sonreír. Gracias por haberme aguantado en los buenos y malos momentos. Gracias, papá y mamá por vuestra dedicación y apoyo incondicional, por guiarme en este largo camino y por motivarme a cumplir nuestro sueño. Os debo todo lo que soy. Os quiero sois un pilar esencial en mi vida.

Por último, gracias a mí misma por no haberme rendido, por haber luchado en todo, por haber crecido y por haber disfrutado. Como siempre me ha dicho mi padre: “todo esfuerzo tiene su recompensa” y yo al fin lo he logrado. Enhorabuena Dra. Insua.

Gracias a todos aquellos que habéis formado parte de mi vida a lo largo de estos años.