

**UNIVERSIDAD DE MÁLAGA**

**Facultad de Medicina**



**PROGRAMA DE DOCTORADO EN BIOMEDICINA,**  
**INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL Y NUEVAS**  
**TECNOLOGÍAS EN SALUD**

**TESIS DOCTORAL**

**EFFECTOS DE LA REHABILITACIÓN RESPIRATORIA EN  
EL PACIENTE CON ENFERMEDAD PULMONAR  
OBSTRUCTIVA CRÓNICA: VALORACIÓN DEL RIESGO  
CARDIOVASCULAR, MARCADORES DE INFLAMACIÓN,  
ESTRÉS OXIDATIVO Y CALIDAD DE VIDA.**

**Autora: Ana Muñoz Montiel**

**Directores: Adolfo Doménech y Casilda Oliveira**

**Málaga, Marzo 2025**



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTORA: Ana Muñoz Montiel

 <http://orcid.org/0009-0001-9217-4432>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)

## **DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

D. ANA MUÑOZ MONTIEL, estudiante del programa de doctorado Biomedicina, Investigación traslacional y nuevas tecnologías en salud de la Universidad de Málaga, autor de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada: “Efectos de la rehabilitación respiratoria en el paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica: valoración del riesgo cardiovascular, marcadores de inflamación, estrés oxidativo y calidad de vida”, realizada bajo la dirección del Dr. Adolfo Doménech del Río y de la Dra. Casilda Olveira Fuster; y tutorizada por el Dr. Miguel Ángel Sánchez Chaparro.

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a 30 de Marzo 2025

Fdo.:  
(Doctorando/a)

Fdo.:  
(Director/a)

Fdo.:  
(Tutor/a)

## **DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES.**

Tanto el/la doctorando/a, como el director de la tesis, declaran no tener ningún conflicto, ni interés derivado con terceros como consecuencia del desarrollo de este estudio.

Adolfo Doménech del Río y Casilda Oliveira Fuster como directores de la tesis doctoral titulada: Efectos de la rehabilitación respiratoria en el paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica: valoración del riesgo cardiovascular, marcadores de inflamación, estrés oxidativo y calidad de vida.

Presentada para su admisión a trámite por Da: Ana Muñoz Montiel.

Reconocen que dicho trabajo ha sido realizado bajo su dirección y consideran que reúne los requisitos y calidad científica necesaria para ser defendido y juzgado por el tribunal de tesis correspondiente, a fin de optar al Grado de Doctor/a por la Universidad de Málaga.

Y para que conste a los efectos oportunos, en cumplimiento de las disposiciones vigentes,

Expide y firma el presente certificado en Málaga a 30 de Marzo 2025

Fdo.:

Dr.

## **INFORME DE LA DIRECCIÓN SOBRE LAS PUBLICACIONES QUE AVALAN LA TESIS**

D Adolfo Doménech del Río y D<sup>a</sup> Casilda Oliveira como directores de la tesis: Efectos de la rehabilitación respiratoria en el paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica: valoración del riesgo cardiovascular, marcadores de inflamación, estrés oxidativo y calidad de vida.

Presentada por D./D<sup>a</sup>:Ana Muñoz Montiel

### **INFORMA**

- Que dichas publicaciones han sido presentadas, publicadas o aceptadas para su publicación, muestra o reproducción con posterioridad a la fecha de matrícula del doctorando/a en el Programa de Doctorado.
- Que en ellas consta la Universidad de Málaga, a través de la afiliación de sus directores y el/la doctorando/a.
- Que el/la doctorando/a consta como primer/a o segundo/a autor/a de todas ellas.
- Que dichas publicaciones NO han sido utilizadas en tesis anteriores.

Lo que firma a los efectos oportunos, en Málaga a 30 de Marzo de 2025

Fdo.:

Director/a

## AGRADECIMIENTOS

“Agradecer es sentir o mostrar gratitud por algo recibido”. Durante estos años elaborando y construyendo este proyecto me he sentido infinitamente agradecida y en un par de folios no me creo capaz de resumir mis sentimientos. Pero si por alguien hay que empezar, quiero comenzar expresando mi más sincero agradecimiento a mis directores de tesis: el Dr. **Adolfo Domenech**, por su acompañamiento constante, por haber creído en mí desde el principio, por su confianza, serenidad, inteligencia y por su rigor académico. A la Dra **Casilda Olveira**, porque su experiencia y compromiso me han guiado de manera excepcional, convirtiendo lo que en un inicio parecía un gran reto en un proyecto lleno de aprendizaje.

De igual forma, quiero destacar la labor de mi tutor, el Dr **Miguel Ángel Sánchez Chaparro** que, con su apoyo, sus consejos y su visión crítica han mantenido la solidez y la calidad de este trabajo. Al Dr **Pedro Valdivielso**, que allá donde esté seguro que se siente orgulloso de ver esta tesis finalizada; sería capaz de sugerir y reflexionar sobre alguna nueva idea e incluso crear de la nada una tesis nueva. Se le echa de menos. Ambos han sumado valor y me han permitido crecer no solo como profesional, sino también como persona.

Al resto de profesionales que han participado de algún modo en la consecución de mis objetivos: al Dr **Rioja** que me enseñó en 10 minutos a hacer un análisis estadístico de un biomarcador inflamatorio con una motivación y una sonrisa de oreja a oreja mientras que yo, ojiplática, intentaba absorber toda la información que recibía. A **María Jesús** que gracias a su orden, trabajo y constancia mantuvo a los pacientes controlados; a mis enfermeras de la planta: **Paqui, Inés, Conchi y Marta** por ayudarme a extraer litros y litros de sangre a los pacientes. Al Dr **Pedro Ruíz** un mago biólogo-estadístico que el destino me hizo coincidir en un curso de “R-Commander” hace años para que posteriormente fuera el que diera sentido a los números de este proyecto.

A mis compañeros de trabajo del servicio de Neumología del Costa del Sol y del Hospital Regional de Málaga, gracias por la colaboración y la comprensión, por verme con el ordenador bajo el brazo todo el día con cara de desesperación,

por acompañarme a los congresos, por oírme dudar y quejarme durante los momentos más intensos de la tesis. A mis tutores **Paco y Julio**, que tras más de 10 años de adjunta aún os veo con ojos de admiración como si fuera residente. A mi eterna compañera de batalla y amiga **Ana Badillo**, tus consejos son oro. A mis **resis**, ya adjuntos la mayoría, que han colaborado con sus comunicaciones a congresos. A **Antonio Dorado**, donde su compañerismo, seguridad, amistad, convicción y cercanía han hecho que volviera a casa, que cada jornada fuera más llevadera y que confiara en mí misma. Me siento muy afortunada de contar con un equipo tan humano y profesional que me permitirá seguir creciendo.

A mis queridos padres, **Antonio y Ana**: gracias por acompañarme en cada etapa de mi vida. Su amor incondicional, su confianza, perseverancia, humildad y su ejemplo de esfuerzo han sido la base en la que he podido sostenerme para llegar hasta aquí. Este logro es también vuestro. A mi **hermano**, ejemplo a seguir en cada paso y consultor eterno de dudas que aún no sé cómo conoce la respuesta siempre.

A mis suegros **Carmen y Rafael** que siempre tienen palabras de apoyo y admiración hacia mí. Al resto de familiares y amigos que me han ido apoyando cada uno a su manera, muchas gracias.

A mi esposo **Rafa**: tu apoyo, tus ideas, tus innovaciones, tu paciencia y tu amor infinito han sido el impulso más fuerte para culminar esta etapa. Has estado presente en cada duda, desvelo, en cada día de estrés y en cada momento de satisfacción. Sin tu compañía constante y tu ejemplo de constancia el camino habría sido mucho más difícil.

Y finalmente, a mis hijos, **Sofía y Ángel**: vosotros sois mi mayor inspiración. Vuestro cariño, alegría y esa fuerza que nace de la inocencia me han recordado siempre lo que verdaderamente importa. Este logro también es vuestro, con la esperanza de que no me reprochéis el tiempo que este proyecto os ha quitado de estar con mami y que un día veáis reflejado en él lo que se puede alcanzar con dedicación y pasión.

A cada amistad, compañero y familiar que me ha ayudado os doy las **gracias** por formar parte de mi vida y por ayudarme a convertir este proyecto en realidad. Ha sido un camino exigente, lleno de aprendizajes, de momentos de sacrificio y

de profundas satisfacciones. Hoy celebro no solo el fin de este proyecto académico, sino también la experiencia de crecimiento y gratitud que he vivido a lo largo de este proceso.

# TABLA DE CONTENIDO

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	10
<b>1. EPOC Y REHABILITACIÓN RESPIRATORIA</b> .....	10
1.1. Definición, diagnóstico y clasificación de la EPOC .....	10
1.2. Definición de la rehabilitación en la enfermedad respiratoria crónica y características de los programas de intervención. ....	14
1.3. EPOC y Rehabilitación respiratoria.....	17
<b>2. EPOC y RIESGO CARDIOVASCULAR</b> .....	20
2.1 Definición de riesgo cardiovascular y enfermedad cardiovascular .....	20
2.1.1. Modelos predictivos .....	21
2.2. EPOC, riesgo cardiovascular y enfermedad cardiovascular.....	25
2.3. EPOC y arteriosclerosis subclínica .....	31
<b>3. REHABILITACIÓN RESPIRATORIA Y RCV</b> .....	34
<b>4. MARCADORES DE INFLAMACIÓN SISTÉMICA Y ESTRÉS OXIDATIVO</b> 38	
4.1. Marcadores de inflamación sistémica en la EPOC .....	38
4.2. Marcadores de estrés oxidativo y EPOC .....	43
<b>5. CALIDAD DE VIDA Y EPOC</b> .....	46
5.1. Cuestionarios para evaluar la calidad de vida en la EPOC .....	47
5.2. Calidad de vida, enfermedad cardiovascular y riesgo cardiovascular .....	50
<b>JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	<b>52</b>
1. Justificación.....	52
2. Hipótesis .....	53
3. Objetivos .....	54
<b>MATERIAL Y METODOLOGÍA</b> .....	<b>55</b>
1. Diseño del estudio .....	55
2. Criterios de inclusión y de exclusión: .....	55
3. Variables analizadas .....	56
3.1. Clínicas y antropométricas .....	56
3.2. Mediciones de laboratorio.....	57
3.3. Estimación del riesgo cardiovascular:.....	57
3.4. Función respiratoria .....	58
3.5. Cuestionarios de calidad de vida .....	59
3.6. Programa de rehabilitación respiratoria .....	60
4. Análisis estadístico .....	61

<b>RESULTADOS .....</b>	<b>62</b>
1. Parámetros globales de la población a estudio.....	62
2. Parámetros de laboratorio antes y después del programa de RR.....	64
3. Función respiratoria, capacidad de ejercicio y gravedad de la EPOC antes y después de la RR.....	67
4. Inflamación y estrés oxidativo antes y después de la RR .....	69
5. Riesgo cardiovascular antes y después de la RR.....	72
6. Función respiratoria, marcadores de inflamación, estrés oxidativo y RCV según la diferencia mínima importante (MID) para la prueba de marcha de 6 minutos (TM6M) y el índice BODE.....	74
7. Análisis de la calidad de vida y estado psicológico pre y post RR. Diferencias mínimas relevantes y riesgo cardiovascular. ....	77
<b>DISCUSIÓN GLOBAL .....</b>	<b>83</b>
<b>FORTALEZAS, PROPUESTAS FUTURAS Y LIMITACIONES.....</b>	<b>93</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>95</b>
<b>ABREVIATURAS PRINCIPALES .....</b>	<b>97</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>98</b>
<b>PUBLICACIÓN CIENTÍFICA GENERADA Y ACTIVIDADES RELACIONADAS CON LA TESIS .....</b>	<b>131</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>135</b>
<b>PUBLICACIONES QUE AVALAN LA TESIS DOCTORAL: .....</b>	<b>135</b>
<i>Artículo 1</i> .....	136
<i>Artículo 2</i> .....	137
<i>Artículo 3</i> .....	138

## 1. EPOC Y REHABILITACIÓN RESPIRATORIA

### 1.1. Definición, diagnóstico y clasificación de la EPOC

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es actualmente una de las tres principales causas de muerte a nivel mundial, representando un importante desafío de salud pública ya que es posible prevenirla y tratarla. La EPOC es una de las principales causas de morbilidad crónica, con un manejo cada vez más complejo debido al envejecimiento de la población y a la coexistencia de otras enfermedades (comorbilidades) que impactan de una manera significativa en el pronóstico de la enfermedad. (1-3)

Su definición ha ido evolucionando a lo largo de los años; actualmente la guía estratégica GOLD, referente a nivel mundial para el manejo, clasificación y tratamiento de la EPOC, la define como “una condición pulmonar heterogénea caracterizada por síntomas respiratorios crónicos (disnea, tos, producción de esputo y/o exacerbaciones) debido a anomalías de las vías aéreas (bronquitis, bronquiolitis) y/o alvéolos (enfisema) que provocan limitación persistente, a menudo progresiva, del flujo aéreo”. El principal agente causante es la exposición crónica al humo del tabaco, entre otras sustancias inhaladas (partículas tóxicas y gases de la contaminación del aire domiciliario y ambiental exterior). También existen causas genéticas raras, como las mutaciones asociadas al gen SERPINA1 que causan el déficit de  $\alpha$ -1 antitripsina. (1)

Además, se trata de una enfermedad inflamatoria sistémica persistente incluso en aquellos pacientes que ya no fuman, lo que conlleva un incremento de células inflamatorias en la vía aérea, un mayor estrés oxidativo y, en consecuencia, una mayor prevalencia de otras enfermedades inflamatorias crónicas. (4)

Para establecer un diagnóstico de EPOC es necesario realizar una espirometría forzada. Se debe considerar el diagnóstico de EPOC en cualquier paciente que tenga disnea, tos crónica o producción de esputo, antecedentes de

infecciones recurrentes del tracto respiratorio inferior y/o antecedentes de exposición a factores de riesgo de la enfermedad junto con una espirometría forzada que muestre la presencia de una limitación al flujo aéreo no completamente reversible (volumen espirado forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada= FEV1/FVC post broncodilatador <0,7). Este criterio es simple e independiente de los valores de referencia porque se relaciona con variables medidas en el mismo individuo y se ha utilizado en todos los ensayos clínicos que forman la base de la evidencia actual. Sin embargo, el uso de un cociente FEV1/FVC fijo <0,7 para definir la limitación al flujo aéreo puede dar lugar a infradiagnóstico de EPOC en adultos jóvenes y sobrediagnóstico en personas de edad avanzada (5). Según la última normativa de la ATS/ERS recomiendan el uso de P5 o Límite inferior de la normalidad (LIN), es decir, el valor correspondiente a -1.645 puntuaciones Z y el P95 o límite superior de la normalidad (LSN), es decir, el valor correspondiente a +1.645 puntuaciones Z. La puntuación Z refleja cuantas desviaciones estándar, o, en otras palabras, cuánto se aleja una medición de su valor predicho. A diferencia del porcentaje del predicho, las puntuaciones Z están libres de sesgo, debido a la edad, estatura, sexo (no género) y el grupo étnico; por ello, son particularmente útiles para definir LIN y LSN. (6) Pese a estas nuevas recomendaciones, aún la guía GOLD no las contempla, manteniendo dichos puntos de corte fijos para establecer el diagnóstico de EPOC. (1)

Algunas personas pueden tener síntomas respiratorios y/o lesiones pulmonares estructurales (p. ej., enfisema) y/o anomalías fisiológicas (incluyendo FEV1 bajo, atrapamiento aéreo, hiperinsuflación, capacidad de difusión pulmonar reducida y/o disminución rápida del FEV1) sin obstrucción al flujo aéreo (FEV1/FVC  $\geq$ 0,7 post broncodilatador). Estos sujetos están etiquetados como "Pre-EPOC". Se ha propuesto el término 'PRISm' (*Preserved Ratio Impaired Spirometry* o Espirometría Alterada con Relación Conservada) para identificar a aquellos sujetos con una relación FEV1/FVC normal pero un FEV1 anormal. Los sujetos con pre-EPOC o PRISm tienen riesgo de desarrollar limitación crónica al flujo aéreo con el tiempo, pero no todos lo hacen. (7-8)

La gravedad de la EPOC se clasifica en función del grado de afectación de la función pulmonar según el FEV1. Han existido varios modelos y formas de

clasificarla, actualmente persiste la clasificación iniciada por la guía GOLD desde hace varios años.

<b>GOLD 1</b>	Leve	FEV1 $\geq$ 80% del valor de referencia
<b>GOLD 2</b>	Moderada	50% $\leq$ FEV1 < 80% del valor de referencia
<b>GOLD 3</b>	Grave	30% $\leq$ FEV1 < 50% del valor de referencia
<b>GOLD 4</b>	Muy grave	FEV1 < 30% del valor de referencia

Tabla 1. Clasificación y grados GOLD basados en el FEV1 postbroncodilatador. Tomado y adaptado de referencia 1.

Sin embargo, el FEV1 no es suficiente para valorar una estrategia de evaluación completa. Esto es debido a que la EPOC es una enfermedad multidimensional y necesita ser evaluada junto con otros parámetros. Son variables en función de las guías de manejo clínico, pero GOLD nos recomienda complementar el diagnóstico con el nivel de los síntomas respiratorios (medido por la escala de disnea *mMRC* o el cuestionario CAT) y la frecuencia de exacerbaciones previas. (1)

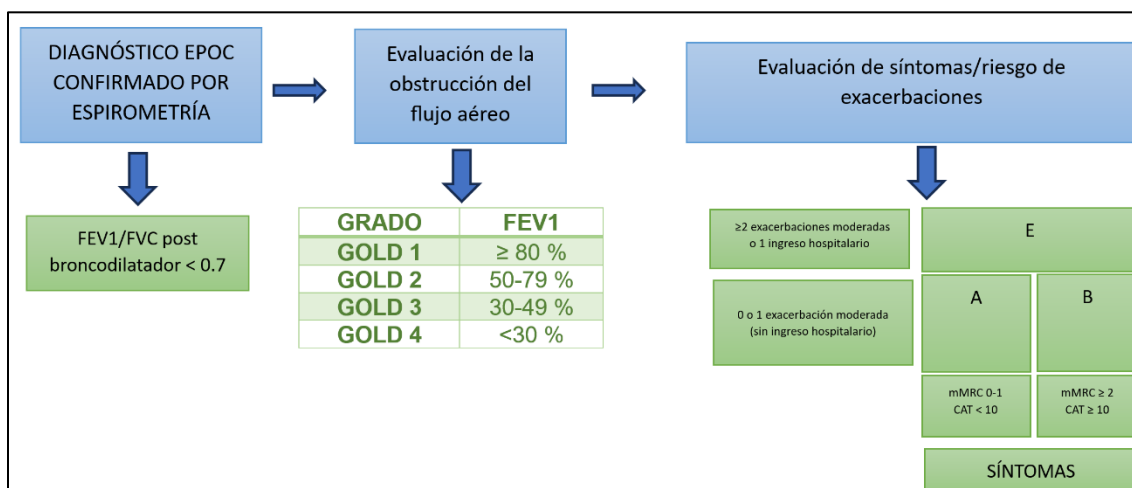
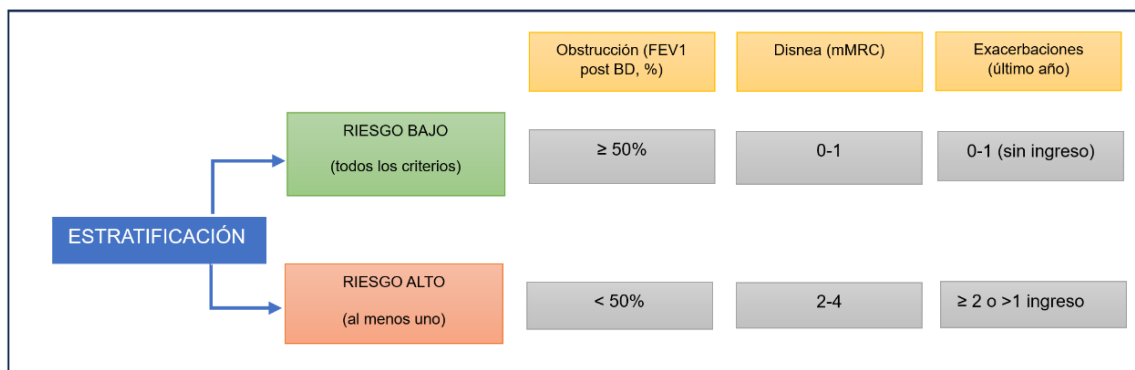


Figura 1. Algoritmo diagnóstico y de clasificación según GOLD 2025. Tomada y modificada de referencia 1.

Según la guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con EPOC - Guía Española de la EPOC (GESEPOC 2021) (2), la clasificación depende inicialmente de la estratificación del paciente en función de

que sean de alto riesgo o de bajo riesgo (según FEV1, disnea y agudizaciones previas) para posteriormente catalogar al paciente según fenotipos.



**Figura 2.** Estratificación del riesgo según la guía GesEPOC 2021. Tomada y adaptada de referencia 2.

Los fenotipos se definen como aquellos atributos de la enfermedad que, solos o combinados, describen las diferencias entre individuos con EPOC en relación con parámetros que tienen significado clínico (síntomas, agudizaciones, respuesta al tratamiento, velocidad de progresión de la enfermedad o muerte). (9) De esta forma, se establece que los pacientes con alto riesgo pueden presentar tres fenotipos distintos:

- Fenotipo no agudizador (el cual presenta como máximo una agudización el año previo sin requerir atención hospitalaria).
- Fenotipo agudizador eosinofílico (definido como la presencia de eosinofilia periférica (> 300 células/L) en un paciente con historial de agudizaciones de repetición, dos o más en el último año o una con ingreso hospitalario).
- Fenotipo agudizador no eosinofílico (un paciente que cumple los criterios del fenotipo agudizador, pero presenta al mismo tiempo < 300 eosinófilos/mm<sup>3</sup> en sangre periférica). (2)

La agudización o exacerbación se define como un evento importante en la historia natural de la enfermedad porque impacta negativamente el estado de salud, aumentando las tasas de hospitalización e incidiendo en la propia progresión de la enfermedad. (10-11)

Las agudizaciones se asocian a mayor inflamación de las vías respiratorias, mayor producción de moco y en un aumento del atrapamiento aéreo, lo que lleva a un incremento de la sensación de disnea, que en ocasiones se acompaña de mayor purulencia en el esputo, aparición de tos y sibilancias. Los pacientes con una exacerbación de EPOC tienen un mayor riesgo de sufrir otros eventos agudos, en particular la insuficiencia cardiaca descompensada, neumonía o embolia pulmonar. (12-15)

Finalmente, y probablemente en consecuencia de todo lo anterior, se ha demostrado un deterioro de la función pulmonar, de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), y en general, un peor pronóstico, de forma que conforme las agudizaciones aumentan en frecuencia y gravedad también lo hace la mortalidad, con independencia de la gravedad basal de la enfermedad. (16)

## **1.2. Definición de la rehabilitación en la enfermedad respiratoria crónica y características de los programas de intervención.**

Tanto la asociación americana de tórax (ATS) como la europea (ERS) definen la rehabilitación respiratoria (RR) como “una intervención integral basada en una minuciosa evaluación del paciente seguida de terapias diseñadas a medida, que incluyen, pero no se limitan, el entrenamiento muscular, la educación y los cambios en los hábitos de vida, con el fin de mejorar la condición física y psicológica de las personas con enfermedad respiratoria crónica y promover la adherencia a conductas para mejorar la salud a largo plazo”. (17-18)

La RR se ha convertido en el tratamiento no farmacológico más importante y eficaz para mejorar síntomas, capacidad de ejercicio y calidad de vida en los pacientes con enfermedad respiratoria crónica. Actualmente presenta una evidencia científica contundente (1A), no solo por los beneficios que consigue sino por la eficacia de todos sus componentes. Aunque los estudios publicados se han centrado más en la EPOC, cada vez es más la eficacia contrastada de la RR en otras enfermedades respiratorias: las bronquiectasias, (19) el asma bronquial no controlada, (20). la enfermedad intersticial (21) y la hipertensión

pulmonar, (22) entre otras. La RR es más eficaz cuanto antes se inicie el programa y se deben diseñar más estrategias que permitan mantener los efectos a largo plazo. (23-27)

La RR debería ser planteada a cualquier paciente con una enfermedad respiratoria crónica, siendo la disnea no controlada el principal síntoma que defina si son candidatos a la inclusión o no en un programa de rehabilitación. Serían candidatos aquellos pacientes con disnea limitante de grado igual o superior a 2 según la escala modificada del *Medical Research Council*. (23) Además de la disnea, hay que evaluar el deterioro del estado de salud, la disminución de la tolerancia al ejercicio, de la actividad física, de la fuerza muscular, de las actividades de la vida diaria e incremento en el consumo de recursos y fármacos en cada enfermo respiratorio crónico, ya que podría complementar la información clínica que apoye a la participación en el programa. Es fundamental adaptar dicho programa a cada paciente de forma individualizada. (26) A pesar de todo, la RR sigue estando infrutilizada, bien por desconocimiento profesional, desmotivación, falta de beneficios a largo plazo o instalaciones inadecuadas, lo que supone que sólo sean candidatos alrededor del 12-15 % de los enfermos con enfermedad respiratoria crónica. (28)

Los programas de RR deben incluir fundamentalmente el entrenamiento muscular de extremidades superiores e inferiores, combinando el entrenamiento de fuerza con el de resistencia. El entrenamiento específico de los músculos respiratorios sólo complementará al general en el caso de pacientes que presentan debilidad muscular respiratoria específica, especialmente en aquellos pacientes con una disminución de la presión inspiratoria máxima y/o de la presión espiratoria máxima. Además, el resto de los componentes del programa como son la fisioterapia respiratoria con técnicas dirigidas, la educación y conocimiento de su enfermedad respiratoria, así como el tratamiento, el soporte psico-social y la intervención nutricional resultan fundamentales. (23-27)

COMPONENTES ESENCIALES DE LA REHABILITACIÓN RESPIRATORIA	NIVEL DE EVIDENCIA
Entrenamiento muscular general Entrenamiento de MMSS/MMII, combinando fuerza y resistencia	1A
Programa estructurado de educación	1B
Apoyo psicosocial	2C
Entrenamiento musculatura respiratoria	1B
Fisioterapia respiratoria	1B
Tratamiento nutricional	2C
Terapia ocupacional	2D
Deshabitación tabáquica	1B

**Tabla 2.** Componentes fundamentales de la rehabilitación respiratoria. Tomada y modificada de referencia 26. MMSS: miembros superiores; MMII: miembros inferiores. Nivel de evidencia basado en el sistema GRADE.

Además, deben ser supervisados por un médico rehabilitador y personal de fisioterapia y enfermería cualificado; pueden llevarse a cabo el medio hospitalario, habitualmente en régimen ambulatorio, aunque se pueden alcanzar beneficios similares cuando se realizan en el domicilio o con programas de telemonitorización adaptada, aún existe cierta limitación en la evidencia. (29-31)

Tanto las guías americanas como las europeas recomiendan realizar un mínimo de 20 sesiones de entrenamiento, o bien de 8 a 12 semanas de programa, con un número de sesiones semanales de los programas de 2-5 días/semana. La duración de cada sesión suele ser de 1-4 horas. (24-25)

La RR se puede extender, y tiene indicación, no sólo en enfermedades respiratorias crónicas, sino que existe evidencia en aquellos pacientes con enfermedades respiratorias agudas, tales como las agudizaciones infecciosas, las neumonías o el derrame pleural; aquellos pacientes con enfermedades neuromusculares que presenten síntomas respiratorios agudos, en postoperados torácicos o en aquellos con cáncer de pulmón no quirúrgico que han recibido tratamientos con quimioterapia y/o radioterapia. (23) La edad del enfermo no se considera una contraindicación siempre y cuando su condición física lo permita; y la terapia suplementaria con oxígeno se puede utilizar en ciertas situaciones. (26)

Los criterios de exclusión se centrarían en aquellos pacientes con trastornos psiquiátricos o de conducta que impidan la colaboración dentro del programa, la patología cardiovascular en fase aguda inestable o que limite la realización de ejercicio, las enfermedades del aparato locomotor incompatibles con el entrenamiento muscular o que pongan al paciente en situación de riesgo durante la RR; y cualquier otra condición que interfiera con el proceso de rehabilitación. Sin embargo, en estos pacientes siempre podría plantearse simplemente realizar un tratamiento con fisioterapia respiratoria o adaptar el programa a sus limitaciones. En caso de pacientes fumadores, de forma concomitante se les deben ofrecer programas de deshabituación tabáquica. (17,27)

### **1.3. EPOC y Rehabilitación respiratoria.**

En la EPOC, la RR tiene una evidencia contundente en la mejoría de la tolerancia al ejercicio, mejoría de la disnea e incremento en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS);(17-18) además, ha demostrado que permite disminuir la tasa de reingresos hospitalarios (32-33) y mejorar los síntomas de ansiedad y depresión (34) tanto en programas cortos, prolongados (35) y en programas de telerehabilitación. (36-37) Por lo tanto, es una intervención potencialmente coste-efectiva (38) En una revisión reciente del grupo Cochrane de Vías Respiratorias (*Cochrane Airways Review Group*), donde se analizaron al menos 17 estudios, demostraron cómo la RR administrada después del alta hospitalaria tras una exacerbación de la EPOC reduce la tasa de reingresos hospitalarios y permite mejorías en la capacidad de ejercicio, la CVRS y la disnea en ausencia de eventos adversos relacionados con la intervención. (39)

Los estudios de *Jones y Hamilton* en 1995 sentaron las bases para la intervención mediante entrenamiento físico. Observaron que los pacientes con enfermedades respiratorias diversas a los que se les hacía una prueba de esfuerzo cardiopulmonar, no sólo se detenían por la disnea, sino que también el cansancio en las piernas era un síntoma muy prevalente, que afectaba al 40% de estos pacientes. (40-41)

Estudios posteriores han confirmado y mejorado el entendimiento de la fisiopatología e implicaciones clínicas de esta disfunción muscular periférica que afecta a la EPOC no sólo como limitación al esfuerzo, sino también condicionando la calidad de vida e incluso la supervivencia. (42)

Según la última guía GOLD (1), se debe indicar la RR a los pacientes más sintomáticos y con un mayor riesgo de sufrir exacerbaciones (grupos B y E de la GOLD o aquellos pacientes de alto riesgo agudizadores según GESEPOC (2) lo que se puede traducir en una indicación en aquellos con un índice BODE $\geq$ 3, en pacientes sintomáticos con un FEV1 < 50%; y considerarla para aquellos con FEV1 > 50% pero sintomáticos o con limitación al esfuerzo. Todo ello con un diseño estructurado, teniendo en cuenta las características de la EPOC y las comorbilidades del individuo. Especial consideración merecen los muy frecuentadores de los servicios sanitarios, los que presentan alteraciones significativas del intercambio gaseoso, depleción nutricional, afectación psicosocial consecuencia de su enfermedad o tengan dificultad con su régimen terapéutico. (43-44)

La EPOC se caracteriza por la presencia de disnea que llega a ser incapacitante, y tiene una patogenia multifactorial. Entre otros factores, la disfunción muscular periférica ya mencionada y la limitación ventilatoria e hiperinsuflación dinámica actúan como mecanismos limitadores fundamentales en esta enfermedad. Para mejorar la alteración ventilatoria, los broncodilatadores son medicamentos imprescindibles en el tratamiento de la EPOC, mientras que, para mejorar la disfunción muscular, la mejor opción terapéutica es incrementar la eficiencia y la capacidad oxidativa de la musculatura esquelética, mediante el entrenamiento físico, que es la diana terapéutica esencial en los programas de RR. (44)

Los componentes del programa de rehabilitación para pacientes con EPOC no difieren mucho de los programas del resto de enfermedades respiratorias crónicas, abarcando un extenso abanico terapéutico. Se incluyen como piezas clave el entrenamiento de la musculatura general (miembros inferiores y superiores) y la educación, intervención psicosocial y el soporte nutricional. El entrenamiento de los músculos respiratorios, la fisioterapia o la

terapia ocupacional ofrecen beneficios en pacientes determinados por lo que no se consideran aún componentes esenciales de los programas de RR. (1)

Antes de iniciar un programa de RR, la valoración de la capacidad de esfuerzo es necesaria para individualizar la prescripción del ejercicio, evaluar las necesidades de oxígeno suplementario, descartar comorbilidades cardiovasculares y asegurar la seguridad de la intervención. Una de las pruebas validadas podría ser la prueba de esfuerzo cardiopulmonar, útil para definir bien los factores que contribuyen a la limitación al esfuerzo, siempre y cuando se disponga de este recurso. En los pacientes con EPOC, la respuesta al ejercicio se caracteriza por provocar un requerimiento ventilatorio excesivo para una capacidad ventilatoria limitada. Las maniobras de capacidad inspiratoria son aconsejables para evaluar la limitación ventilatoria mecánica al esfuerzo y el grado de hiperinsuflación dinámica, que las pruebas realizadas en reposo no nos aportan. (45)

Los beneficios de la RR en los pacientes con EPOC persisten hasta los 12-18 meses, sobre todo los beneficios en calidad de vida, siendo los programas de duración superior a 12 semanas los que producen mayores y más duraderos beneficios. (17,26,46)

No hay muchos estudios que directamente evalúen el impacto de la RR sobre la supervivencia; *Camillo et al.*, (47) demostraron que los pacientes que incrementan la distancia recorrida en la prueba de 6 min de marcha tras un programa de RR en menos de 30 metros tienen una menor supervivencia. A pesar de los beneficios que obtienen la mayoría de los pacientes, existe una determinada proporción de pacientes EPOC (hasta un 30%) que no consiguen mejorar con la RR o al menos en una magnitud similar a la mayoría, y son los considerados “no respondedores”. Los pocos estudios disponibles apuntan que los más respondedores son los EPOC con intolerancia al esfuerzo debida fundamentalmente a la debilidad muscular más que a la limitación ventilatoria, y los que durante el entrenamiento físico perciben fatigabilidad muscular. (48)

Los motivos por los que los pacientes abandonan un programa de RR son varios, entre ellos tener baja motivación para acudir al gimnasio y los problemas de transporte. Cabe destacar un estudio que analiza los motivos de abandono de

pacientes EPOC, donde aquellos pacientes con mayor grado de disnea según MRC mostraban significativamente peor adherencia. En este sentido cabe destacar una FVC significativamente peor en los pacientes que abandonaron el programa, lo que podría condicionar un mayor atrapamiento aéreo con la consecuente hiperinsuflación dinámica y una mayor limitación al ejercicio como principal causa de abandono. (49)

Por otro lado, otro estudio que caracteriza a los pacientes “muy respondedores” como aquellos que basalmente son más disneicos, con más síntomas de ansiedad y depresión, mayor número de hospitalizaciones en el año previo, peor capacidad de esfuerzo, peor calidad de vida y peor puntuación en cuestionarios de actividades de la vida diaria. (50)

Por tanto, se necesita profundizar en más estudios para conocer los verdaderos motivos de la escasa respuesta al programa de RR o a su adherencia, lo que aportaría más conocimientos y estrategias para abordar a aquellos pacientes con peor respuesta a la RR.

## **2. EPOC y RIESGO CARDIOVASCULAR**

### **1.4. Definición de riesgo cardiovascular y enfermedad cardiovascular**

La enfermedad cardiovascular (ECV) continúa siendo uno de los principales problemas de salud a nivel mundial, con una creciente relevancia, sobre todo en aquellos países en vías de desarrollo. En nuestro país, pese al avance diagnóstico y terapéutico de los principales factores de riesgo cardiovascular (FRCV), así como la legislación vigente sobre el consumo de tabaquismo, las ECV siguen siendo la primera causa de muerte. (51)

La definición de ECV engloba una serie de patologías que afectan al corazón y a toda la red de vasos sanguíneos del organismo. Dichas patologías se deben a una alteración vascular isquémica de origen inflamatorio, caracterizada por el desarrollo sintomático de una cardiopatía isquémica (ángor estable o inestable,

infarto agudo de miocardio), un ictus (accidente cerebrovascular) o una vasculopatía periférica (enfermedad arterial periférica). (52)

El riesgo (absoluto) cardiovascular (RCV) es la probabilidad de que ocurra un determinado episodio vascular en un periodo de tiempo determinado, basado en los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) que tiene un sujeto que pertenece a un determinado grupo poblacional. Un FRCV es una característica biológica o un hábito o estilo de vida que aumenta la probabilidad de padecer o de morir a causa de una ECV en aquellos individuos que lo presentan. Los FRCV pueden ser no modificables (edad, sexo, factores genéticos e historia familiar) o modificables: hipertensión arterial (HTA), tabaquismo, alcohol, hipercolesterolemia, diabetes mellitus (DM), obesidad y factores psicosociales. Otros FRCV que se asocian a un mayor riesgo de ECV son el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c HDL) bajo y los triglicéridos altos (TAG). (53)

De acuerdo a la última guía europea de prevención cardiovascular en la práctica clínica las tablas de riesgo deben usarse en personas sanas para orientar las estrategias preventivas. Aquellos con un nivel muy elevado de un FRCV aislado deben ser considerados de alto riesgo, por lo que no es preciso estimar el riesgo cardiovascular, sino que debe realizarse la intervención preventiva inmediata. (54)

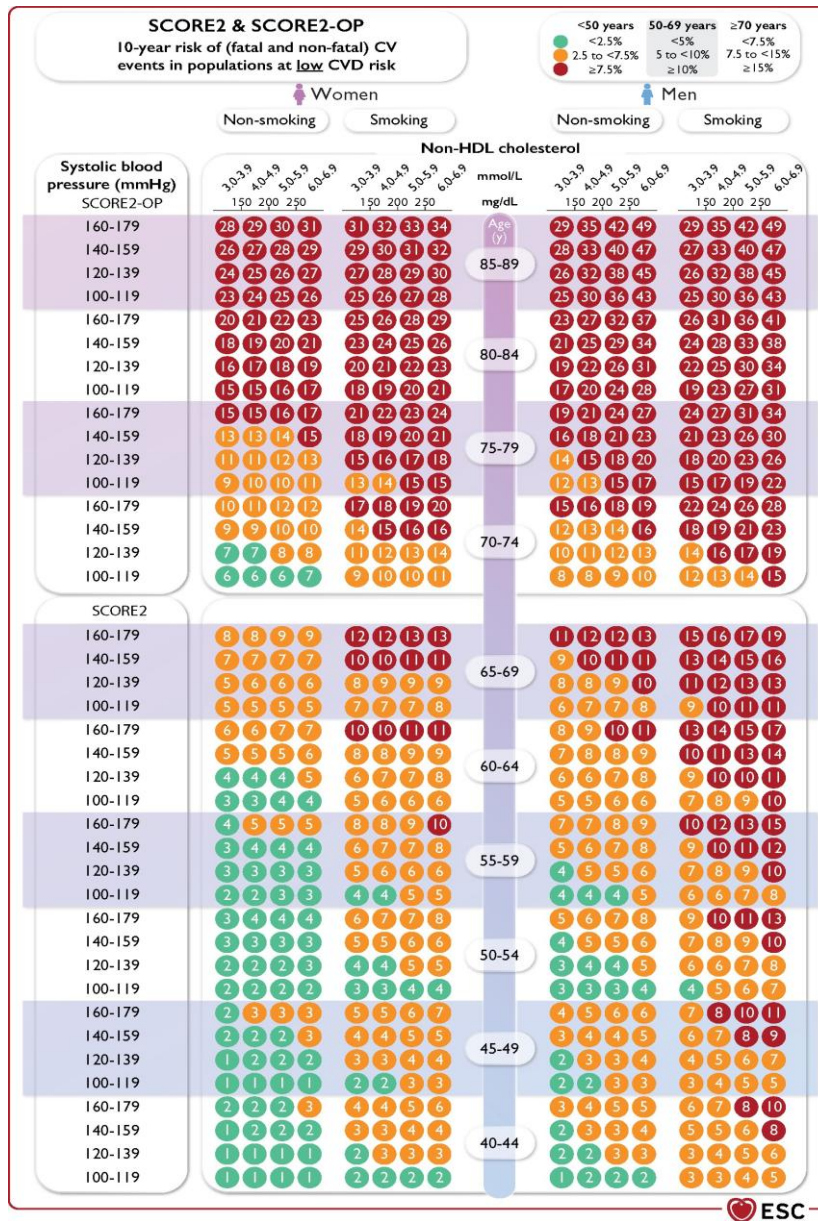
### **2.1.1. Modelos predictivos**

Se han desarrollado una serie de modelos de riesgo multivariantes para estimar el riesgo de acontecimientos cardiovasculares en individuos aparentemente sanos, asintomáticos, con base en la evaluación de múltiples variables. Todos los modelos de riesgo tienen ventajas y desventajas; no hay un modelo de riesgo que sea apropiado para todos los pacientes, todos ellos están basados en el seguimiento de diversas poblaciones amplias, que permiten identificar los individuos de mayor riesgo y que, por tanto, se beneficiarán más de una intervención preventiva. (55)

El modelo más conocido e inicial fue el modelo de Framingham en 2008 (56) que demostró tener una buena capacidad predictiva de estimar el desarrollo de un evento cardiovascular. Los parámetros que forman parte de este modelo son: edad, género, colesterol total (mg/dl), colesterol-HDL (mg/dl), presión arterial

sistólica (mmHg), tratamiento antihipertensivo (si o no), diabetes mellitus (si o no), tabaquismo actual (si o no). Varios estudios han sugerido que los criterios de Framingham sobrestiman o subestiman el riesgo de desarrollar un primer acontecimiento coronario en otras poblaciones, por lo que se han ido desarrollado múltiples modelos que tratan de mejorar la precisión de la estimación en la población europea. Entre ellos, en 2021 se actualizó el modelo multivariante más utilizado actualmente: SCORE-2 (54) avalado por las Guías Europeas de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica, lideradas por la Sociedad Europea de Cardiología, y consensuadas con múltiples sociedades científicas europeas. Se usa en personas aparentemente sanas (sin ECV, diabetes, insuficiencia renal crónica ni hipercolesterolemia familiar) para predecir el riesgo de sufrir una ECV los siguientes 10 años. A diferencia del anterior modelo, este es capaz de estimar el riesgo de ECV mortal y no mortal. Además, se ha añadido una variante para personas mayores, el SCORE-OP (*old people*, para pacientes con edades 70-89 años), mejorando la identificación de las personas con mayor riesgo de sufrir una ECV en Europa. (57-58) También se ha ampliado la población a 4 regiones europeas de riesgo, siendo más representativa la muestra poblacional; se clasifica la población en 3 categorías de riesgo, ajustándose según la edad, evitando así el infra tratamiento en jóvenes y el sobretreatmento en ancianos. Los parámetros incorporados en el SCORE-2 son: edad, género, colesterol no HDL (mg/dL), presión arterial sistólica (mmHg), tabaquismo actual (si o no), región de Europa (bajo-moderado, alto y muy alto). De esta forma, se construyen las nuevas tablas de riesgo (58).

El valor predictivo del modelo SCORE2 es alto en cada una de las cohortes constituyentes. La Sociedad Europea de Cardiología ha actualizado una aplicación móvil donde sólo hay que introducir los datos del paciente y el cálculo es automático, facilitando así su uso y realizando una estimación fiable.



**Figura 3.** Gráficas de riesgo de la Estimación Sistemática de Riesgo Coronario 2 (SCORE2) y la Estimación Sistemática de Riesgo Coronario 2 para Personas Mayores (SCORE2-OP) para enfermedades cardiovasculares fatales y no fatales (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular). Tomada de la referencia 54.

Otro de los modelos predictivos a destacar es el QRISK3 (59) para predecir el riesgo cardiovascular en la población inglesa. En su última actualización, además de los parámetros previos de edad, género, colesterol total (mg/dL), colesterol-HDL (mg/dL), presión arterial sistólica (mmHg), tratamiento antihipertensivo, tabaquismo actual (si o no), antecedentes familiares de ECV (en familiar de primer grado <60 años) (si o no), región de Reino Unido, índice de masa corporal (kg / m<sup>2</sup>), diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, fibrilación auricular y la artritis reumatoide, se han añadido la migraña, la disfunción eréctil, el uso de corticoides como tratamiento, padecer lupus

eritematoso sistémico, VIH o sida, el diagnóstico de enfermedad mental grave y el uso de antipsicóticos de segunda generación, identificando con mayor precisión los grupos de riesgo que el modelo Framingham. (56)

Existe un modelo predictivo específico para la población española, el modelo REGICOR (registro poblacional de infarto de miocardio de Girona). Este modelo se desarrolló para calcular el riesgo coronario del modelo de Framingham según la prevalencia española de FRCV y en función de la incidencia de acontecimientos coronarios. Los parámetros incluidos son: edad, género, tabaquismo actual (sí o no), diabetes (sí o no), colesterol total (mg/dL), colesterol-HDL (mg/dL), presión arterial sistólica (mmHg) y presión arterial diastólica (mmHg). El objetivo cardiovascular evaluado es el mismo del modelo original de Framingham. (60)

Cabe destacar el modelo predictivo COPDCoRI (61) específico para predecir el riesgo de enfermedad arterial vascular en pacientes con EPOC. Los parámetros que incluye son: edad, sexo, dislipemia, diabetes, hipertensión arterial, tabaquismo activo o no y grado de EPOC. Ha demostrado ser eficaz en la detección y predicción del riesgo de enfermedad arterial vascular en pacientes con EPOC a través de un enfoque rápido, barato y no invasivo; tiene una alta precisión diagnóstica y un buen perfil tanto para la sensibilidad como para la especificidad.

Existen ciertas limitaciones en todas las escalas de riesgo para estimar el RCV, manteniendo aún un factor predictivo modesto, en torno al 60%. La escasa precisión predictiva en el contexto de la prevención primaria está relacionada con una sobreestimación en la mayoría de la población y con una subestimación en sujetos de alto RCV. De hecho, la mayoría de los sujetos con uno o más FRCV nunca desarrollarán una enfermedad coronaria. Por otra parte, la mayoría de acontecimientos cardiovasculares se desarrollarán en sujetos de bajo riesgo, simplemente porque son más numerosos que los de alto riesgo. Como consecuencia de ello, sujetos con bajo riesgo estimado, pero con aterosclerosis subclínica subyacente pueden ser infratratados. (62)

Aunque hasta la fecha existen varios modelos predictivos de riesgo cardiovascular, estos modelos no son específicos de las subpoblaciones de alto riesgo cardiovascular, como pueden ser los pacientes con EPOC. (63-64)

## **2.2. EPOC, riesgo cardiovascular y enfermedad cardiovascular**

Existen escasos modelos predictivos de cálculo de RCV específicos en pacientes con EPOC. El ya descrito previamente COPD CORI, validado para una población italiana, con sus limitaciones para poder ser extrapolado a otras áreas poblacionales y falta de más referencias con respecto a su uso.(61) Sin embargo, recientemente se han publicado varios estudios que proponen incluir el valor de función pulmonar como medida para aumentar el valor predictivo de las puntuaciones de RCV estándar, lo cual podría contribuir a aumentar las medidas preventivas en los pacientes respiratorios crónicos en etapas más precoces.(65-66)

Otro estudio reciente de una amplia población británica, muestra que tanto un declive rápido de FEV1 como la combinación del declive de FEV1 y FVC (capacidad vital forzada) están estrechamente relacionados con un mayor riesgo de ECV. Los pacientes con EPOC que sufren un rápido deterioro de la función pulmonar tienen un mayor riesgo de exacerbaciones y mortalidad. Esto sugiere que la función pulmonar puede ser un predictor importante del RCV; y que un declive rápido en estos parámetros aumenta significativamente la probabilidad de sufrir enfermedades del corazón y los vasos sanguíneos. Este estudio aporta evidencia adicional de que la función pulmonar no solo está relacionada con enfermedades respiratorias, sino que también podría desempeñar un papel importante en la predicción de riesgos cardiovasculares. Los hallazgos sugieren que la medición en el tiempo de la función pulmonar, particularmente de la disminución rápida de FEV1 y FVC, podría ser útil para identificar a las personas con mayor riesgo de desarrollar ECV, lo que podría llevar a intervenciones preventivas más tempranas. (67) Es preciso más estudios y marcadores

novedosos que permitan enfoques alternativos para la detección óptima del riesgo CV en el tratamiento de la EPOC. (68)

La EPOC y la ECV mantienen una estrecha relación, no sólo porque comparten algunos de los principales factores de riesgo, sino que además la similitud en la sintomatología clínica puede llevarnos a un diagnóstico más complejo. Es por ello que cada vez se intensifican los estudios en relación a ello. En la guía GOLD existe un capítulo específico para el manejo de las comorbilidades generales en la EPOC, que hace especial hincapié en las enfermedades cardiovasculares como principal motivo de mortalidad. (1) Recientemente han surgido guías clínicas de consenso entre la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Cardiología (SEC), que repasa la prevalencia e impacto de la ECV y la EPOC, destacando los retos clínicos en la atención y ofreciendo recomendaciones para el manejo multidisciplinar entre neumólogos y cardiólogos. (69)

En el 2010, el estudio ECLIPSE observó cómo los problemas cardiacos eran referidos en el 26% de los 2.164 pacientes con EPOC analizados, comparado con el 11% de controles, y un porcentaje de infarto de miocardio referido del 9% frente al 3% ( $p < 0,001$ ). (70)

En el estudio ALICE, que incluyó a pacientes con cardiopatía isquémica diagnosticados en consultas externas, se observó obstrucción al flujo aéreo no diagnosticada en un tercio de todos los participantes; y además, obstrucción moderada/grave en 1 de cada 5 además. Esta obstrucción se asoció a la presencia de síntomas respiratorios, mal estado de salud y visitas a urgencias. (71)

Recientemente se ha publicado un estudio de una cohorte canadiense de más de 1.000 participantes. Se incluyeron 726 personas con hallazgos normales de espirometría y 835 personas con hallazgos de espirometría deteriorada (GOLD1  $n = 408$ ; GOLD 2,  $n = 331$ ; hallazgos de PRISm,  $n = 96$ ). Se compararon a personas sanas con personas con espirometría patológica o en el intervalo PRISm (espirometría deteriorada de relación preservada), y en el que se halló una prevalencia significativamente mayor de ECV entre las personas con

espirometría deteriorada y aquellos con espirometría compatible con EPOC en comparación con las que tenían una espirometría normal. La prevalencia de ECV fue significativamente mayor en los participantes con resultados PRISm y EPOC en estadio II de la GOLD, lo que los llevó a concluir que las personas con espirometría deficiente, especialmente aquellas con EPOC moderada y los pacientes con PRISm, tienen una mayor incidencia de ECV en comparación con aquellos con espirometría normal; de tal forma que tener EPOC aumenta el riesgo de desarrollar ECV. (72)

En un subestudio del ensayo PARADIGM-HF (pacientes con IC y fracción de eyección ventricular reducida en fase estable), la presencia de EPOC se asoció con un peor estado de salud y un mayor riesgo de hospitalizaciones tanto para causas cardiovasculares como no cardiovasculares. (73)

Diversos autores han comprobado que los pacientes con EPOC tienen un riesgo de 2-5 veces mayor de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, arritmias o enfermedad vascular periférica que sin EPOC, lo que confiere un peor estado de salud, un mayor riesgo de hospitalización y un peor pronóstico cuando se unifican. (74-76)

Existen varios mecanismos fisiopatológicos comunes que inducen una respuesta anómala. El principal factor de riesgo común es el tabaquismo que es capaz de inducir una inflamación sistémica crónica, con un aumento de macrófagos, neutrófilos y linfocitos T CD8, liberando mediadores proinflamatorios. (77) El intercambio anormal de los gases pulmonares en pacientes con EPOC puede causar hipoxemia arterial e hipoxia miocárdica, con el consecuente deterioro de la contractilidad cardíaca y aumentando así el riesgo de arritmias. Otro de los factores que influyen es la hiperinsuflación pulmonar en la EPOC, capaz de reducir el retorno venoso y comprimir los vasos pulmonares, limitando así el gasto cardíaco y el aporte de oxígeno a los tejidos. La propia disnea de esfuerzo en la EPOC provoca una disminución de la actividad física, lo que en muchas ocasiones lleva a un síndrome ansioso-depresivo y a establecer el sedentarismo como principal factor de riesgo. (1) De esta forma, la hipoxia tisular, el estrés oxidativo y la hiperinsuflación pulmonar patológica de los pacientes con EPOC, son los causantes del desarrollo de la disfunción endotelial,

alteraciones en la coagulación, formación e inestabilidad de las placas de ateroma y del desarrollo de una posible insuficiencia cardíaca futura. (78-80)

Por todo ello, la presencia de factores de riesgo y ECV, especialmente importantes en este contexto (hipertensión arterial, enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca, arritmia, hipertensión pulmonar y enfermedad arterial periférica), debe investigarse en cualquier paciente con EPOC y tratarse si está presente según las directrices disponibles. (81-82)

## **Hipertensión**

La hipertensión es probablemente la ECV más frecuente en la EPOC y puede tener implicaciones para el pronóstico. (83) Su relación es compleja y bidireccional, lo que significa que ambas condiciones pueden influir entre sí y empeorar el pronóstico del paciente. (84) La disfunción diastólica, como resultado de una hipertensión tratada de manera subóptima, puede asociarse con intolerancia al ejercicio y simular síntomas asociados con una exacerbación aguda, lo que provoca hospitalización en pacientes con EPOC. (85) Estos datos subrayan la importancia de un control óptimo de la presión arterial en pacientes con EPOC e hipertensión. (86) La hipertensión debe ser tratada según las pautas habituales y guías clínicas de referencia.(87)

## **Insuficiencia Cardíaca**

El fallo cardíaco en pacientes con EPOC es una complicación común y grave. La prevalencia de insuficiencia cardíaca sistólica o diastólica en pacientes con EPOC varía entre el 20% y el 70%; y su incidencia anual está entre el 3% y el 4%. La insuficiencia cardíaca incidental es un predictor significativo e independiente de mortalidad por todas las causas. Hasta en el 40% de los pacientes con EPOC que precisan de VMNI (ventilación mecánica no invasiva) debido a insuficiencia respiratoria hipercápnica presentan evidencia de disfunción ventricular izquierda. (88-89) El tratamiento con bloqueadores  $\beta$ 1 selectivos mejora la supervivencia en insuficiencia cardíaca y se recomienda en pacientes con insuficiencia cardíaca que también tienen EPOC. (90)

## Arritmias

Las arritmias cardíacas son comunes en pacientes con EPOC, particularmente en aquellos con hipoxia crónica o insuficiencia cardíaca asociada. La fibrilación auricular es frecuente y se asocia con un menor FEV1. El riesgo de hospitalización por fibrilación auricular en los primeros 30 días después de una exacerbación de EPOC aumenta cuando la exacerbación es grave (requiere hospitalización). (91-92)

Los mecanismos que contribuyen a las arritmias incluyen:

- Hipoxia: la falta de oxígeno en la sangre puede alterar la actividad eléctrica del corazón, promoviendo arritmias como la fibrilación auricular.
- Inflamación sistémica: la inflamación crónica presente en la EPOC también puede inducir cambios en la función cardíaca, lo que aumenta el riesgo de arritmias.
- Medicación: algunos medicamentos utilizados para tratar la EPOC pueden alterar la función cardíaca y promover arritmias. Los broncodilatadores han sido descritos previamente como agentes potencialmente proarrítmicos; sin embargo, la evidencia disponible sugiere un perfil de seguridad generalmente aceptable para los agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada, (93) los fármacos anticolinérgicos (94) y los corticoides inhalados (CI). (95-96) Dos de los estudios más relevantes actualmente, IMPACT (97) y ETHOS (98) han evaluado el efecto de la medicación conocida como “triple terapia” donde el papel del anticolinérgico junto al broncodilatador de acción prolongada y el corticoide inhalado en un único dispositivo ha demostrado disminuir la tasa de hospitalizaciones, de exacerbaciones y de mortalidad global. Por lo que el uso de CI puede contribuir a mejorar la mortalidad en pacientes con EPOC avanzada, aunque este efecto sigue siendo más indirecto y relacionado con el control de la enfermedad. Sin embargo, se recomienda precaución al usar agonistas  $\beta_2$  de acción corta (99) y teofilinas, que pueden precipitar fibrilación auricular y dificultar el control de la frecuencia ventricular. (100)

## Cardiopatía isquémica

El infarto de miocardio es más frecuente en pacientes con EPOC por los mecanismos fisiopatológicos comunes ya descritos. La hospitalización por una

exacerbación aguda de EPOC se ha asociado con mortalidad a los 90 días por infarto de miocardio agudo, accidente cerebrovascular isquémico y hemorragia intracraneal. (101) Los pacientes con EPOC que presentan una elevación anormal de troponinas cardíacas en la analítica de sangre de forma aislada tienen un mayor riesgo de resultados adversos, incluyendo mortalidad a corto plazo (30 días) y a largo plazo. (102)

### **Hipertensión Pulmonar**

La hipertensión pulmonar (HP) es una complicación común en la EPOC avanzada. La hipoxia crónica, la vasoconstricción pulmonar y el remodelado vascular contribuyen al aumento de la presión en las arterias pulmonares. Se define como una presión arterial pulmonar media (PAPm)  $>20$  mmHg, medida mediante cateterismo derecho del corazón. La HP se clasifica en cinco grupos distintos, según sus diferentes mecanismos fisiopatológicos, presentación clínica y manejo terapéutico. Todos los grupos de HP pueden diagnosticarse en pacientes con EPOC, sin embargo, la mayoría de estos pacientes se clasifican como HP grupo 3 o grupo 2 si hay enfermedad cardíaca izquierda significativa. (103) La presencia de HP en EPOC es clínicamente relevante, ya que se asocia con un mayor uso de recursos de salud, más hospitalizaciones y un pronóstico pobre. Los pacientes con HP severa-EPOC suelen presentar limitación del flujo aéreo leve a moderada, hipercapnia leve o nula, una DLco  $< 45\%$  del predicho y una limitación de la respuesta al ejercicio cardiovascular. Para este fenotipo de pacientes con EPOC, se ha sugerido el término fenotipo vascular pulmonar. (104-105)

### **Enfermedad Arterial Periférica**

La enfermedad arterial periférica (EAP) está comúnmente asociada con la enfermedad cardíaca aterosclerótica y puede tener implicaciones significativas para la actividad funcional y la CVRS de los pacientes con EPOC, lo cual lleva a una peor capacidad funcional y a incrementar el sedentarismo. (106)

Un método indirecto de medición de la EAP es el índice tobillo-brazo (ITB). Se obtiene dividiendo la presión arterial sistólica (PAS) obtenida mediante ultrasonido-doppler a nivel del tobillo, escogiendo el valor más alto de la arteria

pedia o la tibial posterior, entre el valor más alto del brazo, arteria braquial izquierda o derecha. En la actualidad existe escasa evidencia que avale los beneficios de añadir el ITB a los modelos actuales de predicción de mortalidad cardiovascular o enfermedad coronaria, así como modificar el tratamiento del riesgo cardiovascular en personas con enfermedad vascular periférica asintomática o mínimamente sintomáticas. Un estudio que utilizó el ITB en pacientes EPOC encuentran que un 36% tenían un ITB anormal, de los cuales el 70,2% eran asintomáticos para enfermedad arterial periférica. Los pacientes con enfermedad arterial periférica tenían una prevalencia mayor de EPOC moderada que de EPOC grave (61,9% vs 41,7%,  $p=0,004$ ) valores inferiores de FEV1 ( $46,7\% \pm 15$  vs  $52,3 \pm 14$ ,  $p=0,001$ ) y una prevalencia mayor de HTA y ECV previa. (107)

### **2.3. EPOC y arteriosclerosis subclínica**

Cuando hablamos de arteriosclerosis subclínica nos referimos a un periodo de la historia natural del proceso arteriosclerótico durante el cual, en ausencia de signos y síntomas, existen alteraciones estructurales demostrables en los vasos sanguíneos. La progresión de estas lesiones es un requisito habitual previo a la aparición del evento isquémico. (108-109) Los pacientes con EPOC y arteriosclerosis subclínica tienen un mayor riesgo de eventos cardiovasculares graves, como infartos de miocardio, insuficiencia cardíaca y accidentes cerebrovasculares. Este riesgo se ve incrementado por la presencia de factores como la edad, la hipertensión arterial (tanto sistólica como diastólica), el desequilibrio proteasas-antiproteasas, la dislipidemia y la diabetes, que son comunes en la población con EPOC, lo que se asocia con una mayor mortalidad cardiovascular. (110)

Se puede detectar mediante técnicas directas de imagen, tales como la ecografía carotídea y femoral, (que evalúa la presencia de placas en las arterias), o mediante la tomografía computerizada que mide la calcificación arterial coronaria. El uso de la ecografía carotídea ha sido exponencial; al ser una técnica no invasiva ni radiante nos permite estudiar etapas precoces y avanzadas de la enfermedad vascular de naturaleza arteriosclerótica. Aunque la

técnica es operador-dependiente, su reproducibilidad es alta, en especial en la medición de la pared profunda de la carótida común un cm proximal a su bifurcación. (111) Una de las manifestaciones más importantes de la arteriosclerosis subclínica es el incremento del grosor de la íntima-media (GIM) arterial. Un incremento del GIM carotideo, tanto en la carótida común como en la carótida interna, se asocia de forma independiente con el riesgo de infarto agudo de miocardio y de ictus isquémico; así, por cada 0,1 mm de aumento, se incrementa el riesgo de infarto de miocardio entre un 10-15% y el de ictus entre un 10-13%. (112) Los pacientes con EPOC presentan un GIM mayor en comparación con individuos sanos, incluso después de ajustar por factores de riesgo tradicionales como edad, sexo y tabaquismo. (113)

Uno de los estudios más relevantes a este respecto es el estudio MESA (*Multi-ethnic Study of Artherosclerosis*) donde se observó que el descenso del FEV1 y la relación FEV1/FVC estaban asociadas con un incremento del GIM, especialmente entre los fumadores. Sin embargo, el calcio en arterias coronarias no obtuvo relación con la gravedad del FEV1 ni con el porcentaje de enfisema analizado. (114) Un estudio previo en nuestro departamento mostró que la presencia de aterosclerosis subclínica, medida por el GIM, está asociada de manera independiente con el fenotipo exacerbador después de ajustar por la severidad de la EPOC y por el RCV global (incluyendo COPDCoRi). (115) Este hecho se ha contrastado en un estudio más reciente sobre una población EPOC de etnia oriental que evaluó la presencia de aterosclerosis subclínica determinada por el GIM. Después de ajustar para la severidad de la EPOC (medida por el índice BODE) y el RCV, demuestran que aquellos pacientes exacerbadores triplican el riesgo de aterosclerosis subclínica en comparación con pacientes no exacerbadores. Además, la gravedad de la EPOC fue mayor en los pacientes agudizadores (BODE 3,4 x 1,6 vs. 2.6 - 1.5,  $p = 0,018$ ), y hubo una tendencia a valores de RCV más altos, siendo estas diferencias más pronunciadas en pacientes más jóvenes, lo que sugieren que las ventajas de las medidas preventivas clínicas serían mayores para esta población. (116)

Una forma indirecta de medir la arteriosclerosis subclínica es mediante las lipoproteínas. El papel de determinadas lipoproteínas como marcador de arteriosclerosis subclínica es un tema de debate y de investigación clínica. Se

conoce que más de la mitad de los pacientes con EPOC tienen una alteración en el equilibrio de lipoproteínas, favoreciendo un perfil más aterogénico, activando células inmunitarias e incrementando la respuesta inflamatoria (117-118) lo que contribuye a aumentar el RCV. (51) Se ha demostrado que los pacientes EPOC graves y muy graves presentan valores de colesterol global y de c-LDL elevados, formando parte de un probable síndrome metabólico y asociándose a exacerbaciones más graves y frecuentes. (119) El nivel de colesterol plasma es un marcador fiable que es utilizado ampliamente para el diagnóstico y la predicción del RCV. (120) En la actualidad, debido a la mayor dificultad para estandarizar la medida del GIM, se considera que la presencia de placa (engrosamiento parietal focal igual o superior al 50% respecto a la zona de pared adyacente o un GIM > 1,5 mm que protruye en la luz arterial) es indicativo de lesión aterosclerótica avanzada que permite reclasificar el riesgo en pacientes con riesgo intermedio. (54)

El interés por los triglicéridos (TG) como FRCV se incrementó en relación con estudios que relacionaron la elevación de triglicéridos postprandiales, indicativos de la presencia de partículas residuales o remanentes del metabolismo de lipoproteínas ricas en TG (LPRTG: VLDL-apoB100 y quilomicrones-apoB48) con un mayor riesgo de morbimortalidad coronaria. (121-122) La relación entre el colesterol de estas partículas residuales o remanentes y el riesgo residual de ECV (una vez alcanzado el nivel óptimo de c-LDL) es independiente del c-LDL y se ha demostrado en estudios epidemiológicos, de aleatorización mendeliana y en los análisis de los ensayos clínicos con fármacos hipolipemiantes. Estas partículas remanentes de las LPRTG, ricas en apo B, por su menor tamaño, son altamente aterogénicas por su facilidad para entrar y ser retenidas en la pared arterial, por su alto contenido en colesterol y por su capacidad de generar células espumosas y una respuesta inflamatoria. (123) En concreto, la apolipoproteína B48 (apoB48), es una proteína esencial en el metabolismo de los quilomicrones y de sus partículas residuales o remanentes, responsables del transporte de lípidos de origen intestinal. Estas partículas remanentes, como se ha comentado, tienden a infiltrarse y acumularse en la íntima arterial, contribuyendo a la formación de placas ateroscleróticas, induciendo respuestas inflamatorias en el endotelio, exacerbando el proceso arteriosclerótico inicial. (124-125)

Se ha demostrado que los niveles de apoB48 en ayunas son un buen marcador subrogado del grado de lipemia postprandial y un marcador de las partículas residuales o remanentes de quilomicrones. En pacientes con EPOC, factores como la hipoxia crónica, el consumo de tabaco, diversos tratamientos y las alteraciones del equilibrio del estrés oxidativo pueden alterar el metabolismo lipídico, aumentando los niveles de apoB (apoB y apo B100), potenciando su efecto aterogénico. La apoB48 se ha asociado, tanto en ayunas como en estado postprandial, con la aterosclerosis subclínica en numerosos estudios en población diabética (126-128) y no diabética. (129-130)

Un estudio poblacional español con pacientes con artritis reumatoide (AR) demostró que los niveles postprandiales de apoB48 son más altos en pacientes con AR que en controles; estos datos junto con los niveles totales de apoB, el sexo masculino y factores que afectan la gravedad de la propia AR, se asocian con el GIM patológico en pacientes con AR, lo que concluyen en que estas partículas aterógenas tienen un efecto negativo en el endotelio. (131)

Existen escasas referencias que aborden de forma exclusiva el papel de la apoB48 y su papel en la EPOC. Aunque estas referencias no se centran exclusivamente en la apoB48, abordan la relación entre las lipoproteínas, la inflamación sistémica, la EPOC y el RCV, lo cual nos indica la heterogeneidad y complejidad de la génesis y pronóstico de la arteriosclerosis en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas. (110,132)

### **3. REHABILITACIÓN RESPIRATORIA Y RCV**

La RR, con sus componentes de ejercicio, educación y cambios en el estilo de vida, ha ido ganando peso como intervención integral no solo para mejorar la capacidad funcional y la CVRS, sino también para atenuar algunos de los FRCV en los pacientes. Tal y como se ha descrito en los anteriores apartados, los efectos de la RR en pacientes con EPOC tienen una evidencia contundente lo que se traduce en una mejoría de la CVRS con programas cortos, prolongados o en domicilio. (30,36-37,133)

En líneas generales, todas las intervenciones dirigidas a la modificación del estilo de vida y la adquisición de hábitos saludables han demostrado ampliamente ser eficaces en la prevención cardiovascular: una alimentación saludable, hacer actividad física, controlar el peso y el perímetro abdominal, y el abandono de hábitos nocivos, especialmente el tabaquismo. (134) Incidir en que la actividad física ha demostrado un impacto positivo sobre los principales FRCV, incluso en aquellos ya establecidos como la hipertensión arterial. (135)

La rehabilitación cardíaca (RC) es un proceso multidisciplinar dirigido a optimizar la recuperación y prevenir eventos futuros en pacientes que han sufrido un episodio isquémico, como un infarto agudo de miocardio o una angina inestable. El enfoque de la RC se centró tradicionalmente en la prevención secundaria de los eventos que ya han establecido la ECV, predominantemente para los pacientes después de un infarto de miocardio o cirugía cardíaca, excluyendo inicialmente a pacientes con ICC. (136) Sin embargo, se sabe que las características del paciente con ICC son muy similares a los de pacientes con EPOC y el entrenamiento del ejercicio ha surgido como un componente principal para la RC en pacientes con ICC, dada la mejoría clínica que presentan. (137) Las consecuencias sistémicas de la EPOC y ICC muestran una similitud considerable, incluyendo disfunción muscular esquelética, trastornos del estado de ánimo, osteoporosis, alteraciones hormonales y anemia. (138) Otros factores como la hipoxemia, el uso de medicamentos, la inflamación sistémica y el tabaquismo pueden contribuir a la disfunción muscular esquelética, con un inicio temprano de la fatiga muscular periférica y la consecuente baja tolerancia al ejercicio. (139) Numerosos ensayos clínicos y metaanálisis han mostrado que los pacientes que participan en un programa de RC presentan una reducción significativa de la mortalidad por causas cardiovasculares y por todas las causas, en comparación con quienes no realizan rehabilitación. (140) Además, la RC disminuye la tasa de reingresos por descompensaciones o eventos recurrentes (141) mejorando el perfil lipídico, (142) reduciendo la presión arterial, (143) controlando los niveles de glucemia, (144) mejorando la tasa de abandono del tabaquismo (141) y reduciendo los síntomas de ansiedad y depresión. (145) Todo esto ha derivado en ampliar la indicación de la RC a una población más anciana, con cardiopatías muy evolucionadas y siendo portadores de marcapasos (MP) o de desfibriladores automáticos implantables en una alta

proporción, incluso en aquellos pacientes con un alto RCV pero que aún no han tenido ningún evento cardiovascular establecido. (146)

En lo que respecta a los pacientes con EPOC, es conocido que la inactividad física se asocia con una peor tolerancia al ejercicio evaluada por el TM6M. Aquellos que tienen un TM6M < a 350 m o menos, tienen un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas en comparación con aquellos con un TM6M > de 350 m o más. (147-148) También se ha demostrado que el aumento de la rigidez arterial y la consecuente enfermedad arterial periférica es predictivo del riesgo cardiovascular futuro (149-150) y se eleva en la EPOC. (151-152) Aquellos pacientes EPOC con baja actividad física diaria tienen mayor enfermedad arterial periférica que los pacientes con EPOC que están más activos, (151) demostrando que un estilo de vida que incluya realizar ejercicio físico es de vital importancia para la salud cardiovascular de los pacientes con EPOC. Sin embargo, los efectos de los programas de rehabilitación sobre la enfermedad arterial periférica han sido variados. (153) En pacientes con EPOC, dos estudios con un número limitado de participantes mostraron una mejora significativa en la rigidez arterial después de un entrenamiento de resistencia. pero en ambos estudios excluyeron a pacientes con diabetes mellitus, y uno de ellos también excluyó a aquellos con otras afecciones metabólicas, cardiopatía isquémica conocida e ICC. (154-155) Por el contrario, en un estudio más amplio, que incluyó a 162 pacientes con EPOC de una media de 64 años y múltiples comorbilidades, no se observó ningún cambio en la velocidad de la onda de pulso aórtica después de la RR, a pesar de una intensidad de entrenamiento suficiente. (156) Aunque hay evidencia de la relación positiva entre la RR y el efecto sobre el RCV, existen aún escasas referencias al respecto. Crisafulli et al., demostraron que la mayoría de los pacientes con EPOC que inician un programa de RR presentan problemas metabólicos o cardiovasculares asociados. Analizaron de forma retrospectiva los efectos de las distintas comorbilidades diagnosticadas sobre los resultados de la RR, siendo los resultados muy heterogéneos e inconsistentes, de forma que en el análisis de regresión logística múltiple, las enfermedades metabólicas redujeron la probabilidad de alcanzar la diferencia mínima clínicamente relevante en el TM6M. (odds ratio [OR] 0,57 [intervalo de confianza [IC] del 96%: 0,49–0,67]), mientras que tener algún tipo de cardiopatía (OR 0,67 [IC 96%: 0,55–0,83]) reducía también la probabilidad de alcanzar la

MCID para el Cuestionario Respiratorio de St George (SGRQ). En contraste, la presencia de cardiopatía fue un factor que predijo una mejora clínicamente relevante en el TM6M (OR 2,36 [IC 96%: 1,85–3,01]) (157). Para esclarecer mejor estas interacciones, los mismos autores realizaron un estudio similar, pero de tipo prospectivo, sin encontrar asociación entre tener 1 o varias comorbilidades y la probabilidad de alcanzar la MCID en ninguno de los resultados, con la excepción de la osteoporosis, que pareció afectar a la distancia total en el TM6M, no alcanzando los objetivos.(158)

Mesquita et al., evaluaron las comorbilidades de un grupo de pacientes EPOC que incluyeron en un programa de RR. Llamativamente, ninguna comorbilidad cardiovascular influyó en la probabilidad de alcanzar un beneficio clínicamente relevante en la capacidad de ejercicio medido por el TM6M ni en la CVRS medida según el cuestionario de SGRQ. Lo más interesante fue la comparación de diferentes grupos de comorbilidades en cuanto a los resultados de la RR. Tanto el grupo con alto RCV según el modelo Framingham, denominado “cardiovascular”, como el grupo “metabólico” (basado en diferencias en las comorbilidades metabólicas) no presentaron una respuesta significativamente distinta en comparación con el grupo con menos comorbilidades. Sin embargo, el estudio podría haber carecido de suficiente potencia estadística. (159) Algunos trabajos (aunque con escaso número de pacientes con EPOC) han evidenciado una mejoría en determinados FRCV como la presión arterial sistólica y diastólica. (160) Un estudio con tan sólo 36 pacientes con EPOC que completaron un programa de RR durante de 24 meses observó cómo al 6º mes ya había una reducción significativa del perfil lipídico y de la presión arterial sistólica y diastólica al 12º mes, además de conducir a una mejora progresiva de la CVRS, la disnea y la tolerancia al ejercicio. (35)

Los efectos a corto y largo plazo que puede tener la RR sobre el RCV no han sido establecidos de manera uniforme y aún no hay suficiente evidencia para extraer conclusiones. Sabemos que el abordaje que realizan los programas de rehabilitación con el ejercicio, la intervención nutricional, así como la disminución de los síntomas de depresión y ansiedad influyen directamente sobre la ECV. (145) En pacientes con EPOC y síndrome metabólico concomitante, la RR puede disminuir el perímetro de cintura y reducir la glucemia en ayunas, (161) sin embargo, aún no hay estudios con suficiente valor estadístico que sean capaces

de evaluar el potencial que tiene un programa de RR para poder reducir el RCV en los pacientes con EPOC.

La evaluación y el manejo del RCV deben ser componentes importantes de la valoración inicial al inicio de un programa de RR, siendo una necesidad para optimizar y asegurar el manejo del paciente. (162) La inclusión en el programa ofrece una oportunidad única para detectar de manera sistemática los FRCV o ECV establecida mediante la historia médica, exploración física, ECG, cuestionarios y pruebas complementarias. (24)

## **4. MARCADORES DE INFLAMACIÓN SISTÉMICA Y ESTRÉS OXIDATIVO**

### **1.5. Marcadores de inflamación sistémica en la EPOC**

En la actualidad se acepta que la EPOC es una enfermedad de base inflamatoria y se incluye en la propia definición de la GOLD, con afectación extrapulmonar que empeora el pronóstico de algunos pacientes. Esto permite contemplar la enfermedad en un contexto más amplio que el utilizado clásicamente, resaltando los efectos de la enfermedad más allá del pulmón y señalando a la inflamación sistémica como el posible mecanismo etiopatogénico común. (1) El paciente EPOC es un enfermo “inflamado” tanto por el hábito tabáquico activo o no,(163) por la propia activación de diversas cascadas inflamatorias que incrementan el estrés oxidativo,(164) por las agudizaciones graves y por la coexistencia de una mayor incidencia de ECV en estos pacientes. (165) La búsqueda de biomarcadores aplicados a su diagnóstico, pronóstico y tratamiento ha sido uno de los campos de investigación y desarrollo más importantes en el que se han producido avances más relevantes en las últimas décadas.

Una de las teorías más consistentes que podría explicar la inflamación sistémica es la del “vertido” de mediadores inflamatorios, que ocurre sobre la circulación sistémica a consecuencia del intenso proceso inflamatorio que sucede en la vía aérea, el parénquima y la circulación pulmonar de los pacientes con EPOC, (166) aunque la liberación de dichos mediadores inflamatorios puede

estar también condicionada por alteraciones genéticas y por la presencia de otras enfermedades crónicas comunes que asocian los mismos mecanismos inflamatorios. (167-168)

Una respuesta temprana frente a las toxinas inhaladas del tabaco es el reclutamiento de macrófagos a los pulmones, donde realizan la fagocitosis y la destrucción de noxas diversas, y seguidamente pueden ser eliminados por el arrastre ciliar del epitelio respiratorio. En pacientes con EPOC, el número de macrófagos en lavado broncoalveolar se encuentra elevado, como consecuencia del alto reclutamiento de estas células hacia las vías respiratorias, así como de un sistema de limpieza de macrófagos defectuoso, debido a la disfunción ciliar que el tabaquismo produce. Esta acumulación de macrófagos se correlaciona con la gravedad y la progresión de la enfermedad,(169) lo que indica un papel importante de estas células en la patogenia de la EPOC. Entre los productos liberados por los macrófagos se encuentran especies de oxígeno reactivo (ROS), factores quimiotácticos, citocinas inflamatorias, constrictores del músculo liso, activadores de las glándulas mucosas y metaloproteasas (MMP). En combinación, todos estos componentes pueden dar lugar a una degradación de proteínas similar a la que llevan a cabo las enzimas de los neutrófilos (170) y facilitar la migración de otros leucocitos a los tejidos dañados. Cabe destacar de una forma relevante el papel del eosinófilo como biomarcador de inflamación sistémica en la EPOC,(171) es ya conocido que la inflamación eosinofílica suele deberse a una sensibilización alérgica y a la posterior inflamación de las vías respiratorias en pacientes asmáticos. Dicha inflamación eosinofílica puede producirse independientemente del asma o de las respuestas alérgicas; por ejemplo, la EPOC se asocia a la inmunidad mediada por los linfocitos T-helper 1, que impulsa una respuesta neutrófila, aunque se ha visto que hasta el 40% de los pacientes con EPOC experimentan una inflamación derivada de los eosinófilos.(172) La exagerada infiltración y activación de células inmunitarias en los pulmones de pacientes con EPOC se ha asociado a reducciones del FEV1 inducidas por la inflamación, relacionándose a su vez con la hipoxia y la ECV asociada.(173-174) Probablemente el aspecto más interesante es el recuento de eosinófilos en sangre periférica como biomarcador de respuesta al tratamiento con CI. La presencia de eosinófilos por encima de 300 células/mm<sup>3</sup> define a los pacientes que más se benefician de incluir un CI en su tratamiento en términos

de reducción de exacerbaciones. Este aspecto ha sido extensamente estudiado en muestras poblacionales y provenientes de ensayos clínicos (175-177) y es un primer paso en la medicina de precisión en la EPOC y los próximos fármacos dirigidos. (178)

Los mediadores inflamatorios y productos del estrés oxidativo, originados en el pulmón, se liberan a la circulación sistémica y activan a los leucocitos de la sangre periférica. Activando su vez a otras células extrapulmonares como los neutrófilos circulantes, el endotelio o las células musculares, lo que deriva en una estrecha relación entre los valores de TNF $\alpha$  y la hipoxemia, la malnutrición y la pérdida de masa muscular, favoreciendo otro tipo de manifestaciones extrapulmonares muy comunes en la EPOC (alteraciones nutricionales, disfunción muscular esquelética, osteoporosis, diabetes mellitus tipo 2, síntomas de ansiedad y depresión, anemia, enfermedades cardiovasculares y cáncer de pulmón). Además, el FEV1 está asociado de manera inversa a la presencia de la inflamación sistémica, demostrando su relación con distintos marcadores (fibrinógeno, PCR, IL-6, IL-8, IL-13 o TNF  $\alpha$ ), lo que supone además (179) un deterioro del grado de hiperinsuflación pulmonar y en consecuencia una mayor sensación de disnea. (180) Todo esto ha llevado a algunos autores a postular la existencia de un síndrome inflamatorio crónico sistémico, en el cual la EPOC es uno de sus componentes. (181)

La inflamación sistémica se refiere a una respuesta inflamatoria de bajo grado, pero persistente en todo el organismo. Esta respuesta inflamatoria está mediada por macrófagos, neutrófilos y linfocitos T citotóxicos (CD8+), y se acompaña de cambios estructurales que producen estrechamiento de la luz en las vías aéreas y las arterias, y enfisema en el parénquima pulmonar. (182)

Existe una necesidad de encontrar un biomarcador de inflamación específico que nos ayude a interpretar la evolución de la enfermedad, pero aún no se ha hallado en la literatura actual. Se conocen numerosos marcadores inflamatorios y de daño oxidativo, pero aún ninguno que nos permita cuantificar con seguridad el riesgo futuro de agudizar o de presentar un evento isquémico próximo. Tanto la PCR como el fibrinógeno son los biomarcadores que por el momento se han asociado con mayor evidencia a mortalidad y a la capacidad de predicción de futuras agudizaciones. (183-185)

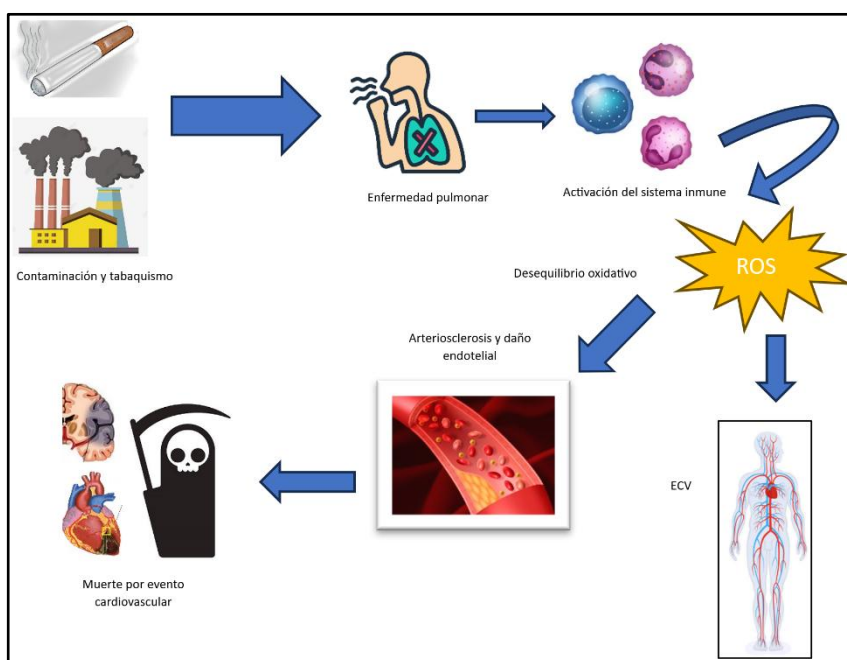
La última normativa española GesEPOC 2021 se realizó una revisión sistemática centrada en la agudización tradicional de la EPOC y en la que se excluye la neumonía, señalando que tanto la PCR como la procalcitonina son útiles para guiar el tratamiento antibiótico, asociándose a una menor prescripción de este tipo de fármacos, sin que se aprecien diferencias en la tasa de fracasos terapéuticos, recurrencias, hospitalizaciones o mortalidad. En pacientes con PCR elevada (con un punto de corte  $\geq 20$  mg/L), incluso con un esputo no concluyente, sugieren emplear antibióticos en personas con una exacerbación respiratoria aguda. (2)

Estudios recientes han demostrado que las concentraciones séricas elevadas de proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno y aumento del número de células leucocitarias se han asociado a un aumento de la probabilidad de exacerbaciones frecuentes en pacientes con EPOC estable (186) *Thomsen et al.*, (187) demostraron que en el 95% de los casos era evidente un aumento general de la concentración sérica de al menos dos de estos biomarcadores antes/durante los periodos de exacerbación. El estudio concluyó que se producía una elevación simultánea de la concentración de PCR y fibrinógeno, así como del número de leucocitos, antes de las exacerbaciones en pacientes con EPOC leve o moderada. También se analizó la expresión de citocinas proinflamatorias y se observó que los pacientes con concentraciones séricas más elevadas de IL-6 y el TNF- $\alpha$  tenían más probabilidades de sufrir nuevas exacerbaciones. La inflamación prolongada de las vías respiratorias y el aumento del estrés oxidativo se asocian a una mayor gravedad de las exacerbaciones.

Otros biomarcadores en vías de investigación son *el club cell protein 16* (CC16) y el receptor soluble *For advanced glycation end products (sRAGE)*. Han sido estudiados en diferentes cohortes, demostrando su asociación con la caída de la función pulmonar y con la progresión del enfisema, aunque aún con resultados de magnitud escasa. (188)

El fibrinógeno es una glicoproteína producida en el hígado que juega un papel crucial en la coagulación sanguínea, sirviendo como precursor de la fibrina. Además de su función en la hemostasia, el fibrinógeno es un reactante de fase aguda que aumenta en respuesta a la inflamación sistémica. En pacientes con EPOC, se han observado niveles elevados de fibrinógeno en plasma, indicando una activación inflamatoria sistémica,(189) asociándose de forma directa con un

mayor riesgo de exacerbaciones agudas de la EPOC, hospitalizaciones y mortalidad (190) lo que contribuye a la hipercoagulabilidad y al riesgo de eventos cardiovasculares. (191) Por tanto, el fibrinógeno puede ser utilizado como biomarcador para predecir el riesgo de exacerbaciones y empeoramiento de la función pulmonar,(186) ayuda en la identificación de pacientes con mayor riesgo de comorbilidades cardiovasculares y eventos tromboembólicos; y podría ser un objetivo terapéutico con posibles intervenciones futuras dirigidas a reducir la inflamación y mejorar los resultados clínicos.(192)



**Figura 4:** Resumen de la inflamación sistémica y patogénesis de EPOC y ECV. Tomada y modificada de referencia 193.

Por último, parece lógico pensar que exista una relación entre parámetros inflamatorios y la capacidad de ejercicio de los pacientes con EPOC. En el estudio EPI-SCAN, los pacientes con EPOC mostraban niveles más altos de PCR, TNF $\alpha$  e IL-8 después de ajustar por factores de confusión (género, edad, IMC y tabaquismo). También se encontró una relación entre la mayor gravedad y la peor tolerancia al ejercicio con las concentraciones séricas de PCR, IL-6, IL-8, fibrinógeno y albúmina. (194)

## 4.1. Marcadores de estrés oxidativo y EPOC

El estrés oxidativo puede definirse como un “desequilibrio entre los niveles de oxidantes y antioxidantes a favor de un entorno pro-oxidante en células y tejidos”.(195-196) Los oxidantes son moléculas que promueven la oxidación, mientras que los antioxidantes pueden inhibir la oxidación directamente o evitar la formación de nuevos oxidantes. Cuando un radical libre reacciona con una estructura molecular estable puede originar una reacción en cadena que generará nuevos radicales libres. La mayoría de las moléculas de los organismos vivos son susceptibles de reacción con los abundantes radicales libres presentes en la polución o en el humo de un cigarrillo. Los radicales libres se generan también en las reacciones inflamatorias y en el metabolismo celular, y tienen funciones fisiológicas, como la defensa frente a patógenos mediante la exposición a las especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies de nitrógeno reactivo (RNS) de bacterias fagocitadas, la participación en vías de señalización y la regulación de la activación de diversas proteasas, factores de crecimiento y citocinas. (197)

El estrés oxidativo surge tanto por un aumento en la producción de ROS como por el fallo de los mecanismos antioxidantes para neutralizarlas. Este entorno oxidativo resultante causa daño y modificaciones crónicas del ADN, lípidos o proteínas.(198) Estudios recientes han demostrado que el estrés oxidativo desempeña un papel clave en el desarrollo y progresión de la EPOC debido a la mayor exposición a oxidantes presente en el humo del tabaco, donde cada bocanada contiene millones de radicales libres que promueven la producción endógena de ROS.(199) La NADPH oxidasa (NOX) es la principal enzima generadora de ROS y puede encontrarse en células fagocíticas (macrófagos, neutrófilos), no fagocíticas (células epiteliales) y en células del músculo esquelético.(200) Tanto los macrófagos como los neutrófilos producen ROS en respuesta al agente irritante debido al aumento de la actividad de la enzima NOX (sobretudo la NOX-2). Los estudios han demostrado que el estrés oxidativo generado a través de las NOX se ha asociado con trastornos pulmonares obstructivos como el asma y el enfisema,(196) demostrando que existe una disminución en los niveles circulantes de antioxidantes en fumadores

y en pacientes con EPOC, lo que podría explicar el aumento en las concentraciones circulantes de ROS. También se ha descubierto que la exposición al humo promueve la activación del glutatión en el epitelio pulmonar, reduciendo los niveles antioxidantes locales y permitiendo así un aumento en las respuestas proinflamatorias.(201-203)

La enzima antioxidante Gpx-1 desempeña un papel regulador clave en la respuesta inflamatoria dentro de los pulmones. La función principal de la Gpx-1 es convertir el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dañino en agua y oxígeno, manteniendo el equilibrio oxidativo en el pulmón. En pacientes con EPOC existe un deterioro de estos mecanismos protectores y una disminución de Gpx-1, lo que conduce a una respuesta inflamatoria anómala y una mayor carga oxidativa. (204-205)

Estudios que han analizado el aliento exhalado condensado han encontrado niveles elevados de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en pacientes con EPOC, que aumentan aún más durante las exacerbaciones, (206) lo que indica que la reducción de la actividad de Gpx-1 es evidente durante estos periodos, provocando un aumento subsiguiente en la respuesta inflamatoria y en la carga oxidativa.

La exposición al humo del tabaco no solo incrementa la producción localizada de ROS en el pulmón, sino que también promueve una amplia inflamación sistémica y estrés oxidativo, implicando así el agotamiento de antioxidantes en el deterioro de la función pulmonar y la progresión inflamatoria. (198) Dentro de los métodos habitualmente utilizados para cuantificar el daño oxidativo está el análisis de la peroxidación lipídica, constituyendo un *gold estándar* para demostrar el papel de los radicales libres en el daño celular. Los ácidos grasos poliinsaturados, ácido linoleico o ácido araquidónico, son objetivos vulnerables para los radicales libres. En primer lugar, se convierten en hidroperóxidos lipídicos que se pueden detectar mediante cromatografía líquida y métodos enzimáticos en sangre o tejidos. A través de la acción de los metales (hierro, cobre) los hidroperóxidos se descomponen en una serie de subproductos: aldehídos e hidrocarburos. Dentro de los aldehídos el más conocido es el malondialdehído (MDA). El método más utilizado, aunque con muchos inconvenientes, es espectrofotométrico y utiliza la detección de MDA por medio de la unión al ácido tiobarbitúrico (TBARS).(207) Diversos estudios han analizado los niveles de TBARS en EPOC fumadores, observando que los

niveles de productos de peroxidación lipídica en plasma eran tres veces más altos en los pacientes antes de dejar de fumar que en los controles y la concentración de TBARS era aproximadamente el doble ( $p < 0,001$ ). También se observó una disminución estadísticamente significativa cuando se comparaban estos en los tres meses siguientes al abandono del hábito tabáquico (208). Los niveles de TBARS también se han observado más elevados entre pacientes con EPOC frente a controles con espirometría normal fumadores y no fumadores. (209)

El estrés oxidativo persistente puede conducir a cambios en la estructura y función de los tejidos, como se evidencia en el acortamiento de los telómeros en individuos con EPOC, lo que implica aún más la exposición oxidativa crónica en la progresión de la enfermedad. (210) Por lo tanto, está claro que el desequilibrio oxidativo/antioxidante observado en pacientes con EPOC contribuye de manera significativa a la progresión de la enfermedad y a los resultados clínicos. Una característica llamativa de la EPOC es que su actividad oxidativa continua pese a haber detenido la exposición al humo del cigarrillo, lo que ha llevado a la sugerencia de que otros factores endógenos, como la autoinmunidad o la infección persistente, también pueden favorecer la propia progresión de la enfermedad. (211) Este enfoque nos puede permitir avanzar la hipótesis de que reducir el estrés oxidativo por antioxidantes y mejorar los mecanismos endógenos podría ser una herramienta terapéutica útil. Sin embargo, ha resultado difícil descubrir antioxidantes seguros y eficaces para la EPOC, posiblemente porque los niveles de estrés oxidativo en los pulmones son muy elevados. El objetivo de la terapia sería reestablecer el equilibrio normal del redox intrapulmonar sin reducir los beneficios de la cascada oxidante (212) Se necesitan más estudios que identifiquen qué pacientes se podrían beneficiar de una terapia antioxidante para restaurar el equilibrio en pacientes con EPOC ya que ningún estudio ha demostrado que suplementar con antioxidantes a pacientes EPOC conduzca a la mejoría de algún parámetro clínico. (213) El estudio más importante realizado con un antioxidante a nivel pulmonar fue el estudio BRONCHUS (*Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study*) el cual no consiguió demostrar un enlentecimiento de la enfermedad o una reducción de las exacerbaciones tras la administración de N-acetilcisteína, aunque existía un

ligero beneficio en pacientes no tratados con CI.(214) En la actualidad, una revisión actual de la *Cochrane* concluye que en pacientes con EPOC que no reciben CI, el tratamiento regular con mucolíticos como la carbocisteína y la N-acetilcisteína puede reducir las exacerbaciones y mejorar modestamente el estado de salud.(215) Un estudio ha demostrado que la erdosteína puede tener un efecto significativo en las exacerbaciones (leves), independientemente del tratamiento simultáneo con los CI.(216) Debido a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, las dosis de tratamiento y los tratamientos concomitantes, es imposible poder identificar con precisión la posible población diana para el uso de agentes antioxidantes en la EPOC.(217)

Finalmente, no debemos olvidar que la relación establecida entre el tabaquismo, el desequilibrio oxidativo y la consecuente disfunción endotelial, con un aumento de la producción de ROS y la inflamación secundaria, son factores clave adicionales que contribuyen al desarrollo de la arteriosclerosis y de las ECV. (193, 218-219)

## 5. CALIDAD DE VIDA Y EPOC

La Organización Mundial de la Salud define la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) como "la percepción que un individuo tiene de su posición en la vida, en el contexto de la cultura y el sistema de valores en los que vive, y en relación con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones". (220) Esta definición reconoce que la calidad de vida no se limita a la salud física, sino que abarca dimensiones sociales, psicológicas, emocionales y espirituales, así como la interacción del individuo con su entorno.

En el caso de los pacientes con EPOC, la CVRS se ve afectada por diversos factores: la limitación crónica del flujo aéreo, la disnea persistente, las exacerbaciones frecuentes, las restricciones en las actividades cotidianas, la pérdida de autonomía, los síntomas depresivos y el aislamiento social. Todos estos elementos interfieren no solo con la función física del paciente, sino también con su bienestar psicológico y social. Una menor CVRS se asocia con

un mayor riesgo de exacerbaciones, hospitalizaciones frecuentes y disminución en la adherencia al tratamiento. (221) Estas consecuencias clínicas, a su vez, no solo empeoran el pronóstico respiratorio, sino que provocan una disminución de la tolerancia al ejercicio físico, incrementan los síntomas de ansiedad y depresión que agravan el deterioro funcional y cognitivo, perpetuando el círculo vicioso entre disnea, inactividad, fragilidad y empeoramiento de la CVRS, incrementando el riesgo de comorbilidades y de mortalidad.

## **5.1. Cuestionarios para evaluar la calidad de vida en la EPOC**

Existen varios instrumentos validados y ampliamente utilizados para medir la CVRS en pacientes con EPOC. Estos cuestionarios no solo permiten evaluar el impacto global de la enfermedad, sino también el seguimiento de la evolución y el efecto de las intervenciones terapéuticas. Existen dos tipos de cuestionarios para evaluar la CVRS: genéricos y específicos. Los genéricos están para su empleo en pacientes con diferentes patologías, por lo que cumplen un amplio rango de dimensiones, permiten realizar comparaciones entre grupos de pacientes con distinta enfermedad y facilitan la detección de problemas o efectos inesperados.(223) Tienen una menor sensibilidad para detectar cambios que los específicos. La mayoría de los cuestionarios de CVRS han sido desarrollados en países de habla inglesa por lo que para su utilización en España han de ser adaptados y validados. Al ser los cuestionarios específicos más sensibles a los cambios y los genéricos reflejar mejor el impacto sobre otros problemas de salud asociados, como estrategia óptima en la valoración de la EPOC, se recomienda la utilización conjunta de un instrumento genérico y uno específico. (224)

De entre todos los cuestionarios genéricos, cabe destacar el SF-36 (*Short Form-36*) por ser uno de los más utilizados a nivel internacional. Su diseño está orientado a comparar la calidad de vida entre distintas condiciones de salud, grupos poblacionales o intervenciones terapéuticas, independiente de la patología subyacente. El SF-36 está compuesto por 36 ítems que abarcan 8

dimensiones fundamentales de la CVRS: la función física, el rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, el rol emocional y la salud mental. Cada dimensión se puntúa en una escala de 0 a 100, donde 0 representa el peor estado de salud y 100 el mejor. (225) En definitiva, el SF-36 es una herramienta valiosa para obtener una visión global de la calidad de vida en pacientes con EPOC, proporcionando un marco de referencia para comparar el impacto de la enfermedad con otras patologías y la población general. Combinado con cuestionarios específicos, ofrece una evaluación integral que puede orientar estrategias terapéuticas integrales y centradas en el paciente.

Dentro de los cuestionarios específicos para la EPOC encontramos:

#### 1. **St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ):**

Es un cuestionario específico para enfermedades respiratorias que se utiliza ampliamente en la evaluación de la CVRS en pacientes con enfermedades pulmonares crónicas, incluyendo la EPOC. Fue desarrollado por Paul W. Jones et al., a principios de la década de 1990 con el propósito de medir de forma estandarizada el impacto de las enfermedades respiratorias en el estado de salud del paciente. El SGRQ busca cuantificar las alteraciones en el bienestar subjetivo del paciente y la repercusión de sus síntomas respiratorios en la vida diaria. No solo evalúa la magnitud de los síntomas (por ejemplo, tos, expectoración, disnea), sino también cómo estos influyen en las actividades cotidianas y el bienestar emocional. El SGRQ consta de 50 ítems distribuidos en tres dominios principales: síntomas, actividad e impacto (psicosocial), proporcionando un puntaje global, donde valores más altos indican peor calidad de vida. (226) Una reciente revisión sistemática que analizaba la utilización de este cuestionario en ensayos clínicos de fármacos entre 2009 y 2014, encontró 23 estudios en pacientes con EPOC, siendo el más empleado de todos los cuestionarios específicos. (227)

#### 2. **Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ):**

Diseñado a finales de la década de 1980 por *Guyatt* et al., (228) con el objetivo de medir no solo el impacto de los síntomas respiratorios, sino también el efecto de las intervenciones terapéuticas en la experiencia subjetiva de los pacientes. El CRQ consta de 20 ítems agrupados en cuatro dominios o

subescalas que reflejan áreas clave en la percepción de la salud de pacientes con patologías respiratorias crónicas: disnea, fatiga, la función emocional y el control de la enfermedad. Una puntuación más elevada indica una mejor calidad de vida en relación a ese dominio en particular. El CRQ es muy sensible al cambio, alrededor de 0.5 puntos por ítem o subescala suelen considerarse como el umbral mínimo de diferencia clínicamente importante. Este hecho es especialmente valioso para medir el efecto de las intervenciones terapéuticas (fármacos broncodilatadores, corticoides, antibióticos, oxígeno domiciliario, rehabilitación pulmonar, entrenamiento físico, terapia nutricional). Destacar que como principal limitación es que debe ser realizada por un entrevistador y la longitud del cuestionario, lo cual puede suponer más tiempo para el paciente y el profesional.(229) Existe una versión autoadministrada y más corta (CRQ-SR) (230) con la que se han obtenido resultados similares; si bien los autores desaconsejan que ambos instrumentos se utilicen indistintamente. La otra versión (CRQ-SF) que consta de 8 ítems y que valora el impacto de la agudización en la CVRS ha sido validado y ha demostrado ser un buen instrumento para valorar los cambios en la calidad de vida en un corto periodo de tiempo. (231)

### 3. COPD Assessment Test (CAT):

El CAT es un cuestionario breve y específico para la EPOC, diseñado con el fin de evaluar el impacto global de esta patología en la calidad de vida del paciente y se puede completar en 5 minutos; ha sido validado en múltiples idiomas y entornos, lo que le ha permitido su amplia adopción en la práctica clínica. Fue desarrollado en 2009 por un grupo internacional de expertos siendo sensible a los cambios en el estado de salud del paciente,(232) tiene una buena correlación con el SGRQ y otros cuestionarios específicos de CVRS.(233) Consta de 8 ítems que valoran distintos aspectos sintomáticos y funcionales relacionados con la EPOC: tos, expectoración, disnea, opresión torácica, limitaciones en las actividades cotidianas, confianza a la hora de salir de casa, calidad del sueño y energía/fatiga. Cada ítem se puntúa en una escala de 0 a 5, siendo 0 la ausencia total de problemas y 5 la máxima afectación. La puntuación total oscila entre 0 y 40, y puntajes más altos indican un mayor impacto de la EPOC en la calidad de vida del paciente.(232) Una puntuación del CAT menor

de 10 implica bajo impacto de la EPOC en cuanto a la calidad de vida. Las puntuaciones entre 10 y 20 indican un impacto medio y serían pacientes con margen de mejora, siendo recomendable revisar el tratamiento farmacológico y valorar medidas no farmacológicas, como la RR, para disminuir el impacto de la enfermedad. Puntuaciones por encima de 20 sugieren un alto impacto de la enfermedad con un margen estratégico de intervención y mejoría.(234) Su principal ventaja es que es autoadministrado, rápido, fácil de interpretar y sensible a los cambios clínicos. A diferencia de otros cuestionarios más extensos o complejos, el CAT es práctico en la consulta diaria y permite al clínico hacerse una idea global del estado del paciente. La guía GOLD (1) recomienda el uso del CAT como herramienta para evaluar el nivel de síntomas y es indispensable para clasificar al paciente, proporcionando información complementaria a las pruebas de función pulmonar, facilitando la estratificación de los pacientes y ayudando a la toma de decisiones terapéuticas. La guía española de la EPOC en su versión del 2021 también reconoce el valor del CAT en la evaluación sistemática de los pacientes con esta enfermedad, integrando el CAT como un instrumento esencial para cuantificar los síntomas y el impacto en la vida diaria, además de ser útil para valorar la respuesta a los tratamientos y ajustar las estrategias terapéuticas. De este modo, se emplea el CAT no solo para establecer la severidad (2) sintomática, sino también para orientar intervenciones multidisciplinares, como la RR o el manejo de comorbilidades, incluyendo las de origen cardiovascular.

## **5.2. Calidad de vida, enfermedad cardiovascular y riesgo cardiovascular**

Actualmente el análisis de las ECV y los FRCV tienen gran valor para conformar una estrategia común y unas medidas preventivas que eviten, desde edades más tempranas de la enfermedad, el deterioro de la CV de nuestros pacientes EPOC, de forma que una mejor CVRS se asocie a un menor RCV. (53)

Aplicar y conocer la relación entre la CV y el RCV nos permitiría establecer una valoración más global para poder diseñar una estrategia eficaz y aplicada a nuestros pacientes EPOC. Sin embargo, hay pocas referencias bibliográficas

que enfoquen la interrelación entre CVRS, EPOC y RCV. Un estudio español aplicó el cuestionario SF-36 para medir la CV y lo relacionó con el RCV mediante las tablas SCORE y la European Society of Hypertension (ESH). Pudieron observar que en las subescalas de SF-36 “función física” y “evolución de la salud”, obtenían unos valores significativamente mayores en los sujetos con un SCORE de bajo riesgo (< 5%) que en los del grupo de SCORE de alto riesgo (> 5%). En el análisis entre la HTA y la CV (SF-36) observaron como aquellos que no sufrían de HTA tenían puntuaciones más elevadas en todas las subescalas. (235)

En un metaanálisis de 20 estudios observacionales, se concluye que los sujetos hipertensos tienen niveles más pobres de CVRS que los sujetos no hipertensos. (236) En este sentido, existen estudios que relacionan el deterioro de la CVRS a medida que aumentan las comorbilidades en los pacientes con EPOC. *Van Manen* et al., (237) demostraron que tres o más comorbilidades se correlacionaban mejor con las puntuaciones de CVRS que con el FEV1 o la disnea medida por mMRC; *Putcha* et al., investigaron el impacto de las comorbilidades sobre la CVRS, de forma que, por cada comorbilidad adicional, las probabilidades de un deterioro en la CV aumentaban en un 43%. Las comorbilidades más prevalentes, como la insuficiencia cardiaca, la diabetes o la osteoporosis, se asociaron individualmente con una disminución significativa de la puntuación de la CV, ajustada por edad, sexo, raza y otras comorbilidades. (238-240)

Por tanto, reconocer y tratar la ECV y los FRCV (como el tabaquismo, el colesterol y la hipertensión) lo antes posible nos permite una optimización en el tratamiento adecuado de la hipertensión, (241) la diabetes (242) o la dislipidemia, según el nivel de RCV estimado, pudiendo contribuir a mejorar la CVRS, reduciendo las posibles complicaciones asociadas. (243-245)

# JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

## 1. Justificación

De lo anteriormente descrito, existen en la literatura escasas referencias que analicen la influencia de un programa de rehabilitación respiratoria en los pacientes con EPOC grave o muy grave y su impacto sobre el nivel de riesgo cardiovascular estimado; valorar cómo influye el ejercicio sobre la arteriosclerosis subclínica medida indirectamente a través de la apolipoproteína apoB48, evaluar los marcadores de inflamación sistémica y estrés oxidativo; así como los indicadores de calidad de vida en situación de estabilidad clínica antes y tras finalizar el programa de rehabilitación respiratoria. Todo ello, podría aportar conocimientos y herramientas a la hora de seleccionar aquellos pacientes que podrían beneficiarse de acceder a un programa de rehabilitación respiratoria, contribuyendo de esta forma a mejorar el pronóstico de esta enfermedad.

Por tanto, parece justificado plantear las siguientes hipótesis y objetivos de investigación.

## 2. Hipótesis

### HIPÓTESIS 1:

**Nula:** El programa de rehabilitación respiratoria en sujetos con EPOC no disminuye el riesgo cardiovascular de dichos sujetos.

**Alternativa:** La rehabilitación respiratoria permite reducir el riesgo cardiovascular en los pacientes con EPOC.

### HIPÓTESIS 2.

**Nula:** La rehabilitación respiratoria no influye en la apoB-48, sobre los mecanismos fisiopatológicos de la inflamación sistémica y el estrés oxidativo.

**Alternativa:** La rehabilitación respiratoria reduce los niveles de apoB-48, mejora la inflamación sistémica y el estrés oxidativo.

### HIPÓTESIS 3.

**Nula:** la rehabilitación respiratoria no permite mejorar los indicadores de calidad de vida y nivel de ejercicio pacientes con EPOC.

**Alternativa:** la rehabilitación respiratoria en los pacientes con EPOC muestra mejores resultados en calidad de vida y nivel de ejercicio tras su finalización.

### 3. Objetivos

#### **1. Objetivo principal:**

Investigar si la rehabilitación respiratoria en los pacientes con EPOC permite reducir el riesgo cardiovascular (medido por diferentes modelos de estimación).

#### **2. Objetivos secundarios:**

a. Establecer si la rehabilitación respiratoria en los pacientes con EPOC influye en los mecanismos fisiopatológicos de la inflamación sistémica y estrés oxidativo. Valorar si existen diferencias según fenotipos.

b. Investigar el papel de la apolipoproteína B48 como marcador de arteriosclerosis subclínica en pacientes EPOC y su variación en aquellos que han realizado la rehabilitación respiratoria.

c. Evaluar la influencia de los parámetros de la calidad de vida según diferentes cuestionarios tras finalizar la RR y demostrar si existen diferencias significativas.

# MATERIAL Y METODOLOGÍA

## 1. Diseño del estudio

Estudio observacional, transversal, descriptivo, aleatorio y de intervención de 51 pacientes EPOC seguidos en una consulta monográfica de EPOC enviados desde las consultas generales de Neumología del Hospital Regional Universitario de Málaga desde enero 2017 hasta diciembre de 2019. A dicha consulta son remitidos pacientes con EPOC, con mal control de la disnea o las agudizaciones, y pacientes en estadios avanzados de la enfermedad que requieren otras medidas terapéuticas como: inicio de un programa de RR, terapias respiratorias domiciliarias o valoración de trasplante pulmonar. Se comparó con un grupo de 60 pacientes EPOC severos estables que se seguían en consulta monográfica pero no fueron candidatos a realizar RR por cumplir algunos de los criterios de exclusión.

## 2. Criterios de inclusión y de exclusión:

**Inclusión:** varones y mujeres de edad mayor de 45 años y menor de 75 años, antecedente de tabaquismo > 10 paquetes/año, extabaquismo actual de al menos 1 año, espirometría con relación FEV1/FVC postbroncodilatador < 70%, FEV1 postbroncodilatador < 80%, estabilidad clínica en las 8 semanas anteriores a su inclusión en el estudio, valorando los datos referidos por el paciente y los que constaban en su historia clínica digital. Capacidad para completar los cuestionarios y disponibilidad para asistir y desplazarse a las sesiones durante 8 semanas de RR.

**Exclusión:** presencia de una enfermedad pulmonar concomitante (como tuberculosis pulmonar), tabaquismo activo, enfermedad maligna, evento cardiovascular reciente (menos de 6 meses), pacientes que estuvieran participando previamente en otro estudio o ensayo clínico, haber participado ya en un programa de RR previo, aquellos que no podían desplazarse para realizar

el programa de RR y los que no firmaron el consentimiento informado. El estudio se llevó a cabo de acuerdo con las normas de buena práctica clínica y los conceptos éticos de la Declaración de Helsinki. (246)

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado y el estudio fue aceptado por el comité de ética de investigación provincial con el código 6/2020 PI 10.

### 3. Variables analizadas

#### 3.1. Clínicas y antropométricas

Se realizó una Historia clínica detallada con las siguientes variables:

- Datos demográficos: edad, sexo y estado civil.
- Hábito tabáquico.
- Antecedentes personales de cualquier tipo y con especial interés en FRCV como: hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, ECV y fibrilación auricular.
- Índice de comorbilidad de Charlson. (247) Se entiende por comorbilidad cualquier entidad (enfermedad, condición de salud) adicional que ha existido o puede ocurrir durante el curso clínico de un paciente con una enfermedad. (248)
- Tratamientos prescritos al paciente incluyendo el uso de oxigenoterapia continua domiciliaria, beta adrenérgicos de acción prolongada (LABA), anticolinérgicos de acción prolongada (LAMA), corticoides inhalados (CI).
- Escala de disnea del *Medical Research Council* (mMRC): una escala categórica de 0 a 4 puntos que define la disnea entre cinco categorías. (249)
- Historia de agudizaciones del paciente en el último año, según los datos referidos por el paciente y los que constan en su historia clínica digital única del Servicio Andaluz de Salud (SAS). En función de estos datos se estableció si el paciente presentaba un fenotipo agudizador o no agudizador. Se consideró como agudizadores a los pacientes con EPOC que presentaban dos o más agudizaciones en el año previo moderadas (en las que se haya modificado su tratamiento habitual añadiendo

antibióticos y/o corticoides) o graves (ingreso hospitalario). Estas agudizaciones debían estar separadas al menos 8 semanas desde la finalización del tratamiento de la agudización previa para no confundirlas con fracasos terapéuticos. (1)

- **Examen físico:**

- Talla y peso mediante tallímetro y báscula clínica (*SECA 665, Seca*), calculándose a partir de ellos el índice de masa corporal (IMC).
- Perímetro abdominal con cinta métrica común.
- Dos medidas de la presión arterial en el mismo brazo utilizando un aparato semiautomático validado (*OMROM M4-I, Omron Electronics, Hoofddorp, Holanda*) con un intervalo de 1-2 minutos entre las medidas. Se tomaron tres registros y se utilizó el promedio de la segunda y tercera lecturas en los análisis estadísticos. (250)

### 3.2. Mediciones de laboratorio

Las determinaciones analíticas se llevaron a cabo en el laboratorio del Hospital Regional Universitario de Málaga, obteniéndose una muestra de sangre en ayunas (12 horas):

- Hemograma (hemoglobina, hematocrito, leucocitos, eosinófilos y fórmula leucocitaria), coagulación, glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, sodio, potasio, hemoglobina glicosilada estable (HbA1c %), colesterol, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicéridos, transaminasas, proteínas totales, albúmina sérica, inmunoglobulina E, alfa-1- antitripsina.
- En la misma extracción se congela una muestra de plasma para la determinación de los marcadores de inflamación sistémica (PCR ultrasensible), de estrés oxidativo (sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARs)) y los niveles de apolipoproteína B48; medidos de manera cuantitativa, utilizando el analizador automático *Mindray* y los kits comerciales de tipo ELISA, en el Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias (CIMES) de la Universidad de Málaga.

### 3.3. Estimación del riesgo cardiovascular:

La estimación del RCV global se realizó según los siguientes modelos:

- El modelo de riesgo cardiovascular global de Framingham categorizando como tener alto riesgo cardiovascular un Framingham  $\geq 20\%$ . (56)
- El modelo SCORE2 europeo para países de bajo riesgo (54) siguiendo el procedimiento publicado previamente y categorizando como tener alto riesgo cardiovascular un SCORE  $\geq 5\%$ .
- El modelo QRISK3 (59) que incluye variables como el origen étnico y, nivel socioeconómico (que no se tienen en cuenta en nuestro estudio), los antecedentes familiares, y otras variables medicas como la diabetes, enfermedad renal crónica, fibrilación auricular y la artritis reumatoide, identificando con mayor precisión los grupos de riesgo que el modelo Framingham.
- El modelo REGICOR que calibra el riesgo coronario del modelo de Framingham a la prevalencia española de FRCV y a la incidencia de acontecimientos coronarios. (60)
- El modelo COPDCoRi,(61) único algoritmo hasta ahora para predecir el riesgo de enfermedad arterial vascular en pacientes con EPOC.

### 3.4. Función respiratoria

- Espirometría y test broncodilatador: a todos los pacientes se les realizó una espirometría con test broncodilatador siguiendo la normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía torácica (SEPAR) para la realización de esta técnica (252) con un neumotacógrafo marca JAEGER, OXICOM. Los valores de capacidad vital forzada (FVC) y volumen espirado máximo en el primer segundo (FEV1) fueron analizados en valor absoluto (ml) y como porcentaje de los valores teóricos esperados para personas del mismo sexo, edad, peso y altura de una población de referencia.(253)
- Volúmenes estáticos: mediante pletismógrafo de marca JAEGER, OXICOM, determinando la capacidad pulmonar total (TLC), el volumen residual (VR) y la capacidad inspiratoria, siguiendo el Manual de Procedimientos de la SEPAR.(254)
- Test de la marcha de los 6 minutos (TM6M): se midieron los metros, la saturación de O<sub>2</sub> al inicio y al final de la prueba, la frecuencia cardiaca

- inicial y final y la Escala de Borg inicial y final de la disnea percibida por el paciente antes y después del ejercicio. (255)
- La prueba se realizó siguiendo la guía para la prueba de la marcha de 6 minutos de la American Thoracic Society de 2002 (256) y realizado siempre por la misma enfermera.
  - BODE: se utiliza como instrumento pronóstico en la EPOC. Los parámetros que combina son el FEV1, distancia recorrida en el TM6M, el valor de la escala de disnea mMRC y el IMC. (257)
  - Eco-Doppler de troncos supraaórticos: se realizó previo a la RR para confirmar la arteriosclerosis con una prueba de imagen. La medición del GIM carotídeo con eco-Doppler se realizó a los pacientes en el CIMES, utilizando un ecógrafo Philips® dúplex color de alta resolución a con una frecuencia de traslación lineal de 5-10 MHz. Se realizaron las mediciones en las arterias carótida común derecha e izquierda; carótida interna derecha e izquierda y bulbo carotideo derecho e izquierdo. Las evaluaciones fueron realizadas por un neurólogo experto, ciego a la condición del sujeto. Consideramos a los individuos como pacientes con AT carotídea subclínica si la media del GIM superaba el percentil 75 según la edad y el sexo de la población española de referencia. (115, 258)

### **3.5. Cuestionarios de calidad de vida**

- El Short Form-36 Health Survey (SF-36). El cuestionario SF-36 es un cuestionario genérico que consta de 36 ítems, que exploran ocho dimensiones del estado de salud: función física, función social, limitaciones por problemas físicos, limitaciones por problemas emocionales, salud mental, vitalidad, dolor y percepción de la salud general. La puntuación oscila entre 0 y 100 para cada dimensión, y no permite calcular una puntuación global.(225).
- El Cuestionario Respiratorio de St. George (SGRQ), es un instrumento específico para evaluar la CVRS y cuantificar el impacto de las enfermedades de la vía aérea en el estado de salud y el bienestar de los pacientes respiratorios. Está compuesto por 50 ítems, repartidos en 3 dimensiones: síntomas, actividad e impacto. El rango de puntuaciones oscila entre 0 y 100, siendo 100 la máxima alteración de la CVRS; el

mínimo cambio considerado clínicamente relevante ha sido establecido en 4 unidades. (226)

- El Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test (CAT) ha sido desarrollado para medir el impacto de la EPOC en la CVRS de forma sencilla y rápida, se trata de un cuestionario específico y autoadministrado de escasos minutos. Cada ítem tiene 5 opciones de respuesta. La puntuación total de la escala es igual a la suma de la puntuación de cada ítem, con un intervalo que oscila entre 0 y 40 y donde una mayor puntuación indica un mayor impacto de la EPOC en la calidad de vida del paciente.(232) Consideramos una peor CV una puntuación >10. Establecimos un tiempo de 8 semanas entre el inicio de la agudización y los test de CVRS para asegurar que el paciente se encontraba en fase estable.
- Cuestionario HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). Ha sido validado en población española EPOC presentando una adecuada consistencia interna y validez externa, y ha demostrado una buena especificidad y sensibilidad para identificar trastornos psiquiátricos según el DSM IV. (260)

### **3.6. Programa de rehabilitación respiratoria**

Una vez valorados y evaluados por un profesional médico de rehabilitación y especializado en RR, se incluyeron en un programa de duración estimada aproximada de 8 semanas. Las sesiones consistieron en realizar técnicas de reeducación respiratoria (respiración diafragmática y respiración con los labios fruncidos), técnicas de permeabilización de las vías aéreas, técnicas de la tos, entrenamiento de los músculos inspiratorios (mediante el inspirómetro incentivo) y técnicas de entrenamiento resistencia de miembros inferiores y miembros superiores. Tras la realización del programa de RR se vuelve a citar en consulta al paciente para realizar la anamnesis, exploración física, determinaciones analíticas, de parámetros inflamatorios y de estrés oxidativo, con los mismos métodos citados anteriormente en un plazo no superior a los 3 meses de haber finalizado el programa.

## 4. Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variables del estudio. Las variables cuantitativas se expresan como media (medidas de centralización)  $\pm$  desviación estándar (medidas de variabilidad), y las variables cualitativas como frecuencias absolutas y relativas. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para analizar la normalidad de todas las variables.

Las características de los pacientes, la enfermedad y los resultados antes y después de la RR se compararon mediante pruebas paramétricas (t de Student) o no paramétricas (U de Mann-Whitney) para las variables cuantitativas entre grupos, y mediante la prueba de Chi-cuadrado o el test de Fisher para las variables cualitativas. Las evaluaciones pre-RR y post-RR se compararon en la población total y en subgrupos de pacientes según el fenotipo EPOC, exacerbadores y no exacerbadores.

Se realizaron análisis *post-hoc* para evaluar los resultados del programa de RR en función de si los pacientes habían alcanzado o no la diferencia clínicamente importante mínima (MCID) en la prueba de marcha de seis minutos (TM6M), el CAT y el índice BODE, con el fin de identificar a aquellos pacientes que se beneficiaron de la RR. Según la literatura, se utilizaron los siguientes umbrales para definir la MCID: un aumento  $\geq 30$  m en el TM6M (261) y una disminución  $>1$  punto en el índice BODE. (257)

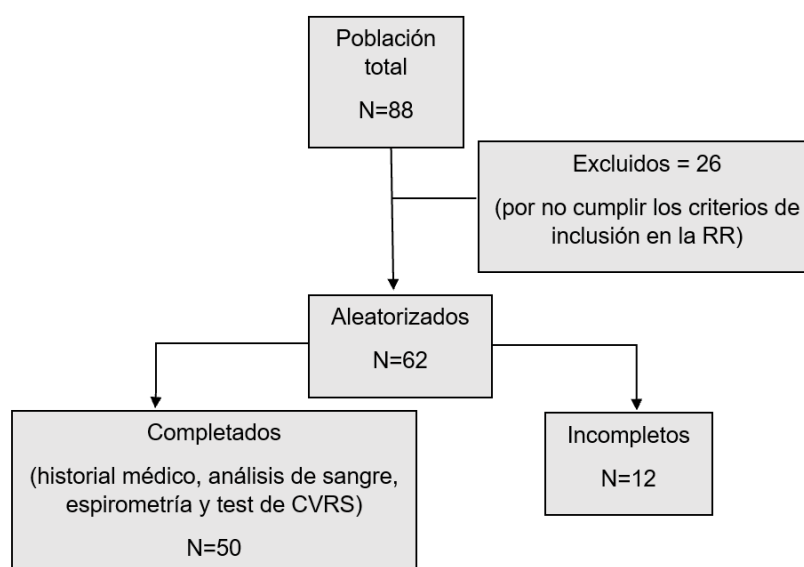
El nivel de significación para todas las pruebas estadísticas se estableció en  $p < 0,05$ . El análisis estadístico se realizó utilizando el software SPSS versión 26.0 para Windows (IBM Corp, Armonk, NY, EE. UU.).

Este trabajo fue becado por la Fundación Neumosur (beca Neumosur 9/2018).

# RESULTADOS

## 1. Parámetros globales de la población a estudio

Entre junio de 2017 y diciembre de 2019, se seleccionaron un total de 88 pacientes con EPOC candidatos a ser remitidos a rehabilitación respiratoria (RR). De ellos, 26 fueron excluidos por no cumplir los criterios de elegibilidad para la derivación al programa, mientras que 62 pacientes fueron finalmente incluidos en el estudio tras la evaluación inicial para el programa de RR. De estos, 50 completaron la RR y disponían de evaluaciones posteriores a la finalización del programa, por lo que fueron considerados para los análisis del estudio (Figura 5). En términos de fenotipos, 28 pacientes (54,9%) fueron clasificados como exacerbadores y 22 (45,1%) como no exacerbadores.



**Figura 5:** Diagrama de selección de candidatos del estudio. RR: rehabilitación respiratoria; CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud.

La Tabla 3 muestra las características demográficas, antropométricas, clínicas y de laboratorio de la población total y según el fenotipo (EPOC exacerbador frente a no exacerbador). La edad media de los pacientes era de 64 años, y la mayoría (72%) eran hombres. El índice de masa corporal (IMC) promedio fue de 27,7

kg/m<sup>2</sup>. En cuanto a comorbilidades, el 70% presentaba hipertensión arterial, el 30% dislipidemia y el 20% diabetes. Aproximadamente el 25% tenía una ECV subyacente, mientras que ninguno presentaba insuficiencia renal.

Características	Población total (N=50)	Exacerbador (N=28)	No exacerbador (N=22)	P-valor
Sexo, masculino, n (%)	36 (72.0)	20 (71.4)	16 (72.7)	0.919
Edad, media (DS) (años)	64.5±5.8	63.9±6.1	65.3±5.4	0.395
IMC, media (DS) (kg/m <sup>2</sup> )	27.7±7.3	27.8±8.6	27.6±5.4	0.909
<b>GOLD, n (%)</b>				0.843
1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
2	18 (36)	11 (39.3)	7 (31.8)	
3	24 (48)	13 (46.4)	11 (50)	
4	8 (16)	4 (14.3)	4 (18.2)	
<b>Comorbilidades, n (%)</b>				
<b>FRCV</b>				
Hipertensión arterial	35 (70.0)	18 (64.3)	17 (77.3)	0.320
Dislipidemia	15 (30.0)	7 (25.0)	8 (36.4)	0.384
Diabetes	10 (20.0)	7 (25.0)	3 (13.6)	0.319
Síndrome metabólico	18 (36)	11 (39.3)	7 (31.8)	0.585
Enfermedad cardiovascular	12 (24.0)	7 (25.0)	5 (22.7)	0.852
Fibrilación auricular	4 (8.0)	3 (10.7)	1 (4.5)	0.425
Índice Charlson, media (DS)	1.6±0.9	1.6±0.9	1.5±0.9	0.716
<b>Tratamiento concomitante, n (%)</b>				
Estatinas	17 (34.0)	8 (28.6)	9 (40.9)	0.361
Anti-plaquetarios	16 (32.0)	9 (32.1)	7 (31.8)	0.981
IECAS	11 (22.0)	8 (28.6)	3 (13.6)	0.206
ARA-II	19 (38.0)	8 (28.6)	11 (50.0)	0.121
Diuréticos	18 (36.0)	6 (21.4)	12 (54.5)	<b>0.015</b>
Calcioantagonistas	7 (14.0)	6 (21.4)	1 (4.5)	0.088
Beta-bloqueantes	5 (10.2)	3 (10.7)	2 (9.5)	0.892
Alfabloqueantes	1 (2)	1 (3.6)	0 (0)	0.371
Agentes hipoglucemiantes	10 (20.0)	7 (25.0)	3 (13.6)	0.319
<b>Terapia inhalada EPOC, (%)</b>				
LAMA	48 (96.0)	26 (92.9)	22 (100.0)	0.201
LABA	44 (88.0)	25 (89.3)	19 (86.4)	0.752
CI	41 (82.0)	23 (82.1)	18 (81.8)	0.976
LABA/IC	39 (78)	22 (78.6)	17 (77.3)	0.912
LAMA+LABA+CI	38(74.50)	21 (75)	17 (77.3)	0.852

IECAS: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARAII: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II; IMC: índice de masa corporal; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; CI: corticoides inhalados; LAMA: antagonistas de los receptores muscarínicos; LABA: agonistas de los receptores beta.

**Tabla 3.** Características demográficas, antropométricas y clínicas basales de la población total de pacientes y según el fenotipo (exacerbador y no exacerbador).

A lo largo del estudio, los pacientes mantuvieron su tratamiento de base sin modificaciones. En cuanto a la medicación concomitante, el 34% recibía estatinas, el 32% antiagregantes plaquetarios, el 38% bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA) y el 22% inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Además, el 20% tomaba hipoglucemiantes. Respecto al tratamiento específico para la EPOC, el 74,5% de los pacientes recibía triple terapia inhalada, que incluía un corticosteroide inhalado (CI), un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada (LABA) y un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA).

No se observaron diferencias significativas entre los grupos exacerbador y no exacerbador en términos de edad, sexo, IMC o comorbilidad cardiovascular. Sin embargo, el uso de diuréticos fue significativamente mayor en el grupo de pacientes no exacerbadores (12% frente a 6%;  $p=0,015$ ). Asimismo, la prevalencia de diabetes fue más alta en el grupo exacerbador (25,0% frente a 13,6%), aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística.

## **2. Parámetros de laboratorio antes y después del programa de RR**

Se analizó el hemograma total y parámetros bioquímicos incluidos en la metodología antes y tras finalizar el programa de RR. No hubo diferencias significativas en los valores de leucocitos ni en los eosinófilos antes y después de la RR, aunque sí una tendencia a su descenso. Destacar que los niveles medios de colesterol LDL al inicio del estudio fueron de 123,5 mg/dL, con una ligera reducción tras la RR, hasta 114,8 mg/dL, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística. De manera similar, los niveles medios de triglicéridos mostraron una disminución no significativa tras la RR (124,0 mg/dL frente a 114,5 mg/dL;  $p=0,296$ ). Asimismo, los pacientes presentaban niveles elevados de glucosa en ayunas ( $>100$  mg/dL) al inicio, los cuales no experimentaron cambios relevantes tras la RR (107,6 mg/dL frente a 105,2 mg/dL) (Tabla 4).

En el grupo de pacientes exacerbadores, se observó una reducción significativa en los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) tras la RR (pre-RR: 6,3% vs. post-RR: 6,1%;  $p=0,026$ ). Además, se identificó una tendencia a la disminución de los niveles de colesterol total, triglicéridos y colesterol LDL en este grupo. Por otro lado, los niveles de urea disminuyeron significativamente después de la RR (pre-RR:  $38,2\pm 10,1$  mg/dL vs. post-RR:  $34,3\pm 8,9$  mg/dL;  $p=0,017$ ). También se observó una reducción de la tasa de filtración glomerular en ambos grupos tras la RR; sin embargo, este cambio solo alcanzó significación estadística en los pacientes no exacerbadores (pre-RR:  $84,5\pm 9,3$  mL/min vs. post-RR:  $81,2\pm 11,0$  mL/min;  $p=0,017$ ) (Tabla 4).

Parámetros	Población total (N=50)			Exacerbador (n=28)			No exacerbador (n=22)		
	Pre-RR	Post-RR	P-valor	Pre-RR	Post-RR	P-valor	Pre-RR	Post-RR	P-valor
Hemoglobina (g/dL)	14.3±1.6	14.0±1.7	0.085	14.1±1.7	13.7±1.6	0.130	14.6±1.4	14.4±1.7	0.436
Hematocrito (%)	44.3±4.9	43.4±5.0	0.369	44.2±5.3	42.7±5.1	0.311	44.4±4.5	44.2±5.0	0.879
Leucocitos (10 <sup>9</sup> /L)	8.2±2.3	8.2±2.2	0.832	8.6±2.4	8.2±2.2	0.475	7.8±2.2	8.1±2.3	0.491
Eosinófilos (10 <sup>9</sup> /L)	241.2±103.1	228.2±112	0.173	233.09±98.6	231.12±1.1	0.143	224.0±0.77	227.54±1.2	0.112
Glucosa (mg/dL)	107.6±26.9	105.2±27.5	0.397	112.1±33.3	106.4±31.7	0.105	101.8±14.0	103.5±21.7	0.716
HbA1c (%)	6.1±0.9	6.0±0.8	0.228	6.3±1.1	6.1±0.8	<b>0.026</b>	5.8±0.5	5.9±0.7	0.151
Colesterol (mg/dL)	202.8±39.6	193.7±42.7	0.106	205.1±46.8	190.6±44.1	<b>0.056</b>	200.0±29.0	198.0±41.5	0.802
HDL (mg/dL)	57.8±19.3	57.6±25.3	0.927	53.9±14.5	53.1±13.6	0.569	62.8±23.4	63.5±34.5	0.893
LDL (mg/dL)	123.5±31.9	114.8±31.5	0.092	125.5±36.8	118.2±35.1	0.262	121.1±25.1	110.6±26.4	0.222
Triglicéridos (mg/dL)	124.0±67.8	114.5±45.2	0.296	127.5±55.7	111.4±42.1	0.094	119.7±81.8	118.4±49.5	0.941
Ácido úrico (mg/dL)	6.0±1.7	5.7±1.7	0.067	5.9±1.8	5.6±1.7	0.216	6.1±1.6	5.8±1.8	0.183
Creatinina (mg/dL)	0.8±0.2	0.9±0.2	<b>0.023</b>	0.8±0.2	0.9±0.2	0.143	0.8±0.2	0.9±0.2	0.081
Filtrado glomerular (mL/min)	83.4±10.0	80.5±12.1	0.076	82.4±10.7	80.0±13.1	0.371	84.5±9.3	81.2±11.0	<b>0.017</b>
Urea (mg/dL)	38.9±9.5	38.4±9.7	0.713	38.2±10.1	34.3±8.9	<b>0.017</b>	39.6±9.0	43.1±8.6	0.139
ACT-P (%)	102.5±19.8	101.8±19.9	0.684	104.8±18.9	102.0±18.8	0.119	99.6±20.8	101.7±21.6	0.392
GGT (U/L)	67.3±129.8	55.3±83.5	0.426	42.6±27.8	39.4±34.9	0.836	99.1±197.5	75.7±122.3	0.447
GOT (U/L)	23.1±16.1	25.8±20.5	0.498	18.6±3.9	19.6±4.9	0.576	28.9±23.6	33.9±29.8	0.603
GPT (U/L)	21.1±12.1	25.7±18.2	0.293	16.8±5.3	18.9±9.7	0.425	26.7±16.2	34.4±23.3	0.439
Proteínas totales (g/dL)	7.0±0.1	7.1±0.1	0.500	7.1±0.2	7.2±0.1	0.58	6.9±0.2	7.0±0.1	7.1±0.2

ACTP: tiempo de coagulación activado; GGT: gamma-glutamil transpeptidasa; GOT: transaminasa glutámico oxalacética; GPT: transaminasa glutámico pirúvica; Hb: hemoglobina; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HDL-colesterol: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; LDL-colesterol: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; Los datos se expresan como media ± desviación estándar.

**Tabla 4.** Parámetros de laboratorio en la población general y en los pacientes exacerbadores y no exacerbadores antes y después de la rehabilitación respiratoria.

### 3. Función respiratoria, capacidad de ejercicio y gravedad de la EPOC antes y después de la RR

Antes de la rehabilitación respiratoria, los pacientes con EPOC presentaban una grave limitación del flujo aéreo según la clasificación del sistema GOLD (FEV1 <50%), con un FEV1 medio del 43,6%. Tras la RR, este valor no experimentó cambios significativos ( $43,3 \pm 13,2\%$ ;  $p=0,86$ ). La relación entre el volumen residual (RV) y la capacidad pulmonar total (TLC), que al inicio era del  $62,6 \pm 12,9\%$ , aumentó al  $68,5\%$  después de la RR, aunque sin significación estadística ( $p=0,22$ ). En general, los parámetros de función respiratoria no mostraron variaciones significativas tras la RR, ni en pacientes exacerbadores ni en no exacerbadores (Tabla 5).

Al inicio del estudio, los pacientes recorrían una distancia media de  $404,3 \pm 81,2$  metros en la prueba de marcha de seis minutos, sin cambios significativos después de la RR ( $405,5 \pm 93,5$  m;  $p=0,893$ ). En el grupo de pacientes exacerbadores, la distancia inicial era de  $402,2 \pm 88,1$  metros, mostrando un aumento numérico (no significativo) hasta  $408,7 \pm 97,7$  metros tras la RR (Tabla 5).

Por último, la puntuación media del índice BODE fue de  $3,1 \pm 1,7$  al inicio del estudio y no presentó cambios relevantes tras la RR ( $3,2 \pm 1,7$ ) en ninguno de los grupos analizados (Tabla 5).

Parámetros	Población total (N=50)			Exacerbador (n=28)			No exacerbador (n=22)		
	Pre-RR	Post-RR	p-valor	Pre-RR	Post-RR	P-valor	Pre-RR	Post-RR	P-valor
FVC (mL)	2274.5±651.4	2184.1±660.7	0.142	2219.1±686.2	2142.6±764.5	0.336	2341.6±618.4	2230.0±524.7	0.284
FVC %	59.0±13.1	56.5±12.8	0.100	57.5±14.7	54.8±14.3	0.210	60.9±10.9	58.4±10.6	0.305
FEV1 (mL)	1196.2±420.3	1192.9±405.8	0.934	1187.4±435.2	1208.3±490.1	0.727	1206.8±413.1	1174.2±284.5	0.540
FEV1 (%)	43.6±13.9	43.3±13.2	0.867	42.9±12.9	42.7±13.0	0.953	44.4±15.4	44.1±13.7	0.833
FEV1/FVC (%)	52.1±11.6	53.8±10.7	0.112	53.2±10.8	54.8±9.2	0.306	50.7±12.7	52.5±12.4	0.220
TLC (mL)	6327.9±1800.7	6216.8±1506.2	0.520	5682.5±1612.9	5861.7±1258.5	0.593	6811.9±1829.0	6483.1±1656.9	0.059
TLC (%)	107.8±23.4	107.5±17.6	0.912	97.1±22.4	99.6±14.6	0.656	115.9±21.3	113.4±17.7	0.385
RV (mL)	4086.8±1706.3	4035.0±1198.7	0.830	3400.8±1285.6	3644.2±775.3	0.594	4601.2±1835.7	4328.1±1389.9	0.295
RV %	195.4±78.2	192.1±51.5	0.787	165.6±60.9	175.8±34.0	0.661	217.8±83.9	204.4±59.7	0.291
RV/TLC (%)	62.6±12.9	68.5±24.5	0.226	58.5±12.6	62.7±8.9	0.459	65.7±12.7	72.8±31.2	0.348
TM6M (metros)	404.3±81.2	405.5±93.5	0.893	402.2±88.1	408.7±97.7	0.561	406.8±74.4	401.6±90.7	0.715
Metros (%)	90.3±19.9	91.2±22.0	0.634	88.6±21.1	91.3±23.2	0.294	92.3±18.7	91.1±21.0	0.704
FC basal	80.5±13.1	82.0±14.7	0.347	81.7±12.5	53.5±15.1	0.430	79.2±14.1	80.1±14.5	0.628
FC final	102.7±20.9	106.8±19.8	0.061	101.1±19.6	105.9±15.0	<b>0.031</b>	104.6±22.8	107.9±24.8	0.428
StO2 basal	95.1±2.0	94.8±1.8	0.360	95.3±1.9	94.6±2.0	0.070	94.8±2.0	95.2±1.6	0.420
StO2 final	90.2±4.4	89.8±5.0	0.490	90.7±4.9	90.2±5.6	0.418	89.6±3.8	89.4±4.3	0.863
Índice BODE	3.1±1.7	3.2±1.7	0.565	3.4±1.6	3.4±1.8	1.000	2.8±1.8	3.1±1.6	0.520



FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; CVF: capacidad vital forzada; FC: frecuencia cardiaca; VR: volumen residual; SatO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno; TM6M: prueba de marcha de 6 minutos; TLC: capacidad pulmonar total; Los datos se expresan como media  $\pm$  desviación estándar.

**Tabla 5.** Función respiratoria en la población general y en los pacientes exacerbadores y no exacerbadores antes y después de la RR

## 4. Inflamación y estrés oxidativo antes y después de la RR

Los niveles medios de fibrinógeno estaban elevados al inicio del estudio (398,2 $\pm$ 83,2 mg/dL) y no experimentaron cambios significativos tras la RR (402,2 $\pm$ 98,4 mg/dL). Del mismo modo, los niveles medios de PCR-us fueron de 6,0 $\pm$ 5,0 mg/dL al inicio y se mantuvieron sin cambios significativos después de la RR (6,5 $\pm$ 4,9 mg/dL). Ninguno de los grupos mostró diferencias significativas en los niveles de fibrinógeno o de PCR-us tras la RR.

Los niveles medios de apoB48 fueron superiores a 3 mg/L en ambos grupos antes de la RR, aunque en los pacientes exacerbadores se observó una reducción numérica (no significativa) de los niveles de apoB48 tras la RR (3,5 vs. 2,9 mg/L). Además, encontramos valores basales más altos del marcador de estrés oxidativo TBARS en los pacientes no exacerbadores, con una disminución no significativa después de la RR (Tabla 6).

Cuando comparamos los marcadores de inflamación (fibrinógeno, PCR-us), estrés oxidativo (TBARS) y aterosclerosis subclínica (apoB48) agrupados por terciles entre los pacientes exacerbadores y no exacerbadores, encontramos un mayor porcentaje de pacientes con niveles superiores a 3 mg/L en el grupo de exacerbadores antes de la RR (42,9% frente a 22,7%). Sin embargo, no se encontró una asociación significativa entre los niveles de apoB48 y el fenotipo. No obstante, después de la RR, el porcentaje de pacientes con niveles de apoB48 superiores a 3 mg/L fue significativamente menor en los pacientes exacerbadores en comparación con los no exacerbadores ( $p=0,034$ ) (Tabla 7).

Parámetros	Población total (N=50)			Exacerbador (n=28)			No exacerbador (n=22)		
	Pre-RR	Post-RR	P-valor	Pre-RR	Post-RR	P-valor	Pre-RR	Post-RR	P-valor
<b>Fibrinógeno (mg/dL)</b>	398.2±83.2	402.2±98.4	0.834	408.0±92.3	420.9±85.1	0.608	386.3±70.8	379.1±23.5	0.800
<b>PCR-us (mg/L)</b>	6.0±5.0	6.5±4.9	0.587	6.6±5.3	7.4±4.8	0.623	5.3±4.6	5.5±4.9	0.824
<b>ApoB48 (mg/L)</b>	3.3±3.6	3.6±3.7	0.693	3.5±3.0	2.9±3.0	0.445	3.1±4.3	4.4±4.4	0.250
<b>TBARS (μmol/L)</b>	1.3±0.7	1.2±0.8	0.407	1.2±0.5	1.2±0.6	0.922	1.7±1.0	1.3±0.9	0.231

ApoB48: apolipoproteína B48, PCR-us: proteína C reactiva de alta sensibilidad; TBARS: especies reactivas del ácido tiobarbitúrico. Los datos se expresan como media ± desviación estándar.

**Tabla 6.** Marcadores de inflamación, estrés oxidativo y aterosclerosis subclínica en la población general y en los pacientes exacerbadores y no exacerbadores antes y después de la RR

Parámetros	Pre-RR			Post-RR		
	Exacerbador (n=28)	No exacerbador (n=22)	P-valor	Exacerbador (n=28)	No exacerbador (n=22)	P-valor
<b>Fibrinógeno (mg/dL)</b>						
<b>T1</b> Pre-RR: ≥428 Post-RR: <347	8 (28.6)	8 (36.4)	0.775	11 (50.0)	5 (18.5)	0.063
<b>T2</b> Pre-RR: ≥343 y <428 Post-RR: ≥347 y <455	10 (35.7)	6 (27.3)		5 (22.7)	11 (40.7)	
<b>T3</b> Pre-RR: <343 Post-RR: ≥455	10 (35.7)	8 (36.4)		6 (27.3)	11 (40.7)	
<b>PCR-us (mg/L)</b>						
<b>T1</b> Pre-RR: <3.17 Post-RR: <3.96	7 (25.0)	10 (45.5)	0.269	9 (42.9)	6 (24.0)	0.335
<b>T2</b> Pre-RR: ≥329 y <7.2 Post-RR: ≥3.96 hasta <8.18	11 (39.3)	5 (22.7)		7 (33.3)	9 (36.0)	
<b>T3</b> Pre-RR: ≥7.2 Post-RR: ≥8.18	10 (35.7)	7 (31.8)		5 (23.8)	10 (40.0)	
<b>ApoB48 (mg/L)</b>						
<b>T1</b> Pre-RR: <1.33 Post-RR: <1.59	7 (25.0)	7 (31.8)	0.325	8 (38.1)	8 (32.0)	<b>0.034</b>
<b>T2</b> Pre-RR: ≥1.33 y <3.40 Post-RR: ≥1.59 y <3.55	9 (32.1)	10 (45.5)		3 (14.3)	12 (48.0)	
<b>T3</b> Pre-RR: ≥3.40 Post-RR: ≥3.55	12 (42.9)	5 (22.7)		10 (47.6)	5 (20)	
<b>TBARS (μmol/L)</b>						
<b>T1</b> Pre-RR: <0.93 Post-RR: <0.83	10 (35.7)	6 (27.3)	0.644	7 (33.3)	10 (40)	0.379
<b>T2</b> Pre-RR: ≥0.93 y <1.34 Post-RR: ≥0.83 y <1.44	10 (35.7)	7 (31.8)		9 (42.9)	6 (24)	
<b>T3</b> Pre-RR: ≥1.34 Post-RR: ≥1.44	8 (28.6)	9 (40.9)		5 (23.8)	9 (36)	



RR: rehabilitación respiratoria; ApoB48: apolipoproteína B48, PCR-us: proteína C reactiva de alta sensibilidad; TBARS: especies reactivas del ácido tiobarbitúrico.

**Tabla 7.** Marcadores de inflamación, estrés oxidativo y aterosclerosis subclínica agrupados por terciles en los pacientes exacerbadores y no exacerbadores antes y después de la RR

## 5. Riesgo cardiovascular antes y después de la RR

La tabla 8 muestra el RCV estimado mediante los diferentes modelos de predicción de riesgo utilizados antes y después del programa de RR. Al inicio del estudio, el riesgo coronario medio fue moderado según el modelo calibrado REGICOR ( $6,2\pm 3,7\%$ ), mientras que los otros modelos analizados indicaron un riesgo alto, tanto en la población general como en los fenotipos de exacerbadores y no exacerbadores.

La comparación del RCV antes y después de la RR reveló una disminución significativa del riesgo en el fenotipo exacerbador tras la finalización del programa, según el modelo COPDCoRi.

	Población total (N=50)			Exacerbador (n=28)			No exacerbador (n=22)		
	Pre-RR	Post-RR	P-valor	Pre-RR	Post-RR	P-valor	Pre-RR	Post-RR	P-valor
<b>TAs, media ± DS (mmHg)</b>	141.2±19.7	139.2±23.6	0.510	138.7±21.0	133.4±21.8	0.255	144.7±17.7	146.9±24.1	0.560
<b>TAd, media ± DS (mmHg)</b>	83.5±11.7	81.0±13.1	0.174	80.7±11.3	78.1±12.1	0.350	87.2±11.6	84.9±13.7	0.287
<b>RCV:</b>									
<b>Regicor</b>	6.2±3.7	7.7±5.1	0.116	5.9±3.7	7.9±5.5	0.139	6.6±3.7	7.4±4.5	0.534
<b>Framingham</b>	26.5±17.9	31.2±18.5	0.203	26.6±19.9	31.7±20.8	0.369	26.4±15.3	30.7±15.3	0.349
<b>SCORE2</b>	0.05±0.05	0.06±0.04	0.382	0.05±0.05	0.05±0.04	0.690	0.05±0.04	0.06±0.04	0.319
<b>SCORE RR</b>	1.8±1.0	1.6±0.8	0.480	1.8±1.1	1.5±0.7	0.254	1.7±0.8	1.7±0.9	0.828
<b>QRisk3</b>	22.0±12.7	19.2±8.7	0.240	22.0±14.7	19.3±9.6	0.467	22.0±10.0	19.1±7.7	0.266
<b>COPDCoRi</b>	53.09±12.86	48.52±11.69	<b>&lt;0.002</b>	53.35±12.11	47.24±10	<b>&lt;0.001</b>	53.78±14.29	50.16±13.82	<0.08

TAs: tensión arterial sistólica; TAd: Tensión arterial diastólica; DS: desviación estándar; RCV: riesgo cardiovascular; RR: rehabilitación respiratoria. Los datos se expresan con la media ± desviación estándar.

Tabla 8. Riesgo cardiovascular según diferentes modelos de riesgo en la población global y en pacientes exacerbadores y no exacerbadores antes y después de la RR.

## **6. Función respiratoria, marcadores de inflamación, estrés oxidativo y RCV según la diferencia mínima importante (MID) para la prueba de marcha de 6 minutos (TM6M) y el índice BODE**

La función respiratoria, los parámetros de laboratorio, los biomarcadores y el RCV fueron evaluados en función de si los pacientes experimentaron o no una mejoría en la distancia recorrida en el TM6M y en el índice BODE tras la RR, según la diferencia mínima importante (MID) previamente establecida para ambas evaluaciones (Tabla 9).

Encontramos que los pacientes que lograron una mejora  $\geq 30$  metros en el TM6M después de la RR presentaron niveles significativamente más bajos de glucosa basal ( $110,6 \pm 30,8$  vs.  $92,4 \pm 8,1$  mg/dL) y de HbA1c ( $6,1 \pm 0,7$  vs.  $5,6 \pm 0,3\%$ ), así como de los leucocitos totales y eosinófilos, así como una tasa de filtración glomerular significativamente mayor. También observamos un aumento significativo en el porcentaje de capacidad pulmonar total (TLC) en los pacientes que mejoraron  $\geq 30$  metros ( $103,0 \pm 15,7$  vs.  $119,8 \pm 14,2\%$ ;  $p=0,012$ ).

La mejora en la capacidad de ejercicio, medida a través del TM6M, se asoció con una reducción significativa en el índice BODE ( $2,3 \pm 1,4$  vs.  $3,7 \pm 1,7$ ;  $p=0,026$ ). El RCV, evaluado mediante distintos modelos de predicción, no mostró diferencias significativas en función de la mejoría en la distancia recorrida en el TM6M, excepto en el modelo QRisk3, que indicó un RCV significativamente menor en los pacientes que lograron recorrer  $\geq 30$  metros adicionales en el TM6M tras la RR.

Por otro lado, los pacientes que experimentaron una reducción  $>1$  punto en el índice BODE tras la RR presentaron niveles significativamente más bajos de glucosa basal ( $110,1 \pm 31,2$  vs.  $94,1 \pm 6,3$  mg/dL;  $p < 0,01$ ) y de HbA1c ( $6,1 \pm 0,7$  vs.  $5,5 \pm 0,2\%$ ;  $p < 0,0001$ ) (tabla 10).

	Distancia recorrida en el TM6M			Índice BODE		
	No alcanzan la MID (<30-metros) n=32	Alcanzan la MID (≥30-metros) n=10	P-valor	MID ≤1 punto n=32	MID >1 punto n=10	P-valor
<b>Parámetros de laboratorio</b>						
Glucosa (mg/dL)	110.6±30.8	92.4±8.1	<b>0.004</b>	110.1±31.2	94.1±6.3	<b>0.010</b>
HbA1c (%)	6.1±0.7	5.6±0.3	<b>0.004</b>	6.1±0.7	5.5±0.2	<b>0.000</b>
Leucocitos (10 <sup>9</sup> /L)	8.4±2.1	6.4±1.4	<b>0.010</b>	8.2±2.2	7.0±1.6	0.129
Eosinófilos (10 <sup>9</sup> /L)	220.20±1.4	210.30±1.4	0.201	224.17±3.1	225.20±2.2	0.228
Filtrado glomerular (mL/min)	77.9±12.5	87.0±4.4	<b>0.004</b>	78.4±12.4	84.9±8.0	0.204
Urea (mg/dL)	40.0±9.6	37.8±11.3	0.545	40.7±9.7	35.9±10.4	0.192
Colesterol (mg/dL)	199.9±43.5	197.3±37.3	0.864	200.7±39.1	194.9±51.2	0.706
HDL (mg/dL)	57.9±29.5	61.7±138	0.695	58.7±29.6	59.1±13.8	0.966
LDL (mg/dL)	118.2±32.3	121.6±25.1	0.762	118.5±30.1	120.8±33.6	0.841
Triglicéridos (mg/dL)	118.8±48.8	112.4±46.8	0.716	117.2±43.9	117.7±61.5	0.975
Ácido úrico (mg/dL)	6.0±1.7	5.1±1.5	0.161	5.9±1.7	5.5±1.9	0.615
Hemoglobina (g/dL)	13.8±1.6	14.5±1.7	0.209	13.9±1.6	14.2±1.7	0.601
Creatinina (mg/dL)	0.9±0.2	0.8±0.2	0.099	0.9±0.2	0.8±0.2	0.248
<b>Biomarcadores inflamación</b>						
Fibrinógeno (mg/dL)	413.2±100.7	363.2±110.4	0.190	408.4±102.3	378.1±111.4	0.430
PCR-us (mg/dL)	6.6±4.9	5.4±5.4	0.499	6.1±4.9	7.0±5.4	0.619
ApoB48 (mg/L)	3.7±3.8	3.5±3.5	0.898	3.4±3.4	4.4±4.7	0.465
TBARS (µM)	1.3±0.9	1.0±0.4	0.334	1.3±0.9	1.2±0.7	0.884

**Tabla 9.** Parámetros de laboratorio, marcadores de inflamación sistémica y aterosclerosis subclínica clasificado según la diferencia mínima significativa (MID) para el TM6M y el índice BODE tras la RR. Los valores se expresan en media ± desviación estándar



	Distancia recorrida en el TM6M			Índice BODE		
	No alcanzan la MID (<30-metros) n=32	Alcanzan la MID (≥30-metros) n=10	P-valor	MID ≤1 punto n=32	MID >1 punto n=10	P-valor
<b>Tensión arterial</b>						
TAs (mmHg)	140.1±25.6	140.0±25.1	0.989	138.9±24.9	143.8±26.7	0.599
TAd (mmHg)	81.9±14.7	81.6±8.9	0.957	81.9±14.4	81.4±10.4	0.914
<b>Modelos de RCV</b>						
Regicor	8.3±5.8	5.8±2.8	0.192	8.2±5.5	6.2±4.4	0.305
Framingham RF	1.3±0.8	1.0±0.3	0.278	1.3±0.8	1.0±0.3	0.130
Framingham	33.6±20.6	24.2±11.1	0.178	33.3±20.6	25.3±11.6	0.252
SCORE2	0.06±0.04	0.06±0.03	0.731	0.06±0.04	0.06±0.02	0.811
SCORE-RR	1.5±0.7	1.8±1.0	0.261	1.4±0.7	2.0±1.0	0.208
QRisk3	<b>20.5±9.9</b>	<b>15.4±4.5</b>	<b>0.030</b>	20.4±9.9	15.7±5.3	0.161
<b>Índice BODE</b>	3.5±1.7	2.4±1.7	0.075			

Índice BODE (IMC, FEV1 posbroncodilatador en % predicho, disnea medida por la escala mMRC, la distancia caminada de 6 min, en metros, recorrida en el TM6M.

**Tabla 10.** Tensión arterial y modelos de estimación del RCV clasificado según la diferencia mínima significativa (MID) para el TM6M y el índice BODE tras la RR.



## **7. Análisis de la calidad de vida y estado psicológico pre y post RR. Diferencias mínimas relevantes y riesgo cardiovascular.**

En términos generales, 42 pacientes completaron los cuestionarios de calidad de vida y de estado psicológico tras el programa de RR. El cuestionario de calidad de vida no pudo completarse después de la rehabilitación respiratoria (RR) en 10 pacientes, debido a que no acudieron a sus citas o no desearon mantenerlas. Los valores promedio del SF-36 antes de la RR oscilaron entre 31.3 (salud general) y 64.8 (funcionamiento social), y aumentaron tras finalizar la RR en todas las dimensiones, excepto en la de funcionamiento social y problemas de salud física, si bien este cambio solo alcanzó significación estadística en la subescala de dolor ( $49.7 \pm 34.6$  vs.  $62.9 \pm 29.2$ ;  $p=0.05$ ). En los pacientes exacerbadores, las puntuaciones del cuestionario SF-36 aumentaron en todas las dimensiones, excepto en funcionamiento social, y se observó una mejora significativa únicamente en la dimensión de dolor corporal ( $49.1 \pm 35.5$  vs.  $63.6 \pm 29.2$ ;  $p=0.05$ ). Los cambios en las puntuaciones de la SF-36 no fueron estadísticamente significativos en ninguna dimensión entre los pacientes no exacerbadores.

El SGRQ también mostró una tendencia a la mejora del estado de salud de los pacientes tras el programa de RR, aunque el descenso no fue estadísticamente significativo en ninguna de las dimensiones del cuestionario, tanto en los pacientes exacerbadores como en los no exacerbadores. En cuanto a la carga de síntomas evaluada mediante el CAT, se observó una disminución estadísticamente significativa en la puntuación CAT tras finalizar la RR ( $8.9 \pm 5.5$  vs.  $7.0 \pm 4.3$ ;  $p=0.001$ ). La puntuación CAT media antes de iniciar la RR era de  $9.8 \pm 4.6$  en los exacerbadores y de  $8.2 \pm 3.2$  en los no exacerbadores, y ambos grupos mostraron una disminución en la puntuación CAT post-PRP, que solo fue estadísticamente significativa entre los exacerbadores, aunque se observó una tendencia en los no exacerbadores (Tabla 11).

De forma global, los pacientes con EPOC de fenotipo exacerbador presentaban síntomas de depresión y/o ansiedad clínicamente significativas (puntuaciones en las subescalas  $\geq 8$ ) según el cuestionario HAD antes de realizar

la RR. Se observó una disminución numérica, aunque no significativa, en las puntuaciones de las subescalas de síntomas de depresión y ansiedad del HAD entre los pacientes exacerbadores. Sin embargo, en los pacientes no exacerbadores, se registró un ligero aumento tanto en los síntomas de depresión como en los de ansiedad tras el programa de RR.

<b>Agudizador</b>	<b>Pre</b>	<b>Post</b>	<b>p</b>
SGRQ Síntomas	60.6±23.7	51.6±23.6	0.223
SGRQ Actividad	71.6±18.5	67.6±21.0	0.560
SGRQ Impacto	47.3±20.2	37.6±19.0	0.105
SGRQ Total	56.4±20.2	48.8±17.9	0.203
SF36 Función Física	38.5±25.0	44.0±21.3	0.441
SF36 Limitaciones Problemas Físicos.	36.3±46.2	38.8±44.0	0.878
SF36 Dolor	49.1±35.5	63.6±29.2	<b>0.059</b>
SF36 Función Social.	68.1±34.3	52.5±33.6	0.108
SF36 Salud Mental.	55.6±26.7	66.2±23.2	0.122
SF36 Problemas Emocionales.	55.1±45.0	66.7±43.3	0.368
SF36 Vitalidad	35.0±25.6	45.3±25.8	0.220
SF36 Percepción Salud	28.3±12.0	30.5±16.2	0.545
SF36 Cambios Salud	67.5±30.5	55.0±28.8	0.196
HAD Depresión	9.0±4.6	7.7±5.3	0.352
HAD Ansiedad	8.7±5.0	7.5±4.7	0.374
CAT	9.85±4.6	7.83±3.97	<b>0.001</b>
<b>No Agudizador</b>	<b>Pre</b>	<b>Post</b>	<b>p</b>
SGRQ Síntomas	37.3±23.2	44.9±21.0	0.172
SGRQ Actividad	53.6±26.3	52.1±25.2	0.897
SGRQ Impacto	34.1±22.3	42.2±23.3	0.177
SGRQ Total	39.7±20.6	44.6±15.9	0.460
SF36 Función Física	47.1±31.2	55.8±24.2	0.421
SF36 Limitaciones Problemas Físicos.	43.8±41.5	29.2±39.6	0.328
SF36 Dolor	50.8±34.6	61.9±36.7	0.496
SF36 Función Social.	59.5±34.6	68.8±32.6	0.249
SF36 Salud Mental.	64.3±28.9	53.7±31.7	0.148
SF36 Problemas Emocionales.	66.7±44.9	69.5±43.7	0.864
SF36 Vitalidad	51.3±24.2	44.6±27.1	0.503
SF36 Percepción de la Salud	36.3±20.7	37.1±23.7	0.929
SF36 Cambios Salud	56.3±33.9	62.5±29.2	0.699
HAD Depresión	6.2±5.4	7.5±6.4	0.423
HAD Ansiedad	7.2±3.9	7.8±6.5	0.663
CAT	8.15±3.2	7.8±4.97	<b>0.050</b>

SF-36: short form-36 health survey; SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire; CAT: COPD assessment test; HAD: hospital anxiety and depression scale. Los datos se expresan como media ± desviación estándar.

**Tabla 11.** Valores de los cuestionarios de calidad de vida, ansiedad, depresión e impacto en la EPOC pre y postRR, según fenotipo.

Se analizaron los cuestionarios de calidad de vida de aquellos pacientes que obtenían una respuesta mayor al programa de RR o una MCID. En los que mejoraban en el test de la marcha > 30 metros no observamos diferencias en la CVRS (tabla 12), y tampoco en aquellos que mejoraban un punto en el índice BODE (tabla 13) Sin embargo, el cuestionario genérico de salud SF-36 muestra unos valores superiores (lo que indica mejor calidad de vida) en aquellos pacientes que mejoran el CAT (más de 2 puntos) alcanzando significación estadística en las dimensiones de dolor, función física, salud mental, percepción de la salud general, cambios de salud en el tiempo y vitalidad. También mejoran los síntomas de ansiedad según el cuestionario HADS (tabla 14).

Aquellos pacientes que mejoran el cuestionario SGRQ + 4 puntos también lo hacen de forma significativa en la variable BODE, así como en el RCV medido por la escala Framingham, alcanzando ambas significación, lo que puede llevarnos a concluir que aquellos pacientes que mejoran de forma significativa la CVRS tras la RR también son capaces de disminuir el RCV, hallazgo que habría que confirmar con una población mayor (tabla 15). También se relaciona la mejoría de 4 puntos en el SGRQ con el cuestionario SF-36, (en la dimensión de cambios de salud en el tiempo) y con el propio cuestionario de Saint George, observando que la mejoría es a expensas de la función actividad y de la puntuación total (tabla 16).

	No mejoría Marcha 30 metros N=32	Mejoría Marcha 30 metros N=10	p
SGRQ Síntomas	51.2±24.4	44.6±13.8	0.499
SGRQ Actividad	65.8±20.9	59.1±7.5	0.457
SGRQ Impacto	39.4±18.7	32.2±11.1	0.377
SGRQ Total	49.2±18.0	42.5±8.8	0.383
SF36 Función Física	48.6±22.2	57.5±18.5	0.455
SF36 Limitaciones Problemas Físicos	38.0±42.2	15.0±33.5	0.262
SF36 Dolor	64.5±32.9	43.0±27.9	0.184
SF36 Función Social	66.5±32.4	52.4±39.9	0.399
SF36 Salud Mental	64.8±22.4	53.6±41.4	0.386
SF36 Problemas Emocionales	66.7±42.0	60.0±54.8	0.758
SF36 Vitalidad	45.0±25.2	45.0±28.1	0.997
SF36 Percepción de la Salud General	31.2±18.3	40.0±23.7	0.356
SF36 Cambios Salud en Tiempo	61.0±29.8	75.0±25.0	0.336
HAD (Depresión)	7.6±5.0	8.4±7.5	0.786
HAD (Ansiedad)	7.6±5.2	7.8±7.4	0.953
<b>CAT</b>	8.5±2.3	7.3±2.79	0.08

SF-36: short form-36 health survey; SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire; CAT: COPD assessment test; HAD: hospital anxiety and depression scale. Los datos se expresan como media ± desviación estándar.

**Tabla 12:** Valores de los cuestionarios de calidad de vida, ansiedad, depresión e impacto en la EPOC según mejoría de > o igual a 30 metros en el TM6M post RR.

	No mejoría CAT N=23	Mejoría CAT N=19	p
SGRQ Síntomas	55.8±19.3	43.3±23.8	0.131
SGRQ Actividad	67.8±16.2	49.8±28.2	0.052
SGRQ Impacto	39.5±16.3	35.9±27.8	0.658
SGRQ Total	50.9±14.3	40.1±18.1	0.094
SF36 Función Física	47.9±20.9	54.3±27.9	0.522
SF36 Limitaciones Problemas Físicos.	<b>11.5±24.2</b>	<b>57.157.1.2</b>	<b>0.003</b>
SF36 Dolor	54.1±36.5	69.2±27.1	0.230
SF36 Función Social.	<b>38.5±30.4</b>	<b>84.9±17.2</b>	<b>0.000</b>
SF36 Salud Mental.	<b>44.0±23.5</b>	<b>72.0±23.3</b>	<b>0.005</b>
SF36 Problemas Emocionales.	48.8±48.4	78.6±36.0	0.084
SF36 Vitalidad	<b>33.8±26.4</b>	<b>55.8±20.3</b>	<b>0.022</b>
SF36 Percepción de la Salud General	<b>25.8±16.3</b>	<b>41.1±16.5</b>	<b>0.023</b>
SF36 Cambios Salud en Tiempo	<b>46.2±28.6</b>	<b>73.2±30.2</b>	<b>0.025</b>
HAD (Depresión)	9.2±6.0	5.8±4.6	0.120
HAD (Ansiedad)	<b>10.1±6.6</b>	<b>5.6±3.4</b>	<b>0.045</b>

SF-36: short form-36 health survey; SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire; CAT: COPD assessment test; HAD: hospital anxiety and depression scale. Los datos se expresan como media ± desviación estándar.

**Tabla 13:** Valores de los cuestionarios de calidad de vida, ansiedad, depresión e impacto en la EPOC según mejoría del cuestionario CAT en 2 puntos post RR.

	No mejoría SGRQ N=28	Mejoría SGRQ N=14	p
SGRQ Síntomas	44.5±22.7	56.9±21.6	0.133
SGRQ Actividad	<b>54.0±23.8</b>	<b>74.7±17.5</b>	<b>0.013</b>
SGRQ Impacto	36.3±22.3	44.9±16.4	0.250
SGRQ Total	<b>42.3±16.3</b>	<b>55.6±15.4</b>	<b>0.029</b>
SF36 Función Física	49.5±23.4	46.4±22.6	0.716
SF36 Limitaciones Problemas Físicos.	40.5±44.4	25.0±37.1	0.331
SF36 Dolor	64.9±31.4	59.2±33.3	0.635
SF36 Función Social.	69.7±35.1	55.6±31.8	0.277
SF36 Salud Mental.	63.8±29.2	57.1±22.6	0.511
SF36 Problemas Emocionales.	63.5±44.6	75.8±39.7	0.449
SF36 Vitalidad	48.6±25.0	38.2±27.3	0.286
SF36 Percepción de la Salud General	35.7±199.6	27.7±18.3	0.272
SF36 Cambios Salud en Tiempo	<b>71.4±29.9</b>	<b>77.7±30.5</b>	<b>0.043</b>
HAD (Depresión)	7.1±6.3	8.5±4.2	0.501
HAD (Ansiedad)	6.7±5.4	9.3±4.9	0.202

**Tabla 14.** Valores de los cuestionarios de calidad de vida, ansiedad, depresión e impacto en la EPOC según mejoría del cuestionario SGRQ + 4 puntos post RR. SF-36: short form-36 health survey; SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire; HAD: hospital anxiety and depression scale. Los datos se expresan como media ± desviación estándar.

	No mejoría SGRQ N=28	Mejoría SGRQ N=14	P
TA Sistólica (mmHg)	137.7±21.6	142.0±30.6	0.645
TA Diastólica (mmHg)	80.4±12.7	81.7±17.9	0.817
Escalas de Riesgo Cardiovascular:			
• Regicor	8.5±6.2	6.9±4.3	0.459
• Framingham RF	<b>1.3±0.6</b>	<b>0.8±0.6</b>	<b>0.047</b>
• Framingham	32.1±21.8	25.5±13.6	0.352
• SCORE HDL (%)	4.3±2.3	3.3±2.1	0.247
• SCORE2	0.06±0.04	0.6±0.03	0.961
• SCORE-RR	1.5±0.7	1.7±0.9	0.644
• QRisk3	19.6±10.3	18.4±7.1	0.738
• BODE	<b>3.7±1.7</b>	<b>2.3±1.4</b>	<b>0.026</b>

**Tabla 15.** Riesgo cardiovascular clasificado según mejoría del cuestionario SGRQ + 4 puntos post RR. TA: tensión arterial, SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire. Los datos se expresan como media ± desviación estándar.

	No mejoría BODE N=32	Mejoría BODE N=10	p
SGRQ Síntomas	49.8±23.3	49.9±21.2	0.984
SGRQ Actividad	65.7±20.6	60.4±13.6	0.537
SGRQ Impacto	39.1±18.1	34.1±16.1	0.515
SGRQ Total	48.8±17.6	44.9±13.8	0.596
SF36 Función Física	47.8±20.8	57.5±25.1	0.339
SF36 Limitaciones Problemas Físicos.	31.3±39.2	45.8±51.0	0.448
SF36 Dolor	61.8±32.2	57.7±37.7	0.790
SF36 Función Social.	61.9±32.8	73.0±37.5	0.477
SF36 Salud Mental.	62.5±26.2	64.7±26.8	0.858
SF36 Problemas Emocionales.	61.2±43.6	83.3±40.8	0.270
SF36 Vitalidad	44.2±22.4	48.3±36.8	0.726
SF36 Percepción de la Salud General	30.6±17.0	40.8±26.3	0.249
SF36 Cambios Salud en Tiempo	63.5±28.5	62.5±34.5	0.939
HAD (Depresión)	8.1±5.7	6.5±5.3	0.542
HAD (Ansiedad)	7.9±5.0	6.8±7.4	0.682

**Tabla 16.** Valores de los cuestionarios de calidad de vida, ansiedad, depresión e impacto en la EPOC según la mejoría el índice BODE de uno o más puntos post RR. SF-36: short form-36 health survey; SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire; HAD: hospital anxiety and depression scale. Los datos se expresan como media ± desviación estándar.

## DISCUSIÓN GLOBAL

Este estudio en vida real evaluó el efecto de un programa de RR de 8 semanas sobre la función respiratoria, la capacidad de ejercicio, los marcadores de inflamación, el estrés oxidativo, la aterosclerosis subclínica y la calidad de vida, así como el RCV de la población global de pacientes con EPOC y según el fenotipo (exacerbadores versus no exacerbadores).

A continuación, se describe una discusión global sobre los resultados obtenidos y publicados en revistas con factor de impacto e indexadas. Los resultados no publicados también son discutidos.

### **Características de la población global, FRCV y ECV:**

La investigación realizada confirmó la presencia de múltiples FRCV en los pacientes con EPOC que realizan RR, destacando que un 70 % presentaba hipertensión, 30 % dislipidemia y 20 % diabetes, con un IMC promedio en rango de sobrepeso. Cabe señalar que la ECV estaba presente en casi una cuarta parte de los pacientes, y, por lo tanto, la mayoría de los pacientes tenía potencial preventivo para enfocar la ECV. Es importante mencionar que no hubo diferencias significativas en la prevalencia de comorbilidades cardiovasculares entre los pacientes exacerbadores y los no exacerbadores, aunque se observó una mayor proporción de pacientes diabéticos entre quienes presentaban un fenotipo exacerbador. Si bien la presencia de ECV no es una razón para no derivar a un programa de RR, la evaluación del RCV resulta fundamental en la evaluación inicial del paciente antes de la derivación, y las intervenciones deben incluir un manejo cuidadoso de los FRCV modificables. (262)

Encontramos una mejoría de los FRCV modificables tras la RR en nuestra serie, especialmente en los pacientes exacerbadores, quienes mostraron una reducción estadísticamente significativa en los niveles de HbA1c, colesterol y urea. La bibliografía nos apoya en que aquellos pacientes con una exacerbación de EPOC tienen un mayor riesgo de sufrir otros eventos agudos, (12-15). Recientemente se ha publicado el estudio EXACOS-CV que analiza una población española con diagnóstico de EPOC y obtuvieron que el riesgo de

eventos cardiovasculares graves o muerte aumentó después del inicio de una agudización moderada/grave, lo que evidencia la necesidad de una atención multidisciplinaria proactiva de los pacientes con EPOC para prevenir las agudizaciones y abordar otros FRCV (263). Estos hallazgos sugieren que, a pesar de estar asociados con un mayor riesgo de eventos CV, los pacientes exacerbadores podrían beneficiarse más de la RR en términos de control de FRCV durante su participación en el programa.

### **Marcadores de inflamación sistémica, fibrinógeno y PCR-us.**

Los niveles de marcadores inflamatorios asociados con el RCV, como la PCR y el fibrinógeno, se encuentran significativamente elevados en pacientes que exacerbaban con frecuencia. De hecho, comprobamos que tanto los pacientes exacerbadores como los no exacerbadores presentaban niveles elevados de fibrinógeno antes de la RR, pero eran los pacientes exacerbadores los que mostraban valores aún más altos (niveles promedio superiores a 400 mg/dL).

Los valores medios de fibrinógeno y de PCR-us no cambiaron de manera significativa tras la RR, permaneciendo por encima de 350 mg/dL en ambos grupos, lo cual se asocia con un mayor riesgo de exacerbaciones y de RCV. El fibrinógeno ha sido relacionado con el riesgo de desarrollar EPOC, su gravedad y progresión, el riesgo de exacerbaciones e incluso con la mortalidad. (264). También se ha vinculado con la comorbilidad cardiovascular (265). En 2019, un metanálisis que utilizó datos de cuatro artículos concluyó que niveles más altos de PCR en fase estable se asocian con más posibilidades de agudización, pero sin realizar ajustes de posibles factores de confusión (183). Un estudio reciente analiza qué biomarcadores pueden predecir las agudizaciones en la EPOC; encuentran que en el análisis ajustado que los participantes con PCR  $\geq 5$  mg/L tenían un riesgo aproximadamente 1.6 veces mayor de presentar una exacerbación en comparación con aquellos con PCR más baja (266). Nuestros resultados confirman el hecho de que la utilización del fibrinógeno permite asociarlo con los pacientes con perfil agudizador. El papel del eosinófilo cada vez tiene más importancia por su papel crucial como mediador proinflamatorio al igual que las citoquinas y los factores de crecimiento, que inducen a una inflamación pulmonar persistente y empeoran la gravedad de la exacerbación

(171). En nuestro estudio no encontramos diferencias entre ambos fenotipos, con niveles de eosinófilos  $>200$  ( $10^9/L$ ) y tampoco diferencias tras el programa de RR; sí se observa una ligera tendencia a su descenso lo cual podría hablarnos del potencial factor antiinflamatorio que supone realizar ejercicio físico (267). Sin embargo, ello debería confirmarse con una población más amplia y así poder realizar asociaciones más específicas.

El estrés oxidativo, medido a través de los niveles de TBAR, tampoco mostró cambios significativos después del programa de RR. Las diferencias en estrés oxidativo son escasas, y no se relacionaron con el RCV. El desequilibrio redox conduce a la disfunción endotelial con una liberación excesiva de sustancias vasoconstrictoras (268) lo que conduce a cambios estructurales y funcionales tanto en la macro como en la micro-estructura de la vasculatura (269). No obstante, es preciso considerar la dificultad técnica que conlleva evaluar estos parámetros tan altamente variables. Métodos más precisos, o dianas biológicas más estables podría ayudar a un mejor conocimiento del estrés oxidativo en sujetos con EPOC.

### **Hallazgos sobre la ApoB48**

La ApoB48, una proteína clave de los quilomicrones y sus metabolitos, se ha asociado con la aterosclerosis subclínica en numerosos estudios y se ha demostrado que los niveles de apoB48 en ayunas son un buen marcador subrogado del grado de lipemia postprandial y un marcador de las partículas residuales o remanentes de quilomicrones, (126-128, 269-270), pero actualmente no hay evidencia de cómo la RR podría afectar a las apolipoproteínas en pacientes con EPOC.

Los niveles de ApoB48 mostraron una tendencia a disminuir tras la RR en los pacientes exacerbadores. Cuando comparamos los marcadores de inflamación (fibrinógeno, PCR-us), de estrés oxidativo (TBARS) y de aterosclerosis subclínica (apoB48) agrupados por terciles en los pacientes exacerbadores y no exacerbadores, encontramos un mayor porcentaje de pacientes exacerbadores con niveles de apoB48 superiores a 3 mg/L antes de realizar la RR, niveles que se han asociado con un mayor RCV, aunque no se detectó una asociación significativa entre los niveles de apoB48 y el fenotipo en

el inicio del estudio. Sin embargo, el porcentaje de pacientes con niveles de apoB48 superiores a 3 mg/L fue significativamente menor en los pacientes exacerbadores respecto a los no exacerbadores tras finalizar la RR, lo cual podría sugerir un efecto beneficioso sobre la aterosclerosis subclínica en estos pacientes exacerbadores, quienes de hecho, presentan un alto RCV. Un estudio anterior en nuestro departamento demostró que la presencia de aterosclerosis subclínica, medida por el grosor íntima-media carotídeo, se asocia de manera independiente con el fenotipo exacerbador después de ajustar por la gravedad de la EPOC y por el RCV global (115). Por tanto, un descenso en los niveles de ApoB48, como marcador de un mayor aclaramiento de estas partículas remanentes, sugiere un efecto beneficioso metabólico y vascular, antiaterogénicos (269). A nivel experimental, se ha podido demostrar que la hipoxia crónica intermitente, como la observada en el síndrome de apnea del sueño (AOS), induce, además de elevación en LDL, una elevación en las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LPRTG), tanto VLDL (en ayunas) como quilomicrones (postprandiales), debido a una disminución en su aclaramiento; al inhibir de modo muy intenso la actividad lipoproteinlipasa (LPL), se incrementan los niveles de *Angiopietin-like protein 4*, que inhiben a su vez la LPL (271). El mismo grupo de investigadores, había demostrado previamente que la hipoxia crónica intermitente también era capaz de inducir un incremento en la LPRTG al incrementar la producción hepática de VLDL-apo B100, mediada por el factor inducible por hipoxia (HIF-1) (272-273). Por tanto, la hipoxia crónica intermitente se asocia con un incremento de las lipoproteínas ricas en apoB, altamente aterogénicas: LDL, VLDL y quilomicrones. Por otra parte, el consumo de tabaco también ha demostrado reducir los niveles de HDL y, por tanto, su efecto antiinflamatorio; e incrementar los niveles de TAG, apo B y LDL pequeñas y densas (LDL/apoB), lo que eleva el potencial aterogénico (274). Sería necesario realizar más investigaciones con una población más amplia para confirmar que la participación en un programa de RR integral puede inducir un descenso significativo de los marcadores de inflamación, estrés oxidativo y aterosclerosis subclínica.

## **Estimación del riesgo cardiovascular**

En nuestro estudio, la estimación del RCV se realizó de acuerdo con los modelos de Framingham, SCORE, SCORE2, REGICOR, COPDCoRi y QRISK3. Aunque se han desarrollado varios modelos de evaluación/predicción del RCV, todavía no está claro cuál es el más óptimo. Nuestros resultados mostraron que el RCV evaluado mediante estos modelos no cambió de forma significativa tras la RR, excepto con el COPDCoRi, el único algoritmo que predice el riesgo de enfermedad vascular arterial en pacientes con EPOC. También se observó una tendencia a la reducción del RCV con el modelo QRISK3. Sin embargo, la herramienta QRISK3 es específica para la predicción del riesgo de eventos CV a 10 años en la población inglesa de entre 25 y 84 años; aunque el modelo QRISK2 se validó en poblaciones no inglesas y parecía preciso, aún se necesitan estudios de validación para QRISK3 (59).

Por otra parte, excepto el COPDCoRi, se desconoce si los modelos de predicción clásicos para evaluar el RCV, como Framingham o SCORE, que se han probado en diversas poblaciones, funcionan adecuadamente en pacientes con EPOC. Además, la mayoría de los modelos de predicción de riesgo utilizados en nuestro estudio se basan en factores de riesgo cardiovascular tradicionales. No obstante, añadir otros marcadores que han demostrado ser relevantes en la EPOC podría optimizar y precisar aún más la estimación del RCV; añadir la velocidad de la onda de pulso aórtica (275), algunos marcadores inflamatorios (como la PCR) (276) o medidas de rendimiento físico, los cuales han mostrado mejoras discretas o significativas en la predicción del RCV. Por ejemplo, añadir los datos del TM6M mejoró significativamente la predicción de riesgo en pacientes con enfermedad coronaria estable lo que sugiere que la evaluación del ejercicio físico puede potenciar la estimación del RCV en la EPOC (277-278). Otros datos recientemente publicados proponen incluir el valor de la función pulmonar como medida para aumentar el valor predictivo de las puntuaciones de RCV estándar, lo cual podría contribuir a mejorar la prevención en etapas más precoces (65, 279).

## **Capacidad de ejercicio tras el programa de rehabilitación respiratoria**

En nuestra serie, los pacientes ya contaban con una buena capacidad de ejercicio antes de realizar la RR, pudiendo recorrer una media de más de 400 m

en el TM6M. De hecho, se ha relacionado la actividad física y la tolerancia al ejercicio con la respuesta cardiovascular a la RR en la EPOC (280). Dado que nuestra población estudiada presentaba una buena capacidad de ejercicio, esta característica podría influir en los beneficios que los pacientes reciben de la RR. La distancia media recorrida en el TM6M no cambió de forma significativa tras la RR; no obstante, se observó un aumento numérico, aunque no significativo, de la distancia recorrida en el TM6M tras finalizar la RR entre los pacientes no exacerbadores. Por otro lado, los pacientes con un fenotipo de EPOC exacerbador se beneficiaron más de la RR en términos de capacidad de ejercicio, con una mayor distancia recorrida en el TM6M y una mejora de la disnea y la gravedad de la EPOC medida a través del índice BODE (281). Si consideramos que la actividad física reduce el RCV y los desenlaces de la EPOC, planteamos la hipótesis de que los pacientes con EPOC que logran una mayor mejoría en su capacidad de ejercicio durante la RR podrían experimentar una reducción del RCV. Se realizaron análisis *post-hoc* para evaluar los resultados del programa de RR en función de si los pacientes habían alcanzado o no la diferencia clínicamente importante mínima (MCID) en el TM6M y el índice BODE, con el fin de identificar a aquellos pacientes que se beneficiaron de la RR. Según la literatura, se utilizaron los siguientes umbrales para definir la MCID: un aumento  $\geq 30$  m en el TM6M (17) y una disminución  $> 1$  punto en el índice BODE (257). La puntuación del índice BODE, que refleja el pronóstico de la EPOC, fue significativamente menor entre los pacientes que habían logrado la MCID de  $\geq 30$  m en el TM6M, con un índice BODE medio superior a 1 punto en estos pacientes. Nuestros resultados mostraron que una mejoría de  $\geq 30$  m en el TM6M se relacionó con una reducción significativa de los niveles de glucosa y de HbA1c después de completar el programa de RR. Además, observamos una tendencia hacia un RCV más bajo, valorado por los modelos de predicción de riesgo de Framingham, REGICOR y SCORE2, en los pacientes que mejoraron  $\geq 30$  m en el TM6M tras la RR. Sin embargo, solo el modelo QRISK3 mostró un RCV significativamente menor en los pacientes que habían podido recorrer  $\geq 30$  m en el TM6M después de la RR. Estos hallazgos sugieren que la reducción del RCV parece asociarse a la mejoría de la capacidad de ejercicio durante la RR, destacando así la importancia de incrementar la actividad física en los programas de RR. Será necesario investigar más para determinar si alcanzar el objetivo de

≥30 m de aumento en el TM6M podría ser un buen predictor de los pacientes que más se beneficiarán de acceder a un programa de RR.

Con respecto a los factores que pueden determinar la respuesta de los pacientes con EPOC a los programas de RR, los pocos estudios disponibles sugieren que los “respondedores” más significativos son aquellos cuya intolerancia al ejercicio está causada principalmente por la debilidad muscular, más que por la propia limitación ventilatoria. Asimismo, estos pacientes tienden a percibir la fatiga muscular durante el entrenamiento físico (48). Este hallazgo contrasta con nuestro estudio, donde los pacientes mostraban una buena capacidad de ejercicio basal. En otro estudio se caracterizaron como “altos respondedores” aquellos pacientes que en esencia eran más disneicos, con más síntomas de ansiedad y depresión, mayor número de hospitalizaciones en el año anterior, peor capacidad de ejercicio, peor calidad de vida y peores puntuaciones en los cuestionarios de actividades de la vida diaria (50). El presente estudio describe una prevalencia similar de comorbilidades cardiovasculares entre los pacientes exacerbadores y no exacerbadores, siendo los exacerbadores, en general los que mostraron un mayor beneficio por parte del programa de RR.

### **Calidad de vida tras finalizar el programa de RR**

Al relacionar el RCV y la CV, nuestra publicación encontró diferencias importantes en el RCV y en la CVRS entre los pacientes con fenotipo exacerbador y los no exacerbadores, en especial entre aquellos menores de 65 años y quienes presentaron más hospitalizaciones. Los pacientes con un fenotipo exacerbador y los más graves experimentaron un mayor deterioro en la CVRS global que aquellos con un fenotipo no exacerbador. En cuanto a la asociación entre el RCV y la CVRS en nuestro estudio, destaca que los pacientes no exacerbadores con un RCV elevado fueron quienes presentaron una peor CVRS, un hallazgo que no se había descrito previamente.

Nuestros resultados sobre la CVRS en pacientes con EPOC y exacerbaciones concuerdan en gran medida con la literatura. Diversos estudios han hallado una asociación independiente de la CVRS, determinada por el cuestionario SF-36, y el riesgo de hospitalización y mortalidad en pacientes con EPOC (283-284). En este estudio, las variables de la SF-36 relacionadas con aspectos físicos (dolor,

función física y percepción general de la salud) fueron las más afectadas en el fenotipo exacerbador. Además, entre los pacientes que habían sido hospitalizados el año anterior, se observó una tendencia a valores más bajos en la función física y la percepción general de la salud, lo que subraya la importancia de las exacerbaciones y, por ende, el impacto de la falta de control de la enfermedad sobre la CVRS (232). La correlación entre el CAT y el SGRQ es muy elevada según la literatura, una circunstancia que se confirma en nuestro estudio con cifras muy similares a las descritas (213). Un estudio con pacientes cuyas características de función pulmonar eran muy parecidas a las nuestras encontró valores de CAT más elevados tanto para el grupo exacerbador como para el no exacerbador, así como diferencias más notorias entre ambos fenotipos. (285) Este estudio confirma, a través de un análisis multivariante, que los pacientes con exacerbaciones tienen una CVRS más deteriorada con independencia del sexo y la edad, así como que los pacientes más graves (con peor puntuación BODE) muestran una CVRS más deficiente. En consecuencia, la relevancia de controlar la CVRS de nuestros pacientes es tan importante como monitorizar su función pulmonar o su capacidad de ejercicio, y mejorarla constituye un objetivo fundamental de su tratamiento, un aspecto que en la actualidad contemplan todas las guías de manejo clínico en la EPOC (1). En una publicación de nuestro grupo de trabajo (286), se analizó la CVRS según el RCV, se observó que los valores más altos de RCV (según las escalas Framingham ( $\geq 20\%$ ) y SCORE ( $\geq 5\%$ ), se asociaron con peor CVRS en los pacientes no exacerbadores, un hallazgo que no se apreció en aquellos con exacerbaciones más frecuentes, cuya CVRS estaba condicionada por dichas exacerbaciones. Aunque no existen estudios al respecto, esto podría deberse al impacto de la ECV sobre la CVRS (287) y al hallazgo de valores de presión arterial más altos en la población no exacerbadora con elevado RCV. En este estudio estudio no existen diferencias en la incidencia de comorbilidades entre los grupos agudizador y no agudizador, por lo cual las diferencias existentes en la calidad de vida entre ambos fenotipos no pueden ser atribuidas a las comorbilidades. (288)

Adicionalmente, este proyecto tiene pendiente de su futura publicación los hallazgos obtenidos sobre la CVRS y el estado psicológico tras finalizar el programa de RR, factores que se han relacionado directamente con la ECV.

En la EPOC, se ha demostrado que la RR mejora la CVRS (24). Nuestro estudio mostró que la CVRS, medida mediante el cuestionario SF-36, mejoró tras finalizar la RR en todas las dimensiones, excepto en la de funcionamiento social y problemas de salud física; sin embargo, la mejoría solo alcanzó significación estadística en la dimensión de dolor corporal en los pacientes exacerbadores, mientras que los cambios en las puntuaciones de la SF-36 no fueron estadísticamente significativos en los no exacerbadores. *Sprenkle M* y cols. encuentran que tanto las variables que miden el componente físico, como las que valoran aspectos psicológicos del cuestionario SF-36 se relacionaban con la mortalidad, pero solo aquellas relacionadas con aspectos físicos se asociaban con el riesgo de hospitalización y con un mayor uso de recursos sanitarios. Los pacientes con peor puntuación en estos aspectos físicos del cuestionario tenían un 82% más de probabilidad de ingresar que la población de referencia (283). En nuestro estudio son también variables relacionadas con aspectos físicos (el dolor) las que se encuentran peor en el fenotipo agudizador y que mejoran tras la RR.

*Von Leupoldt et al.* estudió el impacto de la ansiedad y la depresión en los resultados de rehabilitación pulmonar. El estudio incluyó a 238 pacientes con EPOC que completaron un programa de RR ambulatorio de 3 semanas realizado durante 6 horas al día durante 5 días a la semana. La presencia de ansiedad y depresión se asoció independientemente con un aumento de la disnea, redujo la CV y redujo los datos del TM6M antes de la RR (289). Una revisión sistemática y metaanálisis realizados para estimar el efecto clínico de la RR sobre la ansiedad y la depresión en la EPOC incluyeron seis ensayos controlados aleatorizados que comparaban la RR con la atención estándar y seguimiento en consultas. La RR integral, incluyendo entrenamiento de ejercicio, educación y apoyo psicosocial, fue significativamente más eficaz para reducir la ansiedad y la depresión a corto plazo. El entrenamiento de ejercicio por sí solo no se asoció con reducciones significativas de la ansiedad o la depresión en comparación con el seguimiento estándar. (290)

Con respecto al impacto en el estado psicosocial, la RR ha demostrado reducir los síntomas de depresión y ansiedad (34). *Carreiro et al.*, (291) realizó un estudio retrospectivo que incluyó 114 pacientes con EPOC grave que

asistieron a un programa de RR de 8 semanas. Las principales comorbilidades se agruparon como: metabólicas (71,1%), cardiovasculares (67,5%), respiratorias (59,9%), psicológicas (21,1%), osteoarticular (10,5%) y otras comorbilidades (59,6%). De todos los parámetros analizados, la presencia de ansiedad/depresión predijo una mejoría menor en disnea después de la rehabilitación pulmonar. En nuestro estudio, encontramos que los pacientes exacerbadores, quienes presentaban síntomas de depresión y ansiedad clínicamente significativos (puntuaciones en subescalas HADS  $\geq 8$ ) al inicio, experimentaron un descenso en las subescalas de síntomas de depresión y ansiedad del HADS tras la RR, hallazgo no presente en los pacientes no agudizadores. Estos datos sugieren, por lo tanto y acordes con la literatura que los pacientes exacerbadores pueden beneficiarse de la participación en la RR en términos de mejoría de los síntomas de depresión y ansiedad. Además, ajustando los parámetros a la MCID, vemos cómo aquellos que consiguen objetivos evaluables mejoran aún más sus síntomas de CVRS, ansiedad y depresión e incluso son capaces de influir sobre el RCV y disminuirlo de forma significativa. En este respecto hay escasas publicaciones. Un estudio español anteriormente referenciado (235) llegó a la conclusión de que una mejor CV se asocia a un menor RCV, sobre todo en lo que se refiere a la función física alcanzada por el cuestionario SF-36, pero sin relación con los diferentes modelos de estimación de RCV. Nuestro hallazgo, hasta ahora prácticamente ausente en la bibliografía médica, abre puertas para que, si se confirmase en una población mayor, pudiera ayudarnos a seleccionar aún mejor los pacientes EPOC candidatos a un programa de RR y más aún en aquellos con un alto RCV.

Dada la frecuencia y el impacto, es fundamental considerar los FRCV y la ECV en pacientes con EPOC que ingresan en un programa de RR, con el fin de crear programas de rehabilitación respiratoria adaptados al paciente, siendo más seguros y flexibles, capaces de mejorar los comportamientos en cuanto a la adherencia saludable y al estilo de vida, tanto para enfermedades respiratorias como cardíacas.

## **FORTALEZAS, PROPUESTAS FUTURAS Y**

### **LIMITACIONES:**

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones al interpretar los datos. Las principales limitaciones proceden del tamaño de muestra reducido, que podría haber limitado la significación estadística de los resultados, y la ausencia de un grupo de control para comparar los resultados entre pacientes que participaron y los que no participaron en la RR. Además, se trató de un estudio de un solo centro. Será necesario llevar a cabo una investigación futura en un estudio multicéntrico prospectivo con una muestra mayor para explorar y/o confirmar estos hallazgos. El breve periodo de seguimiento puede limitar la capacidad de observar resultados y tendencias a largo plazo. La ausencia de enmascaramiento inicial plantea el riesgo de sesgo de información, puesto que conocer el tratamiento puede influir en la notificación y evaluación de los resultados. Como última limitación, quizás el sesgo de selección al ser una población en seguimiento por una consulta monográfica de EPOC con criterios de selección no aleatorios; este último punto también limita la posibilidad de generalizar los resultados presentados a la población global de pacientes con EPOC. Entre los aspectos positivos se cuenta la participación en un programa de 8 semanas, una duración que ha demostrado ser óptima para programas de RR, sin evidencia de ventajas adicionales en programas de 12 semanas o más. A pesar de las limitaciones, hasta donde sabemos, este es el primer estudio que evalúa específicamente el RCV y el control de los FRCV tras un programa de RR en pacientes con EPOC en condiciones reales en España, con la valoración de los diferentes resultados de la RR según el fenotipo de la EPOC.

Por tanto, este estudio destaca el impacto global positivo que tiene un programa de RR en los pacientes con EPOC, especialmente en los pacientes exacerbadores y con alto riesgo cardiovascular. Tras finalizar el programa, los pacientes agudizadores mostraron una reducción estadísticamente significativa del RCV cuando se utilizó el algoritmo COPDCoRi, una disminución estadísticamente significativa de la HbA1c, el colesterol y la urea, así como una tendencia general a la mejoría del resto de parámetros de laboratorio analizados, incluyendo los niveles de apoB48, lo cual podría indicar un efecto beneficioso

superior en la aterosclerosis subclínica. Además, permite mejorar la CV de los pacientes según el CAT y permitir un descenso del RCV según Framingham en aquellos que mejoran el cuestionario de Saint George. Por último, la reducción del riesgo CV podría asociarse potencialmente a la mejora de la capacidad de ejercicio durante la RR, lo que resalta la importancia de la actividad física dentro de los programas de RR. Serán necesarios estudios prospectivos adicionales multicéntricos en una población mayor de pacientes con EPOC para confirmar estos hallazgos, por lo que abre las puertas a investigaciones futuras que aborden el efecto de la RR y su papel sobre las apolipoproteínas y el RCV.

## CONCLUSIONES

1. La rehabilitación respiratoria permite reducir los valores de glucemia y de hemoglobina glicosilada, tiende a descender el colesterol total y colesterol LDL, triglicéridos y ácido úrico en sangre en aquellos pacientes EPOC que concluyen el programa de ejercicio físico. El fenotipo agudizador es el grupo que más se beneficia de la RR, mostrando un descenso en los valores concretos de hemoglobina glicosilada, colesterol y urea.
2. La función pulmonar global no mejora tras la RR, pero sí que encontramos algunos datos favorables en aquellos que mejoran 30 metros en el TM6M, permitiendo reducir el atrapamiento aéreo y mejorando los volúmenes residuales, sobre todo en el grupo no agudizador, lo que nos ayudaría a seleccionar mejor los candidatos a iniciar dicho proyecto.
3. Los pacientes con EPOC incluidos en el estudio tienen una tendencia a presentar un nivel de RCV elevado (estimado mediante cuatro de las escalas más utilizadas para evaluar el RCV), pero sin mejoría tras finalizar la RR a nivel global; Encontramos que los pacientes EPOC agudizadores reducen de forma significativa el RCV según el modelo de estimación COPDCoRi tras finalizar la RR.
4. Sin distinguir entre fenotipos, aquellos EPOC que mejoran el TM6M de forma relevante, en 30 metros, reducen el RCV según la escala QRISK3 y los EPOC que mejoran el cuestionario de Saint George + 4 puntos muestran un descenso en el RCV medido por la escala Framingham de forma significativa.
5. La RR puede influir en el descenso de las cifras de presión arterial a nivel global y en el grupo agudizador de forma más específica, lo que podría suponer que con un tamaño muestral mayor obtuviésemos resultados concluyentes.

6. No existen diferencias en los marcadores de inflamación sistémica tras finalizar la rehabilitación respiratoria; el fenotipo no agudizador, en general, muestra valores de inflamación menores al agudizador, pero sin alcanzar significación. En dicho grupo, los TBARS muestran un ligero descenso, pero sin relevancia estadística. Pensamos que nuestra muestra es insuficiente para realizar asociaciones.
7. La rehabilitación respiratoria reduce los niveles de apoB48 en pacientes EPOC con fenotipo agudizador que finalizan el programa de RR, lo que sugiere que el programa de rehabilitación se asocia a mayor beneficio metabólico-vascular en pacientes exacerbadores.
8. Los pacientes con EPOC que finalizan la RR muestran mejoría en la calidad de vida, medida con el cuestionario no específico SF-36, en la escala de dolor. El cuestionario CAT muestra diferencias significativas tras finalizar la RR, de forma que ésta influye en la mejoría del impacto en la calidad de vida de estos pacientes, más aún en el subgrupo agudizador. No encontramos diferencias en los síntomas de ansiedad y depresión entre ambos grupos.
9. Los pacientes que mejoran el cuestionario CAT en 4 puntos también mejoran en la calidad de vida medida en el cuestionario genérico de salud SF-36 así como reducen los síntomas de ansiedad en el cuestionario HADS.
10. Son necesarios nuevos estudios prospectivos y con un tamaño muestral mayor que nos permitan establecer relaciones de causalidad y poder analizar otros aspectos de interés suscitados en el presente estudio.

## ABREVIATURAS PRINCIPALES

- ApoB48. Apolipoproteína B48
- CV: calidad de vida
- CVRS: calidad de vida relacionada con la salud
- CAT: COPD Assessment Test
- CRQ: Chronic Respiratory Questionnaire CRQ
- CI: corticoides inhalados
- c- HDL: lipoproteínas de alta densidad
- c-LDL: lipoproteínas de baja densidad
- DL: dislipemia
- DM: diabetes mellitus
- EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- ECV: enfermedad cardiovascular
- FCRV: factores de riesgo cardiovascular
- FEV1: volumen espirado forzado en el primer segundo
- FVC: capacidad vital forzada
- GOLD: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease
- HTA: hipertensión
- ITB: índice tobillo brazo
- MID: diferencia clínicamente importante mínima
- PCR: proteína C reactiva
- TBARS: ácido tiobarbitúrico
- RR: Rehabilitación respiratoria
- RCV: Riesgo cardiovascular
- ROS: especies reactivas de oxígeno
- SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire
- TM6M: test de la marcha de los 6 minutos
- TNF $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa.
- TAG: triacilglicéridos

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2025 Report. GOLD. Executive Summary. Disponible en: <https://goldcopd.org/2025-gold-report/> (ultimo acceso 25 de noviembre de 2024)
- 2- Lopez-Campos JL, Almagro P, Gómez JT, Chiner E, Palacios L, Hernández C et al. Spanish COPD Guideline (GesEPOC) Update: Comorbidities, Self-Management and Palliative Care. *Arch Bronconeumol*. 2022 Apr;58(4):334-344. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2021.08.002. Epub 2021 Sep 4. PMID: 35315327.
- 3- Amir Qaseem M, Timothy J. Wilt, Steven E. Weinberger, Nicola A. Hanania, MS; Gerard Criner; Thys van der Molen; et al., for the American College of Physicians, the American College of Chest Physicians, the American Thoracic Society, and the European Respiratory Society\*. 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. 2011.
- 4- Putcha, N. *et al.* Comorbidities and chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, influence on outcomes, and management. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* **36**, 575–591 (2015).
- 5- Divo MJ, Celli BR, Poblador-Plou B, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) as a disease of early aging: Evidence from the EpiChron Cohort. *PLoS One* 2018; 13(2): e0193143 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29470502>
- 6- Stanojevic, S., Kaminsky, D. A., Miller, M. R., Thompson, B., Aliverti, A., Barjaktarevic, et al (2022). ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *European Respiratory Journal*, 60(1).
- 7- Martinez FJ, Agusti A, Celli BR, et al. Treatment Trials in Young Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Pre-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: Time to Move Forward. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205(3): 275-87 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34672872>. //

- 8- Wan ES, Castaldi PJ, Cho MH, et al. Epidemiology, genetics, and subtyping of preserved ratio impaired spirometry (PRISm) in COPD. *Respir Res* 2014; 15(1): 89 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25096860>.
- 9- Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):598-604.
- 10- Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; **204**(11): 1251-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34570991>.
- 11- Mairi MacLeod, Alberto Papi, Marco Contoli, Bianca Beghé, Bartolome R Celli, Jadwiga A Wedzicha, Leonardo M Fabbri. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact. *Respirology*. 2021 Jun;26(6):532-551
- 12- Stolz D, Breidthardt 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18339792>.
- 13- Crisafulli E, Manco A, Ferrer M, et al. Pneumonic versus Non pneumonic Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2020; 41(6): 817-29 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32726837>.
- 14- Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax* 2015; 70(10): 984-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26219979>.
- 15- Couturaud F, Bertoletti L, Pastre J, et al. Prevalence of Pulmonary Embolism Among Patients with COPD Hospitalized With Acutely Worsening Respiratory Symptoms. *JAMA* 2021; 325(1): 59-68 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33399840>
- 16- Alisa Stöber, Johanna I Lutter, Larissa Schwarzkopf et al. Impact of Lung Function and Exacerbations on Health-Related Quality of Life in COPD Patients Within One Year: Real-World Analysis Based on Claims Data. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021 Sep 21;16:2637-2651. doi: 10.2147/COPD.S313711.

- 17- Holland AE, Cox NS, Houchen-Wolloff L, Rochester CL, Garvey CH, Zu Wallack R, et al., on behalf of the American Thoracic Society Assembly on Pulmonary Rehabilitation. Defining Modern Pulmonary Rehabilitation. An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18(5):12–29.8.)
- 18- Emiel FM, Wouters R, Posthuma R, Koopman M, Liu WY, Sillen MJ, et al. An update on pulmonary rehabilitation techniques for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Review of Respiratory Medicine.* 2020;14(2):149–61.9.
- 19- Esperanza Doña, Casilda Oliveira, Francisco Javier Palenque, Nuria Porras, Antonio Dorado, Rocío Martín-Valero et al. Pulmonary Rehabilitation Only Versus With Nutritional Supplementation in Patients With Bronchiectasis. A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention* 38(6):p 411-418, November 2018.
- 20- Turner S, Eastwood P, Cook A, Jenkins S. Improvements in symptoms and quality of life following exercise training in older adults with moderate/severe persistent asthma. *Respiration.* 2011;81:302–10
- 21- Dowman LM, McDonald ChF, Hill CJ, Lee AL, Barker K, Boote C, et al. The evidence of benefits of exercise training in interstitial lung disease: a randomized controlled trial. *Thorax.* 2017;0:1–10
- 22- Grünig E, Eichstaedt Ch, Barberà JA, Benjamin N, Blanco I, Bossone E, et al. ERS statement on exercise training and rehabilitation in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53:1800332
- 23- Güell R, Cejudo P, Rodríguez-Trigo G, Galdiz JB, Casolivé V, Regueiro M, et al. Estándares de calidad asistencial en rehabilitación respiratoria en pacientes con enfermedad pulmonar crónica. *Arch Bronconeumol.* 2012;48(11):396–404.3.
- 24- Spruit MA, Singh SJ, Garvey Ch, Zu Wallack, R. Nici L, Rochester C, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Key concepts and advances in Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* First Published online October 15, 2013 as DOI: 10.1164/rccm.201309-1634ST.4.

- 25- Bolton CHE, Bevan-smith EF, Blakey JD, Crowe P, Elkin SL, Garrod R, et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax*.2013; 68:iii1–30.5.
- 26- Güell Rous MR, Díaz Lobato S, Rodríguez Trigo G, Morante Vélez F, San Miguel M, Cejudo P, et al. Normativa SEPAR: Rehabilitación respiratoria. *Archivos de Bronconeumol*. 2014;50(8):332–44
- 27- María Rosa Güell Rous. Rehabilitación respiratoria: del arte a la evidencia. Artículo de revisión. *Open Respiratory Archives* 4 (2022) 100143.
- 28- G. Miranda, A. Gómez, E. Pleguezuelos, L. Capellas, en nombre de la Sociedad Española de Rehabilitación Cardiorrespiratoria (SORECAR Rehabilitación respiratoria en España. Encuesta SORECAR . Rehabilitación (Madr). 2011;45(3):247—255
- 29- Güell R, de Lucas P, Galdiz JB, Montemayor T, Rodriguez Gonzalez-Moro JM, Gorostiza A, et al. Home vs Hospital-based Rehabilitation in COPD patients. amulticenter randomised trial. *Archivos de Bronconeumol*. 2008;44(10):512–8.11.
- 30- Selzler AM, Wald J, Sedeno M, Jourdain T, Janaudis-Ferreira T, Goldstein R, Bourbeau J, Stickland MK. Telehealth pulmonary rehabilitation: A review of the literature and an example of a nationwide initiative to improve the accessibility of pulmonary rehabilitation. *Chron Respir Dis*. 2018 Feb;15(1):41-47. doi: 10.1177/1479972317724570. Epub 2017 Aug 8.
- 31- Hansen H, Bieler T, Beyer N, Godtfredsen N, Kalleose T, Frølich A. COPD online-rehabilitation versus conventional COPD rehabilitation - rationale and design for a multicenter randomized controlled trial study protocol (CORE trial). *BMC Pulm Med*. 2017 Nov 16;17(1):140. doi: 10.1186/s12890-017-0488-1. PMID: 29145831; PMCID: PMC5689178
- 32- Lindenauer PK, Stefan MS, Pekow PS, Mazor KM, Priya A, Spitzer KA, et al. Association between initiation of pulmonary rehabilitation after hospitalization for COPD and 1-year survival among medicare beneficiaries. *JAMA*. 2020;323:1813–23.
- 33- Machado A, Matos Silva P, Afreixo V, Caneiras C, Burtin C, Marques A. Design of pulmonary rehabilitation programmes during acute exacerbations of COPD: A systematic review and network meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2020;29:1–13.

- 34- Gordon CS, Waller JW, Cook RM, Cavalera SL, Lim WT, Osadnik CR. Effect of Pulmonary Rehabilitation on Symptoms of Anxiety and Depression in COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest* 2019; 156(1): 80-91
- 35- L F F Reis, F S Guimarães, S J Fernandes, L A Cantanhede, C M Dias, A J Lopes, S L S De Menezes. A long-term pulmonary rehabilitation program progressively improves exercise tolerance, quality of life and cardiovascular risk factors in patients with COPD. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2013 agosto;49(4):491-7
- 36- Selzler AM, Wald J, Sedeno M, Jourdain T, Janaudis-Ferreira T, Goldstein R, Bourbeau J, Stickland MK. Telehealth pulmonary rehabilitation: A review of the literature and an example of a nationwide initiative to improve the accessibility of pulmonary rehabilitation. *Chron Respir Dis.* 2018 Feb;15(1):41-47. doi: 10.1177/1479972317724570. Epub 2017 Aug 8.
- 37- McCarthy B, Casey D, Devane D et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (2): CD003793.
- 38- Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery C, Mahler D, et al. Pulmonaryrehabilitation: Joint ACCP/AACVPR evidence. Based Clinical Practice Guidelines.*Chest.* 2007;131:4–42.2.
- 39- Jenkins AR, Burtin C, Camp PG, et al. Do pulmonary rehabilitation programmes improve outcomes in patients with COPD posthospital discharge for exacerbation: a systematic review and meta-analysis *Thorax* 2024;79:438-447
- 40- Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, Jones NL. Symptom intensity and subjective limitation to exercise in patients with cardiorespiratory disorders. *Chest* 1996; 110(5): 1255-1263
- 41- Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, Jones NL Muscle strength, symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. *Am J RespCrit Care Med* 1995;152(6 Pt 1):2021-31.
- 42- Barreiro E, Bustamente V, Cejudo P, Galdiz JB, Gea J, de Lucas P, et al. Normativa SEPAR sobre disfunción muscular de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *ArchBronconeumol.* 2015;51(8):384–395

- 43- Vogiatzis I, Rochester CL, Spruit MA, Troosters T, Clini EM, American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Policy in Pulmonary R. Increasing implementation and delivery of pulmonary rehabilitation: key messages from the new ATS/ERS policy statement. *Eur Respir J* 2016; 47(5): 1336-41 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27132269>.
- 44- Garvey C, Bayles MP, Hamm LF, 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26906147>.)
- 45- O'Donnel D, Elbehairy AF, Domnik J, Vincent S, Guenette JA, Webb KA et al. Patterns of cardiopulmonary response to exercise in COPD. *ERS Monograph* (2018): 107-127.
- 46- Solanes I, Güell R, Casan P, Sotomayor C, Gonzalez A, Gonzalez M, et al. Minimum duration of Pulmonary Rehabilitation for patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiratory Medicine*. 2009;103:722–8.13
- 47- Camillo CA, Langer D, Rosadnik CH, Pancini L, DemeyerH, Burtin CH, et al. Survival after pulmonary rehabilitation in patients with COPD: impact offunctional exercise capacity and its changes. *International Journal of COPD*.2016;11:2671–9.26.
- 48- Burtin, C, Saey, D, Saglam, M, Langer, D, Gosselink, Janssens, W, et al. Effectiveness of exercise training in patients with COPD: The role of muscle fatigue. *Eur Respir J* 2012; 40: 338–34
- 49- Virginia Almadana Pacheco, María Pavón Masa, Ana Paulina Gómez-Bastero Fernández, Ana Mirian Muñiz Rodríguez, Rodrigo Tallón Moreno, Teodoro Montemayor Rubio. Perfil de pacientes que abandonan un programa de rehabilitación respiratoria. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(5):257–262.
- 50- Spruit MA, Augustin IM, Vanfleteren LE, et al. CIRO + Rehabilitation Network. Differential response to pulmonary rehabilitation in COPD: multidimensional profiling. *Eur Respir J*. 2015 Dec;46(6):1625-35.
- 51- Jose Maria Mostaza, Pintó, Pedro Armario, Luis Masana, José T. Real, Pedro Valdivielso, Teresa Arrobas-Velilla, Estándares SEA 2024 para el

- control global del riesgo cardiovascular. *Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis* 36 (2024);133---194.
- 52- Faus Dader MJ, Amariles P, Machuca Gonzalez M, Jimenez-Faus A, Jimenez- Martin J, Silva Castro MM. Riesgo cardiovascular: componentes, valoración e intervenciones preventivas. *Ars pharmaceutica*. 2004;45:187-210.).
- 53- Lobos Bejaranoa JM, Brotons Cuixart C. Factores de riesgo cardiovascular y atención primaria: evaluación e intervención. *Aten Primaria*. 2011;43(12):668---677.)
- 54- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227---337, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>)
- 55- Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith SJ, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 1999 Sep;100(13):1481–92
- 56- D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53.
- 57- SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration, Hageman S, Pennells L, Ojeda F, Kaptoge S, Kuulasmaa K, et al. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 42(25):2439-54.
- 58- Collaboration S-O working group and EC risk, de Vries TI, Cooney MT, Selmer RM, Hageman SHJ, Pennells LA, et al. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J* 2021;42(25):2455-67. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/25/2455/6297711>.
- 59- Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ*. 2017 May 23;357:j2099. doi: 10.1136/bmj.j2099. PMID: 28536104; PMCID: PMC5441081

- 60- . Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordon F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56(3):253-61
- 61- M. Cazzola, L. Calzetta, M.G. Matera, S. Muscoli, P. Rogliani, F. Romeo, Chronic obstructive pulmonary disease and coronary disease: COPDCoRi, a simple and effective algorithm for predicting the risk of coronary artery disease in COPD patients, *Respir. Med*. 109 (8) (2015) 1019–1025)
- 62- Mureddu GF, Brandimarte F, Faggiano P, Rigo F, Nixdorff U. Between risk charts and imaging: how should we stratify cardiovascular risk in clinical practice? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(5):401-16.).
- 63- Versteyleen, M.O. · Joosen, I.A. · Shaw, L.J. et al. Comparison of Framingham, PROCAM, SCORE, and Diamond Forrester to predict coronary atherosclerosis and cardiovascular events. *J. Nucl. Cardiol*. 2011; 18:904-911
- 64- Kunal N Karmali, Stephen D Persell, Pablo Perel, Donald M Lloyd-Jones, Mark A Berendsen, Mark D Huffman. Risk scoring for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Mar 14;3(3):CD006887.
- 65- Zhou L, Yang H, Zhang Y, et al. Predictive value of lung function measures for cardiovascular risk: a large prospective cohort study. *Thorax* 2024; 79(3): 250-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38050152>
- 66- Hurst JR, Gale CP. MACE in COPD: addressing cardiopulmonary risk. *Lancet Respir Med* 2024; 12(5): 345-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38437859>.
- 67- Jiahui Zhang, Junru Wang, Xiaojun Ma, Yali Wang, Kai Liu, Zhuoyuan Li Rapid FEV1 decline and the effects of both FEV1 and FVC on cardiovascular disease: A UK biobank cohort analysis *BMC Public Health*. 2024 Nov 19;24(1):3214. doi: 10.1186/s12889-024-20716-1.
- 68- Michelle John, Tricia M McKeever Maath Al Haddad, Ian P Hall, Ian Sayers, John R Cockcroft et al. Bolton. Traditional and emerging indicators of cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Respiratory Disease* 2016, Vol. 13(3) 247–255.
- 69- Javier de Miguel-Díeza, Julio Núñez Villota, Salud Santos Pérez, Nicolás Manito Lorite, Bernardino Alcázar Navarrete, Juan Francisco Delgado

- Jiménez. Multidisciplinary Management of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiovascular Disease. *Archivos de Bronconeumología* (2024) 226
- 70- Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res.* 2010;11:122.
- 71- Franssen FM, Soriano JB, Roche N, Bloomfield PH, Brusselle G, Fabbri LM, et al. Lung function abnormalities in smokers with ischemic heart disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194:568–76, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201512-2480OC>.
- 72- Suurya Krishnan, MD.; Wan C. Tan, MD.; Raquel Farias, MD. (2023). Impaired Spirometry and COPD Increase the Risk of Cardiovascular Disease a Canadian Cohort Study. *Chest.* Advance online publication. doi: 10.1016/j.chest.2023.02.045.
- 73- Ehteshami-Afshar S, Mooney L, Dewan P, Desai AS, Lang NN, Lefkowitz MP, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with heart failure with reduced ejection fraction and chronic obstructive pulmonary disease: insights from PARADIGM-HF. *J Am Heart Assoc.* 2021;10:e019238, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.120.019238>.
- 74- Sánchez Chaparro MA, Calvo Bonacho E, González Quintela A, Cabrera M, Sáinz JC, Fernández-Labander C, et al. High cardiovascular risk in Spanish workers. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011 Apr;21(4):231-6.
- 75- Weingaertner V, Scheve C, Gerdes V, Schwarz-Eywill M, Prenzel R, Bausewein C, et al; PAALiativ Project. Breathlessness, functional status, distress, and palliative care needs over time in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease or lung cancer: a cohort study. *J Pain Symptom Manage.* 2014;48:569-81.
- 76- Rogliani P, Calzetta L. Enfermedad cardiovascular en EPOC. En: Martínez-García MÁ, Pépin JL, Cazzola M, eds. *Complicaciones cardiovasculares de trastornos respiratorios.* Sociedad Respiratoria Europea; 2020:47-65. doi:10.1183/2312508X.10027319.
- 77- Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138:16–27, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.011>.

- 78- Karnati S, Seimetz M, Kleefeldt F, Sonawane A, Madhusudhan T, Bachhuka A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and the cardiovascular system:vascular repair and regeneration as a therapeutic target. *Front Cardiovasc Med*.2021;8:649512, <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2021.649512.34>.
- 79- Fernández-Gallego N, Castillo-González R, Méndez-Barbero N, López-Sanz C, Obeso D, Villaseñor A, et al. The impact of type 2 immunity and allergic diseases in atherosclerosis. *Allergy*. 2022 Nov;77(11):3249-3266. doi: 10.1111/all.15426. Epub 2022 Jul 18. PMID: 35781885.
- 80- Vivodtzev I, Tamisier R, Baguet JP, Borel JC, Levy P, Pepin JL. Arterial stiffness in COPD. *Chest*. 2014;145:861–75, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.13-1809>).
- 81- Reilev M, Pottegård A, Lykkegaard J, Søndergaard J, Ingebrigtsen TS, Hallas J. Increased risk of major adverse cardiac events following the onset of acute exacerbations of COPD. *Respirology*. 2019 Dec;24(12):1183-1190. doi: 10.1111/resp.13620. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31222861
- 82- Singh D, Han MK, Hawkins NM, et al. Implications of Cardiopulmonary Risk for the Management of COPD: A Narrative Review. *Adv Ther* 2024; 41(6): 2151-67 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38664329>.
- 83- Divo M, Cote C, de Torres JP, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(2): 155-61 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22561964>
- 84- A Chaouat, R Naeije, E Weitzenblum. Pulmonary hypertension in COPD . *Eur Respir J* 2008 Nov;32(5):1371-85. doi: 10.1183/09031936.00015608.
- 85- Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl Res* 2013; 162(4): 237-51 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23727296>
- 86- Lopez-Sanchez M, Munoz-Esquerre M, Huertas D, et al. High Prevalence of Left Ventricle Diastolic Dysfunction in Severe COPD Associated with A Low Exercise Capacity: A Cross-Sectional Study. *PLoS One* 2013; 8(6): e68034
- 87- Mancia, Giuseppea; Kreutz, Reinholdb; Brunström, Mattiasc; et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH)

and the European Renal Association (ERA). *Journal of Hypertension* 41(12):p 1874-2071, December 2023. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480

- 88- Matamis D, Tsagourias M, Papathanasiou A, et al. Targeting occult heart failure in intensive care unit patients with acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: effect on outcome and quality of life. *J Crit Care* 2014; 29(2): 315 e7-14 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24369757>. .
- 89- MacDonald MI, Shafuddin E, King PT, Chang CL, Bardin PG, Hancox RJ. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med* 2016; 4(2): 138-48.
- 90- Devereux G, Cotton S, Nath M, et al. Bisoprolol in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease at High Risk of Exacerbation: The BICS Randomized Clinical Trial. *Jama* 2024;<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38762800>.
- 91- Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2003; 21(6): 1012-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12797497>.
- 92- Graul EL, Nordon C, Rhodes K, et al. Factors associated with non-fatal heart failure and atrial fibrillation or flutter within the first 30 days post COPD exacerbation: a nested case-control study. *BMC Pulm Med* 2024; 24(1): 221
- 93- Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest* 2004; 125(6): 2309-21 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15189956>.
- 94- 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18836213>
- 95- Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9356): 449-56 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12583942>.
- 96- Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21(1): 74-81 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12570112>. 1457-1461

- 97- Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378(18): 1671-80 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29668352>.
- 98- Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med* 2020; 383(1): 35-48 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32579807>).
- 99- Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest* 2004; 125(6): 2309-21 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15189956> 1456, 1462.
- 100- Ohta K, Fukuchi Y, Grouse L, et al. A prospective clinical study of theophylline safety in 3810 elderly with asthma or COPD. *Respir Med* 2004; 98(10): 1016-24 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15481279>.)
- 101- Wang M, Lin EP, Huang LC, Li CY, Shyr Y, Lai CH. Mortality of Cardiovascular Events in Patients With COPD and Preceding Hospitalization for Acute Exacerbation. *Chest* 2020; 158(3): 973-85 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32184108>
- 102- Hoiseh AD, Neukamm A, Karlsson BD, Omland T, Brekke PH, Soyseth V. Elevated high-sensitivity cardiac troponin T is associated with increased mortality after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2011; 66(9): 775-81 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21653926>.
- 103- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2023; 61(1): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36028254>.
- 104- Kovacs G, Avian A, Bachmaier G, et al. Severe Pulmonary Hypertension in COPD: Impact on Survival and Diagnostic Approach. *Chest* 2022; 162(1): 202-12 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35092746>.
- 105- Kovacs G, Agusti A, Barbera JA, et al. Pulmonary Vascular Involvement in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Is There a Pulmonary Vascular Phenotype? *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198(8): 1000-11 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29746142>.)
- 106- Houben-Wilke S, Jorres RA, Bals R, et al. Peripheral Artery Disease and Its Clinical Relevance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network

- Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(2): 189-97  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27532739>.
- 107- Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126(24):2890-909.
- 108- Ahmadi A, Argulian E, Leipsic J, Newby DE, Narula J. From Subclinical Atherosclerosis to Plaque Progression and Acute Coronary Events: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Sep;74(12):1608–17.
- 109- Kurt Brassington, Stavros Selemidis, Steven Bozinovski, Ross Vlahos, Chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis: common mechanisms and novel therapeutics, *Clinical Science*, Volume 136, Issue 6, 2022, Pages 405-423, ISSN 1470-8736, <https://doi.org/10.1042/CS20210835>
- 110- Daher A, Dreher M. The bidirectional relationship between chronic obstructive pulmonary disease and coronary artery disease. *Herz*. 2020;45:110–117. doi: 10.1007/s00059-020-04893-4.
- 111- Pereira Ferreira EJ, Carvalho Cardoso Lucas Villar Shan de, Oliveira de Matos Carlos José, Larchert Mota Igor, Chianca Lira Juliana Maria, Gomes Lopes Mayara Evelyn. Cardiovascular Prognosis of Subclinical Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients with Suspected or Confirmed Coronary Artery Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023 Aug 29;18:1899–1908. doi: 10.2147/COPD.S410416
- 112- Valdivielso P. Grosor intima-media carotideo, de la investigacion a la clinica. *Clin Invest Arterioscl*. 2012;24(04):202-3
- 113- O'Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. *Eur Heart J*. 2010;31(14):1682-9. 55.
- 114- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115(4):459-67.
- 115- Barr RG, Ahmed FS, Carr JJ, Hoffman EA, Jiang R, Kawut SM, et al. Subclinical atherosclerosis, airflow obstruction and emphysema: the MESA Lung Study. *Eur Respir J*. 2012;39(4):846-54

- 116- Domenech A, Muñoz-Montiel A, García-Casares N, Rioja J, Ruiz-Esteban P, Gutierrez-Castaño P, Prunera Pardell MJ, Oliveira C, Valdivielso P, Sánchez-Chaparro M. High risk of subclinical atherosclerosis in COPD exacerbator phenotype. *Respir Med.* Aug 2018;141:165-171. doi:10.1016/j.rmed.2018.07.004.
- 117- Dai X, Chen J, Shao L. Using Mathematical and Statistical Analysis to Investigate the Correlation between Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Risk of Subclinical Atherosclerosis. *Diagnostics (Basel).* 2023 Feb 8;13(4):623. doi: 10.3390/diagnostics13040623. PMID: 36832111; PMCID: PMC9954884.
- 118- Catapano, A.L.; Graham, I.; De Backer, G.; Wiklund, O.; Chapman, M.J.; Drexel, H.; Hoes, A.W.; Jennings, C.S.; Landmesser, U.; Pedersen, T.R.; et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.* 2020, 41, 111–188.
- 119- Fujita Y, Masuda Y, Kuwano K, Kaneko Y. Role of lipoproteins in chronic obstructive pulmonary disease and their therapeutic potential. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:1801-1810. doi: 10.2147/COPD.S256966.
- 120- Zafirova-Ivanovska, B.; Stojkovicj, J.; Dokicj, D.; Anastasova, S.; Debresliovska, A.; Zejnel, S.; Stojkovicj, D. The Level of Cholesterol in COPD Patients with Severe and Very Severe Stage of the Disease. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2016, 4, 277–282
- 121- Atar, D.; Jukema, J.W.; Molemans, B.; Taub, P.R.; Goto, S.; Mach, F.; CerezoOlmos, C.; Underberg, J.; Keech, A.; Tokgözoğlu, L.; et al. New cardiovascular prevention guidelines: How to optimally manage dyslipidaemia and cardiovascular risk in 2021 in patients needing secondary prevention? *Atherosclerosis* 2021, 319, 51–61.
- 122- Nordestgaard B.G., Benn M., Schnohr P., Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA.* 2007;298:299–308. doi: 10.1001/jama.298.3.299.
- 123- Stalenhoef A.F., de Graaf J. Association of fasting and nonfasting serum triglycerides with cardiovascular disease and the role of remnant-like lipoproteins and small dense LDL. *Curr. Opin. Lipidol.* 2008;19:355–361. doi: 10.1097/MOL.0b013e328304b63c

- 124- Pintó X, Fanlo M, Esteve V, Millán J; Grupo de Trabajo Dislipemia Aterogénica, Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA). Remnant cholesterol, vascular risk, and prevention of atherosclerosis. *Clin Investig Arterioscler*. 2023 Jul-Aug;35(4):206-217. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2023.02.001. Epub 2023 Mar 6. PMID: 36889989.
- 125- Björnson E, Packard CJ, Adiels M, Andersson L, Matikainen N, Söderlund S, Kahri J, Sihlbom C, Thorsell A, Zhou H, Taskinen MR, Borén J. Investigation of human apoB48 metabolism using a new, integrated non-steady-state model of apoB48 and apoB100 kinetics. *J Intern Med*. May 2019;285:562-577. doi:10.1111/joim.12877
- 126- Schwartz EA, Reaven PD. Lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins, vascular inflammation, and atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta*. May 2012;1821:858-66. doi:10.1016/j.bbaliip.2011.09.021.
- 127- Mancera-Romero J, Sánchez-Chaparro MA, Rioja J, Ariza MJ, Olivecrona G, González-Santos P, Valdivielso P. Fasting apolipoprotein B48 is a marker for peripheral arterial disease in type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. Jun 2013;50:383-9. doi:10.1007/s00592-012-0434-x
- 128- Valdivielso P, Puerta S, Rioja J, Alonso I, Ariza MJ, Sánchez-Chaparro MA, Palacios R, González-Santos P. Postprandial apolipoprotein B48 is associated with asymptomatic peripheral arterial disease: a study in patients with type 2 diabetes and controls. *Clin Chim Acta*. Mar 2010;411:433-7. doi:10.1016/j.cca.2009.12.022
- 129- Valdivielso P, Ramírez-Bollero J, Pérez-López C. Peripheral arterial disease, type 2 diabetes and postprandial lipidaemia: Is there a link? *World J Diabetes*. Oct 15 2014;5:577-85. doi:10.4239/wjd.v5.i5.577
- 130- Alipour A, Valdivielso P, Elte JW, Janssen HW, Rioja J, van der Meulen N, van Mechelen R, Njo TL, González-Santos P, Rietveld AP, Cabezas MC. Exploring the value of apoB48 as a marker for atherosclerosis in clinical practice. *Eur J Clin Invest*. Jul 2012;42:702-8. doi:10.1111/j.1365-2362.2011.02635.x
- 131- de Vries MA, Klop B, Eskes SA, van der Loos TL, Klessens-Godfroy FJ, Wiebolt J, Janssen HW, Westerman EM, Castro Cabezas M. The postprandial situation as a pro-inflammatory condition. *Clin Investig Arterioscler*. Jul-Aug 2014;26:184-92. doi:10.1016/j.arteri.2014.02.007.

- 132- Mena-Vázquez N, Rojas-Gimenez M, Jimenez Nuñez FG, Manrique-Arija S, Rioja J, Ruiz-Limón P, Ureña I, Castro-Cabezas M, Valdivielso P, Fernández-Nebro A. Postprandial Apolipoprotein B48 is Associated with Subclinical Atherosclerosis in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med*. 2020 Aug 2;9(8):2483. doi: 10.3390/jcm9082483. PMID: 32748862; PMCID: PMC7465472.
- 133- Kotlyarov S. High-Density Lipoproteins: A Role in Inflammation in COPD. *Int J Mol Sci*. 2022 Jul 23;23(15):8128. doi: 10.3390/ijms23158128. PMID: 35897703; PMCID: PMC9331387.
- 134- Adolfo JR, Dhein W, Sbruzzi G. Intensity of physical exercise and its effect on functional capacity in COPD: systematic review and meta-analysis. *J BrasPneumol*. 2019 Sep 26; 45 (6):e20180011. doi: 10.1590/1806-3713/e20180011. PMID: 31576905.
- 135- Maiques A, Villar F, Brotons C, Torcal J, Orozco D, Navarro. J, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. *Aten Primaria*. 2007;39(Supl 3):15---26.
- 136- Victoria Arija, Felipe Villalobos, Roser Pedret, Angels Vinuesa, Dolors Jovani, Gabriel Pascual et al. Physical activity, cardiovascular health, quality of life and blood pressure control in hypertensive subjects: randomized clinical trial Arija et al. *Health and Quality of Life Outcomes* (2018) 16:184 <https://doi.org/10.1186/s12955-018-1008-6> .
- 137- Thomas RJ, King M, Lui K, et al. AACVPR/ACC/AHA 2007 performance measures on cardiac rehabilitation for referral to and delivery of cardiac rehabilitation/secondary prevention services endorsed by the American College of Chest Physicians, American College of Sports Medicine, American Physical Therapy Association, Canadian Association of Cardiac Rehabilitation, European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, Inter-American Heart Foundation, National Association of Clinical Nurse Specialists, Preventive Cardiovascular Nurses Association, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1400–1433.
- 138- Evans RA. Developing the model of pulmonary rehabilitation for chronic heart failure. *Chron Respir Dis* 2011; 8: 259–269. Pavy B, Iliou MC, Verges-

- Patois B, et al. French Society of Cardiology guidelines for cardiac rehabilitation in adults. *Arch Cardiovasc Dis* 2012; 105: 309–328.
- 139- Evans RA. Developing the model of pulmonary rehabilitation for chronic heart failure. *Chron Respir Dis* 2011; 8: 259–269.
- 140- Gosker HR, Wouters EF, van der Vusse GJ, et al. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1033–1047.
- 141- Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2011;162(4):571-584
- 142- Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(1):1-12.)
- 143- Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(7):CD001800.
- 144- Pescatello LS, MacDonald HV, Lamberti L, Johnson BT. Exercise for hypertension: a prescription update integrating existing recommendations with emerging research. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(11):87),
- 145- Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACC Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update. *Circulation*. 2011;124(22):2458-2473.
- 146- Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, et al. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 38–46
- 147- Yohannes AM, Willgoss TG, Baldwin RC, Connolly MJ. Depression and anxiety in chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, relevance, clinical implications and management principles. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2010;5:341-352.
- 148- Casanova, C. Cote, C. Marin, J.M. Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with copd *Chest*. 2008; 134:746-752.

- 149- de Torres, J.P. Casanova, C. Cote, C.G. Six-minute walking distance in women with copd COPD. 2011; 8:300-305.
- 150- Ishisone, T. Koeda, Y. Tanaka, F. Comparison of utility of arterial stiffness parameters for predicting cardiovascular events in the general population Int. Heart J. 2013; 54:160-165,
- 151- Mattace-Raso, F.U. van der Cammen, T.J. Hofman, A. .Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the rotterdam study Circulation. 2006; 113:657-663
- 152- Stickland, M.K. · Vogan, N. · Petersen, S.R. Physical activity and arterial stiffness in chronic obstructive pulmonary disease Respir. Physiol. Neurobiol. 2013; 189:188-194.
- 153- Mills, N.L. · Miller, J.J. · Anand, A. Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk Thorax. 2008; 63:306-311.
- 154- Ferrier KE, Waddell TK, Gatzka CD, et al. Aerobic exercise training does not modify large-artery compliance in isolated systolic hypertension. Hypertension 2001; 38: 222–226
- 155- Vivodtzev I, Minet C, Wuyam B, et al. Significant improvement in arterial stiffness after endurance training in patients with COPD. Chest 2010; 137: 585–592
- 156- ale NS, Duckers JM, Enright S, et al. Does pulmonary rehabilitation address cardiovascular risk factors in patients with COPD? BMC Pulm Med 2011; 11: 20.
- 157- Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen MT, et al. Arterial stiffness in patients with COPD: the role of systemic inflammation and the effects of pulmonary rehabilitation. Eur Respir J 2014; 43: 1306–1315.
- 158- Crisafulli E, Costi S, Luppi F, et al. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. Thorax 2008; 63: 487–492.
- 159- Crisafulli E, Gorgone P, Vagaggini B, et al. Efficacy of standard rehabilitation in COPD outpatients with comorbidities. Eur Respir J 2010; 36: 1042–1048.

- 160- Mesquita R, Vanfleteren LE, Franssen FM, et al. Objectively identified comorbidities in COPD: impact on pulmonary rehabilitation outcomes. *Eur Respir J* 2015; 46: 545–548.
- 161- Gale SN, Duckers JM, Enright S et al. Does pulmonary rehabilitation address cardiovascular risk factors in patients with COPD? *BMC Pulmonary Medicine* 2011, 11: 20-6 .
- 162- Cebron LN, Schols A, Omersa D, et al. Metabolic risk factors in patients with advanced COPD and the response to short-term high-intensity pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J* 2015; 46(suppl 59) DOI: 10.1183/13993003.congress-2015. OA1760
- 163- Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 631–639.
- 164- Louhelainen N, Ryttila P, Haahtela T et al. Persistence of oxidant and protease burden in the airways after smoking cessation. *BMC Pulm Med*. 2009; 9:25.
- 165- Kirkham PA, Barnes PJ. Oxidative stress in COPD. *Chest*. 2013; 144:266-73
- 166- Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 2003;107
- 167- Schols AM, Buurman WA, Staal van den Brekel AJ, Dentener MA, Wouters EF. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with COPD. *Thorax*. 1996;51:819-24.
- 168- Wouters EFM, Reynaert NL, Dentener MA, Vernooij JHJ. Systemic and local inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6:638-47.
- 169- Ciro Casanova Macario, Juan Pablo de Torres Tajés, Elizabeth Córdoba Lanus. EPOC: inflamación bronquial y sistémica. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(Supl 4):9-15

- 170- Finkelstein R, Fraser RS, Ghezzi H, Cosio MG. Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1666-72
- 171- Tetley TD. New perspectives on basic mechanisms in lung disease. 6. Proteinase imbalance: its role in lung disease. *Thorax.* 1993; 48:560-5
- 172- García-Río F, Alcázar-Navarrete B, Castillo-Villegas D, Cilloniz C, García-Ortega A, Leiro-Fernández V, Lojo-Rodríguez I, Padilla-Galo A, Quezada-Loaiza CA, Rodríguez-Portal JA, Sánchez-de-la-Torre M, Sibila O, Martínez-García MA. Biological Biomarkers in Respiratory Diseases. *Arch Bronconeumol.* 2022 Apr;58(4):323-333. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2022.01.003. Epub 2022 Jan 17. PMID: 35312522.
- 173- George, L. and Brightling, C.E. (2016) Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 7, 34-51, <https://doi.org/10.1177/2040622315609251>
- 174- Curkendall, S.M., DeLuise, C., Jones, J.K., Lanes, S., Stang, M.R., Goehring, Jr, E. et al. (2006) Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann. Epidemiol.* 16, 63-70, <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2005.04.008>
- 175- Stanescu, D., Sanna, A., Veriter, C., Kostianev, S., Calcagni, P.G., Fabbri, L.M. et al. (1996) Airways obstruction, chronic expectoration, and rapid decline of FEV1 in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils. *Thorax* 51, 267-271, <https://doi.org/10.1136/thx.51.3.267>
- 176- 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.* 2021;57:13–20.
- 177- Golpe R, Dacal D, Sanjuán-López P, Martín-Robles I, Pérez-de-Llano LA. Plasma Eosinophil Count and Patient-Centered Events in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Real-Life Clinical Practice. *Arch Bronconeumol.* 2020;56:129–30.
- 178- Harries TH, Rowland V, Corrigan CJ, Marshall IJ, McDonnell L, Prasad V, et al. Blood eosinophil count, a marker of inhaled corticosteroid effectiveness

- in preventing COPD exacerbations in post-hoc RCT and observational studies: systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2020;21:3
- 179- Long, G. and Wall, J. (2018) Precision medicine in COPD: review of mepolizumab for eosinophilic COPD. *Breathe (Sheff.)* 14, 338-341, <https://doi.org/10.1183/20734735.026318>.
- 180- Pinto-Plata V, Toso J, Lee K, Park D, Bilello J, Mullerova H, et al. Profiling serum biomarkers in patients with COPD: associations with clinical parameters. *Thorax.* 2007;62(7):595-601
- 181- Higashimoto Y, Iwata T, Okada M, Satoh H, Fukuda K, Tohda Y. Serum biomarkers as predictors of lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2009;103:1231-8.
- 182- Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet.* 2007;370:797-9.
- 183- Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2.445–54.) .
- 184- Fermont JM, Masconi KL, Jensen MT, et al Biomarkers and clinical outcomes in COPD: a systematic review and meta-analysis *Thorax* 2019;74:439-446.
- 185- Molin M, Incamps A, Lemasson M, Andersson M, Pertsinidou E, Högman M, Lisspers K, Ställberg B, Sjölander A, Malinowski A, Janson C. Biomarkers of chronic airflow limitation and COPD identified by mass spectrometry. *ERJ Open Res.* 2024 Feb 12;10(1):00751-2023. doi: 10.1183/23120541.00751-2023. PMID: 38348244; PMCID: PMC10860196.
- 186- Serban KA, Pratte KA, Bowler RP. Protein biomarkers for COPD outcomes. *Chest* 2021; 159: 2244–2253. doi: 10.1016/j.chest.2021.01.004
- Agusti A, Sin DD. Biomarkers in COPD. *Clin Chest Med* 2014; 35: 131–141. doi: 10.1016/j.ccm.2013.09.006
- 187- 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 Jun 1;185(10):1065-72.
- 188- Thomsen, M., Ingebrigtsen, T.S., Marott, J.L., Dahl, M., Lange, P., Vestbo, J. et al. (2013) Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 309, 2353-2361

- 189- Guerra S, Halonen M, Vasquez MM, Spangenberg A, Stern DA, Morgan WJ, et al. Relation between circulating CC16 concentrations, lung function, and development of chronic obstructive pulmonary disease across the lifespan: A prospective study. *Lancet Respir Med*. 2015;3:613–20. 16. Stockley RA, Halpin DMG, Celli BR, Singh D. Chronic obstructive pulmonary disease biomarkers and their interpretation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:1195–204.)
- 190- Thompson AB, Daughton D, Robbins RA, et al. Intraluminal airway inflammation in chronic bronchitis. Characterization and correlation with clinical parameters. *Am Rev Respir Dis*. 1989 Sep;140(6):1527-37
- 191- Duvoix A, Renaudon-Smith E, Bjermer L, et al. Blood fibrinogen as a biomarker of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2013 Jun;68(7):670-6.
- 192- Fibrinogen Studies Collaboration. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA*. 2005 Oct 12;294(14):1799-809.].
- 193- 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):e37483..
- 194- Kurt Brassington, Stavros Selemidis, Steven Bozinovski and Ross Vlahos. New frontiers in the treatment of comorbid cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Science* (2019) 133 885–904 <https://doi.org/10.1042/CS20180316>
- 195- Garcia-Rio F, Miravittles M, Soriano JB, Munoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Respir Res*. 2010;11:63.).
- 196- Rahman, I., Morrison, D., Donaldson, K. and MacNee, W. (1996) Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 154, 1055-1060, <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.4.8887607>
- 197- Drost, E., Skwarski, K., Sauleda, J., Soler, N., Roca, J., Agusti, A. et al. (2005) Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD. *Thorax* 60, 293-300, <https://doi.org/10.1136/thx.2004.027946>

- 198- Thannickal VJ, Fanburg BL. Reactive oxygen species in cell signaling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2000;279: L1005-28.
- 199- Austin, V., Crack, P.J., Bozinovski, S., Miller, A.A. and Vlahos, R. (2016) COPD and stroke: are systemic inflammation and oxidative stress the missing links? *Clin. Sci.* 130, 1039-1050, <https://doi.org/10.1042/CS20160043>
- 200- Bernardo, I., Bozinovski, S. and Vlahos, R. (2015) Targeting oxidant-dependent mechanisms for the treatment of COPD and its comorbidities. *Pharmacol. Ther.* 155, 60-79.
- 201- Selemidis, S., Sobey, C.G., Wingler, K., Schmidt, H.H. and Drummond, G.R. (2008) NADPH oxidases in the vasculature: molecular features, roles in disease and pharmacological inhibition. *Pharmacol. Ther.* 120, 254-291, <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.08.005>.
- 202- MacNee, W. Oxidants/antioxidants and COPD. *Chest* 117, 303S-317S, [https://doi.org/10.1378/chest.117.5\\_suppl\\_1.303S-a](https://doi.org/10.1378/chest.117.5_suppl_1.303S-a)
- 203- Rahman, I. and Adcock, I.M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *Eur. Respir. J.* 28, 219-242, <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00053805>.
- 204- Mak, J.C.W Pathogenesis of COPD. Part II. Oxidative-antioxidative imbalance [State of the Art Series. Chronic obstructive pulmonary disease in high-and low-income countries. Edited by G. Marks and M. Chan-Yeung. Number 3 in the series]. *Int. J. Tuberculosis Lung Dis.* 12, 368-374
- 205- Duong, C., Seow, H.J., Bozinovski, S., Crack, P.J., Anderson, G.P. and Vlahos, R. (2010) Glutathione peroxidase-1 protects against cigarette smoke-induced lung inflammation in mice. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 299, L425-L433, <https://doi.org/10.1152/ajplung.00038.2010> 65
- 206- Vlahos, R. and Bozinovski, S. (2013) Glutathione peroxidase-1 as a novel therapeutic target for COPD. *Redox Rep.* 18, 142-149, <https://doi.org/10.1179/1351000213Y.0000000053>].
- 207- Nowak, D., Antczak, A., Krol, M., Pietras, T., Shariati, B., Bialasiewicz, P. et al. (1996) Increased content of hydrogen peroxide in the expired breath

- of cigarette smokers. *Eur. Respir. J.* 9, 652-657, <https://doi.org/10.1183/09031936.96.09040652>
- 208- Aguilar Diaz De Leon J, Borges CR. Evaluation of Oxidative Stress in Biological Samples Using the Thiobarbituric Acid Reactive Substances Assay. *J Vis Exp.* 2020 May 12;(159):10.3791/61122. doi: 10.3791/61122. PMID: 32478759; PMCID: PMC9617585.)
- 209- Wozniak A, Gorecki D, Szpinda M, Mila-Kierzenkowska C, Wozniak B. Oxidant-antioxidant balance in the blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease after smoking cessation. *Oxid Med Cell Longev.* 2013;2013:897075.
- 210- Ben Anes A, Fetoui H, Bchir S, ben Nasr H, Chahdoura H, Chabchoub E, et al. Increased oxidative stress and altered levels of nitric oxide and peroxynitrite in Tunisian patients with chronic obstructive pulmonary disease: correlation with disease severity and airflow obstruction. *Biol Trace Elem Res.* 2014;161(1):20-31.
- 211- Berger, J.S., Sanborn, T.A., Sherman, W. and Brown, D.L. (2004) Effect of chronic obstructive pulmonary disease on survival of patients with coronary heart disease having percutaneous coronary intervention. *Am. J. Cardiol.* 94, 649-651
- 212- Barnes P.J., Burney P.G.J., Silverman E.K., Celli B.R., Vestbo J., Wedzicha J.A., Wouters E.F.M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Nature Rev Primers.* 2015;1:1–21. doi: 10.1038/nrdp.2015.76
- 213- Barnes PJ. Oxidative stress-based therapeutics in COPD. *Redox Biol.* 2020 Jun;33:101544. doi: 10.1016/j.redox.2020.101544. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32336666; PMCID: PMC7251237.
- 214- Tsiligianni IG, van der Molen T. A systematic review of the role of vitamin insufficiencies and supplementation in COPD. *Respir Res.* 2010;11:171
- 215- Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost- Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;365(9470):1552-60

- 216- Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (7): CD001287 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26222376>.)
- 217- Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J* 2017; 50(4): PA675 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29025888>.
- 218- Rogliani P, Matera MG, Page C, Puxeddu E, Cazzola M, Calzetta L. Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis across erdosteine, carbocysteine, and N-acetylcysteine. *Respir Res* 2019; 20(1): 104 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31133026>.
- 219- Ismaeel, A., Brumberg, R.S., Kirk, J.S., Papoutsis, E., Farmer, P.J., Bohannon, W.T. et al. (2018) Oxidative stress and arterial dysfunction in peripheral artery disease. *Antioxidants (Basel)* 7, 145, <https://doi.org/10.3390/antiox7100145> 134
- 220- Li, J., Liu, S., Cao, G., Sun, Y., Chen, W., Dong, F. et al. (2018) Nicotine induces endothelial dysfunction and promotes atherosclerosis via GTPCH1. *J. Cell. Mol. Med.* 22, 5406-5417, <https://doi.org/10.1111/jcmm.13812>
- 221- World Health Organization. WHOQOL: Measuring Quality of Life. [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/tools/whoqol>].
- 222- Kaplan RM, Ries AL. Quality of life: concept and definition. *COPD* 2007; 4 (3): 263-71
- 223- Hurst JR, Skolnik N, Hansen GJ, Anzueto A, Donaldson GC, Dransfield MT, Varghese P. Understanding the impact of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations on patient health and quality of life. *Eur J Intern Med.* 2020 Mar;73:1-6. doi: 10.1016/j.ejim.2019.12.014. Epub 2020 Jan 16. PMID: 31954592.
- 224- . Abbott J, Webb K, Dodd M. Quality of life in cystic fibrosis. *J R Soc Med.* 1997;90 Suppl 31:37-42.
- 225- Sanjuas C. Instrumentos de medida de la calidad de vida: ¿son preferibles los genericos o los especificos? *FMC.* 2011;18(7):452-4.
- 226- Alonso J, Prieto L, Antó JM. Versión española del SF- 36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36). Un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 771-6.

- 227- Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(6):1321–1327.
- 228- Arpinelli F, Carone M, Riccardo G, Bertolotti G. Health-related quality of life measurement in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: review of the 2009-2014 literature. *Multidiscip Respir Med.* 2015;11:5.
- 229- Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax.* 1987;42(10):773–778,
- 230- Güell R, Casan P, Sangenis M, Sentís J, Morante F, Borrás JM et al. Traducción española y validación de un cuestionario de calidad de vida en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). *Arch Bron-coneumol* 1995; 31: 202-10
- 231- Williams JEA, Singh SJ, Sewell L, Guyatt GH, Morgan MDL. Development of a self-reported Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ-SR). *Thorax* 2001; 56: 954-9.
- 232- Tsai ChL, Hodder RV, Page JH, Cydulka RK, Rowe BH, Camargo CA. The Short-Form Chronic Respiratory Disease Questionnaire was valid, reliable, and responsive. *Quality of Life Instrument in acute exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. J Clin Epid* 2008;61: 489-97.
- 233- Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J.* 2009;34(3):648-54.
- 234- Gupta N, Pinto LM, Morogan A, Bourbeau J. The COPD assessment test: a systematic review. *Eur Respir J.* 2014;44(4):873-84.
- 235- Jones PW, Tabberer M, Chen WH. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD Assessment Test (CAT) scores. *BMC Pulm Med.* 2011;11:42.
- 236- Alonso Sáenz de Miera MJ et al. análisis de la calidad de vida y su relación con el riesgo cardiovascular en una población mediterránea con bajo riesgo, *Clin Invest Arterioscl.* 2009;21(6):268-72).
- 237- Trevisol DJ, Moreira LB, Kerkhoff A, Fuchs SC, Fuchs FD. Health-related quality of life and hypertension: a systematic review and meta-analysis of

- observational studies. *J Hypertens*. 2011;29:179–188. doi: 10.1097/HJH.0b013e328340d76f).
- 238- Van Manen, J. G. et al. Added value of co-morbidity in predicting health-related quality of life in COPD patients. *Respir. Med.* 95(6), 496-504 (2001).
- 239- Putcha, N., Puhan, M. A., Hansel, N. N., Drummond, M. B. & Boyd, C. M. Impact of co-morbidities on self-rated health in self-reported COPD: an analysis of NHANES 2001-2008. *COPD*. 10(3), 324-332 (2013).
- 240- Chai, C.-S. et al. Clinical phenotypes of COPD and health-related quality of life: a cross-sectional study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 1(14), 565-573. <https://doi.org/10.2147/COPD.S196109> (2019). Smith, M. C. & Wrobel, J. P. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 9, 871-888 (2014).
- 241- Grigoryeva, N. Y., Maiorova, M. V., Korolyova, M. E. & Samolyuk, M. O. Comorbidity and polymorbidity of the patient with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases. *Ter Arkh.* 91(1), 44-47 (2019).
- 242- Parikh, M. A. et al. Angiotensin-converting inhibitors and angiotensin II receptor blockers and longitudinal change in percent emphysema on computed tomography. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis lung study. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 14, 649-658 (2017).
- 243- Standards of medical care in diabetes - 2014. *Diabetes Care* 2014; 37: Suppl. 1, S14-S80
- 244- Du, Y. et al. Health-related quality of life and associated factors in elderly individuals with dyslipidemia in rural Northern China. *Qual. Life Res.* 32, 3547-3555. <https://doi.org/10.1007/s11136-023-03489-9> (2023)
- 245- Chantzaras, A. & Yfantopoulos, J. Association between medication adherence and health-related quality of life of patients with hypertension and dyslipidemia. *Hormones* 22, 665-676. <https://doi.org/10.1007/s42000-023-00471-5> (2023).
- 246- Rabe, K. F., Hurst, J. R. & Suissa, S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons?. *Eur Respir Rev* 27, 180057. <https://doi.org/10.1183/16000617.0057-2018> (2018).

- 247- World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects JAMA. 2013;310(20):2191-2194. doi:10.1001/jama.2013.281053
- 248- 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.
- 249- Feinstein AR. The Pre-Therapeutic Classification of Co-Morbidity in Chronic Disease. J Chronic Dis. 1970;23(7):455-68).
- 250- C. Bestall, E.A. Paul, R. Garrod, R. Garnham, P.W. Jones, J.A. Wedzicha, Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Thorax 54 (7) (1999) 581–586
- 251- B. Williams, G. Mancia, W. Spiering, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. Eur Heart J, 39 (2018), pp. 3021-3104).
- 252- D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation. 2008;117(6):743-53
- 253- Garcia-Rio F, Calle M, Burgos F, Casan P, Del Campo F, Galdiz JB, et al. Espirometria. Normativa Sociedad Espanola de Patologia Respiratoria. (SEPAR). Arch Bronconeumol. 2013;49(9):388-401
- 254- Roca J, Burgos F, Sunyer J, Saez M, Chinn S, Anto JM, et al. Reference values for forced spirometry. Group of the European Community Respiratory Health Survey. Eur Respir J. 1998;11(6):1354-62
- 255- Compte L, Macian V, Blanco M, Rodriguez M. Manual SEPAR de procedimientos de evaluacion de la funcion pulmonar. Volumenes pulmonares. Luzan 5. 2002:37-66).
- 256- Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. Med Sci Sports Exerc. 1982;14(5):377 81
- 257- Laboratories ATSCoPSfCPF. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(1):111-7

- 258- Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350(10):1005-12.
- 259- E. Jarauta, R. Mateo-Gallego, A. Bea, E. Burillo, P. Calmarza, F. Civeira, Grosor íntima-media carotídeo en sujetos sin factores de riesgo cardiovascular, *Rev. Española Cardiol.* 63 (2010) 97-102, [https://doi.org/10.1016/S0300-8932\(10\)70014-2](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(10)70014-2).
- 260- Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(6):1321–1327; Arpinelli F, Carone M, Riccardo G, Bertolotti G. Health-related quality of life measurement in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: review of the 2009-2014 literature. *Multidiscip Respir Med.* 2015;11:5.
- 261- Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, De Pablo J, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry.* 2003;25(4):277-83)
- 262- Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* Dec 2014;44:1428-46. doi:10.1183/09031936.00150314
- 263- F.J. Triest, S.J. Singh, L.E. Vanfleteren, Cardiovascular risk, chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary rehabilitation: can we learn from cardiac rehabilitation? *Chron. Respir. Dis.* 13 (2016) 286-294, <https://doi.org/10.1177/1479972316642367>.
- 264- Santos S, Manito N, Sánchez-Covisa J, Hernández I, Corregidor C, Escudero L, et al. Riesgo de eventos cardiovasculares graves tras agudizaciones de la EPOC: resultados del estudio EXACOS-CV en España, *Revista Española de Cardiología*, Volume 78, Issue 2, 2025. Pages 138-150, ISSN 0300-8932.
- 265- Kim T.H., Oh D.K., Oh Y.-M., Lee S.W., Lee S.D., Lee J.S. Fibrinogen as a potential biomarker for clinical phenotype in patients with chronic obstructive

- pulmonary disease. *J. Thorac. Dis.* 2018;10: 5260–5268. doi: 10.21037/jtd.2018.08.52
- 266- Duvoix A, Dickens J, Haq I, Mannino D, Miller B, Tal-Singer R, et al. Blood fibrinogen as a biomarker of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2013;68(7):670-6.).
- 267- de Meirelles LR, Matsuura C, Resende Ade C, Salgado AA, Pereira NR, Coscarelli PG, Mendes-Ribeiro AC, Brunini TM. Chronic exercise leads to antiaggregant, antioxidant and anti-inflammatory effects in heart failure patients. *Eur J Prev Cardiol.* 2014 Oct;21(10):1225-32. doi: 10.1177/2047487313491662. Epub 2013 May 21. PMID: 23695648.
- 268- Ilingsen J, Janson C, Bröms K, Hårdstedt M, Högman M, Lisspers K, Palm A, Ställberg B, Malinowski A. CRP, Fibrinogen, White Blood Cells, and Blood Cell Indices as Prognostic Biomarkers of Future COPD Exacerbation Frequency: The TIE Cohort Study. *J Clin Med.* 2024 Jun 30;13(13):3855. doi: 10.3390/jcm13133855.
- 269- Climie R.E., Gallo A., Picone D., Di Lascio N., Van Sloten T.T., Guala A., Mayer C.C., Hametner B., Bruno R.M. Measuring the Interaction Between the Macro- and Micro-Vasculature. *Front. Cardiovasc. Med.* 2019;6:169. doi: 10.3389/fcvm.2019.00169]
- 270- A. Alipour, P. Valdivielso, J.W. Elte, H.W. Janssen, J. Rioja, N. van der Meulen, et al., Exploring the value of apoB48 as a marker for atherosclerosis in clinical practice, *Eur. J. Clin. Invest.* 42 (2012) 702–708, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2011.02635.x>. ]
- 271- M.A. de Vries, B. Klop, S.A. Eskes, T.L. van der Loos, F.J. Klessens-Godfroy, J. Wiebolt, et al., The postprandial situation as a pro-inflammatory condition, *Clín.Invest. Arterioscler.* 26 (2014) 184–192, <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2014.02.007>.
- 272- Drager, Luciano F. Li, Jianguo, Shin, Mi-Kyung, Reinke, Christian, Aggarwal, Neil R, Jun, Jonathan C. et al. Intermittent hypoxia inhibits clearance of triglyceride-rich lipoproteins and inactivates adipose lipoprotein lipase in a mouse model of sleep apnoea. *JF European Heart Journal. JO Eur Heart JYR* 2011. DO 10.1093/eurheartj/ehr097
- 273- Li J., Grigoryev D.N., Ye S.Q., Thorne L., Schwartz A.R., Smith P.L., O'Donnell C.P., Polotsky V.Y. Chronic intermittent hypoxia upregulates

- genes of lipid biosynthesis in obese mice. *J. Appl. Physiol.* 2005;99:1643–1648. doi: 10.1152/jappphysiol.00522.2005.
- 274- Vladimir Savransky, Jonathan Jun, Jianguo Li, Ashika Nanayakkara, Shannon Fonti, Ann B. Moser, et al. Dyslipidemia and Atherosclerosis Induced by Chronic Intermittent Hypoxia Are Attenuated by Deficiency of Stearoyl Coenzyme A Desaturase. *Circ Res.* 2008;103:1173-1180.
- 275- Slagter SN, van Vliet-Ostaptchouk JV, Vonk JM, Boezen HM, Dullaart RP, Kobold AC, Feskens EJ, van Beek AP, van der Klauw MM, Wolffenbuttel BH. Associations between smoking, components of metabolic syndrome and lipoprotein particle size. *BMC Med.* 2013 Sep 3;11:195. doi: 10.1186/1741-7015-11-195.
- 276- Y. Ben-Shlomo, M. Spears, C. Boustred, M. May, S.G. Anderson, E.J. Benjamin, et al., Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects, *J. Am. Coll. Cardiol.* 63 (2014) 636–646, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.063>
- 277- S. Kaptoge, E. Di Angelantonio, L. Pennells, A.M. Wood, I.R. White, P. Gao, et al., C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction, *N. Engl. J. Med.* 367 (2012) 1310–1320, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107477>.
- 278- A.L. Beatty, N.B. Schiller, M.A. Whooley, Six-minute walk test as a prognostic tool in stable coronary heart disease: data from the heart and soul study, *Arch. Intern. Med.* 172 (2012) 1096–1102, <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.2198>.
- 279- , J.M. Fermont, M. Fisk, C.E. Bolton, W. MacNee, J.R. Cockcroft, J. Fuld, et al., Cardiovascular risk prediction using physical performance measures in COPD: results from a multicentre observational study, *BMJ Open* 10 (2020) e038360, <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-038360>.
- 280- Hurst JR, Gale CP. MACE in COPD: addressing cardiopulmonary risk. *Lancet Respir Med* 2024; 12(5): 345-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38437859>.
- 281- Linn E. Moore, Bradley W. Byers, Desi P. Fuhr, Eric Wong, Mohit Bhutani, Michael K. Stickland Cardiovascular benefits from standard pulmonary

- rehabilitation are related to baseline exercise tolerance levels in chronic obstructive pulmonary disease, *Respir. Med.* 132 (2017) 56-61, <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.09.011>
- 282- Júnior I. Bohn, C.C.D. Costa, R.M. Souza, A.H.D. Santos, P.J.Z. Teixeira, Influence of pulmonary rehabilitation in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease exacerbator phenotype, *J. Bras. Pneumol.* 46 (2020) e20190309, <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20190309>
- 283- C. Burtin, D. Saey, M. Saglam, D. Langer, R. Gosselink, W. Janssens, et al., Effectiveness of exercise training in patients with COPD: the role of muscle fatigue, *Eur. Respir. J.* 40 (2012) 338-344, <https://doi.org/10.1183/09031936.00111811>.
- 284- Sprenkle, M. D., Niewoehner, D. E., Nelson, D. B. & Nichol, K. L. The Veterans Short Form 36 questionnaire is predictive of mortality and health-care utilization in a population of veterans with a self-reported diagnosis of asthma or COPD. *Chest.* 126(1) 81-89 (2004).
- 285- Fan, V. S., Curtis, J. R., Tu, S. P., McDonell, M. B. & Fihn, S. D. Ambulatory care quality improvement project I. Using quality of life to predict hospitalization and mortality in patients with obstructive lung diseases. *Chest.* 122(2), 429-436 (2002).
- 286- Ana Muñoz Montiel, Pedro Ruiz-Esteban, Adolfo Doménech Del Río, Pedro Valdivielso, Miguel Ángel Sánchez Chaparro, Casilda Oliveira. Differences in cardiovascular risk and health-related quality of life in COPD patients according to clinical phenotype. *Scientific Reports (2024) 14:9687*.
- 287- Varol, Y., Ozacar, R., Balci, G., Usta, L. & Taymaz, Z. Assessing the effectiveness of the COPD assessment test (CAT) to evaluate COPD severity and exacerbation rates. *COPD.* 11(2), 221-225 (2014).
- 288- Yeo, J., Karimova, G. & Bansal, S. Co-morbidity in older patients with COPD: its impact on health service utilisation and quality of life, a community study. *Age Ageing.* 35(1), 33-37 (2006)
- 289- Ferrer M, Villasante C, Alonso J, Sobradillo V, Gabriel R, Vilagut G, et al. Interpretation of quality of life scores from the St George's Respiratory Questionnaire. *Eur Respir J.* 2002;19(3):405-13.).

- 290- Von Leupoldt A, Taube K, Lehmann K, et al. The impact of anxiety and depression on outcomes of pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2011; 140: 730–736]
- 291- Coventry PA, Hind D. Comprehensive pulmonary rehabilitation for anxiety and depression in adults with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res* 2007; 63: 551–565.
- 292- Carreiro A, Santos J, Rodrigues F. [Impact of comorbidities in pulmonary rehabilitation outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Rev Port Pneumol* 2013; 19: 106–113
- 293- María José Alonso Sáenz de Miera, Serafín Balanza Galindo, Mariano Leal Hernández, Fernando Hernández Menarguez, José García-Galbis Marín y José Abellán Alemán. Análisis de la calidad de vida y su relación con el riesgo cardiovascular en una población mediterránea con bajo riesgo. *Clin Invest Arterioscl.* 2009;21(6):268-72

# PUBLICACIÓN CIENTÍFICA GENERADA Y ACTIVIDADES RELACIONADAS CON LA TESIS

**Abstract enviados a congresos y publicados en sus suplementos de la revista correspondiente:**

## **INTERNACIONALES:**

- 1- **Ana Muñoz Montiel**, Esperanza Salcedo Lobera, Pedro Ruiz-Esteban, José Rioja Villodres, María Jesús Prunera Pardell, Miguel Ángel Sanchez Chaparro, Pedro Valdivielso Felices, Adolfo Doménech Del Río. pulmonary rehabilitation effect on systemic inflammation values, apob48, lipidemia and cardiovascular risk in patients with COPD. European Respiratory Journal 2019 54: PA657; DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA657.
- 2- **Ana Muñoz Montiel**, Esperanza Salcedo Lobera, Pedro Ruiz-Esteban, Jairo Luque del Pino, Miguel Ángel Sánchez Chaparro, Adolfo Doménech Del Río .Cardiovascular risk and effects on the quality of life after a physical rehabilitation program on COPD patients based on their phenotype: exacerbator or non-exacerbator. European Respiratory Journal 2021 58: PA1947; DOI: 10.1183/13993003. Congress-2021. PA1947.
- 3- **Ana Muñoz Montiel**, Pedro Ruiz Esteban, Natalia García Florido, Esperanza Doña Díaz, Adolfo Doménech del Río, Casilda Oliveira Fuster. Correlation between systemic inflammation and cardiovascular risk in COPD patients. development of an inflammatory score. European Respiratory Journal 2023 62(suppl 67): PA5297; DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2023.PA5297>
- 4- **Ana Muñoz Montiel**, Pedro Ruiz Esteban, Natalia González Florido, Adolfo Doménech Del Río, Miguel Ángel Sánchez Chaparro, Casilda Oliveira Fuster. Obstructive pulmonary disease coronaropathy risk (COPDCORI) and systemic inflammation values in patients with COPD after completion of a pulmonary rehabilitation programme. European Respiratory Journal 62(suppl 67): PA1341. Published: Sep 2023 DOI: 10.1183/13993003.congress-2023.PA1341

## **NACIONALES:**

- 5- **Ana Muñoz Montiel**, Ana Gloria Badillo Melgar, Esperanza Salcedo Lobera, Pedro Ruiz Esteban, Miguel Angel Sanchez Chaparro, Adolfo Domenech Del Río. Efectos sobre la función pulmonar y la calidad de vida tras un programa de rehabilitación física en pacientes EPOC en función de su fenotipo. SEPAR, 4-7 Noviembre 2021.
- 6- Ana M Escribano Dueñas, **Ana Muñoz Montiel**, María Pérez Morales, Antonio Lara Blanquer, José Joaquín Cebrián Gallardo, Francisco Rivas Ruiz. Análisis descriptivo-comparativo de los ingresos hospitalarios por agudización de EPOC en el año previo y durante el año de pandemia. SEPAR, 4-7 Noviembre 2021.
- 7- María Perez Morales, **Ana Muñoz Montiel**, Ana Milagrosa Escribano Dueñas, Jairo Luque Del Pino, Pedro Ruiz Esteban, Miguel Angel Sánchez Chaparro, Adolfo Doménech Del Rio. Efectos beneficiosos de un programa de rehabilitación respiratoria: descenso del colesterol total, glucemia y marcadores de inflamación sistémica en pacientes EPOC agudizadores. SEPAR, 4-7 Noviembre 2021.
- 8- **Ana Muñoz Montiel**, Marina Rubio Moreno, Pedro Ruiz-Esteban, María Pérez Morales, Miguel Ángel Sánchez Chaparro, Adolfo Doménech Del Río. Supervivencia global en pacientes EPOC tras finalizar un programa de rehabilitación respiratoria. SEPAR, 2-4 junio 2022
- 9- **Ana Muñoz Montiel**, Jairo Luque Del Pino, Ana Gloria Badillo Melgar, Natalia García Casares, Pedro Valdivielso Felices, Adolfo Doménech Del Río. Asociación entre calidad de vida y riesgo cardiovascular en pacientes EPOC según fenotipo clínico. 42 Congreso Nacional de la SEMI – 37 Congreso Nacional de la SOGAMI, 24-26 Noviembre 2021.
- 10- **Ana Muñoz Montiel**, Jairo Luque Del Pino, Pedro Ruiz Esteban, Natalia García Casares, Pedro Valdivielso Felices. Cambios en la inflamación sistémica, lipidemia y riesgo cardiovascular en pacientes EPOC tras realizar rehabilitación respiratoria. 42 Congreso Nacional de la SEMI – 37 Congreso Nacional de la SOGAMI, 24-26 NOVIEMBRE 2021.

## **REGIONALES:**

- 1- **Ana Muñoz Montiel**, A. G. Badillo Melgar, María Pérez Morales, Pedro Ruiz-Esteban, Miguel Ángel Sánchez Chaparro, Adolfo Doménech Del Río. Mejoría de la arteriosclerosis subclínica medida por la apob48, descenso del colesterol total y glucemia en pacientes EPOC tras un programa de rehabilitación respiratoria. Congreso Neumosur Marbella 2022, 21-23 Abril
- 2- **Ana Muñoz Montiel**, Marina Rubio Moreno, María Pérez Morales, Pedro Ruiz-Esteban, Miguel Ángel Sánchez Chaparro, Adolfo Doménech Del Río. Beneficios de un programa de rehabilitación respiratoria en pacientes EPOC: mejoría de volúmenes estáticos y la calidad de vida en función de su fenotipo. Congreso Neumosur- Marbella 2022, 21-23 Abril.
- 3- **Ana Muñoz Montiel**, Marina Rubio Moreno, María Pérez Morales, Pedro Ruiz-Esteban, Miguel Ángel Sánchez Chaparro, Adolfo Doménech Del Río. Evaluación del riesgo cardiovascular y diferencias mínimamente importantes tras un programa de rehabilitación respiratoria en pacientes EPOC. Congreso Neumosur-Marbella 2022, 21-23 Abril

## **Premios/Becas:**

- 11 de Enero de 2019: Beca Fundación Neumosur con dotación de 6000 euros a la Dra. **Ana Muñoz Montiel**, como investigadora principal, del proyecto “beca neumosur nº 5.2018” titulado: Efecto de la rehabilitación respiratoria en el paciente EPOC a nivel cardiovascular: valoración del riesgo cardiovascular, apob48, marcadores de inflamación y estrés oxidativo.
- Colaboradora en la BECA NEUMOSUR concedida al Dr A. Doménech para el proyecto de “Valoración global del riesgo cardiovascular, renal y de la calidad de vida en pacientes EPOC, diferencias según fenotipos e influencia de la rehabilitación respiratoria”.
- Premio a la mejor comunicación en el Congreso Neumosur-Marbella 2022., 21-23 Abril. **Ana Muñoz Montiel**, A. G. Badillo Melgar, María Pérez Morales, Pedro Ruiz-Esteban, Miguel Ángel Sánchez Chaparro,

Adolfo Doménech Del Río. Mejoría de la arteriosclerosis subclínica medida por la apob48, descenso del colesterol total y glucemia en pacientes EPOC tras un programa de rehabilitación respiratoria.

## **ANEXOS**

### **PUBLICACIONES QUE AVALAN LA TESIS DOCTORAL:**

Esta tesis está compuesta por los resultados de tres artículos publicados en revistas indexadas y con alto factor de impacto. Además, existen aún resultados pendientes de publicar que también se describen. Todos ellos aúnan y sintetizan los resultados obtenidos que avalan esta tesis doctoral.

A continuación, se exponen los artículos en su totalidad.

**Artículo 1: A. Muñoz Montiel, P. Ruiz-Esteban, E. Doña Díaz, A. Doménech Del Río, M.A. Sánchez Chaparro, C. Olveira Fuster. Influencia de un programa de rehabilitación respiratoria sobre factores de riesgo cardiovascular, arteriosclerosis subclínica, estrés oxidativo y calidad de vida en pacientes EPOC. Estado actual del tema y metodología del proyecto. Rev Esp Patol Torac 2024; 36 (2) 153-160.**



REVISIÓN Y PUESTA AL DÍA

**INFLUENCIA DE UN PROGRAMA DE REHABILITACIÓN RESPIRATORIA SOBRE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR, ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA, ESTRÉS OXIDATIVO Y CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES EPOC. ESTADO ACTUAL DEL TEMA Y METODOLOGÍA DEL PROYECTO**

A. Muñoz Montiel<sup>1</sup>, P. Ruiz-Esteban<sup>2</sup>, E. Doña Díaz<sup>1</sup>, A. Doménech Del Río<sup>1</sup>, M.A. Sánchez Chaparro<sup>3</sup>, C. Olveira Fuster<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Servicio/UGC de Neumología. Consulta monográfica de EPOC. Hospital Regional Universitario de Málaga.

<sup>2</sup>Departamento de Nefrología, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Hospital Universitario Regional de Málaga, RICORS (RD21/0005/0012), Universidad de Málaga.

<sup>3</sup>Servicio/UGC Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

<sup>4</sup>Servicio de Neumología Hospital Regional Universitario de Málaga. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga. Profesora Titular. Dpto Medicina y Dermatología. Universidad de Málaga.

Artículo financiado con la Beca Neumosur nº 5/2018

**RESUMEN**

La rehabilitación respiratoria (RR) es un pilar fundamental en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), ya que realizada de forma efectiva permite mejorar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), la distancia caminada y la mortalidad. La elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) determina comorbilidades tan relevantes en la EPOC como las enfermedades cardiovasculares (ECV), principal causa de mortalidad en la EPOC. Los marcadores inflamatorios, de arteriosclerosis subclínica y de estrés oxidativo se relacionan con el riesgo cardiovascular (RCV) y las agudizaciones, pero desconocemos su mecanismo de acción tras realizar la RR. Nuestro objetivo será valorar la influencia de la actividad física dirigida sobre los FRCV, calidad de vida y marcadores de inflamación sistémica y establecer si existen diferencias pre y post RR. Para ello hemos realizado un estudio prospectivo y de intervención de dos grupos paralelos de pacientes EPOC. Se les realizó una historia clínica detallada revisando su historial de agudizaciones, exploración física, cuestionarios validados y análisis de sangre; posteriormente se incluyeron en un programa de RR de duración estimada aproximada de 8 semanas y se analizó de nuevo la anamnesis, exploración física y determinaciones analíticas, en un plazo no superior a los 3 meses de la finalización del programa.

**Palabras clave:** rehabilitación respiratoria (RR), riesgo cardiovascular (RCV), arteriosclerosis subclínica, estrés oxidativo, EPOC.

INFLUENCE OF A RESPIRATORY REHABILITATION PROGRAM ON CARDIOVASCULAR RISK FACTORS, SUBCLINICAL ARTERIOSCLEROSIS, OXIDATIVE STRESS AND QUALITY OF LIFE IN COPD PATIENTS. CURRENT STATUS OF THE TOPIC AND PROJECT METHODOLOGY

**ABSTRACT**

Respiratory rehabilitation (RR) is a fundamental pillar in chronic obstructive pulmonary disease (COPD), since when performed effectively it improves health-related quality of life (HRQoL), walking distance and mortality. The high prevalence of cardiovascular risk factors (CVRF) determines comorbidities as relevant in COPD as cardiovascular diseases (CVD), the main cause of mortality in COPD. Inflammatory markers, subclinical arteriosclerosis and oxidative stress are related to cardiovascular risk (CVR) and exacerbations, but we do not know their mechanism of action after performing RR. Our objective will be to assess the influence of targeted physical activity on CVRF, quality of life and markers of systemic inflammation and establish if there are differences pre and post RR. To this end, we have carried out a prospective intervention study of two parallel groups of COPD patients. A detailed medical history was taken, reviewing their history of exacerbations, physical examination, validated questionnaires and blood tests; They were subsequently included in a RR program with an estimated approximate duration of 8 weeks and the anamnesis, physical examination and analytical determinations were analyzed again, within a period of no more than 3 months after the end of the program.

**Keywords:** respiratory rehabilitation (RR), cardiovascular risk (CVR), subclinical arteriosclerosis, oxidative stress, COPD

**ANTECEDENTES Y CASO ACTUAL DEL TEMA**

Los sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) coexisten cada vez de forma más frecuente con otras enfermedades (comorbilidades) que pueden tener un impacto significativo en el pronóstico de la enfermedad. La enfermedad cardiovascular (ECV) es la comorbilidad de mayor relevancia en la EPOC. Todas las guías clínicas resaltan cada vez más la importancia de las consecuencias sistémicas de la EPOC y de las

comorbilidades, en el manejo de la enfermedad<sup>1, 2</sup>.

En trabajos realizados en población adulta ambulatoria se estima que los pacientes con EPOC tienen un riesgo ajustado entre 2 y 5 veces superior de presentar cardiopatía isquémica que los pacientes sin EPOC, independientemente de otros factores de riesgo vascular, incluyendo el tabaquismo<sup>3</sup>. Además, el riesgo de presentar un evento isquémico aumenta en las semanas

Recibido: 12.06.2023 Aceptado: 19.07.2023

Dra. Ana Muñoz Montiel  
anamunozml@gmail.com

153

Rev Esp Patol Torac 2024; 36 (2) 153-160

**Artículo 2: Ana Muñoz Montiel, Pedro Ruiz-Esteban, Adolfo Doménech Del Río, Pedro Valdivielso, Miguel Ángel Sánchez Chaparro, Casilda Oliveira. The effect of pulmonary rehabilitation on cardiovascular risk, oxidative stress and systemic inflammation in patients with COPD. Respiratory Medicine. Volume 232, October 2024, 107740. DOI: 10.1016/j.rmed.2024.107740**

Respiratory Medicine 232 (2024) 107740



Contents lists available at ScienceDirect

Respiratory Medicine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/rmed](http://www.elsevier.com/locate/rmed)



Original Research

**The effect of pulmonary rehabilitation on cardiovascular risk, oxidative stress and systemic inflammation in patients with COPD**



Ana Muñoz Montiel<sup>a</sup>, Pedro Ruiz-Esteban<sup>b,\*</sup>, Adolfo Doménech Del Río<sup>a</sup>, Pedro Valdivielso<sup>c,d,1</sup>, Miguel Ángel Sánchez Chaparro<sup>d,1</sup>, Casilda Oliveira<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Pulmonology Service/Unit, Monographic COPD Consultation, Regional University Hospital of Malaga, Malaga, Spain

<sup>b</sup> Nephrology Department, Regional University Hospital of Malaga, University of Malaga, The Biomedical Research Institute of Malaga (IBIMA), RICORS2040 (RD21/0005/0012), Malaga, Spain

<sup>c</sup> Laboratory of Lipids and Atherosclerosis, Medico-Sanitarias Research Center (IBIMA), University of Malaga, Malaga, Spain

<sup>d</sup> Internal Medicine, University Hospital Virgen de la Victoria, Department of Medicine and Dermatology and Biomedical Research Institute of Malaga (IBIMA), Platform Bionand, University of Malaga, Malaga, Spain

<sup>e</sup> Department of Medicine and Dermatology and Biomedical Research Institute of Malaga (IBIMA), Platform Bionand, University of Malaga, Malaga, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

ApoB48  
Cardiovascular risk (CVR)  
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)  
Phenotype  
Pulmonary rehabilitation (PR)

ABSTRACT

**Purpose:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a leading cause of death, and cardiovascular (CV) comorbidities play a role. Evidence of the pulmonary rehabilitation (PR) effect in reducing the CV risk (CVR) in COPD patients is limited. In this study, we aimed to determine the impact of an 8-week PR program (PRP) on the CVR of the overall population and to compare the impact on the exacerbator versus non-exacerbator patients. **Patients and methods:** This was a prospective study that included adults who had post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 s (FEV1) to forced vital capacity (FVC) (FEV1/FVC) ratio <70 % and FEV1 <80 % predicted, had quit smoking for at least 1 year and had a history of tobacco consumption greater than 10 packs/year, and were clinically stable in the last 8 weeks. Pre- and post-PRP assessments included respiratory function evaluation, laboratory tests, and exercise capacity assessment (6-min walking test [6MWT]). CVR was assessed using different risk prediction models.

**Results:** A total of 50 patients (28 exacerbators and 22 non-exacerbators) completed the PRP (median age: 64.5 years, men: 72 %; arterial hypertension: 70 %, dyslipidemia: 30 %, diabetes: 20 %; CV disease (CVD): 24 %. After the PRP, exacerbator patients showed a significant decrease in the CVR calculated by the COPDCoRi model ( $p < 0.001$ ); patients with  $\geq 30$ -m increase on the 6MWT showed statistically significant lower levels of glucose ( $p = 0.004$ ), HbA1c ( $p = 0.004$ ) and BODE index score ( $p = 0.026$ ) compared to patients with  $< 30$ -m increase.

**Conclusions:** PR reduced certain modifiable CVR factors and CVD risk, especially in exacerbator patients.

1. Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the third leading cause of death and is the seventh leading cause of poor health worldwide [1–3], representing a significant global health problem with increasing prevalence [1]. COPD is a complex and heterogeneous disorder, in which cardiovascular (CV) comorbidities are the most prevalent and importantly contribute to the individual burden and complexity of disease [4]. Cardiovascular disease (CVD) and classical cardiovascular risk factors (CVRFs) (ie, age, smoking, sedentary lifestyle, obesity and metabolic syndrome, hypertension, diabetes, and dyslipidemia) as well

as nontraditional risk factors for CVD such as increased intima-media thickness and arterial stiffness, are common in COPD [4–6]. Comorbid CVD is associated with an increased risk of hospitalization and, importantly, it is a major cause of death in COPD patients [7–10]. Given the increased risk for CV morbidity and mortality in COPD patients, early detection and prediction of CVD risk is, therefore, a key issue in these patients.

Although the association between COPD and CVD can partly be explained by shared risk CVRFs such as age, smoking, and physical inactivity, systemic inflammatory processes associated with COPD has been identified as an independent factor increasing the risk of CVD in

\* Corresponding author. Regional University Hospital of Malaga, University of Malaga. Av. De Carlos Haya, 84, Bailén-Miraflores, 29010. Spain.  
E-mail address: [pedro.ruiz@ibima.eu](mailto:pedro.ruiz@ibima.eu) (P. Ruiz-Esteban).

<sup>1</sup> Both authors contributed as senior authors.

<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2024.107740>

Received 22 March 2024; Received in revised form 25 June 2024; Accepted 12 July 2024  
Available online 14 July 2024

0954-6111/© 2024 Elsevier Ltd. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

**Artículo 3:** Ana Muñoz Montiel, Pedro Ruiz-Esteban, Adolfo Doménech Del Río, Pedro Valdivielso, Miguel Ángel Sánchez Chaparro, Casilda Oliveira. Differences in cardiovascular risk and health-related quality of life in COPD patients according to clinical phenotype. *Scientific Reports* (2024) 14:9687.

<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2024.107740>

www.nature.com/scientificreports

## scientific reports



OPEN

# Differences in cardiovascular risk and health-related quality of life in COPD patients according to clinical phenotype

Ana Muñoz Montiel<sup>1</sup>, Pedro Ruiz-Esteban<sup>2✉</sup>, Adolfo Doménech Del Río<sup>1</sup>, Pedro Valdivielso<sup>3,4</sup>, Miguel Ángel Sánchez Chaparro<sup>4,6</sup> & Casilda Oliveira<sup>5,6</sup>

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has a high prevalence and a major impact on health-related quality of life (HRQL). COPD exacerbations are an important cause of morbidity and mortality, affecting cardiovascular risk, and are associated with poorer health status. The aim of this study was to assess the association between cardiovascular risk (CVR) and HRQL, according to exacerbator or non-exacerbator phenotype. We undertook a cross-sectional, observational, descriptive study of 107 patients with COPD. Patients with two or more moderate exacerbations or one severe exacerbation in the previous year were considered as exacerbators. The CVR was calculated with the Framingham scale and SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) and the HRQL was assessed with the generic questionnaire Short Form-36 Health Survey (SF-36), the St George Respiratory Questionnaire (SGRQ) and the COPD Assessment Test (CAT). Statistical analysis was done with SPSS version 26.0 for Windows. The SF-36 and the SGRQ showed lower values for the exacerbator phenotype, indicating a poorer quality of life. The CAT questionnaire showed values above 10 for the exacerbator phenotype, and lower values in the non-exacerbator group. After categorizing the sample according to their median age (65 years), we found a greater deterioration in HRQL in patients under 65 years of age according to the SF-36, the SGRQ and the CAT. We also detected differences in HRQL between non-exacerbator patients with a high CVR according to the Framingham ( $\geq 20\%$ ) and SCORE ( $\geq 5\%$ ) scales compared to those without this risk. A tendency towards worse HRQL was observed in non-exacerbator patients with a high CVR, which was statistically significant for the SGRQ impact domain on the SCORE scale. The CAT also showed a worse quality of life in non-exacerbator patients with a high CVR, which was significant in the Framingham model (Framingham high risk 8.41 vs non-high risk 6.05,  $p < 0.01$ ). These differences were not observed in exacerbator patients. Our findings confirm that a high CVR influences HRQL in patients with COPD, especially in non-exacerbator patients with a high CVR, measured according to the SGRQ and the CAT.

**Keywords** COPD, Health-related quality of life, Cardiovascular risk, Phenotype, COPD exacerbation

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a disease state characterised by the presence of persistent respiratory symptoms such as dyspnoea, cough and/or expectoration, exacerbations, and chronic airflow limitation. COPD is secondary to chronic exposure to tobacco smoke as the main causative agent, among other inhaled substances. Moreover, it is a chronic systemic inflammatory disease even in those patients

<sup>1</sup>Pulmonology Service, Monographic COPD Office, Regional University Hospital of Malaga, University of Malaga, Malaga, Spain. <sup>2</sup>Nephrology Department, The Biomedical Research Institute of Malaga (IBIMA-Plataforma BIONAND), Regional University Hospital of Malaga, University of Malaga, RICORS2040 (RD21/0005/0012), Malaga, Spain. <sup>3</sup>Laboratory of Lipids and Atherosclerosis, Medico-Sanitarias Research Center (IBIMA), University of Malaga, Malaga, Spain. <sup>4</sup>Internal Medicine, University Hospital Virgen de La Victoria, Department of Medicine and Dermatology and Biomedical Research Institute of Malaga (IBIMA), Platform Bionand, University of Malaga, Malaga, Spain. <sup>5</sup>Pulmonology Service, Regional University Hospital of Malaga, Department of Medicine and Dermatology and Biomedical Research Institute of Malaga (IBIMA), Platform Bionand, University of Malaga, Malaga, Spain. <sup>6</sup>These authors jointly supervised this work: Sánchez Chaparro and Casilda Oliveira. ✉email: pedro\_ruiz\_esteban@hotmail.com