



UNIVERSIDAD DE MALAGA
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina y Dermatología

TESIS DOCTORAL

**VALORACION GLOBAL DEL RIESGO CARDIOVASCULAR, LA
ATEROSCLEROSIS SUBCLINICA Y LA CALIDAD DE VIDA EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA
CRONICA SEGÚN FENOTIPOS AGUDIZADOR Y NO
AGUDIZADOR**

ADOLFO DOMÉNECH DEL RÍO

Málaga, 2017





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Adolfo Doménech del Río

 <http://orcid.org/0000-0002-3127-9150>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



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

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

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.

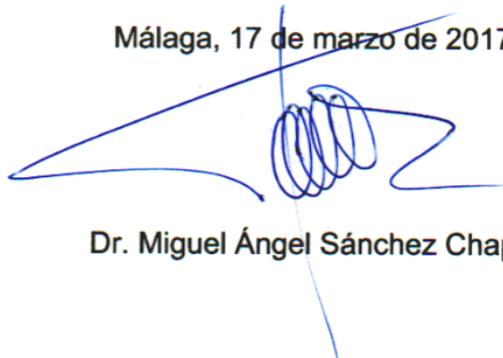
Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



Dr. Miguel Ángel Sánchez Chaparro, Profesor Titular del Departamento de Medicina y Dermatología de la Universidad de Málaga y Facultativo Especialista de Área del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga,

CERTIFICA: Que el trabajo presentado como Tesis Doctoral por Adolfo Doménech del Río titulado "**Valoración global del riesgo cardiovascular, la aterosclerosis subclínica y la calidad de vida en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica según fenotipos agudizador y no agudizador**" ha sido realizado bajo mi dirección, y considero que reúne las condiciones apropiadas en cuanto a contenido y rigor científico, para ser presentado a trámite de lectura.

Málaga, 17 de marzo de 2017

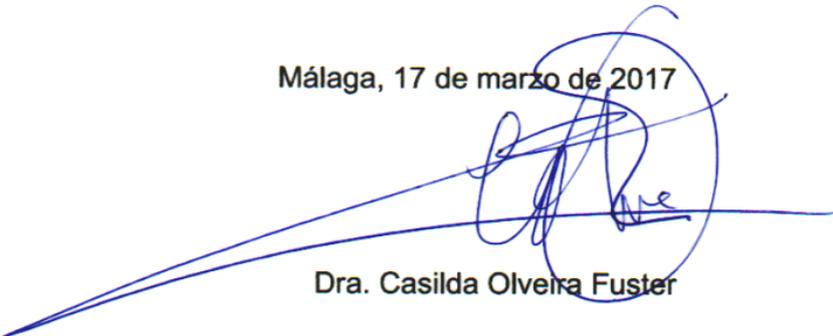
A handwritten signature in blue ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke, positioned over the date and name.

Dr. Miguel Ángel Sánchez Chaparro

Dra. Casilda Oliveira Fuster, Facultativa Especialista de Área del Servicio de Neumología del Hospital Regional Universitario de Málaga y Profesora Asociada de la Universidad de Málaga (Departamento de Medicina y Dermatología),

CERTIFICA: Que el trabajo presentado como Tesis Doctoral por Adolfo Doménech del Río titulado "**Valoración global del riesgo cardiovascular, la aterosclerosis subclínica y la calidad de vida en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica según fenotipos agudizador y no agudizador**" ha sido realizado bajo mi dirección, y considero que reúne las condiciones apropiadas en cuanto a contenido y rigor científico, para ser presentado a trámite de lectura.

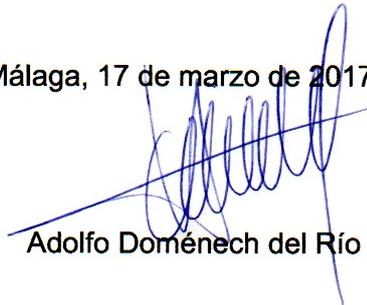
Málaga, 17 de marzo de 2017


Dra. Casilda Oliveira Fuster

Yo, Adolfo Doménech del Río, declaro que soy el autor del presente trabajo de investigación, presentado como tesis doctoral, titulado **"Valoración global del riesgo cardiovascular, la aterosclerosis subclínica y la calidad de vida en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica según fenotipos agudizador y no agudizador"** que ha sido realizado bajo la dirección del Dr. Miguel Ángel Sánchez Chaparro y la Dra. Casilda Olveira Fuster.

Y para que conste, firmo el presente certificado

Málaga, 17 de marzo de 2017



Adolfo Doménech del Río

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, tengo que agradecer a mis directores el haberme ayudado a cumplir este objetivo. A mi amigo Miguel Ángel que me ha animado, apoyado y dirigido durante todo el proceso de preparación de la tesis, desde que lo iniciamos con el trabajo de investigación supervisado que dio origen a este proyecto. A mi amiga Casilda sin cuyo apoyo y vitalidad constante hubiera sido imposible terminarlo.

A mi jefe durante muchos años, Aurelio Valencia al que debemos lo que actualmente somos como neumólogos. También a los que me enseñaron la neumología Paco Miralles, Paco Espíldora y Lola Sebastián, que me transmitieron el interés y los conocimientos de la especialidad. A Julio Merino que me hizo preguntarme porque les suceden las cosas a nuestros pacientes y me dejó una herencia de la que disfruto mucho. A mi jefe actual, José Luis, que me insistió en la idea de pedir ayuda a las sociedades científicas y llevar a cabo el proyecto de investigación que ha dado como resultado esta tesis. A mis compañeros Juanjo, Carmen, Julio, Paco Páez, Antonio, Marcos, Paco Espíldora, Eva, M^a Carmen y Macarena que me ayudan a disfrutar cada día de mi trabajo.

También tengo que dar las gracias muy especialmente a las personas que me han ayudado a materializar este proyecto. En primer lugar, a M^a Jesús sin cuya constancia en el trabajo no hubiera sido posible organizar y mejorar la asistencia del grupo de pacientes que da origen a esta tesis. También a Ana Muñoz, Natalia García, Pepe Rioja y Pedro Ruiz sin cuya ayuda en el día a día este trabajo no hubiera llegado a su fin.

A mi padre que me transmitió el amor a esta profesión y que desde algún lugar estará disfrutando del grado. También a mi madre que me enseñó la cultura del trabajo diario.

A Adolfo y María, sin ellos nada de esto tendría mucho sentido.

Y a Auxi, por lo que significa para mí.



ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	6
ÍNDICE.....	9
INTRODUCCIÓN.....	13
1.EPOC y riesgo cardiovascular	14
1.1 Introducción	14
1.2 Enfermedad cardiovascular y EPOC	16
1.3 Concepto de Riesgo Cardiovascular	21
2. EPOC y Aterosclerosis subclínica	30
2.1 Introducción	30
2.2 Aterosclerosis subclínica en pacientes con EPOC.....	33
2.3 Índice tobillo brazo en pacientes con EPOC	34
3. Inflamación, estrés oxidativo y EPOC	36
3.1 EPOC e inflamación	36
3.2 EPOC y estrés oxidativo	41
4. Calidad de vida, síntomas psicológicos, actividad física y dieta mediterránea en pacientes con EPOC	48
4.1 Calidad de vida y EPOC.....	48
4.2 Síntomas psicológicos y EPOC	52
4.3 EPOC y actividad física.....	54
4.4 EPOC y dieta mediterránea	56
JUSTIFICACION	59
PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.....	61
HIPÓTESIS DE TRABAJO	63
OBJETIVOS CONCRETOS.....	65
MATERIAL Y MÉTODO	67
1.- Diseño del estudio	68
2.- Población de estudio	68
2.1 Criterios de Inclusión.....	69
2.2 Criterios de Exclusión	69
3. Variables.....	70
3.1 Variables clínicas	70
3.2 Mediciones de laboratorio	71
3.3 Estimación del riesgo cardiovascular.....	72

3.4 Marcadores de Inflamación.....	73
3.5 Marcadores de estrés oxidativo	74
3.5 Variables de la función respiratoria	76
3.6 Valoración de la aterosclerosis subclínica	77
3.7 Cuestionarios.....	78
4. Cálculo del tamaño muestral.....	80
5. Análisis estadístico.....	80
6. Aspectos éticos	81
RESULTADOS	82
1. Características de la población de estudio.....	83
1.1 Características generales.....	83
1.2 Características analíticas	85
1.3 Características de función respiratoria.....	86
2. Riesgo cardiovascular de la población de estudio	87
3. Aterosclerosis subclínica de la población de estudio	88
4. Marcadores de inflamación de la población de estudio	90
5. Marcadores de estrés oxidativo de la población de estudio	91
6. Calidad de vida, ansiedad, síntomas psicológicos, dieta mediterránea y actividad física de la población de estudio	91
7. Características de la población analizadas según fenotipo.....	92
7.1 Características generales según fenotipo.....	92
7.2 Características analíticas según fenotipo	95
7.3 Características de función respiratoria según fenotipo	97
8. Riesgo cardiovascular de la población según fenotipo.....	100
9. Aterosclerosis subclínica de la población según fenotipo	103
10. Marcadores de inflamación según fenotipo	107
11. Marcadores de estrés oxidativo según fenotipo	110
12. Calidad de vida, síntomas psicológicos, dieta mediterránea y actividad física de la población según fenotipo	112
13. Análisis de las diferencias en calidad de vida entre pacientes categorizados por riesgo cardiovascular según fenotipo	116
14. Análisis de las diferencias entre pacientes categorizados por la mediana de edad según fenotipo	118
14.1 Características generales, analíticas y de función respiratoria	118
14.2 Riesgo cardiovascular, aterosclerosis subclínica, marcadores de inflamación y estrés oxidativo.....	119
14.3 Calidad de vida, ansiedad-depresión, adherencia a la dieta mediterránea y actividad física	121
15. Análisis de las diferencias en riesgo cardiovascular, aterosclerosis subclínica, marcadores de inflamación, estrés oxidativo, y calidad de vida de la población de estudio categorizada por fenotipo según sexo.....	122
16. Análisis de las diferencias entre pacientes categorizados por sexo según fenotipo....	123
17. Análisis multivariante de la asociación entre aterosclerosis subclínica y fenotipo agudizador.....	124

18. Análisis multivariante de la asociación entre calidad de vida y fenotipo EPOC.....	125
DISCUSIÓN	127
1. Diferencias en riesgo cardiovascular entre el fenotipo agudizador y no agudizador....	128
2. Diferencias en aterosclerosis subclínica entre el fenotipo agudizador y no agudizador	136
3. Diferencias en inflamación y estrés oxidativo entre el fenotipo agudizador y no agudizador.....	142
3.1 Diferencias en inflamación	142
3.2 Diferencias en estrés oxidativo.	147
4. Diferencias en calidad de vida, ansiedad-depresión, dieta mediterránea y actividad física entre el fenotipo agudizador y no agudizador	150
4.1 Diferencias en calidad de vida medida por cuestionarios genéricos.....	150
4.2 Diferencias en calidad de vida medida por cuestionarios específicos.....	152
4.3 Diferencias en síntomas psicológicos	157
4.4 Diferencias en capacidad de ejercicio y actividad física	158
4.5 Diferencias en el seguimiento de la dieta Mediterránea	159
5. Fortalezas y limitaciones de nuestro estudio	159
CONCLUSIONES	163
BIBLIOGRAFIA	166
COMUNICACIONES A CONGRESOS Y BECAS	198

INTRODUCCIÓN

1.EPOC y riesgo cardiovascular

1.1 Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es actualmente la cuarta causa de muerte en el mundo y la tercera en España (11% del total de defunciones) y supone un coste elevado, tanto en consumo de recursos sanitarios como en pérdida de calidad de vida relacionada con la salud(1).

La definición de EPOC ha evolucionado a lo largo de las dos últimas décadas. La Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (2), guía de referencia mundial para el diagnóstico y tratamiento de la EPOC, la ha definido como “una enfermedad frecuente, prevenible y tratable, caracterizada por una limitación persistente al flujo aéreo, que es habitualmente progresiva y asociada a una respuesta inflamatoria crónica y aumentada, de la vía aérea y del pulmón, frente a partículas nocivas y gases. Las exacerbaciones y las comorbilidades contribuyen a la gravedad global en cada paciente”. Tanto la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS) adoptan esta definición en la última versión de su guía práctica clínica realizada conjuntamente(3), resaltando la naturaleza prevenible y tratable del síndrome, así como la importancia de las comorbilidades y las consecuencias sistémicas.

El criterio usado para definir la limitación al flujo aéreo y la reversibilidad también ha evolucionado a lo largo de los años. Actualmente, una relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) / Capacidad vital forzada (FVC) < 70% continúa siendo aceptada como la definición de obstrucción al flujo aéreo. La guía GOLD (2) reconoce que el uso de esta relación fija FEV_1/FVC para definir la obstrucción al flujo aéreo tiene sus limitaciones, pues tiende a sobrediagnosticar en pacientes ancianos e infradiagnosticar en adultos de menos de 45 años. Sin embargo, consideran que este valor fijo es simple, independiente de valores de referencia y ha sido utilizado en la mayoría de los ensayos clínicos en los que apoyamos nuestras recomendaciones terapéuticas.

La gravedad de la EPOC ha sido clásicamente definida usando el grado de afectación de la función pulmonar. La versión actual de la guía GOLD (2) clasifica la enfermedad de acuerdo a cuatro estadios: Estadio I: $FEV_1 > 80\%$ del predicho;

Estadio II: FEV₁ entre 50 - 80% del predicho; Estadio III: FEV₁ entre 50 - 30% del teórico y Estadio IV: FEV₁ < 30% del teórico. Sin embargo, muchos estudios sugieren que otros factores tales como el índice de masa corporal, el estatus funcional, la capacidad de ejercicio, los gases sanguíneos y la presencia de comorbilidades deberían ser tomadas en cuenta a la hora de establecer la gravedad.

Estamos ante una enfermedad muy heterogénea y por ello no es posible describirla utilizando sólo el volumen espiratorio forzado durante el primer segundo (FEV₁). La denominación de fenotipo se ha empezado a utilizar para referirse a formas clínicas de los pacientes con EPOC. Un grupo de expertos internacionales ha definido el fenotipo clínico de la EPOC (4) 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). Por tanto, un fenotipo debería ser capaz de identificar a los pacientes en subgrupos con valor pronóstico que permitan determinar el tratamiento más adecuado para lograr mejores resultados clínicos

La guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con EPOC - Guía Española de la EPOC (GESEPOC) (5), propone cuatro fenotipos clínicos de EPOC:

- 1/ No agudizador, con enfisema o bronquitis crónica
- 2/ Mixto EPOC-asma
- 3/ Agudizador con enfisema
- 4/ Agudizador con bronquitis crónica

La agudización se define como un episodio agudo de inestabilidad clínica que acontece en el curso natural de la enfermedad y se caracteriza por un empeoramiento mantenido de los síntomas respiratorios que va más allá de sus variaciones diarias. Los principales síntomas referidos son empeoramiento de la disnea, tos, incremento del volumen y/o cambios en el color del esputo. Habitualmente estos cambios sintomáticos se acompañan de variaciones en la medicación, y por eso en muchos ensayos clínicos y estudios epidemiológicos

se valora la utilización de fármacos (antibióticos y/o corticoides sistémicos) o el uso de recursos sanitarios (visitas a urgencias, hospitalizaciones, etc.) como marcadores indirectos de agudización. Por ello si el paciente refiere que ha presentado dos o más agudizaciones, al menos de moderada gravedad (que han requerido tratamiento con corticoides sistémicos y/o antibióticos) en el año previo y separadas al menos por un mes, el paciente se clasifica como agudizador (5). La identificación del fenotipo agudizador se basa en la historia clínica ya que el estudio ECLIPSE ha demostrado que el diagnóstico basado en la declaración del paciente sobre su historia de agudizaciones es fiable. (6)

Tradicionalmente las agudizaciones han sido entendidas como descompensaciones clínicas más o menos transitorias, cuya repercusión sea limitada a la duración del propio evento. Sin embargo, hoy sabemos que una proporción importante de pacientes no acaban de recuperarse por completo tras sufrir una agudización, apareciendo consecuencias tardías, tanto pulmonares como sistémicas. Se ha documentado en estos pacientes un deterioro acelerado de la función pulmonar (7) e incluso un empeoramiento longitudinal del índice BODE. Numerosos trabajos también han demostrado la existencia de una estrecha relación entre la frecuencia de las exacerbaciones y el deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud. En cuanto a las manifestaciones sistémicas también se ha observado un aumento de la incidencia de miopatía, depresión e infarto de miocardio. Finalmente, y quizás como consecuencia de todo lo anterior, se ha demostrado un peor pronóstico, de forma que a medida que aumenta la frecuencia y gravedad de las agudizaciones también lo hace el riesgo de muerte, con independencia de la gravedad basal de la enfermedad.

1.2 Enfermedad cardiovascular y EPOC

Bajo el nombre de enfermedades cardiovasculares (ECV), se aglutinan una serie de dolencias que afectan al corazón y a toda la red de vasos sanguíneos del organismo. En particular, hablamos de una serie de patologías debidas a una alteración vascular isquémica caracterizada por el desarrollo sintomático de una cardiopatía isquémica o coronariopatía (angina estable o inestable, infarto agudo de miocardio), un ictus (accidente cerebrovascular) o una vasculopatía periférica (enfermedad arterial periférica) (8).

La principal comorbilidad cardiovascular de la EPOC es la cardiopatía isquémica (CI). Múltiples estudios han demostrado que la prevalencia y probabilidad de desarrollar CI en pacientes con EPOC es considerablemente más alta que en los controles, incluso cuando se ajusta por los factores de riesgo cardiovascular conocidos. En el estudio ECLIPSE, los “problemas cardiacos” eran referidos en el 26% de los 2.164 pacientes con EPOC, comparado con el 11% de controles, y un porcentaje de infarto de miocardio referido del 9% frente al 3% ($p > 0,001$) (9).

Vanfleteren LE y cols. (10) observaron, en la valoración inicial de 536 pacientes incluidos en un programa de rehabilitación respiratoria, que el 21% de los pacientes presentaban cambios en el ECG compatibles con cardiopatía isquémica, de los cuales el 14% no referían antecedentes de enfermedad isquémica. Estos pacientes con cambios isquémicos en el ECG tenían un mayor grado de disnea según la escala de disnea modificada del Medical Research Council (mMRC), peor tolerancia al ejercicio en la prueba de marcha de 6 minutos, mayor inflamación sistémica medida con PCR y peor puntuación en el índice BODE. Según estos autores, estos resultados sugieren un importante papel de la enfermedad cardiovascular, independientemente del FEV_1 , con posible influencia en la supervivencia. También se ha observado en pacientes ingresados por agudización de su EPOC con incremento de la troponina T, un aumento de la mortalidad global en los 2 años posteriores a su ingreso (OR 1.64 IC 95% 1.15-2.34) (11).

La insuficiencia cardiaca es un síndrome clínico complejo con muchos aspectos en común con la EPOC. La prevalencia total de insuficiencia cardiaca en la EPOC en el estudio ECLIPSE era del 7%, y se incrementaba conforme aumentaba la obstrucción al flujo aéreo (9). En el estudio ARIC, se ha observado una asociación independiente e intensa entre un FEV_1 bajo y la insuficiencia cardiaca. La incidencia de IC era mayor en los pacientes con una relación $FEV_1/FVC < 70\%$ vs. $\geq 70\%$ (12).

En los pacientes del estudio PAC-COPD, realizado en Cataluña, se analizó la prevalencia de anomalías ecocardiográficas y potenciales factores de riesgo en pacientes ingresados por primera vez por agudización de la EPOC. Se

observaron alteraciones cardiacas significativas en el 64% de los pacientes (27% izquierdas y 48% derechas). Estas se observaban también en el 64% de los pacientes sin enfermedad cardiaca conocida ni factores de riesgo diferentes del tabaquismo (13).

El estudio EVEREST evaluó 4133 pacientes ingresados por descompensación de su insuficiencia cardiaca y con una fracción de eyección < 40%. La presencia de EPOC en pacientes con insuficiencia cardiaca se asociaba a un incremento de comorbilidades y a un menor uso de los tratamientos de IC (ya que era menos probable que recibieran B-bloqueantes, IECAs o antagonistas de la aldosterona). En un análisis univariante, la EPOC estaba asociada con incremento de la mortalidad global (OR 1,41, IC 95% 1,18 – 1,67) (14).

La tendencia histórica a evitar la medicación beta-bloqueante en pacientes con asma bronquial y EPOC se justificaba por su efecto reductor del FEV₁, el incremento de la hiperreactividad bronquial y la inhibición de la respuesta broncodilatadora en los pacientes que recibían beta-agonistas. Esto se podía observar cuando se usaban beta-bloqueantes no selectivos o altas dosis de beta-bloqueantes selectivos (15). En la actualidad, varios estudios han demostrado que no sólo no deberían evitarse, sino que su utilización se ha relacionado con una disminución de la mortalidad, sin que se observe un incremento de agudizaciones, reducción de la función pulmonar, ni un empeoramiento de la calidad de vida de los pacientes con EPOC (16). Short PM y cols. analizando retrospectivamente una base de datos escocesa con 5977 pacientes con EPOC, observan una reducción del 22% de la mortalidad con el uso de beta-bloqueantes. Además, el riesgo relativo ajustado para todas las causas de mortalidad era 0,28 (IC 95% 0,21 - 0,39) para pacientes tratados con corticoides inhalados, beta-agonistas de acción prolongada o anticolinérgicos de acción prolongada y beta-bloqueantes frente a 0,43 (IC 95% 0.38-048) para los que no recibían beta-bloqueantes (17).

También las estatinas han demostrado un efecto reductor de la mortalidad en pacientes con EPOC. Una revisión sistemática (18) encuentra 9 estudios que observan un efecto positivo de las estatinas sobre varios factores pronósticos de los pacientes con EPOC, incluyendo: agudizaciones (n=3), intubaciones

relacionadas con la EPOC (n=1), función pulmonar (FEV₁) (n=1), capacidad de ejercicio (n=1), mortalidad por EPOC (n=1) y mortalidad por cualquier causa (n=3). Los autores reconocen que, aunque en estos estudios se sugiere que las estatinas tienen un beneficio potencial en los pacientes EPOC, la mayoría tienen limitaciones metodológicas como el ser retrospectivos o tratarse de análisis poblacionales. Sin embargo, un estudio prospectivo reciente (19), realizado en Nueva Zelanda siguiendo a 1.687 pacientes dados de alta después de su primer ingreso por exacerbación de EPOC, observó una reducción de un 30% de la mortalidad por todas las causas en los 3-4 años siguientes a este primer ingreso en los pacientes que tenían prescritas estatinas en los seis meses previos a la hospitalización, independientemente de su historia previa de enfermedad cardiovascular o diabetes (OR 0,69 IC 95% 0.58-0,84).

Diferentes estudios han explorado la incidencia de arritmias en los pacientes EPOC con una prevalencia que oscila entre el 0,3% y el 29% (20). Un estudio epidemiológico realizado por médicos de atención primaria en la Comunidad de Madrid también encuentra una frecuencia de arritmias en población EPOC del 15,81% (21). Esta incidencia, no es superior a la que presentan los pacientes sin EPOC según un estudio caso-control realizado con la UK-based General Practice Research Database (GPRD) (22)

La enfermedad cerebrovascular es también bastante común en personas con EPOC. Feary (23) describió una frecuencia de ictus del 9,9% en los pacientes con EPOC frente a un 3,2% en la población general. En la parte longitudinal del estudio, la EPOC multiplicaba por 2,8 (IC 95% 2,56-3,04), la probabilidad de padecer ictus. A pesar de la prevalencia descrita, y la relativa importancia del ictus, los datos son limitados en cuanto al impacto sintomático y funcional.

Con respecto a la enfermedad arterial periférica se ha encontrado un alto porcentaje (37%) en sujetos ingresados por EPOC (70% de ellos asintomáticos), asociada a una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y enfermedad pulmonar más severa (24).

Por otra parte, Meijer y cols. observan asociación entre EPOC y aneurismas abdominales, de modo independiente del tabaquismo (25), en contraposición a un estudio previo más amplio donde esta relación se perdía cuando se ajustaba

para el tabaquismo (26). Los autores consideran que esto se debe a que ellos realizan el diagnóstico de EPOC por espirometría, mientras que en el anterior diagnóstico era por un cuestionario, lo cual tiene un valor predictivo positivo de sólo el 58%. Esta asociación puede deberse a una vía fisiopatológica común que incluiría la metalopeptidasa-9 y la elastasa del neutrófilo.

También se ha observado asociación entre determinados parámetros de función pulmonar, como son el volumen residual y la difusión, y la aterosclerosis carotídea (27). El espesor de la íntima-media de la arteria carótida se ha asociado con la presencia de FRCV y se reconoce como una importante medida predictiva de aparición clínica de arteriosclerosis coronaria incluso en población infantil y adolescente. Besir FH y cols. relacionan de forma inversamente proporcional el grosor de la íntima-media de la carótida y la obstrucción bronquial medida por el FEV₁ (grado de obstrucción bronquial) (28).

En cuanto a la relación entre la EPOC y la disfunción renal, varios estudios han observado una alta prevalencia de enfermedad renal crónica, incluso en pacientes con EPOC moderada, asociada a una menor supervivencia (29, 30). El tabaco, mecanismo patogénico común a ambos procesos, puede explicar, al menos en parte, dicha asociación. Además, la enfermedad renal crónica puede limitar la compensación renal en pacientes con hipercapnia. Por otra parte, los niveles de creatinina aislados (relacionados con la masa muscular) pueden infravalorar la prevalencia de la disfunción renal en la EPOC, al ser en estos pacientes frecuente la disminución de la masa muscular. El filtrado glomerular estimado y la detección de microalbuminuria pueden contribuir a mejorar la estratificación del riesgo de enfermedad renal en pacientes con EPOC (29) (31), ajustar el tratamiento de otras comorbilidades (diabetes, HTA), frecuentemente asociadas con EPOC, y servir de ayuda para realizar cálculos más precisos de las dosis de determinados fármacos. Además, la enfermedad renal crónica puede explicar algunos casos de anemia no aclarada (32).

1.3 Concepto de Riesgo Cardiovascular

Introducción

Las ECV constituyen un problema de salud de primer orden en todo el mundo, ya que a su importancia capital en los países desarrollados se une su creciente relevancia en los países en vías de desarrollo. En España, las ECV son la primera causa de muerte, siendo responsables de una de cada tres muertes en nuestro país (informe SEA, 2007) (33). La arterioesclerosis, causa de la mayoría de ECV, es un proceso multifactorial que se desarrolla a lo largo de décadas y al que contribuyen tanto el tiempo de exposición como la gravedad de los FRCV (34).

El riesgo cardiovascular es el resultado de la interacción de múltiples FRCV, entre los cuales se consideran causales (su control reduce el riesgo de desarrollar una ECV) el tabaquismo, la hipertensión, la hipercolesterolemia y la diabetes. La alta prevalencia de estos en la población está obligando a poner en marcha programas preventivos de lo que se considera como una auténtica epidemia (33). A este respecto, hay consenso sobre la necesidad de iniciar la prevención de la arteriosclerosis en etapas tempranas de la vida (35). La estimación del RCV, basado en la combinación de múltiples factores de riesgo, se considera, pese a sus limitaciones, la herramienta más útil para establecer prioridades en prevención cardiovascular (36). En éste sentido, se han desarrollado diversos modelos (tablas de riesgo) en un intento de identificar a los sujetos de alto riesgo, que se beneficiarán más de la intervención preventiva. Sin embargo, las tablas de riesgo son poco utilizadas en la práctica clínica, debido principalmente a la falta de tiempo de los médicos, aunque influyen otros factores, entre los cuales se encuentran las políticas locales de salud o la inercia terapéutica (34).

¿Qué población es candidata a la estimación del riesgo de ECV?

De acuerdo a la Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica (37), las tablas de riesgo deben usarse en personas sanas para orientar las estrategias preventivas. Todos los pacientes con ECV establecida, diabetes tipo 1 o 2 con un factor de riesgo adicional y/o daño orgánico subclínico, o

enfermedad renal crónica grave (filtrado glomerular estimado inferior a 30 ml/min/1,73m²) deben ser considerados de muy alto riesgo. Aquellos con un nivel muy elevado de un FRCV aislado (presión arterial igual o superior a 180 y/o 110 mmHg, colesterol total superior a 320 mg/dl, LDL colesterol superior a 240 mg/dl), diabetes tipo 1 o 2 sin FRCV adicional ni daño orgánico subclínico o enfermedad renal crónica moderada (filtrado glomerular estimado entre 30-59 ml/min/1,73m²) deben ser considerados de alto riesgo. En los pacientes anteriores (de alto o muy alto riesgo cardiovascular) no es preciso, por tanto, estimar el riesgo cardiovascular, aconsejándose la intervención preventiva inmediata, debiendo ser tratados con medidas adecuadas de prevención secundaria.

Los sujetos mayores de 20 años sin ECV establecida deben someterse a evaluación periódica del riesgo cardiovascular cada 3-5 cinco años. La evaluación de riesgo de forma periódica permite identificar los FRCV, orientar sobre su manejo (cambios en la dieta para la hipertensión o la dislipemia) y el riesgo cardiovascular global (manteniendo una dieta saludable, ejercicio regular, etc.). En éste sentido, los reconocimientos médicos laborales suponen una oportunidad óptima para detectar precozmente los FRCV (38) (39).

No se conoce a qué edad ya no se debe realizar la evaluación del riesgo de forma periódica, pero muchos modelos de riesgo validados sólo incluyen a pacientes menores de 79 años. Las decisiones relativas a la suspensión de la evaluación periódica del riesgo cardiovascular se deben hacer de acuerdo con cada paciente, basándose en el estado funcional global, su esperanza de vida, y los valores y preferencias para modificar los FRCV.

Modelos multivariantes de riesgo cardiovascular

Las principales tablas de riesgo estiman el riesgo absoluto de acontecimientos cardiovasculares a 10 años, aunque actualmente se tiende a estimar el riesgo a más largo plazo (lifetime risk).

La ECV incluye:

- La enfermedad coronaria manifestada por infarto de miocardio fatal o no fatal, angina de pecho y/o insuficiencia cardíaca.

- La enfermedad cerebrovascular que se manifiesta por un accidente cerebrovascular fatal o no fatal y accidente isquémico transitorio.
- La enfermedad arterial periférica que se manifiesta por claudicación intermitente e isquemia crítica de las extremidades.
- La aterosclerosis aórtica y aneurismas de la aorta torácica o abdominal (40).

Aunque la enfermedad coronaria es la manifestación más común de las ECV, esta representa sólo aproximadamente el 50% del total de primeros episodios de ECV, motivo por el que sucesivos modelos para estimar el riesgo cardiovascular (Framingham (41), SCORE europeo(42), QRISK(43), etc.), no sólo estiman el riesgo de enfermedad coronaria, como hacía el modelo original de Framingham (44), sino que incluyen en su estimación el riesgo cardiovascular global (acontecimientos mortales y no mortales de origen coronario y cerebrovascular). El concepto de riesgo de enfermedad coronaria de por vida (“lifetime risk”) se desarrolló en un estudio de 7.733 participantes, de 40-94 años, derivado del Estudio de Framingham (45), inicialmente libres de esta. El riesgo a los 40 años fue del 49% en hombres y 32% en las mujeres. Incluso los que estaban aparentemente libres de enfermedad a los 70 años tenían un riesgo del 35 % y 24%, en varones y mujeres, respectivamente.

Muchos de los factores de riesgo de ECV son prevenibles. En el estudio INTERHEART (46), que incluyó pacientes de 52 países de los cinco continentes, nueve factores potencialmente modificables representaron más del 90% del riesgo atribuible en la población que tuvo un primer infarto de miocardio (IM). Estos incluyen el tabaquismo, la dislipemia, la hipertensión, la diabetes, la obesidad abdominal, factores psicosociales (por ejemplo, depresión, estrés), el escaso consumo diario de frutas y verduras, el consumo regular de alcohol, y la falta de actividad física diaria.

Mientras que se puede aproximar la estimación del riesgo relativo para la ECV mediante el recuento del número de factores de riesgo presentes en un paciente, es deseable una estimación más precisa del riesgo absoluto de un primer acontecimiento cuando se hacen recomendaciones de tratamiento para un paciente concreto.

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. La elección de un modelo de riesgo concreto, debe ser individualizada, basada en las características específicas del paciente (edad, género, origen étnico). La mayoría de los expertos consideran que el uso de modelos de riesgo que predicen acontecimientos cardiovasculares “duros” (la muerte, IM, accidente cerebrovascular) son preferibles a aquellos que incluyen otros aspectos, como la revascularización.

Modelo Original de Framingham

El modelo original de Framingham de 1998 (44) esta derivado de una población mayoritariamente caucásica de origen europeo. Estudios posteriores han sugerido que el score de riesgo de Framingham también es útil para la predicción de acontecimientos coronarios en las mujeres y hombres de raza negra y blanca (47). Los parámetros incorporados en el modelo para estimar el riesgo de enfermedad coronaria son los siguientes: edad, género, colesterol total o LDL (mg/dl), colesterol-HDL (mg/dl), presión arterial sistólica (mmHg), diabetes mellitus (sí o no), tabaquismo actual (sí o no), pero no incluye el tratamiento de la hipertensión ni los antecedentes familiares de ECV. Los objetivos cardiovasculares evaluados en éste modelo son: muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio no fatal, angina estable e inestable.

Modelo de riesgo cardiovascular global de Framingham

Ni el modelo original de 1998, ni el revisado en 2002, incluyeron todas las manifestaciones y consecuencias de la aterosclerosis: accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, claudicación intermitente y la insuficiencia cardíaca (tampoco contemplaba las manifestaciones de la aterosclerosis aórtica). Estos aspectos se incluyeron en el modelo de riesgo de Framingham en 2008 (41), que demostró tener una capacidad predictiva adecuada. El riesgo estimado de desarrollar un evento cardiovascular será mayor respecto del resultado de predecir sólo los acontecimientos de enfermedad coronaria.

Los parámetros incorporados en éste modelo (2008) son: edad, género, colesterol total (mg/dl), colesterol-HDL (mg/dl), presión arterial sistólica (mmHg), tratamiento antihipertensivo (sí o no), diabetes mellitus (sí o no), tabaquismo actual (sí o no). No incluye, sin embargo, los antecedentes familiares de ECV.

Los objetivos cardiovasculares evaluados fueron: muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio no fatal, insuficiencia coronaria o angina, accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico fatal o no fatal, accidente isquémico transitorio, claudicación intermitente e insuficiencia cardíaca.

Varios estudios han sugerido que los criterios de Framingham sobrestiman o subestiman el riesgo de desarrollar un primer acontecimiento coronario en otras poblaciones, como los varones americanos de origen japonés o hispanos, mujeres nativas americanas, mujeres y varones afroamericanos, las poblaciones europeas y asiáticas; así como los pacientes mayores de 85 años. Estas diferencias se explican en parte por los métodos de investigación utilizados, los procedimientos de adjudicación, los intervalos de tiempo analizados, y la edad de la evaluación inicial. Por éste motivo, se han desarrollado múltiples modelos, incluyendo SCORE (42) y QRISK2 (48), que tratan de mejorar la precisión de la estimación en la población europea.

Modelo SCORE europeo de riesgo de mortalidad cardiovascular (42)

Este modelo (Recomendado en las Guías Europeas de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica 2003 (42), 2007 (49) y 2012 (37), lideradas por la Sociedad Europea de Cardiología, y consensuadas con múltiples sociedades científicas europeas), incluyó datos de más de 200.000 pacientes procedentes de estudios de cohortes en 12 países europeos. Un aspecto importante radica en que se construyeron tablas de riesgo diferenciadas para países de alto o bajo riesgo. El valor predictivo del modelo SCORE fue alto en cada una de las cohortes constituyentes.

Este modelo se diferencia del modelo original de Framingham en dos aspectos importantes: se estima el riesgo a 10 años de cualquier primer evento aterosclerótico mortal (por ejemplo, por hemorragia cerebral o rotura de aneurisma abdominal y no sólo de muerte de causa coronaria), y se estima la mortalidad por enfermedad cardiovascular global.

Los parámetros incorporados en el SCORE europeo (2003) son: edad, género, colesterol total (mg/dL), colesterol-HDL (mg/dL), presión arterial sistólica (mmHg), tabaquismo actual (sí o no), región de Europa (de alto o bajo riesgo): No incluye los siguientes parámetros: tratamiento antihipertensivo, diabetes mellitus, aunque sugiere que la diabetes tiene un efecto multiplicativo respecto al riesgo absoluto obtenido en las tablas (x 3 en varones; x 5 en mujeres) (37), ni los antecedentes familiares de ECV.

El objetivo cardiovascular evaluado es la muerte por enfermedad cardiovascular (incluyendo enfermedad coronaria, arritmia, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, aneurisma de la aorta y enfermedad vascular periférica).

Modelos QRISK y QRISK2

Los algoritmos QRISK (43), y su actualización QRISK2 (48), se desarrollaron para predecir el riesgo cardiovascular en pacientes de diferentes grupos étnicos que viven en Inglaterra y Gales.

Los parámetros incluidos en el modelo QRISK son: edad, género, colesterol total (mg/dL), colesterol-HDL (mg/dL), presión arterial sistólica (mmHg), tratamiento antihipertensivo, tabaquismo actual (sí o no), antecedentes familiares de ECV (en familiar de primer grado <60 años) (sí o no), región de Reino Unido (puntuación basada en los niveles de desempleo, hacinamiento, propiedad de automóviles, propiedad de la vivienda), índice de masa corporal (kg / m^2), pero no incluía la diabetes mellitus. . El algoritmo QRISK2 incluía el origen étnico, nivel socioeconómico, los antecedentes familiares, y otras variables médicas como la diabetes, enfermedad renal crónica, fibrilación auricular y la artritis reumatoide, identificando con mayor precisión los grupos de riesgo que el modelo Framingham.

Los objetivos cardiovasculares evaluados en éste modelo son: muerte por enfermedad coronaria, IM no fatal, insuficiencia coronaria o angina, revascularización coronaria, accidente cerebrovascular fatal o no fatal, accidente isquémico transitorio y la claudicación intermitente.

Modelo REGICOR

Este modelo se desarrolló para calibrar el riesgo coronario del modelo de Framingham a la prevalencia española de FRCV y a la incidencia de acontecimientos coronarios. Esto fue verificado en el registro poblacional de infarto de miocardio de Girona REGICOR (Registre Gironí del Cor) (50, 51).

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), presión arterial diastólica (mmHg). El objetivo cardiovascular evaluado es el mismo del modelo original de Framingham.

Riesgo de por vida (“lifetime risk”) (45) (52)

El riesgo de por vida de desarrollar ECV se ha evaluado en una variedad de cohortes, así como un meta-análisis de 18 cohortes, participando más de 257.000 hombres y mujeres (45). Se utilizaron los datos del estudio del corazón de Framingham para evaluar los resultados a largo plazo de acuerdo con el estado de riesgo en individuos de 50 años de edad sin enfermedad cardiovascular conocida, y los autores del meta-análisis evaluaron los resultados a largo plazo para los participantes a las edades de 45, 55, 65, y 75 años. Los factores de riesgo en los participantes se definieron de la siguiente manera:

Factores de riesgo óptimos: colesterol total <180 mg /dl; presión arterial <120/<80 mmHg, en ausencia de tratamiento antihipertensivo; no fumador; no diabético.

Factores de riesgo no óptimos (en no fumadores sin diabetes): colesterol total de 180 a 199 mg/dl, presión arterial sistólica no tratada de 120 a 139 mm Hg o presión arterial diastólica de 80 a 89 mmHg.

Factores de riesgo elevados (en no fumadores sin diabetes): colesterol total de 200 a 239 mg/dl, presión arterial sistólica no tratada de 140 a 159 mmHg o presión arterial diastólica de 90 a 99 mmHg;

Factores de riesgo mayores: hiperlipidemia tratada o colesterol total \geq 240 mg/dl, hipertensión tratada o sin tratar con presión sistólica \geq 160 mmHg o presión diastólica \geq 100 mmHg, tabaquismo actual y diabetes.

Se observaron los siguientes resultados en el estudio de Framingham(45), y se confirmaron en el meta-análisis(52):

- El riesgo de por vida de ECV aumenta progresivamente con el número y la intensidad de los factores de riesgo.
- Los participantes con FRCV óptimos tenían, comparados con aquellos con dos o más FRCV mayores, un riesgo cardiovascular de por vida más bajo para cualquier edad. A modo de ejemplo, entre las personas de 45 años de edad, los que tienen todos los factores de riesgo óptimos tenían un riesgo de por vida de desarrollar enfermedad cardiovascular de un 4,1%, comparados con un 30,7% para los que tienen dos o más FRCV mayores.

Aunque la diferencia fue menos pronunciada, el riesgo cardiovascular de por vida fue significativamente menor en los participantes con FRCV óptimos comparados con aquellos con uno o más FRCV no óptimos. Por ejemplo, entre las personas de 65 años de edad, los que tienen todos los factores de riesgo óptimos tenían un riesgo de por vida de desarrollar ECV de 12,4% comparados con un riesgo de por vida de 25% para los que tienen uno o más FRV no óptimos. Muchos individuos con bajo riesgo cardiovascular a 10 años, utilizando los modelos anteriores, lo tendrán alto de por vida debido a que el mayor determinante de riesgo en la mayoría de los modelos es la edad.

Limitaciones de las escalas de riesgo cardiovascular

Todas las escalas de riesgo para estimar el riesgo cardiovascular global a nivel individual, pues su precisión no supera el 60%. De hecho, la mayoría de los sujetos con uno o más FRCV nunca desarrollarán una enfermedad coronaria; por tanto, no se puede descartar que las tablas de riesgo puedan sobreestimar dicho riesgo, lo que llevaría a tratar de modo innecesario a muchos pacientes. 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 (34).

Se reconocen otras limitaciones de los modelos de predicción del riesgo disponibles: el rendimiento de las tablas de riesgo se ve afectado por la población de referencia, por cambios en la incidencia de ECV a lo largo del tiempo y en

diferentes áreas geográficas. De hecho, la gravedad y la frecuencia de un primer acontecimiento enfermedad vascular ha disminuido en los últimos 40 años. Además, las tablas de riesgo no tienen en cuenta el tiempo de exposición a los FRCV; y el efecto o “peso” relativo de los factores de riesgo tradicionales en los diferentes modelos difieren según el objetivo cardiovascular (final) que está siendo evaluado. Por otra parte, la estimación del riesgo es menos precisa en subgrupos concretos como diabéticos, mujeres, jóvenes y ancianos. Factores raciales y socioeconómicos también pueden afectar su rendimiento. Las tablas de riesgo no tienen en cuenta los cambios metabólicos que preceden a la diabetes y que confieren mayor riesgo (glucemia alterada en ayunas, intolerancia a la glucosa o el síndrome metabólico), ni el tiempo de exposición a la enfermedad. Por tanto, el riesgo observado en diabéticos puede ser superior al estimado en las tablas. De hecho, las tablas SCORE sólo deben utilizarse en personas con diabetes mellitus tipo 1 sin lesión de órgano diana y la Guía Europea de Prevención Cardiovascular recomienda multiplicar por 3 el riesgo obtenido en varones y por 5 el obtenido en mujeres (37). Esta guía reconoce que el riesgo puede ser superior al que se indica en las tablas en individuos sedentarios o con obesidad central. El aumento de riesgo asociado al sobrepeso es mayor en personas jóvenes que en personas de más edad; sujetos socialmente desfavorecidos y minorías étnicas; personas con cHDL bajo y niveles aumentados de triglicéridos, fibrinógeno, apolipoproteína B y lipoproteína (a), especialmente en combinación con hipercolesterolemia familiar, y quizá un aumento de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRus); individuos asintomáticos con evidencia preclínica de aterosclerosis (por ejemplo, placas documentadas por ultrasonografía de carótidas); pacientes con enfermedad renal crónica moderada-grave (filtrado glomerular estimado < 60 ml/min/1,73 m²) o con historia familiar de ECV prematura.

2. EPOC y Aterosclerosis subclínica

2.1 Introducción

Desde los trabajos de Pignoli y cols. se conoce la excelente correlación entre la ecografía y la medición directa por examen histológico del grosor intima media de paredes arteriales carótideas y aórticas en piezas obtenidas de cadáver. Desde entonces su utilización ha crecido enormemente al tratarse una técnica ultrasonográfica y por tanto, no invasiva ni radiante, que permite estudiar etapas precoces y avanzadas de la enfermedad vascular de naturaleza arteriosclerótica. Aunque como todas las técnicas ecográficas, son operador dependientes, su reproducibilidad es muy elevada, en especial en la medición de la pared profunda de la carótida común un cm proximal a su bifurcación (53). Numerosos estudios prospectivos han demostrado que un incremento del grosor intimo-medial (GIM) carotídeo, tanto en la carótida común como en la carótida interna, se asocian 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 un 10-15% y el de ictus entre un 10-13% (54, 55).

El GIM carotídeo se eleva con la edad y es mayor en hombres que en mujeres, así mismo se correlaciona de forma positiva y significativa con la edad, con los niveles de presión arterial, el índice de masa corporal, el perímetro de cintura, y los parámetros relacionados con lipoproteínas aterogénicas, y negativamente con el colesterol-HDL (56). Por tanto, la medida del GIM carotídeo podría proporcionar una información adecuada de la carga arteriosclerótica de un paciente. Varios estudios han puesto de manifiesto que los modelos de predicción del RCV comentados en el apartado anterior, pueden no reflejar de forma adecuada la carga de aterosclerosis evidenciada mediante la ecografía carotídea. En este sentido, Naqvi y cols. estudian la prevalencia de aterosclerosis subclínica en pacientes de bajo, intermedio y alto riesgo según el modelo de riesgo cardiovascular de Framingham. En los 103 pacientes de bajo riesgo, el 66% tenían un GIM carotídeo superior al percentil 75 o placa (57). En otro estudio, cuando se realiza ecografía carotídea a 336 sujetos jóvenes asintomáticos con riesgo inferior al 5%, según el modelo de Framingham, casi el

38% tienen hallazgos en la ecografía carotídea de alto riesgo, definido como la presencia de un GIM superior al percentil 75 (58).

En línea con dichos estudios, Fuster y cols., están llevando a cabo el estudio PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis), en 4184 sujetos sanos de mediana edad (40-54 años), que comienza a aportar datos sobre la prevalencia y extensión de la aterosclerosis subclínica (medida mediante eco bi y tridimensional a nivel carotídeo, aorta abdominal e íleo-femoral; además de evaluar el calcio coronario mediante TAC) (59), destacando que la mayor prevalencia de placas se observó a nivel íleo-femoral (44%), seguido de las carótidas (31%) y aorta abdominal (25%), mientras que la calcificación coronaria estaba presente en un 18%. También es destacable que un 58% de los sujetos con bajo RCV estimado a 10 años (Framingham) mostraban aterosclerosis subclínica intermedia o generalizada, concluyendo que la aterosclerosis subclínica estaba presente en casi la mitad de los sujetos de la muestra y, si bien estaba presente en más de un 80% de sujetos con alto RCV a largo plazo (Framingham-30 años), también estaba presente en un alto porcentaje de sujetos con bajo RCV. Esto sugiere que su detección (mediante ecografía-doppler) añade valor desde el punto de vista diagnóstico y preventivo.

Sin embargo, el valor añadido que aporta el GIM carotídeo en la predicción del riesgo cardiovascular, más allá del proporcionado por los factores de riesgo clásicos, es motivo de controversia(60). Hay varios elementos que respaldan la utilidad del GIM carotídeo para mejorar la estratificación del riesgo cardiovascular. En primer lugar, esta medida se asocia a los factores de riesgo cardiovascular y a las estimaciones del riesgo coronario ya observadas en estudios anteriores y corroboradas en la población española(54). En segundo lugar, la correcta correlación entre GIM carotídeo y la presencia de lesiones coronarias observadas en las angiografías coronarias (61), aspecto que se ha confirmado en varios estudios de base poblacional, como el anteriormente comentado, así como en un reciente metaanálisis(55).

La Guía de la Sociedad Europea de Hipertensión/Sociedad Europea de Cardiología (ESH/ESC) ha definido la presencia de GIM > 0,9 mm o la presencia de placa como un marcador de daño orgánico en hipertensión(62). El estudio ARIC, que reclutó a 13.415 pacientes, sugería que añadir el GIM carotídeo

mejoraba la precisión en la estimación del RCV de los modelos tradicionales (59) y Polak y cols. con 2.965 pacientes de la Framingham Offspring Study Cohort comprobaron que la presencia de placa, definida como un GIM mayor de 1,5 mm se asociaba con una mejoría en el índice de reclasificación de un 7,3% (63).

Sin embargo, el GIM carotídeo podría no ser útil en todos los ámbitos. Lorenz y cols. estudiaron el valor añadido del GIM carotídeo, usando los datos de 4904 sujetos relativamente jóvenes, de bajo riesgo y procedentes de atención primaria del Carotid Atherosclerosis Progression Study, observando que no mejoraba la clasificación de riesgo individual (64). De igual modo, un reciente metaanálisis que incluyó 45.828 individuos demuestra que la adición del GIM de carótida común al score de riesgo de Framingham se asociaba con una pequeña mejoría en la predicción a 10 años del primer evento de infarto de miocardio o ictus, pero sin una mejoría significativa en la tasa de reclasificación. La tasa de reclasificación mejoraba un 3,6% en los sujetos de riesgo intermedio de enfermedad cardiovascular (65), por lo que esta determinación sí podría ser útil en este subgrupo de pacientes a la hora de decidir el tratamiento.

El GIM carotídeo tiene otras limitaciones. Es difícil determinar los valores que podemos considerar anormales. Aunque la guía de la ESH/ESC considera como de alto riesgo un GIM carotídeo superior al 0,9 mm, esto podría no ser generalizable a todas las poblaciones. Otros autores sugieren que deberían aplicarse valores ajustados sobre valores teóricos, considerando anormal cuando superan el percentil 75 (66). Estas tablas existen para la población española(67).

Otra cuestión a tener en cuenta es como estas mediciones afectan a las decisiones terapéuticas. Estos pacientes habitualmente son tratados con ácido acetil-salicílico y medicación hipolipemiente. Sin embargo, dos metaanálisis sugieren que la aspirina podría no ser beneficiosa para la prevención primaria de eventos cardiovasculares si se considera el riesgo de sangrado (68) (69). Por otra parte, aunque la guía de la ESC/EAS considera a los sujetos con placa carotídea como de muy alto riesgo y recomienda como objetivo del tratamiento un LDL-colesterol < 70 mg/dl, se basa en un consenso de expertos más que en una evidencia clínica (70).

2.2 Aterosclerosis subclínica en pacientes con EPOC

En la EPOC puede producirse un incremento del GIM por varios factores: el incremento de la presión arterial (sistólica y diastólica), la gravedad de la inflamación, el incremento del calcio en las arterias coronarias, la edad avanzada, el desbalance proteasas-antiproteasas, la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo, la gravedad de la hipoxia y la hiperglucemia crónica. Además, la matriz metaloproteínasa (MMP)-2, MMP-9 y la elastasa del neutrófilo están aumentadas en los pacientes con EPOC. Estas proteasas están implicadas en multitud de procesos patológicos, tales como la formación, desestabilización y ruptura de la placa de aterosclerosis, la formación de trombos y cambios en la disposición de las fibras elásticas de la pared vascular (71).

Varios estudios han demostrado una fuerte relación entre el grosor íntima-media y la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo (72) (73). Iwamoto H y cols. realizaron ecografía carotídea en pacientes fumadores con obstrucción al flujo aéreo, fumadores sin obstrucción y controles que nunca habían fumado. Observaron que el GIM carotídeo medio era significativamente mayor en los fumadores con obstrucción (0,78 mm) que en los controles fumadores (0,73 mm) ($p > 0,01$) o no fumadores (0,73 mm) ($p < 0,005$). No encontraron diferencias entre los grupos controles de fumadores y no fumadores sin obstrucción al flujo aéreo. Los pacientes con obstrucción presentaban una prevalencia significativamente mayor de placas carotídeas (73,8%) que los controles no fumadores (48,4%; $p < 0,005$). Los controles fumadores (59,0%) tenían mayor presencia de placa que los no fumadores, aunque esta no era estadísticamente significativa. Esto nos indicaría que la presencia de obstrucción al flujo aéreo está intensamente relacionada con el desarrollo de aterosclerosis subclínica, más que la condición de fumador (74).

Alpaydin AO y cols. también encontraron valores superiores de GIM carotídeo entre pacientes EPOC con media del $46,3 \pm 6,8\%$, que pacientes fumadores y no fumadores sin EPOC. También existía una mayor presencia de síndrome metabólico en los pacientes EPOC (44%) vs controles (30%) que no era estadísticamente significativa (75). Barr RG y cols. analizando los 3.965 pacientes del Multi-ethnic Study of Artherosclerosis (MESA) observaron que las

disminuciones en el FEV₁ y la relación FEV₁/FVC estaban asociadas con un mayor GIM, especialmente entre los fumadores. Sin embargo, el calcio en arterias coronarias no se relacionaba ni con la gravedad de la obstrucción ni con el porcentaje de enfisema (76). El análisis de pacientes con criterios espirométricos de EPOC del estudio Rotterdam encuentra también una mayor presencia de placa en carótida (definida como un GIM > 2,5 mm) frente a los sujetos con espirometría normal. Además, analizando la composición de la placa en aquellos individuos de los que se disponía de resonancia magnética de alta resolución, las placas carotídeas con núcleo lipídico, identificado como un componente vulnerable de la placa y asociado con el riesgo de enfermedad cardiovascular, eran más frecuentes en pacientes con EPOC, especialmente en aquellos con un grado de disnea mayor de 2 mMRC (77).

2.3 Índice tobillo brazo en pacientes con EPOC

Por otra parte, el índice tobillo brazo (ITB) constituye un método sencillo y económico descrito inicialmente para la detección de enfermedad arterial periférica, pero que también se utiliza como marcador de aterosclerosis subclínica. Se obtiene, según las directrices de la American Heart Association (78) dividiendo la presión arterial sistólica (PAS) obtenida mediante ultrasonido doppler a nivel del tobillo, escogiendo el valor más alto de la arteria pedía o la tibial posterior, entre el valor más alto del brazo, arteria braquial izquierda o derecha. Se debe tomar como punto de corte un valor igual o menor de 0,9 para confirmar el diagnóstico de enfermedad arterial periférica. Un metaanálisis combinando el ITB con la determinación del RCV por el score de Framingham concluye que un ITB bajo ($\leq 0,9$), se asoció aproximadamente al doble de la mortalidad total a 10 años, mortalidad cardiovascular y tasa de eventos cardiovasculares comparada con la tasa general en cada categoría del score de Framingham y plantean que incluyendo el ITB resultaría en la reclasificación de 19% de los varones y 36% de las mujeres (79). Sin embargo, un metaanálisis posterior, con inclusión de nuevos estudios, encuentra escasa evidencia que avale los beneficios de añadir el ITB a los modelos actuales de predicción de mortalidad cardiovascular o enfermedad coronaria, así como al tratamiento del riesgo cardiovascular en personas con enfermedad vascular periférica asintomática o mínimamente sintomáticas (80).

Los estudios que analizan el ITB en EPOC son escasos. En los pacientes del estudio MESA el porcentaje de enfisema estaba asociado con una reducción del índice tobillo-brazo independientemente de la historia de tabaquismo ($p=0,004$)(76). Pecci R. et al encuentran entre 246 pacientes con EPOC, 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 enfermedad cardiovascular previa (24). Un estudio posterior encuentra una mayor prevalencia de ITB patológico en EPOC cuando este se realiza después de la realización de un esfuerzo (caminata de 3 minutos) (81)

3. Inflamación, estrés oxidativo y EPOC

3.1 EPOC e inflamación

La EPOC se asocia a una respuesta inflamatoria anómala de la vía aérea, aspecto que se recoge en la propia definición de la enfermedad. Esta afectación ocurre en las vías aéreas centrales, periféricas y en el parénquima pulmonar(2). Además, en estos últimos años, la evidencia científica soporta la coexistencia de una inflamación sistémica de bajo grado en la EPOC, que se considera factor patogénico clave en la afectación sistémica y en probable relación con la coexistencia de mayor incidencia de enfermedad cardiovascular en estos pacientes (82). La EPOC está asociada también con otras manifestaciones extrapulmonares, entre las que se incluyen anemia(83), depresión(84), osteoporosis(85), reducción de la tolerancia al ejercicio (86), pérdida de peso (87) y alteración de la calidad de vida (88).

La asociación entre inflamación sistémica y EPOC ha sido evaluada en numerosos trabajos, los cuales muestran un incremento de las células inflamatorias circulantes, las citoquinas proinflamatorias y los reactantes de fase aguda, así como un aumento del estrés oxidativo(89). Los mecanismos inflamatorios sólo se han estudiado en la EPOC tabáquica. Los estudios realizados sobre muestras de esputo, biopsias de pared bronquial, lavado broncoalveolar y muestras de tejido pulmonar resecados muestran, de forma uniforme, un aumento de células inflamatorias(90, 91). Existe una participación de la respuesta innata y adquirida. Las células que tienen un papel principal son los macrófagos, los neutrófilos y los linfocitos T con una mayor presencia del subtipo CD8(92), a diferencia de los pacientes con asma bronquial que desarrollan obstrucción crónica al flujo aéreo, en los que hay una mayor presencia de eosinófilos, con escasos neutrófilos e incremento del cociente CD4/CD8(93). La gravedad de la respuesta inflamatoria depende de la interacción entre las citoquinas proinflamatorias, que se encuentran elevadas, y las citoquinas antiinflamatorias y diversas citoquinas inhibitoras, que son liberadas para limitar su alcance y duración(94). Entre esas citoquinas proinflamatorias que favorecen la migración de neutrófilos al pulmón se incluyen

IL-8, TNF α , IL-1, quimioatrayentes derivados del complemento y leucotrieno B (95).

Todas las células inflamatorias anteriormente descritas se han encontrado en la vía aérea de las personas fumadoras sin EPOC, aunque en menor cuantía. En la actualidad, desconocemos porqué esta respuesta inflamatoria se amplifica en los pacientes que desarrollan EPOC. Es posible que alteraciones en la regulación inmunitaria (con fenómenos autoinmunitarios), en el contexto de una predisposición genética, condicionen esta respuesta anómala (96).

El origen de la inflamación sistémica de bajo grado existente en la EPOC permanece en discusión. La teoría más aceptada sería el fenómeno de "derramamiento" (spill over) sobre la circulación sistémica del intenso proceso inflamatorio que ocurre a nivel pulmonar. Sin embargo, los estudios realizados para correlacionar la inflamación pulmonar y sistémica son controvertidos. Otros posibles mecanismos que se han barajado como origen de esta inflamación sistémica pueden ser: el tabaquismo en sí mismo, la liberación por células extrapulmonares (leucocitos circulantes o el endotelio), una respuesta autoinmune anómala o alteraciones genéticas (97).

Sí se ha observado una asociación entre estos marcadores de inflamación y la función pulmonar. El FEV₁ está asociado de manera inversa a la presencia de inflamación sistémica, habiéndose demostrado su relación con diferentes marcadores (fibrinógeno, PCR, IL-6, IL-8, IL-13 o TNF α) (98). Además, alguno de ellos se han asociado a un mayor deterioro del FEV₁, como la PCR(99) o la IL-6 (100, 101). Estos marcadores también se han relacionado con un mayor grado de hiperinsuflación pulmonar, expresado por la capacidad pulmonar total(CPT), el volumen residual (VR) o la relación capacidad inspiratoria (CI)/CPT (102). 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 α e IL-8 después de ajustar por factores de confusión, entre los que se incluían el género, la edad, el IMC y el consumo de tabaco. 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(103).

Otro aspecto importante a tener en cuenta en nuestro trabajo es la presencia de inflamación crónica en la enfermedad cardiovascular. La inflamación es un mecanismo clave de la aterogénesis y de la progresión rápida de la enfermedad arterial coronaria. En la aterosclerosis, como en otras enfermedades que implican una respuesta inflamatoria, las citoquinas aumentarán las concentraciones sanguíneas de reactantes de fase aguda, como el fibrinógeno, la PCR o la ceruloplasmina, y disminuirán las de albumina. Varios estudios han confirmado el valor predictivo de estos marcadores inflamatorios en individuos aparentemente sanos y en pacientes con cardiopatía isquémica (104).

Este aspecto también se ha corroborado en pacientes con EPOC. Thomsen M y cols., analizando 8,656 pacientes con EPOC de dos estudios poblacionales daneses, con un seguimiento medio de 5 años, observan, tras el ajuste multifactorial, que el riesgo de cardiopatía isquémica se incrementaba por un factor de 2,19 (1,48-3,23 IC 95%) en individuos con tres biomarcadores elevados (PCR>3mg/L, fibrinógeno > 14 μ mol/L y leucocitos >10⁹/L). Para el infarto de miocardio el riesgo se incrementaba en 2,32 (1,34-4,04) y 2,63 para la insuficiencia cardíaca (2,03-6,19)(105).

Los biomarcadores se han definido como "medidas de alguna molécula o material que reflejan el proceso de la enfermedad"(106). En la EPOC el más contrastado y prometedor es el fibrinógeno que se ha asociado con la progresión de la enfermedad y la mortalidad (específica y total), independientemente de otros factores de riesgo bien establecidos, como la edad, el consumo de tabaco y la función pulmonar(107). En el estudio ECLIPSE, solo se relaciona con la mortalidad total a tres años, y fue superado como predictor por la IL-6 (108). Sin embargo, el beneficio añadido de incluir biomarcadores para predecir mortalidad, sobre parámetros ya conocidos como el BODE, es pequeño, incrementando el área bajo la curva de 0,686 a sólo 0,708 (108).

El estudio ECLIPSE también ha sugerido la utilidad del fibrinógeno plasmático para predecir agudizaciones, ya que sus niveles elevados estaban asociados con un incremento del 35% en el riesgo de agudizaciones. Este marcador también era útil para diferenciar frecuentes agudizadores (definidos como

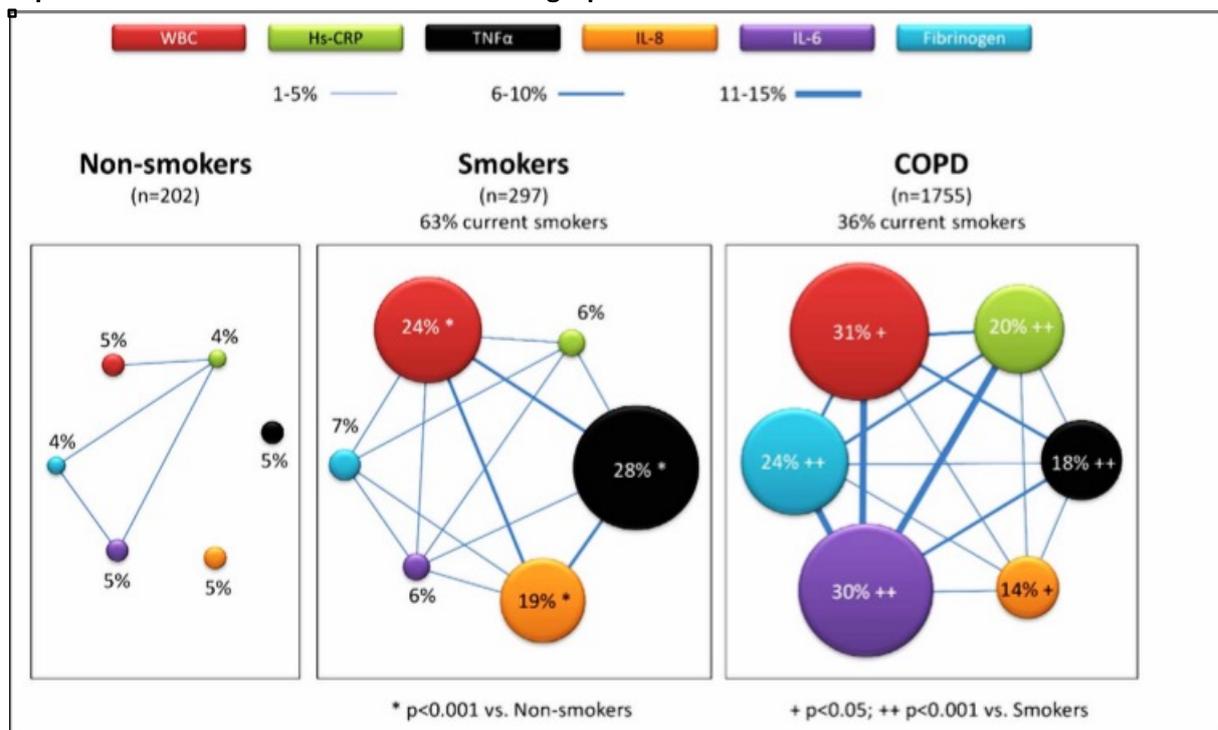
aquellos con dos o más exacerbaciones al año) de los que no presentaban ninguna agudización (RR 2.0, $p > 0.0002$) (6). Hallazgos similares se observan en el estudio EPOC y Seretide[®], donde el incremento de un g/L en los niveles plasmáticos de fibrinógeno se asociaban con un aumento del 77% de presentar una agudización severa definida como aquella que requería ingreso hospitalario (109). Estos dos estudios en conjunto presentan al fibrinógeno como un biomarcador muy importante para elegir a aquellos pacientes con alto riesgo de presentar agudizaciones.

El fibrinógeno también se ha relacionado con el proceso de la aterosclerosis, induciendo el crecimiento de la placa, estimulando la adhesión de las plaquetas y los leucocitos a la pared vascular, y promoviendo la proliferación de células musculares y su migración. Los niveles elevados de fibrinógeno en plasma se relacionado directamente con el riesgo de síndrome coronario agudo(110).

La PCR es el prototipo de reactante de fase aguda que ha sido evaluado como biomarcador en numerosos entornos. Aunque los niveles de PCR están asociados con un riesgo aumentado de mortalidad en EPOC, la señal es menos robusta y menos consistente que el fibrinógeno. La PCR se libera después del daño vascular, estimula la producción de IL-6 y endotelina-1 y está bien relacionada con los eventos cardiovasculares en pacientes con y sin enfermedad isquémica(111). Esto sugiere su utilidad para la indicación del tratamiento con estatinas como prevención primaria de eventos cardiovasculares en pacientes EPOC.

La IL-6, como ya se ha comentado, es un buen predictor de mortalidad. Sin embargo, uno de los principales problemas de la IL-6 es su baja reproducibilidad en el tiempo. En el estudio ECLIPSE, entre los pacientes estables (libres de agudizaciones), sólo el 37% de los pacientes tenían una determinación de IL-6 a los tres meses que estuviera dentro del 25% de la medida basal. Los valores de PCR eran todavía menos reproducibles, con sólo el 21% dentro de estos límites. Sin embargo, los niveles de fibrinógeno se encontraban en el 89% de los casos dentro de los límites señalados. La IL-6 puede facilitar la formación de la placa de aterosclerosis(112).

Figura 1. Relaciones de la respuesta inflamatoria sistémica (inflamoma) en no fumadores, fumadores y EPOC, representando el porcentaje de individuos con valores superiores al percentil 95 en no fumadores en cada subgrupo



El problema es que la mayoría de los estudios clásicos hacían una única medición de un biomarcador y lo relacionaban con un resultado. Esto tenía dos importantes limitaciones. Primero, la respuesta inflamatoria es muy compleja y reúne la participación de numerosos tipos celulares e innumerables señales inflamatorias. Es por tanto improbable que la medida de un sólo biomarcador pueda describir un fenómeno tan complejo de forma segura. En segundo lugar, la respuesta inflamatoria es una respuesta fisiológica sin la cual nuestro organismo sucumbiría rápidamente frente a la infección. Está, por tanto, diseñada para actuar rápidamente y resolverse, también, rápidamente, convirtiéndose en patológica cuando no se resuelve y persiste en el tiempo. Está claro, que ese es el caso de la EPOC, ya que la inflamación persiste incluso después de haber dejado de fumar 10 años antes. Teniendo en cuenta estos aspectos, los investigadores del estudio ECLIPSE midieron 6 biomarcadores inflamatorios en sangre periférica (leucocitos, PCR, IL-6, IL-8, fibrinógeno y TNFAlfa), al principio del estudio y un año después, mediante un planteamiento de redes para describir patrón de inflamación sistémica. Sólo el 16 % de los

pacientes con EPOC tenían un patrón de inflamación sistémica permanente (definido como la presencia de dos o más biomarcadores con valores anormales en situación basal y al año). Lo fundamental es que este patrón se asoció a una mortalidad mayor por todas las causas (13% vs 2%, $p < 0,001$) y agudizaciones frecuentes (1,5 vs 0,9, $p < 0,001$) durante los tres años de seguimiento. Este hallazgo nos identifica un posible fenotipo de pacientes con inflamación sistémica que podría ser objeto de investigación y tratamiento específico (113).

3.2 EPOC y estrés oxidativo

Los denominados radicales libres son átomos o grupos de átomos generalmente liberados del metabolismo del oxígeno o el nitrógeno, que presentan electrones no apareados, lo que los hace ser átomos inestables que reaccionan fácilmente con diversas moléculas. Dependiendo de su origen se denominan sustancias o especies reactivas derivadas del oxígeno (ROS) y sustancias o especies reactivas derivadas del nitrógeno (RNS)(114). La formación de estas sustancias oxidativas es parte de varias vías metabólicas y participan en diversas funciones fisiológicas como la producción de energía, la regulación del crecimiento celular, la fagocitosis, las señales intracelulares o la síntesis de diversas sustancias como hormonas y enzimas(115). Con objeto de controlar esta capacidad oxidativa y evitar el daño celular, el organismo posee moléculas con capacidad antioxidante. Este sistema antioxidante tiene agentes exógenos y endógenos. Entre los exógenos están las vitaminas antioxidantes (A, C, E), metales como el Selenio (Se) y entre los endógenos tienen un papel importante las enzimas oxidorreductasas, tanto las del metabolismo intermediario como las ligadas al transporte electrónico en las biomembranas, y ciertos agentes reductores como el glutatión. Si se produce un desequilibrio entre ambos sistemas, aparece el denominado estrés oxidativo o nitrosativo, dependiendo de si los radicales libres se producen por el metabolismo del oxígeno o del nitrógeno (116).

El humo del tabaco es una fuente de radicales libres, calculándose una cantidad de mil diecisiete moléculas oxidantes por cada inhalación de un cigarrillo. La importancia del estrés oxidativo en la patogenia de la EPOC radica en que, además de producir un daño directo en el aparato respiratorio, el estrés oxidativo potencia la intensidad de otros mecanismos patogénicos (117). Así, mientras el

tabaco es capaz de conducir a la aparición de EPOC, una vez que la enfermedad se ha establecido el abandono del hábito tabáquico no detiene la presencia de estrés oxidativo ni la progresión de la enfermedad, manteniéndose mediante la producción de sustancias oxidantes de fuentes endógenas como puede ser la respiración mitocondrial (118) (119).

Los mecanismos por los que los oxidantes pueden lesionar el pulmón son variados y se han descrito lesiones directas sobre el aparato respiratorio por la hipersecreción mucosa, edema alveolar y broncoconstricción o indirectas, por su participación en otros mecanismos patogénicos. En este sentido, el estrés oxidativo puede alterar la actividad enzimática antielastolítica de los mecanismos contrarreguladores de la degradación del pulmón como la alfa-1-antitripsina cuya actividad está disminuida en fumadores, así como de otras antiproteasas, como la SLPI (leukocyte protease inhibitor), que también están reducidas en pulmones de fumadores y pacientes con EPOC. Además, el humo del tabaco puede inducir la activación del NF- κ B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) y así activar la transcripción de mediadores de la inflamación, como el TNF- α y la IL-8 (120).

Una amplia variedad de muestras biológicas como son el aire exhalado, el condensado de aire exhalado, el esputo, el plasma/suero, la biopsia transbronquial o muestras de tejido pulmonar, se han utilizado para cuantificar la situación del estrés oxidativo en la EPOC (121) (122). Por ejemplo, se ha demostrado un aumento del peróxido de hidrógeno en el condensado respiratorio de pacientes con EPOC, especialmente durante las agudizaciones de la enfermedad (123), así como un aumento de 8-isoprostanos, un marcador de oxidación lipídica, en condensado respiratorio y orina de pacientes con EPOC. Este exceso de carga oxidante no sólo proviene del tabaco, sino que además los macrófagos alveolares y los neutrófilos de los fumadores liberan más radicales de oxígeno que los de los no fumadores (124). Las frecuentes agudizaciones que experimentan estos pacientes, en gran parte secundarias a infecciones, pueden contribuir al reclutamiento y la activación de células fagocíticas al pulmón, aumentando la carga oxidante que aportan los neutrófilos (125). Aún no se ha encontrado un marcador de estrés oxidativo ideal que pueda predecir el desarrollo de las enfermedades(126). En la mayoría de los estudios

sobre estrés oxidativo se han utilizado de uno a tres biomarcadores, y solo un pequeño porcentaje de los trabajos utilizan cuatro o más biomarcadores (127).

Dentro de los métodos habitualmente utilizados para cuantificar el daño oxidativo la peroxidación lipídica constituye el patrón oro cuando se trata de demostrar el papel de los radicales libres en algún tipo de daño celular, y existen varias formas de medirla. 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 (128). 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). Wozniak A y cols. analizaron las concentraciones de productos de peroxidación lipídica y TBARS en EPOC fumadores antes del abandono tabáquico y al primer, segundo y tercer mes de la deshabituación tabáquica y los compararon con controles no fumadores con espirometría normal (Controles I) y EPOC que continuaban fumando (Controles II). Observaron 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 I ($p < 0,00$) y la concentración de TBARS era aproximadamente el doble ($p < 0,001$). También se observaba una disminución estadísticamente significativa cuando se comparaban estos en los tres meses siguientes al abandono del hábito tabáquico (129). Los niveles de TBARS también se han observado más elevados entre pacientes con EPOC frente a controles con espirometría normal fumadores y no fumadores (130).

El proceso de glicosilación avanzada es una interacción espontánea entre azúcares reductores y una amplia variedad de proteínas y lípidos que induce una modificación de estos y puede aumentar la rigidez de la matriz proteica. Los productos finales de glicosilación avanzada (AGEs) son los productos de esta glicosilación no enzimática y la oxidación de proteínas y lípidos. En condiciones fisiológicas normales los AGEs se forman muy lentamente. Su producción, sin embargo, se acelera en condiciones inflamatorias tales como la hiperglucemia y

el estrés oxidativo. En los pacientes diabéticos, se han encontrado evidencias que indican que los microfilamentos (una proteína muy estable) neuronales se reticulan con los AGEs y se acumulan en la neuropatía diabética (131). Wu L y cols. analizaron la presencia de AGEs en piezas de lobectomía de pacientes intervenidos de carcinoma broncogénico, observando que la intensidad de las inmunotinciones para AGEs en vía aérea ($p=0,025$) y plasma ($p=0,004$) eran superiores en los pacientes con EPOC (132). También se ha encontrado una asociación entre los niveles plasmáticos de diferentes AGEs, la N^E-(carboxymethyl) lisina y al N^E-(carboxyethyl) lisina y los AGEs medidos por autofluorescencia a nivel tisular (133).

El estrés oxidativo también hace a las proteínas más susceptibles a la degradación proteolítica modificando las cadenas de aminoácidos y formando agregados de proteínas. Durante este proceso, algunos residuos amino son convertidos en residuos carbonilo que se pueden encontrar a nivel sistémico. Algunas proteínas plasmáticas son de hecho modificadas a proteínas que contienen grupos carbonilo con pérdida del grupo sulfhidrilo después de la exposición al humo del tabaco. Los aldehídos, saturados e insaturados, presentes en el humo del tabaco contribuyen a la modificación de estas proteínas. Además, la exposición del plasma humano al humo de tabaco in vitro también resulta en una disminución en el plasma de proteínas grupo sulfhidrilo y elevación de las proteínas con grupo carbonilo (134). Estas modificaciones de las proteínas alteran la función normal de la célula y múltiples mecanismos fisiológicos (135). Las proteínas plasmáticas también pueden ser degradadas a través de la nitración y oxidación por especies reactivas del nitrógeno, cuya formación también se encuentra estimulada por el humo del tabaco (134). En pacientes EPOC los niveles de estrés carbonilo han sido correlacionados con la gravedad de la enfermedad medida por el deterioro del FEV₁ (136).

En resumen, el humo del tabaco desencadena la peroxidación lipídica y el estrés carbonilo (135), produciendo fundamentalmente daño en el DNA, envejecimiento de las células epiteliales de las vías aéreas y apoptosis (137), como mecanismos patogénicos en el desarrollo del enfisema y el remodelado de la vía área de los pacientes con EPOC. Sin embargo, sólo una pequeña proporción de fumadores desarrollan EPOC, por lo que en la actualidad la investigación se centra en los

factores genéticos que predisponen a esta situación y algunos autores se centran en la regulación epigenética de moléculas y vías metabólicas celulares relevantes en el enfisema y la bronquitis crónica. En contraposición, otros realizan grandes estudios multicéntricos de grandes cohortes de pacientes para descubrir un único polimorfismo de los nucleótidos que se correlacionen con esta enfermedad (138).

Los mecanismos antioxidantes de origen endógeno se subdividen en formas enzimáticas y no enzimáticas. Los de origen enzimático incluyen la superóxido dismutasa (SOD), catalasa, glutatión peroxidasa, glutatión-S-transferasa y la tiridoxina (139). En la especie humana se han identificado tres isoformas para la SOD: la mitocondrial (relacionada con miocardiopatías y enfermedades neurodegenerativas), la citosólica (involucrada en la esclerosis lateral amiotrófica) y la extracelular. Esta última es la que alcanza valores más altos entre los órganos sólidos, entre ellos el pulmón (140).

Estudios inmunohistoquímicos han demostrado la participación de la SOD extracelular en el desarrollo del tejido conectivo alrededor de los vasos y alvéolos, y mediante microscopía electrónica se ha confirmado que SOD extracelular es abundante en las áreas ricas en colágeno tipo I, y en la matriz extracelular (141). Además, por encima del 20% de todo el glutatión-reducido se encuentra dentro de la mitocondria para neutralizar la producción endógena de especies reactivas del oxígeno como subproductos del metabolismo mitocondrial (142).

Entre las formas no enzimáticas con función antioxidante se encuentran moléculas de bajo peso molecular como el glutatión, el ácido ascórbico, el urato el alfa-tocoferol, la bilirrubina y algunos ácidos lipídicos. La concentración de estos antioxidantes varía dependiendo de su localización anatómica y celular. Así, el glutatión tiene una concentración 100 veces superior en los fluidos bronquiales que en el plasma (141). Además, existen antioxidantes de alto peso molecular entre las que destacan proteínas con grupos tiol, como la albumina, y proteínas con metales libres, como la transferrina. Ambas se detectan en altas concentraciones en suero y en menor concentración en el intersticio alveolar (139).

Varios estudios han mostrado una clara asociación entre niveles reducidos de antioxidantes en el pulmón, y el deterioro de la función pulmonar en la EPOC. Esto podría reflejar un incremento de la carga oxidativa como resultado de repetidas agudizaciones en un paciente. Sin embargo, ningún estudio ha demostrado que suplementar con antioxidantes a pacientes EPOC conduzca a la mejoría de algún parámetro clínico, como la reducción de las agudizaciones (143), aunque un estudio de seguimiento durante 10 años (observó que la suplementación con antioxidantes reducía un 10% el riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar crónica y reducía los niveles de estrés carbonilo en el pulmón (144).

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 disminución de las exacerbaciones tras la administración de N-acetilcisteína, aunque existía un ligero beneficio en pacientes no tratados con corticoides inhalados (145). Otro estudio anterior, utilizando un antioxidante diferente, la erdosteína, mostraba un resultado similar (146). El fallo de estos ensayos se ha atribuido a diferentes razones: el no conseguir dirigir el antioxidante al compartimento celular adecuado, la potencia del antioxidante, o que la dosis y frecuencia utilizada en los ensayos puede no haber sido la correcta, Por ese motivo, en la actualidad un amplio espectro de moléculas antioxidantes, que tratan de conseguir una buena biodisponibilidad y potencia, se encuentran en desarrollo (147).

Por último, el estado total antioxidante (TAS) es un parámetro muy simple que describe el equilibrio dinámico entre pro oxidantes y antioxidantes en plasma. Se ha observado una disminución de la TAS en pacientes con EPOC y fumadores comparado con personas sanas no fumadoras(148). También se han observado niveles inferiores de TAS en pacientes con estadio IV GOLD (148).

Finalmente, debemos tener en cuenta que si bien el estrés oxidativo juega un papel fundamental en la patogénesis de la EPOC, también se ha considerado que su “derramamiento” a la circulación podría ser un mecanismo vinculante de esta enfermedad con la enfermedad cardiovascular, promoviendo la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad y la formación de células espumosas e

incrementando el riesgo de ECV(149). El estrés oxidativo promueve la peroxidación de los ácidos grasos polinsaturados y los TBARS, que representan una medida de esta peroxidación lipídica, se encuentran incrementados en el condensado de aire exhalado de los pacientes con EPOC (150). También los F2-isoprostanos son productos estables de la peroxidación del ácido araquidónico y representan un marcador de la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad, aspecto clave en la patogénesis de la aterosclerosis (151). Este marcador se encuentra también elevado en pacientes con EPOC y aumenta su concentración durante las agudizaciones (152).

La gran diversidad de resultados observados hace difícil encontrar biomarcadores de estrés oxidativo únicos que nos expliquen la diferente susceptibilidad y gravedad de la EPOC en los fumadores. Estos probablemente estén condicionados por factores genéticos y epigenéticos que determinan diferentes formas de reaccionar del organismo, siendo estos aspectos a los que actualmente se dirige la investigación.

4. Calidad de vida, síntomas psicológicos, actividad física y dieta mediterránea en pacientes con EPOC

4.1 Calidad de vida y EPOC

4.1.1 Introducción

En 1994 la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió la calidad de vida como "la percepción personal de un individuo de su situación en la vida, dentro del contexto cultural y de los valores en que vive en relación con sus objetivos, expectativas, valores e intereses. La calidad de vida no es igual a estado de salud, estilo de vida, satisfacción con la vida, estado mental ni bienestar, sino que es un concepto multidimensional que debe tener en cuenta la percepción por parte del individuo de éste y otros conceptos de la vida" (153). Se trata de un concepto unipersonal, multidimensional o multideterminado (actitud frente a la vida, creencias, actividad laboral, etc.), por lo que engloba la esfera física y síntomas, estado psicológico y emocional y las relaciones sociales, y no siempre coincide con las estimaciones realizadas por el médico. Su medición es útil en la valoración del sujeto ya que las medidas de los parámetros físicos tradicionales no captan el impacto de la enfermedad en las esferas física, psicológica y social(154).

Los cuestionarios de calidad de vida están diseñados para proporcionar mediciones normalizadas del deterioro de la salud y han de evaluar la distancia entre la calidad de vida actual ligada a la enfermedad y el estilo de vida deseado.

4.1.2 Cuestionarios de calidad de vida genéricos

Existen escalas de salud o cuestionarios de calidad de vida genéricos que son aplicables a cualquier tipo de paciente o de población. Los más utilizados son el Sickness Impact Profile (SIP), el Nottingham Health Profile (NHP) y el Short Form-36 Health Survey (SF-36)(155). Son cuestionarios de salud que abarcan todos los aspectos de salud de mayor relevancia.

Dentro de este tipo, uno de los más evaluados y utilizados es el **Short Form-36 Health Survey (SF-36)**, cuestionario que fue desarrollado a principio de los años noventa por Ware y cols. y adaptado al castellano por Alonso J y cols. en 1995

(156). Esta versión española ha sido aplicada en numerosos estudios, tanto en población general como en pacientes con enfermedad cardíaca, renal y respiratoria, entre otras. Una ventaja de estos cuestionarios genéricos sobre los específicos es su capacidad para reflejar mejor la influencia de la comorbilidad en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes. En cambio, está bien documentado que los cuestionarios genéricos son, en general, menos capaces que los específicos para detectar cambios de escasa magnitud (pero clínicamente relevantes) que los específicos, al estar estos últimos centrados en los trastornos directamente relacionados con la enfermedad concreta y por tanto, son los habitualmente empleados en los ensayos clínicos (157). No obstante, incluso en el contexto de un ensayo clínico, los cuestionarios genéricos pueden suministrar información complementaria importante sobre posibles efectos no esperados, positivos o negativos, de los tratamientos que, por no pertenecer al ámbito de síntomas y limitaciones propios de la enfermedad que se está evaluando, pueden escapar al cuestionario específico (158).

El cuestionario SF-36 ha mostrado su validez en la evaluación de los pacientes con EPOC y ofrece una buena correlación con el índice basal de disnea. Permite evaluar la calidad de vida de los pacientes con EPOC en relación con los ingresos previos y sus comorbilidades (159). Un reciente metaanálisis que analiza los ensayos que utilizan cuestionarios genéricos, entre ellos el SF-36, para determinar la influencia de las comorbilidades en la CVRS de los pacientes con EPOC, ha comprobado que estas estaban asociadas a una peor calidad de vida, especialmente la generada por la enfermedad cardiovascular, la depresión, la ansiedad y la diabetes (160). Kohli P y cols. encontraron con este cuestionario diferencias significativas dependiendo de la capacidad de ejercicio de los pacientes, ya que los pacientes que caminaban menos de 350 metros en la prueba de marcha de 6 minutos tenían peores puntuaciones para el dominio de actividad física, no encontrando diferencia en el resto de los dominios (88). También se ha observado que la presencia de síntomas como la bronquitis crónica deteriora más las dimensiones sociales y emocionales del cuestionario SF-36 que la presencia de obstrucción espirométrica sin criterios de bronquitis crónica(161). Además se ha evaluado la respuesta a cambios terapéuticos como los corticoides(162) y a los programas de rehabilitación respiratoria, con mejoría en la mayoría de los dominios (163) (164), aunque otros no encuentran mejoría

en ninguno de los ítems (165). Desikan y cols. han mostrado que el cuestionario SF-36 se asocia mejor con la necesidad de utilizar los servicios sanitarios que los cuestionarios específicos (166).

4.1.2 Cuestionarios de calidad de vida específicos

Las escalas de salud o cuestionarios específicos permiten analizar aspectos mucho más concretos, tienen una mayor sensibilidad que los anteriores para captar cambios evolutivos (167) (168), aportan mayor capacidad de discriminación y de predicción, y por ello, como ya se ha comentado, son los habitualmente empleados en los ensayos clínicos (169). Dentro de los cuestionarios específicos ampliamente utilizados en EPOC se encuentran: el Cuestionario Respiratorio de St. George, el Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRDQ), el Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test y el Capacity of Daily Living During the Morning (CDLM) entre otros.

El **Cuestionario Respiratorio de St. George (SGRQ)**, es un instrumento específico para evaluar la calidad de vida que fue diseñado para cuantificar el impacto de las enfermedades de la vía aérea en el estado de salud y el bienestar percibido de los pacientes respiratorios. Es sensible a los cambios en la progresión de la enfermedad y a la respuesta terapéutica. Este cuestionario ha sido ampliamente utilizado en pacientes con EPOC ya que la mayoría de los ensayos clínicos para la comercialización de fármacos para esta patología lo utilizan, al exigirlo las agencias reguladoras. 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 (170). Las dimensiones de actividad e impacto y la puntuación total del SGRQ se han correlacionado de forma significativa con la mortalidad. En este mismo estudio la puntuación total del SGRQ estaba más intensamente relacionada con la mortalidad que la puntuación de otros cuestionarios específicos como el CRDQ y el Breathing Problems Questionnaire (BPQ), aunque más débilmente que el FEV₁ y la edad. Otra revisión sistemática de la literatura sobre ensayos clínicos que relacionan el FEV₁, la puntuación de SGRQ y el riesgo de agudizaciones y hospitalizaciones demuestra una asociación significativa entre las mejorías en la puntuación del

SGRQ, el FEV₁ y un menor riesgo para las agudizaciones de la EPOC (171). También se ha observado una asociación entre las puntuaciones del índice BODE y el SGRQ total, y los dominios de impacto y actividad física, observándose un deterioro de la CVRS desde estadios precoces de la enfermedad (172).

El cuestionario **Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test (CAT)** ha sido desarrollado para medir el impacto de la EPOC en la calidad de vida de forma sencilla y rápida, ya que se trata de un cuestionario específico, autoadministrado que puede ser rellenado por el paciente en 2 minutos. Fue desarrollado en 2009 por Jones y cols., siendo sensible a los cambios en el estado de salud del paciente (173), y observando una buena correlación con el SGRQ y otros cuestionarios específicos de CVRS (174). La mayoría de los pacientes sufren un deterioro en su puntuación durante las agudizaciones, con una media de incremento de 4,7 puntos (175), y mejoría tras el tratamiento de esta que oscila entre - 1,4 (176) y -9,9 (177), siendo inferior en los pacientes con síntomas depresivos (178).

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 rehabilitación respiratoria, para disminuir el impacto de la enfermedad. Puntuaciones por encima de 20 sugieren un alto impacto de la enfermedad con un amplio margen de mejora (179). El punto de corte para establecer diferencias clínicamente relevantes varían, ya que mientras unos la fijan en 2 puntos (180), otros la sitúan en 3,76 (181). La guía GESEPOC lo incluye como parámetro a la hora de realizar un tratamiento personalizado de los pacientes, dentro de una valoración multidimensional que incluiría también el FEV₁, la frecuencia de las agudizaciones y el grado de disnea (5). Así mismo, la guía GOLD también lo incluye como parámetro para diferenciar a los pacientes subsidiarios de intensificar el tratamiento, estableciendo el punto de corte en 10 puntos (2). La puntuación del CAT también se considera en la actualidad entre los parámetros que nos pueden indicar una respuesta a la rehabilitación pulmonar (182), aunque

como se ha comentado, todavía existe controversia en cuanto a la diferencia a considerar como clínicamente significativa.

4.2 Síntomas psicológicos y EPOC

Tanto la presencia de un diagnóstico clínico de depresión como la presencia de algún síntoma de esta enfermedad son más frecuentes en pacientes con EPOC (183). Las prevalencias publicadas para ansiedad y depresión son bastante variables dependiendo de la población analizada y el método elegido para determinar el diagnóstico, encontrando valores de prevalencia que oscilan para la depresión entre el 10% y el 57% y para la ansiedad entre el 7% y el 50% (184). De este modo, la prevalencia de estos trastornos psiquiátricos son superiores en pacientes EPOC respecto a otras enfermedades crónicas como la insuficiencia cardíaca o la enfermedad renal crónica (185).

Dado que el tabaquismo es más frecuente entre los pacientes con diagnóstico previo de depresión, es difícil determinar cuál es la causa de esta asociación. Sin embargo, un estudio longitudinal de Tsai TY y cols, han demostrado que la probabilidad de ser diagnosticado de depresión se duplicaba en los 12 meses siguientes a recibir un diagnóstico de EPOC (186). Una asociación similar se ha visto para el diagnóstico de ansiedad, siendo esta asociación más frecuente en los pacientes más jóvenes, en los más sintomáticos y en las mujeres (187). Otro estudio realizado en población española encuentra como variables predictoras en el análisis multivariante: el mayor nivel educacional, la falta de soporte domiciliario, valores más altos en el índice BODE y un mayor número de agudizaciones (188). Factores relacionados con enfermedad avanzada, como la oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD), también se relacionan con tasas más altas de estos trastornos. En los pacientes con OCD, Lacasse y cols. encuentran síntomas depresivos en el 57% y en el 18% la depresión puede ser clasificada como severa (189). En pacientes con EPOC en el estadio final de la vida y subsidiarios de cuidados paliativos las tasas de ansiedad- depresión también son muy altas (185).

En diferentes estudios, los resultados clínicos son peores para los pacientes con estas comorbilidades, incluyendo un mayor coste económico (190), mayores ingresos hospitalarios (191) y mayor duración de la estancia (192). El

metaanálisis de Laurin y cols., muestra que los pacientes con ansiedad tienen un mayor riesgo de agudizaciones que requieren tratamiento ambulatorio y que los que presentan depresión tienen mayor riesgo de agudizaciones que requieren ingreso hospitalario. Esta discrepancia la justifican por el hecho de que el paciente ansioso solicita de forma precoz la intervención médica (193). Aunque existen pocos ensayos clínicos diseñados específicamente para el manejo de la ansiedad y la depresión en pacientes EPOC (194), es un aspecto que se debería considerar en todos los pacientes (195), aunque lamentablemente, solo una minoría de pacientes con EPOC tienen sus necesidades emocionales cubiertas adecuadamente (196). Un reciente metaanálisis demuestra que en pacientes con EPOC, las comorbilidades de depresión y ansiedad son comorbilidades asociadas con un incremento del riesgo de mortalidad (con riesgos relativos de 2,29 y 1,27 respectivamente) (197). Curiosamente, un estudio prospectivo de los pacientes incluidos en la cohorte BODE, demostró que la presencia de ansiedad en mujeres con EPOC se asoció con un significativo aumento de la mortalidad (HR = 13,76) que era superior al riesgo atribuido a la enfermedad coronaria, el cáncer de pulmón o la insuficiencia cardiaca (198). Una de las razones que se han barajado para justificar esta situación, es la falta de cumplimiento terapéutico.

Los pacientes con depresión es menos probable que finalicen los programas de rehabilitación (199) y es tres veces menos probable que cumplan el tratamiento médico prescrito (200).

El impacto de estos trastornos en la CVRS está bien documentado. En general, los pacientes con ansiedad y depresión perciben que su salud es peor que la del resto de la población (201). Específicamente para EPOC, un metaanálisis de Tsiliagianni et al, muestra que estos trastornos son de los más fuertemente relacionados con el estado de salud descrito por el paciente (202). La comorbilidad depresiva está asociada con persistencia del hábito tabáquico, incremento en la percepción de los síntomas, menor actividad física, desacondicionamiento social y dificultad para realizar las actividades de la vida diaria (203).

Existen diferentes cuestionarios para detectar depresión y ansiedad, pero pueden contener ítems que pueden confundir, sobre todo en el caso de la

depresión, síntomas somáticos (como cansancio, dificultad para respirar etc.) con síntomas de la propia enfermedad crónica respiratoria. Un instrumento de medida que excluye síntomas somáticos y que tiene la ventaja de valorar síntomas depresivos y ansiosos es la Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Ha sido validado en población española presentando una adecuada consistencia interna y validez externa, y ha demostrado una buena especificidad y sensibilidad para identificar trastornos psiquiátricos tal y como son definidos en el DSM IV (204). También ha sido validado para su utilización en la EPOC (205). La guía GOLD recomienda que a todos los pacientes diagnosticados de EPOC se les realice una detallada historia clínica para evaluar sus síntomas psicológicos, aunque no hay consenso sobre cuál es el mejor sistema de evaluación de estos trastornos (2).

4.3 EPOC y actividad física

La importancia de la actividad física (AF) para la salud está bien reconocida y se ha demostrado su efecto beneficioso en la prevención primaria y secundaria de diversas enfermedades crónicas (206). La AF es definida como cualquier movimiento corporal producido por la contracción de la musculatura esquelética que incrementa el gasto energético. Un aspecto a tener en cuenta es la diferencia entre actividad física y capacidad de ejercicio. La capacidad de ejercicio (CE) se podría definir como la facultad del aparato respiratorio y circulatorio de aportar oxígeno durante una AF sostenida. Implica, por tanto, a la capacidad respiratoria, circulatoria y muscular del individuo (207). En resumen, la CE representa lo que el sujeto es “capaz de hacer” mientras que la AF es lo que realmente hace. El patrón de referencia para la determinación de la CE es la prueba de esfuerzo cardiopulmonar; sin embargo, en pacientes EPOC en estadios avanzados, habitualmente se utiliza la prueba de marcha de 6 minutos (PM6M), por ser simple y reproducible (208). En diferentes estudios se ha observado que la PM6M posee las características de un ejercicio submáximo, en el que los pacientes adoptan una velocidad de marcha constante, equivalente a la carga máxima sostenible, con una meseta del consumo de oxígeno máximo (VO₂) después de los 3 minutos (209). La PM6M se ha convertido en un valor importante en los pacientes EPOC por permitir estratificar la gravedad de la

enfermedad, al ser uno de los parámetros que se incluyen en el índice BODE (210) y estar relacionada con la supervivencia (211).

En población general Myers y cols., encontraron asociación de la AF y la CE con la mortalidad, aunque esta fue más intensa para la CE: HR de 0,56 (IC 0,38-0,83) frente a 0,68 (IC 0,49-0,95) (212). Este comportamiento también se ha observado para el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular o coronaria. De tal forma, que aunque ambas se asocian a una disminución del riesgo, la disminución fue del doble para la CE que para la AF (213). Esta diferencia podría estar relacionada con que la cuantificación de la primera es más objetiva que la segunda (214). La relación entre AF y mortalidad general se ha evaluado en numerosos estudios prospectivos. En un estudio poblacional dentro del Copenhagen City Heart Study que incluyó más de 30.000 personas seguidas durante una media de 14,5 años, se establecieron 4 niveles de actividad física. Tomando como referencia el grupo clasificado como sedentario, las tasas de mortalidad relacionadas con la AF durante el tiempo libre fueron de 0,68, 0,61 y 0,53, de menor a mayor grado de AF, siendo los resultados aplicables a todos los grupos de edad y ambos sexos (215).

La cuantificación de la actividad física se puede realizar mediante la observación directa, midiendo el gasto energético; utilizando diarios o cuestionarios de AF, y mediante sensores de movimiento. Aunque el patrón de referencia es la cuantificación del gasto energético; este no se utiliza en la práctica clínica por su elevado coste (216). Los cuestionarios presentan la limitación de ser la AF autorreferida y han demostrado ser de mayor utilidad para medir la AF de intensidad alta respecto a la AF moderada o baja, lo que hace que tengan importantes limitaciones en los pacientes con EPOC (217).

En estos pacientes se ha demostrado que está reducido el tiempo caminando, el tiempo de pie y la intensidad de los movimientos (86). De hecho, Pitta y cols., demostraron que casi la mitad de los pacientes con EPOC caminaban menos de 30 minutos diarios (218), que es la mínima cantidad recomendada por el American Collage of Sport Medicine para mantener el estado físico. Esta menor AF ha sido confirmada en estudios con acelerómetros y podómetros (219). Levels y cols., comparan esta actividad con controles sanos, observando que AF de los pacientes con EPOC representa apenas el 57% de la del grupo control.

Esteban y cols., en un estudio que divide la AF de los pacientes en función de los kilómetros caminados al día, encuentra que los pacientes con mayor actividad física tienen menos disnea, menos obstrucción de la vía aérea, caminan más en el PM6M, tienen menos comorbilidades, mayor CVRS y menos ingresos hospitalarios durante los 2 años previos a su inclusión en el estudio. También observaron que en los pacientes que incrementaban su AF durante el periodo de seguimiento la tasa de ingresos no era diferente a la de aquellos con mayor actividad física desde el inicio (220). Este mismo grupo también ha publicado recientemente que la AF referida por los pacientes es el predictor más importante de mortalidad en el año siguiente a ser atendido por una agudización moderada o grave de la EPOC (221). La AF medida con acelerómetro también se ha postulado como un factor pronóstico independiente de ingresos por agudizaciones graves (222).

El Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ) mide la actividad física en equivalentes metabólicos (METs), siendo un equivalente metabólico igual al gasto energético en reposo, y expresándose en METs minutos/semanas. Tödt K y cols., encuentran una buena correlación entre este cuestionario y la AF medida por acelerómetro (223). Un estudio de Parada y cols. observa que la disminución de la AF medida mediante este cuestionario es precoz en la evolución de la enfermedad en estadios en los que la disnea es aún leve (223). También se ha observado una menor AF mediante el IPAQ en pacientes hipoxémicos ($pO_2 < 60$ mmHg) (224).

4.4 EPOC y dieta mediterránea

Numerosos estudios indican que la dieta mediterránea tradicional, entendida como el patrón dietético de los pueblos que vivían alrededor del mar Mediterráneo en la década de los sesenta del siglo pasado, parece ser el patrón de alimentación más eficaz en la prevención de numerosas enfermedades crónicas, incluida la ECV. Este patrón alimentario, conocido como dieta mediterránea, se caracteriza por un uso abundante de aceite de oliva, un alto consumo de alimentos de origen vegetal (frutas, verduras, legumbres, cereales, frutos secos, y semillas), ingesta frecuente pero moderada de vino (especialmente tinto) con las comidas, consumo moderado de pescado, marisco,

productos lácteos fermentados (yogur y queso), aves de corral y huevos y un bajo consumo de carnes rojas y dulces (225).

El efecto beneficioso de la dieta mediterránea en la prevención primaria de la ECV ha sido demostrado de forma inequívoca por el estudio PREDIMED. En este estudio se observaba una reducción de un 38% de eventos cardiovasculares mayores en los grupos con dieta mediterránea, suplementada con aceite de oliva o frutos secos, frente al grupo control (226). Estos efectos beneficiosos también se extienden a otras entidades relevantes desde el punto de vista cardiovascular como la enfermedad arterial periférica, con una reducción del riesgo relativo $> 50\%$, y a la fibrilación auricular (227). También se ha observado que una mayor adherencia a esta dieta se acompaña de un mejor metabolismo de la glucosa, menor incidencia de diabetes tipo 2 en sujetos no diabéticos (228) y una reducción de la presión arterial comparada con una dieta baja en grasa (229). Una mayor adherencia a la dieta Mediterránea también se ha asociado a una marcada mejoría en el estado de salud (230) (231), una reducción significativa de la mortalidad total (232) y de la incidencia de mortalidad por cáncer (233). En algunos estudios se ha objetivado también una asociación entre una moderada o alta adherencia a la dieta Mediterránea y un menor riesgo de padecer depresión (234) (235). El rol protector de la dieta Mediterránea podría ser multidimensional (231) abarcando funciones antiinflamatorias (236) (230), protección del estrés oxidativo y de la aterotrombosis (237).

Es ampliamente conocido que la malnutrición en la EPOC contribuye a un peor pronóstico, y que el bajo peso y valores de IMC por debajo de 21 son factores de riesgo para mortalidad en pacientes con EPOC (238), siendo uno de los valores que puntúa en el índice BODE. También se ha analizado el impacto de la obesidad en los pacientes con EPOC observándose un incremento en el riesgo de desarrollar comorbilidades relacionadas con la obesidad, incluyendo enfermedad cardiovascular (239), diabetes (23) y síndrome metabólico (240). Sin embargo, los datos en cuanto a mortalidad son contradictorios. En el Copenhagen City Heart Study la obesidad se asociaba, en pacientes con EPOC leve-moderada (respecto a sujetos de igual gravedad sin obesidad) con un aumento en el riesgo relativo de mortalidad global de un 20-34%. Sin embargo,

en los individuos con EPOC grave el riesgo relativo para mortalidad global era un 38% menor (respecto a pacientes con igual gravedad sin obesidad). Esto nos hablaría de un efecto protector de esta en pacientes con EPOC con mayor gravedad(87). Otros estudios han confirmado este efecto protector de la obesidad (241) (242); e incluso un reciente metaanálisis observaba que el bajo peso se asociaba con mayor mortalidad, mientras que el sobrepeso y la obesidad lo hacían con una disminución de esta (243).

Existen pocos estudios que relacionen la dieta con el pronóstico de la EPOC. Se ha relacionado de forma inversa la mortalidad a 20 años con los terciles de ingesta de fruta, observándose que un aumento de 100 gr en la ingesta (sobre la situación basal) reduce en un 24% el riesgo de mortalidad por EPOC (244). En un análisis del Seven Country Study (estudio poblacional basado en una cohorte de 12,763 hombres) calculan que la ingesta de fruta y pescado explicaría casi el 67% de la variación de la tasas de mortalidad por EPOC (245). Aunque la dieta mediterránea se ha relacionado con la prevención de la obesidad (246) y, como ya se ha comentado previamente, con el desarrollo de ECV, no existen en nuestro conocimiento trabajos que relacionen esta dieta con la frecuencia de exacerbaciones o los ingresos hospitalarios en los pacientes con EPOC.

JUSTIFICACION

De lo expuesto previamente se deduce que existen escasos trabajos que analicen comparativamente el riesgo cardiovascular estimado, la prevalencia de aterosclerosis subclínica (evaluada mediante eco-doppler carotídeo y el ITB), los indicadores de calidad de vida, nivel de ejercicio y adherencia a dieta mediterránea y, finalmente, determinados parámetros de inflamación y estrés oxidativo, entre los pacientes con EPOC y fenotipo agudizador respecto a aquellos con fenotipo no agudizador.

El conocimiento de la existencia de diferencias en dichos parámetros, según el fenotipo EPOC, podría contribuir a mejorar la estratificación pronóstica; seleccionando aquellos pacientes que podrían beneficiarse más de determinadas intervenciones orientadas a revertir un eventual peor pronóstico.

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

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

PREGUNTA 1

Los sujetos con EPOC y fenotipo agudizador, ¿tienen mayor riesgo cardiovascular que los no agudizadores?

PREGUNTA 2

Los pacientes con EPOC y fenotipo agudizador, ¿se asocian a mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica (carotídea y/o periférica) que los no agudizadores?

PREGUNTA 3

Los pacientes con EPOC y fenotipo agudizador, ¿muestran mayores niveles en los parámetros de inflamación sistémica y/o estrés oxidativo que los no agudizadores?

PREGUNTA 4

Los pacientes con EPOC y fenotipo agudizador, ¿difieren en los indicadores de calidad de vida, nivel de ejercicio y adherencia a dieta mediterránea, respecto a los EPOC no agudizadores?

HIPÓTESIS DE TRABAJO

HIPÓTESIS 1.

Nula: los sujetos con EPOC y fenotipo agudizador no tienen mayor RCV que los no agudizadores.

Alternativa: los sujetos con EPOC con fenotipo agudizador tienen mayor RCV que los no agudizadores.

HIPÓTESIS 2.

Nula: los pacientes con EPOC y fenotipo agudizador no se asocian a mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica (carotídea y/o periférica) que los no agudizadores.

Alternativa: los pacientes con EPOC fenotipo agudizador se asocian a mayor prevalencia de arteriosclerosis subclínica (carotídea y/o periférica) que los no agudizadores.

HIPÓTESIS 3.

Nula: los pacientes con EPOC y fenotipo agudizador no difieren en los indicadores de calidad de vida, nivel de ejercicio y adherencia a dieta mediterránea, respecto a los pacientes con EPOC no agudizadores.

Alternativa: los pacientes con EPOC y fenotipo agudizador muestran peores indicadores de calidad de vida, nivel de ejercicio y adherencia a dieta mediterránea respecto de los pacientes con EPOC no agudizadores.

HIPÓTESIS 4

Nula: los pacientes con EPOC y fenotipo agudizador no se asocian a mayor inflamación sistémica y/o estrés oxidativo que los no agudizadores.

Alternativa: los pacientes con EPOC y fenotipo agudizador se asocian a mayor inflamación sistémica y/o estrés oxidativo que los no agudizadores.

OBJETIVOS CONCRETOS

1.Objetivo principal:

Investigar si en los pacientes con EPOC y fenotipo agudizador el riesgo cardiovascular (medido por diferentes modelos de estimación) es diferente al de los pacientes con EPOC y fenotipo no agudizador.

2.Objetivos secundarios:

a. Investigar si existen diferencias en la prevalencia de aterosclerosis subclínica (carotídea y periférica, medida por ecodoppler de troncos supraaórticos e índice tobillo-brazo) entre los pacientes con EPOC con fenotipo agudizador y los no agudizadores.

b. Investigar la influencia de diferentes parámetros de calidad de vida, ansiedad-depresión, nivel de actividad física y adherencia a la dieta mediterránea sobre el riesgo cardiovascular en pacientes con EPOC, y si esto se relaciona con el fenotipo agudizador o no agudizador.

c. Investigar si la EPOC con fenotipo agudizador se asocia con niveles de inflamación sistémica y estrés oxidativo más elevado que la EPOC con fenotipo no agudizador.

MATERIAL Y MÉTODO

1.- Diseño del estudio

Estudio analítico, transversal y observacional de grupos paralelos de pacientes con EPOC, enviados a una consulta monográfica de EPOC desde las consultas generales de Neumología del Hospital Regional Universitario de Málaga. A los pacientes se les realizó una historia clínica revisando su historia de agudizaciones (tanto la referida por el paciente como la que constaba en su historia clínica digital) así como una exploración física. En la misma visita se les realizó una exploración funcional respiratoria que incluyó espirometría y pletismografía, así como la determinación de la capacidad de ejercicio mediante una PM6M, realizada siempre por la misma enfermera. Se le entregaron cuestionarios para determinar su calidad de vida: SGQR, CAT y SF-36, nivel de ansiedad-depresión mediante el cuestionario HADS, nivel de actividad física mediante el cuestionario IPAQ y hábitos dietéticos con el Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS). En los 10 días siguientes fueron citados para la extracción de la muestra sanguínea para la determinación de los parámetros analíticos, inflamatorios y de estrés oxidativo incluidos en el estudio. Posteriormente, con los datos obtenidos, se calculó el riesgo cardiovascular según los modelos de Framingham, SCORE, SCORE-HDL, Q-Risk y Regicor.

En el mes siguiente a la consulta fueron citados en el Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias de la Universidad de Málaga para la realización del eco doppler de carótidas y la medición del índice tobillo-brazo, también realizados siempre por el mismo observador.

2.- Población de estudio

Se seleccionaron de forma prospectiva pacientes remitidos a la consulta monográfica de EPOC de un hospital de tercer nivel. Los pacientes atendidos en esta consulta proceden de las consultas generales del Servicio de Neumología de dicho hospital; deben tener un diagnóstico de EPOC de acuerdo a los criterios de la guía GOLD (2) y cumplir alguno de los siguientes criterios:

1. Mal control de su disnea tras recibir tratamiento adecuado farmacológico y de los factores de riesgo (tabaquismo).
2. Pacientes con agudizaciones frecuentes que requieren antibióticos y/o corticoides o ingreso hospitalario.
3. Pacientes en estadios avanzados de la enfermedad que requieran la utilización de oxigenoterapia, ventilación mecánica no invasiva (VMNI) o se plantee la necesidad de trasplante pulmonar o cirugía de reducción de volumen (VMNI).

Una vez valorados en consulta los pacientes eran incluidos en el estudio, tras una información detallada del propósito del mismo y tras firmar el consentimiento informado, de acuerdo a los siguientes criterios:

2.1 Criterios de Inclusión

1. Varones y mujeres de edad \geq de 40 años y $<$ 75 años.
- 2 - Antecedente de tabaquismo $>$ 10 paq/año.
- 3.- Espirometria con relación FEV₁/FVC postbroncodilatador $<$ 70%.
- 4.- FEV₁ postbroncodilatador $<$ 80%.
- 5.- Estabilidad clínica en los 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.
- 6.- Capacidad para completar los cuestionarios y disponibilidad para asistir a la realización de las pruebas complementarias.

2.2 Criterios de Exclusión

- 1.- La presencia de una enfermedad pulmonar concomitante (como tuberculosis pulmonar o bronquiectasias) clínicamente manifiesta.
- 2.- Enfermedad maligna no controlada de cualquier órgano o sistema.
- 3.- En los pacientes que habían presentado una agudización de su EPOC en las últimas cuatro semanas se posponía la visita de inclusión hasta pasadas 8 semanas.

4.- Pacientes que estuvieran participando previamente en otro estudio o ensayo clínico.

5.- Los que no firmaron el consentimiento informado para participar en el estudio.

3. Variables

3.1 Variables clínicas

Historia clínica conforme a una base de datos realizada en Filemaker versión 6.0 que incluyó:

- Datos demográficos incluyendo edad, sexo y estado civil.
- Hábito tabáquico.
- Antecedentes personales incluyendo HTA, dislipemia, diabetes, enfermedad cardiovascular, fibrilación auricular y artritis reumatoide.
- 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).
- Índice COTE de riesgo de mortalidad asociado a comorbilidades en la EPOC (198).
- Tratamientos prescritos al paciente incluyendo el uso de oxigenoterapia continua domiciliaria, beta adrenérgicos de acción prolongada (LABA), anticolinérgicos de acción prolongada (LAMA), corticoides inhalados, estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II, antiagregantes, calcioantagonistas, alfabloqueantes, betabloqueantes y diuréticos
- 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), anotándose también las

agudizaciones que el paciente no recordara pero estuvieran recogidas por su Médico de Familia, las asistencias a urgencia que figuraran en la historia y los tratamientos prescritos que estuvieran en relación con las agudizaciones de la EPOC. 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 (5).

Examen físico que incluyó:

- Talla y peso mediante tallímetro y báscula clínica (SECA 665, Seca), calculandose a partir de ellos el índice de masa corporal (IMC).
- Perímetro abdominal.
- Dos medidas de la presión arterial en el mismo brazo utilizando un aparato automático validado (OMROM M4-I, Omron Electronics, Hoofddorp, Holanda) con un intervalo de 1-2 minutos entre las medidas.

3.2 Mediciones de laboratorio

Las determinaciones analíticas se llevarón a cabo en el laboratorio del Hospital Regional Universitario de Málaga, obteniendose una muestra de sangre en ayunas (de al menos 12 horas) y realizandose las siguientes determinaciones: hemograma (hemoglobina, hematocrito, leucocitos y fórmula leucocitaria), coagulación, glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, sodio, potasio, hemoglobina glicosilada estable (HbA1c, %), colesterol, HDL-colesterol, LDL-colesterol (fórmula de Friedewald, si triglicéridos < 400 mg/dl), triglicéridos, transaminasas, bilirrubina total, proteínas totales, albúmina sérica, inmunoglobulina E, alfa-1-antitripsina. También se recogió el mismo día una muestra de orina para la determinación de creatinina, albuminuria y cociente albumina/creatinina (en mg de albumina/gr de creatinina) en orina aislada de la mañana; y realización de un sedimento. La estimación del filtrado glomerular se realizó a partir de la

creatinina, sexo y edad (para caucásicos), según la ecuación abreviada del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD-4) para creatininas no calibradas según estandar IDMS (Isotope Dilution Mass Spectrophotometry).

Para estas determinaciones se siguieron los protocolos estándar. Los coeficientes de variación de las determinaciones principales se ajustaron al rango aceptado por la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC).

En la misma extracción fueron alicuotadas varias muestras que se congelaron a -70°C para la posterior realización de los marcadores de inflamación y estrés oxidativo incluidos en el proyecto.

3.3 Estimación del riesgo cardiovascular

La estimación del RCV global, su estratificación, y el cálculo del riesgo relativo se realizaron según los siguientes modelos:

El modelo de riesgo cardiovascular global de Framingham utilizando para ello la calculadora disponible en <http://integrate.ccretherapeutics.org.au/Calculator/Fram08.aspx> (41).

El modelo SCORE europeo para países de bajo riesgo (8) siguiendo el procedimiento publicado previamente y utilizando para ello un software cedido por Ibermutuamur (10).

El modelo SCORE-HDL utilizando para ello la calculadora disponible en <https://escol.escardio.org/heartscore/calc.aspx?model=europelow> (250)

El Modelo QRISK2 con la calculadora disponible en <https://www.qrisk.org/2015/> (251)

El Modelo REGICOR de riesgo para población mediterránea con la calculadora disponible en <https://www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/regicor/> (252)

3.4 Marcadores de Inflamación

El fibrinógeno se realizó en el laboratorio del hospital mediante los métodos coagulativo y derivativo, en la misma determinación que el resto de la analítica (los dos métodos de los que dispone el laboratorio de nuestro hospital).

El método derivado del tiempo de protrombina, no calcula directamente la concentración de fibrinógeno, sino que la determina por un método fotóptico a partir del tiempo de protrombina. El método coagulativo mide el tiempo de coagulación de un plasma diluido (al agregarle una cantidad estandarizada de trombina), lo que quiere decir que posee una cantidad baja de fibrinógeno, que actúa como sustrato, y una cantidad alta de trombina, esto lo hace muy sensible a los cambios de concentración del fibrinógeno, pero relativamente insensible a los cambios de concentración de la trombina. Por ello los tiempos de coagulación son inversamente proporcionales a la concentración de fibrinógeno. Este es el método habitualmente utilizado en la determinación de las alteraciones del fibrinógeno en las enfermedades hematológicas. Existen determinaciones de fibrinógeno por ELISA o nefelometría más caros y habitualmente no facilitados por los laboratorios de hematología de los hospitales (253).

El resto de los marcadores de inflamación fueron realizados con las muestras congeladas previamente. Los niveles séricos de IL-6 y TNF-alfa fueron cuantificados con los kits comerciales R&D Systems, Quantiglo ELISA. Human IL-6 y Human TNF-alfa, respectivamente. Estos están basados en el método ELISA, siendo ensayos cuantitativos tipo Sandwich, con revelado enzimático donde los anticuerpos de tapizado son anticuerpos monoclonales específicos y el mensurando es la luminiscencia obtenida entre 400 y 750 nm. Las lecturas fueron realizadas mediante un lector de microplacas Beckman DTX 880.

Los niveles de Proteína C reactiva ultrasensible fueron cuantificados mediante un ensayo comercial Turbilatex (Biosystems. España) con lectura a 540nm de longitud de onda, automatizado en un analizador automático discreto MINDRAY BS-380 (Mindray. China).

3.5 Marcadores de estrés oxidativo

Con las muestras congeladas previamente a -70°C se realizaron los marcadores de estrés oxidativo. Se cuantificaron como sistemas antioxidantes no enzimáticos el Estado Total antioxidante del suero y los grupos tioles totales y como sistema antioxidante enzimático, se cuantificó la actividad superóxido dismutasa. En el caso de los productos de oxidación determinamos las especies reactivas del ácido tiobarbitúrico, los hidroperóxidos lipídicos como productos de oxidación lipídica, productos avanzados de oxidación proteica y productos finales de glicosilación avanzada.

El **Estado Total Antioxidante (TAS)** del suero fue cuantificado mediante el uso del kit comercial de RANDOX (RANDOX. TAS. Reino Unido). En este, se determina la inhibición de la oxidación de ABTS en presencia del suero del paciente. Esta capacidad antioxidante se cuantifica en equivalentes (mM) de trolox, un análogo hidrosoluble de la vitamina E (254). El ensayo se automatizó en un analizado clínico discreto Mindray BS-380 como un método direactivo con lectura a 570 nm de longitud de onda. El control de calidad mostró un coeficiente de variación total (CV%) del 9.18%.

Los **grupos tioles totales (SH-T)** fueron cuantificados en muestras de plasma-EDTA de acuerdo con el método de Ellman modificado por Hu y cols. (255) y adaptado a su vez a un analizador clínico Mindray BS-380, donde se realizaron los ensayos. En este método, 10 μL de muestra se incuban junto con 320 μL Tris-EDTA (100-10 mM, pH 8.2) y 20 μL , 10 mM de DTNB. Después de una incubación de 5 minutos a 37°C se lee la absorbancia a 412 nm. Se utilizó glutatión como patrón, realizando una curva por duplicado a 5 concentraciones diferentes (100, 50, 25, 10 y 0 μM). Todos los pacientes fueron analizados en un solo ensayo, siendo el coeficiente de variación del control de calidad CIMESLIP 2A (control de producción propia) del 3.3%.

La **Actividad Superóxido Dismutasa (SOD)** fue cuantificada en muestras de plasma-citrato utilizando el kit comercial de Cayman (SOD Activity Kit. Cayman Chemical. Estados Unidos). Este ensayo utiliza una sal de tetrazolio para la detección de los radicales superóxido generados por la enzima xantina oxidasa e hipoxantina. De este modo, una unidad SOD se define como la cantidad de

enzima necesaria para dismutar el 50% del radical superóxido (256). El ensayo se realiza sobre soporte de placa de 96 pocillos, y todos los pacientes fueron analizados en un solo ensayo, con un coeficiente de variación total del 5.9%.

Para la cuantificación de **sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico (TBARS)** se utilizó un kit comercial de Cayman (TBARS Assay Kit. Cayman chemical. Estados Unidos). Este ensayo, que se realiza en fase inicial en tubos de 1.5 mL y fase final en placa de 96 pocillos, está basado en una incubación inicial de la muestra a 100 °C a pH ácido para la generación de los aductos MDA-TBA; centrifugación para eliminar el precipitado y posterior lectura fotométrica del sobrenadante en un lector de microplacas Beckman DTX 880 a 550 nm de longitud de onda (257). Los pacientes fueron analizados en un solo ensayo con un coeficiente de variación del 3.5%.

La cuantificación de **hidroperóxidos lipídicos en suero (LOOH)** se realizó mediante el método de Arab K y cols. (258). Este método está basado en la oxidación del Fe²⁺ a Fe³⁺ por los hidroperóxidos a pH ácido, seguido de la incorporación del Fe³⁺ al anaranjado de xilenol, que se usa como reactivo de inicio. El método utiliza una baja cantidad de muestra y es bastante estable, por lo que pudo ser automatizado en el analizador Mindray BS-380. Se utilizó una solución de tert- butyl hidroperóxido al 70% (Sigma Aldrich. Alemania) como calibrador, realizando una recta por duplicado a 5 puntos (50, 25, 10, 5, 0 µM). Todos los pacientes fueron analizados en un solo ensayo, siendo el coeficiente de variación del 3.0%.

Con respecto a los **Productos Avanzados de Oxidación Proteica (AOPPs)**, estos fueron cuantificados en muestras de plasma-citrato siguiendo el método de Witko-Sarsat modificado por Kolusová M y cols. (259). Este método consiste en un ensayo mono reactivo con un 15% de ácido acético, PBS 0.1M al 81% pH 7.4 y 4% de KI 1.16 mM. La muestra se incuba con el reactivo a 37 °C y se cuantifica la absorbancia a 340 nm. Se empleó un patrón de cloramina T a 5 diluciones distintas (200, 100, 50, 25 y 0 µM). Todos los pacientes fueron analizados en un solo ensayo, siendo el coeficiente de variación del 1.5%.

Finalmente, con respecto a la cuantificación de **Productos Finales de Glucosilacion (AGEs)**, esta se realizó en muestras de suero de acuerdo con el

método de Kasulová M y cols. (259). De este modo, se realizó una dilución 8:200 de la muestra en PBS y se analizó sobre placa de 96 pocillos la fluorescencia en el lector Beckman DTX 880 con una longitud de onda de excitación de 350 nm y 450 nm de emisión. La fluorescencia fue medida durante 10 minutos con una ganancia de 100 en el fotomultiplicador. Todos los pacientes fueron analizados en un solo ensayo, siendo el coeficiente de variación del 10%.

3.5 Variables de la función respiratoria

A todos los pacientes se les realizó una espirometría y un test broncodilatador mediante dos dosis de terbutalina administradas con el sistema Turbuhaler siguiendo la normativa SEPAR para la realización de esta técnica (260) con un neumotacógrafo marca JAEGER, OXICOM. Los valores de capacidad vital forzada (FVC) y volumen espirado máximo en el primer segundo (FEV_1) 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 (261). El espirometro fue calibrado diariamente con una jeringa de 3 litros de acuerdo a las instrucciones del equipo.

Posteriormente se realizó la medición de los volúmenes estáticos mediante pletismógrafo de marca JAEGER, OXICOM, determinando la capacidad pulmonar total (TLC), el volumen residual (VR) y la capacidad inspiratoria (CI), siguiendo el Manual de Procedimientos de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía torácica (SEPAR) (262). Las variables fueron analizadas en valores absolutos y como porcentaje del valor teórico para sujetos de la misma edad, peso y altura según una población de referencia (21). Los datos se analizaron por el programa Lab Manager generación, version 4.52c

También se realizó un PM6M midiendo: los metros, la saturación de O₂ 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 (263). La prueba se realizó siguiendo la guía para la prueba de la marcha de 6 minutos de la American Thoracic Society de 2002 (264), y realizado siempre por la misma enfermera adscrita a la unidad de EPOC.

3.6 Valoración de la aterosclerosis subclínica

La medición del GIM carotídeo con eco doppler se efectuó a los pacientes en el Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias de la Universidad de Málaga (CIMES).. Se utilizó para ello un ecógrafo dúplex-color de alta resolución Philips®, con un traductor lineal multifrecuencia de 5-10MHz. Las evaluaciones se realizaron por un neurólogo entrenado en la técnica, que desconocía si el paciente pertenecía al fenotipo agudizador o no agudizador. Se realizaron las mediciones en las arterias carótida común derecha e izquierda; arteria carótida interna derecha e izquierda y bulbo carotídeo derecho e izquierdo. El GIM carotídeo de cada uno de estos segmentos se midió en el lugar de mayor engrosamiento y un centímetro por debajo y por encima de este. La media de las tres mediciones se consideró el GIM de cada uno de los niveles. También se analizaron la media del GIM derecho e izquierdo de cada segmento; la media de los valores del GIM de las arterias carótidas común e interna; y la media de los seis valores del GIM obtenidos.

Se determinó, por el mismo observador que realizó la medición del GIM carotídeo, el índice tobillo-brazo (ITB), mediante doppler unidireccional con un ecógrafo marca *HADECO* modelo *MINIDOP ES100*, gel transmisor y un esfigmomanómetro. Tras un reposo del sujeto de 5 minutos en posición decúbito supino, se realizó la medición de la presión sistólica de cada brazo tras localizar la arteria radial, anotando el valor más alto para calcular posteriormente ITB. A continuación, para el cálculo de la presión sistólica del tobillo se localizaron las arterias tibial posterior y pedia; tanto en el lado izquierdo como el derecho, y anotando el valor más elevado de ambas. Posteriormente, para calcular el ITB se dividió el valor más elevado de la presión sistólica del tobillo por el valor más elevado de la presión sistólica del brazo. Una vez medido el ITB tanto del lado izquierdo como del derecho, se consideró con fines de valoración de la aterosclerosis subclínica del paciente, el valor más bajo entre ambos lados.

3.7 Cuestionarios

3.7.1 Cuestionarios de calidad de vida relacionada con la salud

Se realizaron tres cuestionarios de calidad de vida; uno genérico y dos específicos:

- 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. Existe una cuestión no incluida en estas 8 dimensiones que mide el cambio de salud en el último año. La puntuación oscila entre 0 y 100 para cada dimensión, y no permite calcular una puntuación global (265).
- El **Cuestionario Respiratorio de St. George (SGRQ)**, es un instrumento específico para evaluar la calidad de vida que fue diseñado para cuantificar el impacto de las enfermedades de la vía aérea en el estado de salud y el bienestar percibido de los pacientes respiratorios. Fue elaborado por Jones y cols. hace más de 20 años (266) y traducido al español por Ferrer y cols. (267). Está compuesto por 50 ítems, repartidos en 3 dimensiones: Síntomas (8 ítems), Actividad (16 ítems) e impacto en la vida cotidiana (26 ítems). Los ítems de los síntomas hacen referencia a la frecuencia y gravedad de estos, los de actividad hacen referencia a la limitación de la actividad secundaria a la disnea, mientras que los de impacto en la vida diaria hacen referencia a las alteraciones psicológicas y limitaciones en las relaciones sociales causadas por la propia enfermedad. El programa que analiza las respuestas puede calcular una puntuación para cada una de las escalas del cuestionario y una puntuación global. El rango de puntuaciones oscila entre 0 y 100, siendo 100 la máxima alteración de la calidad de vida. El mínimo cambio considerado clínicamente relevante ha sido establecido en 4 unidades (268).
- El **Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test (CAT)** ha sido desarrollado para medir el impacto de la EPOC en la calidad de vida de forma sencilla y rápida, ya que se trata de un cuestionario específico y

autoadministrado que puede ser rellenado por el paciente en 2 minutos. Cada ítem tiene 5 opciones de respuesta que describen el mejor y el peor estado de salud, respectivamente. 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 (179).

3.7.2 Cuestionario de síntomas psicológicos

- La **Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)** Las propiedades psicométricas de la escala HADS y su brevedad (se completa en 5 minutos) lo hacen muy útil para el cribado de trastornos psiquiátricos en pacientes con enfermedades médicas crónicas. Consta de 14 ítems, 7 para síntomas depresivos y 7 para síntomas ansiosos. Una puntuación menor de 8 se considera como un cribado negativo, de 8-10 indica síntomas leves, y mayor o igual a 11 indica síntomas claros de depresión y ansiedad (269).

3.7.3 Cuestionario de actividad física

- El **Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ)** mide la actividad física en equivalentes metabólicos METS, siendo un equivalente metabólico igual al gasto energético en reposo, y expresándose en METs minutos/semanas. El cuestionario clasifica la AF en tres niveles: baja, moderada y alta. La categoría alta incluye a los individuos muy activos, mientras que la baja incluiría a los sujetos sedentarios (270).

3.7.4 Cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea

- El **Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS)** fue el cuestionario utilizado para medir el grado de adherencia a la dieta mediterránea en el estudio PREDIMED (271), estudio multicentrico que demostró los beneficios de la dieta mediterránea en la prevención primaria de enfermedad cardiovascular. Esta basado en un cuestionario previamente validado de 9 ítems que valora el grado de adherencia a la dieta mediterránea (272), al que se añadieron 5 ítems adaptados a la población del estudio. La puntuación va de 0 a 14 indicando las puntuaciones más altas una mayor adherencia a la dieta mediterránea (273).

4. Cálculo del tamaño muestral

Para el contraste de hipótesis bilateral (comparación de medias, prueba T para muestras independientes), con un nivel de confianza (1 – alfa) del 95% y un poder estadístico del 80%; una precisión de 3 (valor mínimo de la diferencia que se desea detectar en el RCV entre grupos, agudizador versus no agudizador) y una varianza de 26 (teniendo en cuenta la SD: 5,1 del grupo de referencia de pacientes con EPOC y fenotipo no agudizador), determinada en el estudio preliminar que se realizó como Trabajo de Suficiencia Investigadora, se estimó un tamaño muestral de 90 pacientes (45 por rama); y para una pérdida estimada del 15%, un total 106 casos.

5. Análisis estadístico

La información se procesó en una base de datos elaborada específicamente para ello. La depuración, re-codificación de variables y el análisis estadístico fue realizado con el uso del software SPSS versión 15.0® para Windows.

Las variables cuantitativas se han expresado como la media (medidas de centralización) \pm desviación estándar (medidas de variabilidad). En el caso de variables cualitativas se usaron frecuencias relativas y absolutas. Se realizó el análisis de normalidad para todas las variables utilizando el test de **Kolmogorov-Smirnov**.

Para la comparación entre variables cuantitativas entre grupos se usaron pruebas paramétricas (**t-Student**) o no paramétricas (**U de Mann-Whitney**) según procediera. La comparación entre grupos de variables cualitativas se realizó mediante la prueba **Chi-Cuadrado** o **Test de Fisher**, según si los datos seguían o no una distribución normal.

Se realizó análisis de **Regresión logística** univariante y multivariante para determinar factores de riesgos asociados al fenotipo agudizador, así como análisis multivariante tanto de la asociación entre aterosclerosis subclínica y fenotipo de la EPOC como de la asociación entre calidad de vida y fenotipo,

Las asociaciones de variables fueron evaluadas mediante la estimación del **coeficiente de correlación de Pearson o Spearman**

Se consideró diferencias estadísticamente significativas aquellos valores inferiores a 0,05 ($p < 0,05$).

6. Aspectos éticos

Se aplicaron los principios éticos recogidos en la última revisión de la declaración de Helsinki y las normas de buena práctica clínica . Se incluyeron sólo aquellos sujetos que aceptaron mediante consentimiento informado participar en el estudio. Se les garantizó la confidencialidad (según la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999), así como que toda la información sólo sería utilizada para los fines especificados en el estudio.

Cada caso contó con un número de identificación que es el que figura en las bases de datos. El análisis de la información se hizo siempre de forma agregada y nunca individual.

Todos los investigadores implicados en el proyecto se comprometieron a cumplir las normas necesarias para preservar la confidencialidad de la información facilitada por los participantes.

Todas las bases de datos del proyecto estuvieron protegidas electrónicamente con códigos que limitan el acceso únicamente a los investigadores del proyecto. El presente estudio tiene la aprobación oficial del Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga.

Las muestras fueron gestionadas a través del laboratorio del Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias (CIMES) de la Universidad de Málaga, que se encuentra debidamente acreditado.

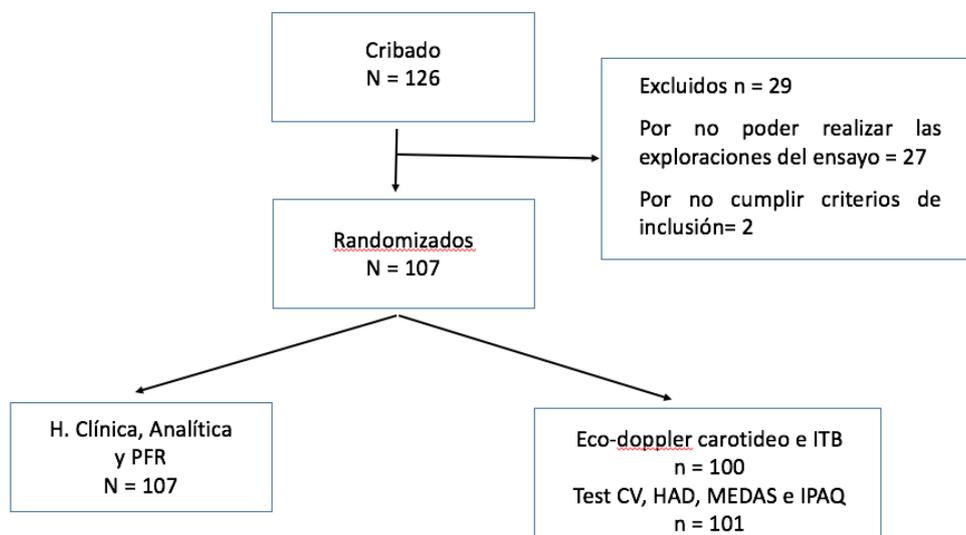
RESULTADOS

1. Características de la población de estudio

1.1 Características generales

Se evaluaron 126 pacientes, 27 fueron excluidos por no mostrar disponibilidad para realizar las exploraciones necesarias. Dos más fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión. De los 107 restantes, en los que se completó la historia clínica, analítica y pruebas de función respiratoria, no se pudo realizar la ecografía carotídea y el ITB en siete, por no asistir a la cita pese a intentarse en tres ocasiones. En seis casos, no fue posible recoger los cuestionarios de calidad de vida, ansiedad-depresión, adherencia a la dieta mediterránea y actividad física (Figura 2).

Figura 2. Esquema de participación.



De acuerdo con el diseño del estudio aproximadamente la mitad de los pacientes eran agudizadores. La tabla 1 muestra los datos demográficos, antropométricos, las comorbilidades, los factores de riesgo cardiovascular y el porcentaje de pacientes con diferentes medicaciones en la población global de estudio. Tres de cada cuatro eran varones, con una edad media de 63 años. La tercera parte eran fumadores; el IMC se encontraba en rango de sobrepeso, y la PAS en rango de HTA grado I. Uno de cada 5 tenían enfermedad cardiovascular previa; y aproximadamente el 17% eran diabéticos. Un 40% tenían dislipemia y síndrome metabólico; uno de cada 5 alguna comorbilidad añadida a la EPOC, y un 15% tenían más de una comorbilidad. En cuanto a la medicación, casi un 40% tomaba

estatinas, un 50 % tenían prescrito IECAs o ARA II, un 40% aproximadamente tomaban diuréticos, más de un 15 % hipoglucemiantes y, en cuanto a su tratamiento para la EPOC, más de un 80% estaba con triple terapia como medicación broncodilatadora.

Tabla 1. Características generales de la población de estudio.

Población de estudio	
N=107	
Fenotipo Agudizador	50 (46,7)
Sexo (hombre)	79 (73,8)
Edad (años)	63,1 ± 6,6
Fumador %	34 (31,8)
Cooximetria (ppm)	4,94 ± 6,62
Disnea MRC	1,81 ± 0,60
IMC (kg/m ²)	28,3 ± 6,2
PAD (mmHg)	142,0 ± 20,2
PAS (mmHg)	84,7 ± 12,2
Comorbilidades (%)	
• Enfermedad Cardiovascular	25 (23,4)
• Fibrilación Auricular	10 (9,3)
• Hipertensión Arterial	66 (61,7)
• Diabetes	18 (16,8)
• Dislipemia	40 (37,4)
• Insuficiencia Renal	3 (2,8)
• Síndrome metabólico	43 (40,2)
• Índice de Charlson	1,63 ± 0,92
• Índice de Cote	1,27 ± 2,18
Medicación (%)	
• Estatinas	39 (36,4)
• IECA	23 (21,5)
• ARA II	33 (30,8)
• Antiagregantes	30 (28,0)
• Calcioantagonistas	17 (15,9)
• Alfa-bloqueantes	3 (2,8)
• Betabloqueantes	7 (6,7)
• Diuréticos	40 (37,4)
• LABA	103(96,3)
• LAMA	102 (95,3)
• Corticoides inhalados	90 (84,1)
• Hipoglucemiantes	18 (16,8)

IMC: índice de masa corporal, PAD: presión arterial diastólica, PAS: presión arterial sistólica, IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, ARA II: antagonista de los receptores de la angiotensina II, LABA: Beta adrenérgicos de acción prolongada, LAMA: Anticolinérgicos de acción prolongada. Los datos se expresan como n (%) o media ± desviación estándar.

1.2 Características analíticas

La tabla 2 muestra los parámetros obtenidos en la población global de estudio. Destaca que la hemoglobina glicosilada se encuentra en rango de prediabetes, con unos niveles de LDL-colesterol superior al aconsejable para sujetos de alto riesgo (LDL-colesterol < 100 mg/dL) e incluso para sujetos de bajo riesgo (LDL-colesterol < 115 mg/dL). Sin embargo, los niveles de HDL-colesterol se encuentran por encima de 50, lo que resulta un nivel protector. Los niveles de ácido úrico se encuentran elevados y los de Ig E también son altos con una desviación típica alta debido a que 20 pacientes presentaban una cifra superior a 200 UI/ml.

Tabla 2. Características analíticas de la población de estudio.

Variables analíticas	Población de estudio N=107
Glucosa (mg/dL)	103,1 ± 25,5
Hb glicosilada estable (%)	6,0 ± 0,9
Colesterol (mg/dL)	197,8 ± 36,4
HDL-colesterol (mg/dL)	57,4 ± 18,1
LDL-colesterol (mg/dL)	123,8 ± 81,3
Triglicéridos (mg/dL)	120,7 ± 62,5
Creatinina (mg/dL)	0,9 ± 0,6
Filtrado Glomerular (ml)	83,5 ± 11,5
Filtrado Glomerular < 60 ml	7(6,5)
Ácido Úrico (mg/dL)	7,4 ± 13,3
Urea (mg/dL)	38,0 ± 11,0
Bilirrubina Total (mg/dL)	0,6 ± 0,2
GGT (U/L)	49,4 ± 82,6
GOT (U/L)	22,8 ± 8,9
GPT (U/L)	23,3 ± 10,8
Proteínas Totales (g/dL)	7,1 ± 0,5
TSH (μUI/mL)	2,6 ± 1,9
Inmunoglobulina E (UI/ml)	243,4 ± 561,3
Microalbuminuria	
(mg/L) ≤ 30	76 (79,8)
30 -300	20 (20,8)
Hemoglobina (g/dl)	14,5 ± 1,5
Hematocrito (%)	45,4 ± 4,6
Leucocitos (10 ⁹ /L)	7,9 ± 2,3
Actividad de Protrombina (%)	100,6 ± 23,0

Hb: hemoglobina; HDL-colesterol: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; LDL-colesterol: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; GGT: Gamma- glutamil transpeptidasa, GOT: transaminasa glutámico-oxalacética; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica; TSH: hormona estimulante de la tiroides. Los datos se expresan como n (%) o media ± desviación estándar.

1.3 Características de función respiratoria

La tabla 3 muestra las características de función respiratoria de los pacientes incluidos en el estudio. Son pacientes con patrón espirométrico de obstrucción grave de acuerdo a la clasificación GOLD ($FEV_1 < 50\%$), con un grado importante de atrapamiento aéreo, relación RV/TLC $> 70\%$. Tienen una buena capacidad de ejercicio (caminan por encima de 350 metros en el test de marcha) y cierto nivel de desaturación. El índice de BODE medio se encuentra dentro del estadio moderado de acuerdo a la guía GESEPOC.

Tabla 3. Características de la exploración funcional respiratoria de la población de estudio.

	Población de estudio N=107
FVC (ml) post.	2308 ± 722
FVC (%) post.	58,5 ± 14,1
FEV ₁ (mL) post.	1244 ± 473
FEV ₁ (%) post.	43,9 ± 14,1
FEV ₁ /FVC (%)	52,1 ± 10,7
TLC (mL)	6398 ± 1611
TLC (%)	109 ± 23,4
RV (mL)	4222 ± 1630
RV (%)	203 ± 76,9
RV/TLC (%)	70,5 ± 66,8
TM6M (m)	414 ± 84,2
TM6M (%)	90,9 ± 19,6
FC basal (lpm)	82,4 ± 13,7
FC final (lpm)	105,0 ± 18,3
Sat. O ₂ basal (%)	95,2 ± 1,9
Sat. O ₂ final	91,0 ± 6,5
Índice BODE	3,0 ± 1,6

FVC: capacidad vital forzada; FEV₁:Volumén máximo de aire espirado en el primer segundo; post: postbroncodilatador; TLC: capacidad pulmonar total; RV: volumen residual; TM6M: test de marcha de 6 minutos; FC: frecuencia cardiaca; Sat. O₂: Saturación de oxígeno. Los datos se expresan como media ± desviación estándar.

2. Riesgo cardiovascular de la población de estudio

La tabla 4 muestra los valores medios de riesgo cardiovascular estimados absolutos con las diferentes escalas utilizadas, así como el riesgo relativo obtenido con el modelo SCORE 2003. En el modelo Regicor la media de riesgo se encuentra en el nivel de riesgo moderado, mientras que en el resto de escalas el riesgo se encuentra en el rango de alto riesgo. En cuanto al riesgo relativo duplica el de la población de igual edad y sexo, pero de bajo riesgo.

Tabla 4. Valores de las escalas de riesgo cardiovascular en la población de estudio.

Score de Riesgo Cardiovascular	Población de estudio N=107
Framingham	26,4 ± 16,8
SCORE	7,9 ± 10,5
SCORE-HDL	5,6 ± 7,1
Riesgo Relativo (SCORE)	1,9 ± 1,0
Qrisk	20,8 ± 11,7
Regicor	6,3 ± 3,4

Los datos se expresan como media ± desviación estándar.

La tabla 5 muestra la prevalencia de sujetos en los diferentes estratos de riesgo establecidos para cada modelo. En el modelo Regicor el 14% de los pacientes se sitúa en el nivel de riesgo alto, mientras que en los modelos de Framingham, SCORE, SCORE-HDL y Qrisk, más del 50% se encuentra en el rango de alto o muy alto riesgo.

Tabla 5. Estratificación del riesgo cardiovascular en la población de estudio, usando diferentes escalas de riesgo.

	Población de estudio N=107
Framingham	
• <10%	13 (12,1)
• 10-19,9%	28 (26,2)
• ≥20%	66 (61,7)
SCORE	
• <1%	4 (3,7)
• 1-4,9%	41 (38,3)
• 5-9,9%	36 (33,6)
• ≥10%	26 (24,3)
SCORE-HDL	
• <1%	8 (7,5)
• 1-4,9%	60 (56,1)
• 5-9,9%	26 (24,3)
• ≥10%	13 (12,1)
Riesgo Relativo (SCORE)	
• < 4%	100 (93,5)
• ≥ 4%	7 (6,5)
Qrisk	
• <10%	16 (15,1)
• 10 - 19,9%	40 (37,7)
• ≥20%	50 (47,2)
Regicor	
• <5%	41 (38,3)
• 5-9,9%	51 (47,7)
• 10-14,9%	13 (12,1)
• ≥15%	2 (1,9)

Los datos se expresan como n (%)

3. Aterosclerosis subclínica de la población de estudio

La tabla 6 muestra los valores de grosor íntima-media carotídeos (medidas realizadas a diferentes niveles), así como la distribución en terciles. Además, se indica la prevalencia sujetos con ITB normal y patológico; esto último en más de la cuarta parte. En tres casos el ITB era mayor de 1,3, lo que indica un vaso no compresible.

Tabla 6. Valores de grosor íntima-media carótídeo (y distribución por terciles) e índice tobillo-brazo en la población de estudio.

	Población de estudio N=100	1ºT	2ºT	3ºT
GIM ACC Derecha (mm)	0,71 ± 0,13	33 (33)	40 (40)	27 (27)
GIM ACC Izquierda (mm)	0,75 ± 0,15	61 (61)	17 (17)	22 (22)
GIM ACI Derecha (mm)	0,74 ± 0,13	61 (61)	17 (17)	22 (22)
GIM ACI Izquierda (mm)	0,75 ± 0,15	62 (62)	14 (14)	24 (24)
GIM BC Derecho (mm)	0,73 ± 0,14	62 (62)	18 (18)	20 (20)
GIM BC Izquierdo (mm)	0,75 ± 0,15	59 (59)	19 (19)	22 (22)
GIM ACC Media (mm)	0,73 ± 0,13	33 (33)	37 (37)	30 (30)
GIM ACI Media (mm)	0,75 ± 0,13	53 (53)	22 (22)	25 (25)
GIM BC Media (mm)	0,74 ± 0,14	34 (34)	43 (43)	23 (23)
Media de ACC y ACI (mm)	0,74 ± 0,13	47 (47)	24 (24)	29 (24)
Media de ACC, ACI y BC (mm)	0,74 ± 0,13	44 (44)	24 (24)	32 (32)
Placa (%)	16 (16%)			
ITB ≤ 0,9	28 (28%)			
ITB > 0,9	71 (73%)			

GIM: grosor íntima-media; ACC: arteria carótida común; ACI: arteria carótida interna; BC: bulbo carotídeo; ITB: índice tobillo brazo; . Los datos se expresan como n (%) o media ± desviación estándar.

4. Marcadores de inflamación de la población de estudio

Los valores de fibrinógeno se encuentran en el límite alto de la normalidad (400 mg/dL), según se observa en la tabla 7; los de PCRus en el rango de alto riesgo cardiovascular (>3 mg/litro) y los de albúmina y alfa-1-antitripsina en un rango normal (Tabla 7).

Tabla 7. Valores de los marcadores de inflamación, y distribución por terciles, de la población de estudio.

	Población de estudio N=107	1ºT	2ºT	3ºT
Fibrinógeno coagulativo (mg/dL)	415 ± 113	35 (34,0)	34 (33,0)	34 (33,0)
Fibrinógeno derivado (mg/dL)	393 ± 90	38 (35,5)	34 (31,8)	35 (32,7)
Interleuquina - 6 (pg/mL)	5,6 ± 7,1	36 (33,6)	36 (33,6)	35 (32,7)
PCRus (mg/L)	6,8 ± 5,2	36 (33,6)	36 (33,6)	35 (32,7)
TNF-Alfa (pg/mL)	2,6 ± 0,8	37 (34,6)	35 (32,7)	35 (32,7)
Albumina (g/dL)	4,5 ± 0,3	38 (36,2)	38 (36,2)	29 (27,6)
Alfa-1-Antitripsina (mg/dL)	143 ± 28	36 (33,6)	37 (34,6)	34 (31,8)

PCRus: proteína C reactiva ultrasensible; TNF-alfa: actor de necrosis tumoral-alfa. Los datos se expresan como (n) % o media ± desviación estándar.

5. Marcadores de estrés oxidativo de la población de estudio

La tabla 8 muestra los valores de los parámetros de estrés oxidativo analizados, así como la prevalencia de sujetos en los terciles correspondientes.

Tabla 8. Valores de los marcadores de estrés oxidativo, y distribución por terciles, de la población de estudio.

	Población de estudio N=107	1ºT	2ºT	3ºT
TBARS (μM)	1,6 \pm 1,3	37 (34,6)	38 (35,5)	32 (29,9)
LOOh ($\mu\text{mol/L}$)	10,3 \pm 5,8	36 (33,6)	36 (33,6)	35 (32,7)
AGEs (RFU)	641,1 \pm 202,1	36 (33,6)	36 (33,6)	35 (32,7)
AOPPs ($\mu\text{mol/L}$)	89,2 \pm 50,5	37 (34,6)	35 (32,7)	35 (32,7)
SHT ($\mu\text{mol/L}$)	42,1 \pm 5,9	36 (33,6)	36 (33,6)	35 (32,7)
TAS (mmol/L)	1,64 \pm 0,20	38 (35,5)	36 (33,6)	33 (30,8)
SOD (U/ml)	1,6 \pm 1,3	36 (33,6)	36 (33,6)	35 (32,7)

TBARS: especies reactivas del ácido tiobarbitúrico; LOOh: hidroperóxidos lipídicos; AGEs: productos finales de glicosilación avanzada; AOPPs: productos avanzados de oxidación proteica; SHT: grupos tioles totales; TAS: estado total antioxidante del suero; SOD: actividad superóxido dismutasa. Los datos se expresan como (n)% o media \pm desviación estándar.

6. Calidad de vida, ansiedad, síntomas psicológicos, dieta mediterránea y actividad física de la población de estudio

La tabla 9 muestra los valores medios de los cuestionarios de calidad de vida. Los valores del cuestionario SF-36 muestran una mala percepción de la salud general y también, aunque en menor grado, en la vitalidad y la función física. El cuestionario de St George muestra una mayor afectación en la dimensión de actividad seguido de la de síntomas. La puntuación del CAT se encuentra cercano al nivel considerado como de impacto moderado según la guía

GESEPOC (≥ 10). El grado de seguimiento de la dieta mediterránea era alto (9,5 sobre 14).

Tabla 9. Valores de los cuestionarios de calidad de vida, ansiedad-depresión, adherencia a la dieta mediterránea y actividad física de la población de estudio.

Calidad de Vida	Población de estudio N=107
SF-36 Cambios Salud en Tiempo	57,3 \pm 28,3
SF-36 Dolor	66,1 \pm 32,8
SF-36 Función Física	51,4 \pm 26,6
SF-36 Función Social	66,9 \pm 30,8
SF-36 Limitaciones Problemas Físicos	54,8 \pm 42,9
SF-36 Percepción de la Salud General	38,1 \pm 20,0
SF-36 Limitaciones Problemas Emocionales	71,7 \pm 40,3
SF-36 Salud Mental	63,8 \pm 24,5
SF-36 Vitalidad	50,6 \pm 25,8
SGRQ Actividad	58,4 \pm 25,1
SGRQ Impacto	35,2 \pm 21,8
SGRQ Síntomas	48,0 \pm 24,5
SGRQ Total	43,6 \pm 21,3
CAT	9,5 \pm 6,2
HAD-Depresión	7,0 \pm 5,2
HAD-Ansiedad	7,2 \pm 5,0
MEDAS	9,5 \pm 1,8
IPAQ METS minutos/semana	1248,5 \pm 1308,1

SF-36: short form-36 health survey; SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire; CAT: COPD assessment test; HAD: hospital anxiety and depression scale; MEDAS: mediterranean diet adherence screener; IPAQ: cuestionario internacional de actividad física. Los datos se expresan como media \pm desviación estándar.

7. Características de la población analizadas según fenotipo

7.1 Características generales según fenotipo

La tabla 10 muestra los parámetros demográficos, antropométricos; así como la prevalencia de comorbilidades (incluidos los factores de riesgo cardiovascular), estratificados según fenotipo, encontrándose sólo diferencia significativa en la presión arterial sistólica a favor de los no agudizadores. Existe una mayor prevalencia de diabéticos en el grupo agudizador, que no alcanza significación

estadística. En cuanto a los tratamientos, sólo existe una mayor utilización de corticoides inhalados, estadísticamente significativa, en el grupo agudizador.

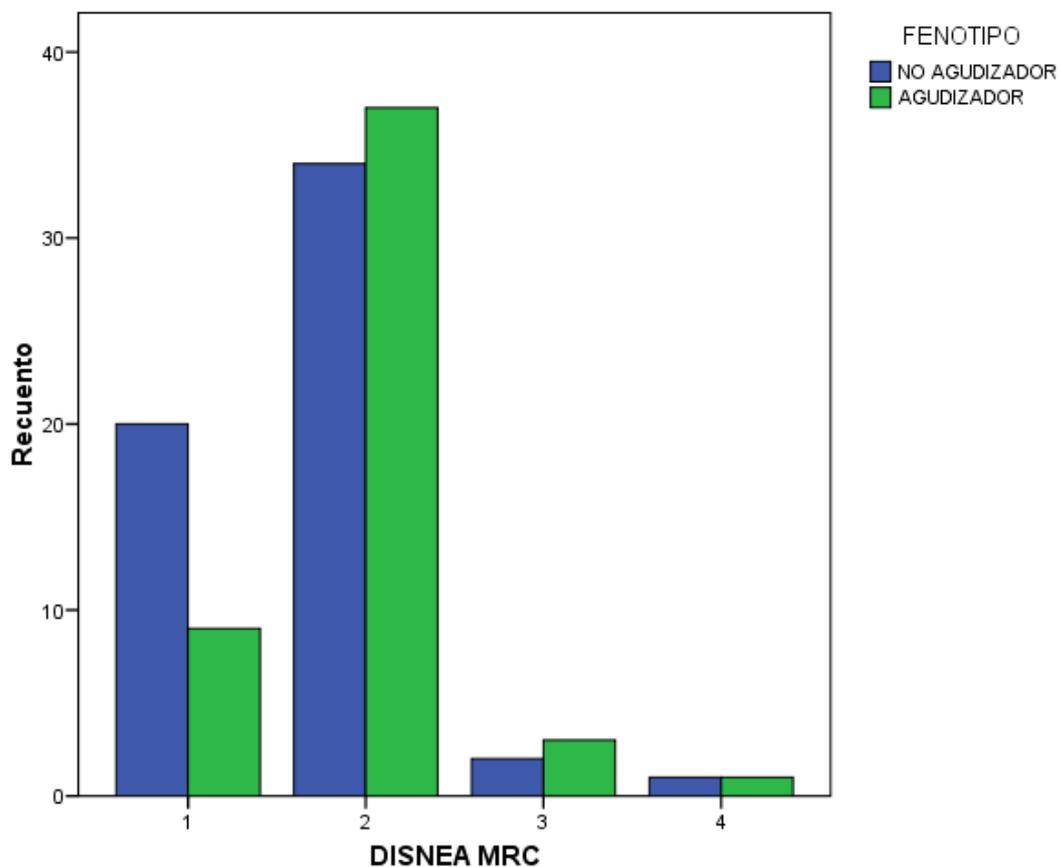
Tabla 10. Características generales de la población de estudio según fenotipo.

	AGUDIZADOR n= 50	NO AGUDIZADOR n=57	p
Sexo (hombre) %	38 (76,0)	41 (71,9)	0,663
Edad (años)	63,4±5,7	62,9±7,3	0,771
Fumador %	16 (32,0)	18 (31,6)	0,963
Cooximetría (ppm)	4,52 ± 5,89	5,30 ± 7,29	0,393
Disnea MRC	1,92 ± 0,57	1,72 ± 0,62	0,054
IMC (kg/m ²)	28,8 ± 7,5	27,8 ± 4,9	0,549
PAS (mmHg)	138,5 ± 21,7	145,1 ± 18,3	0,091
PAD (mmHg)	81,8 ± 11,5	87,2 ± 12,4	0,022
Cormobilidades (%)			
• Enf.Cardiovascular	11 (22,0)	14 (24,6)	0,755
• Fibrilación Auricular	7 (14,0)	3 (5,3)	0,121
• Hipertensión Arterial	32 (64,0)	34 (59,6)	0,644
• Diabetes	11 (22,0)	7 (12,3)	0,180
• Dislipemia	18 (36,0)	22 (38,6)	0,782
• Insuficiencia Renal	1 (2,0)	2 (3,5)	0,637
• Síndrome Metabólico	21 (42,0)	22 (38,6)	0,720
• I. Charlson	1,62 ± 0,86	1,63 ± 0,98	0,515
• I. Cotes	0,96 ± 1,96	1,62 ± 2,37	0,121
Medicación (%)			
• Estatinas	18 (36,0)	21 (36,8)	0,928
• IECA	12 (24,0)	11 (19,3)	0,555
• ARA II	16 (32,0)	17 (29,8)	0,808
• Antiagregantes	14 (28,0)	16 (28,1)	0,994
• Calcioantagonistas	11 (22,0)	6 (10,5)	0,105
• Alfa-bloqueantes	2 (4,0)	1 (1,8)	0,483
• Betabloqueantes	4 (8,0)	3 (5,5)	0,602
• Diuréticos	20 (40,0)	20 (35,1)	0,600
• LABA	49 (98,0)	54 (94,7)	0,375
• LAMA	48 (96,0)	54 (94,7)	0,757
• Corticoides inhalados	46 (92,0)	44 (77,2)	0,037
• Hipoglucemiantes	11 (22,0)	7 (12,3)	0,180

IMC: índice de masa corporal, PAD: presión arterial diastólica, PAS: presión arterial sistólica, IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, ARA II: antagonista de los receptores de la angiotensina II, LABA: Beta adrenérgicos de acción prolongada, LAMA: Anticolinérgicos de acción prolongada. Los datos se expresan n (%) o media ± desviación estándar. NS: no significativa

La figura 3 muestra a los pacientes estratificados según el grado de disnea (mMRC) y el fenotipo. La mayor parte de ellos tenían disnea grado 1-2, si bien el número de no agudizadores con disnea grado 1 duplicaba al de agudizadores en este estadio clínico.

Figura 3. Distribución de la población por grados de disnea según fenotipo agudizador y no agudizador.



En la tabla 11 se muestra el análisis univariado de la asociación entre las características generales de la población de estudio y el fenotipo agudizador, encontrándose que la presión arterial diastólica es un factor protector de este fenotipo, mientras que la utilización de corticoides inhalados se asocia positivamente a este fenotipo.

Tabla 11. Análisis univariado de la asociación entre las características generales de la población y el fenotipo agudizador.

	OR (95% IC)	P
Sexo (hombre) %	1,236 (0,518-2,946)	0,663
Edad (años)	1,011 (0,954-1,072)	0,705
Fumador %	1,020 (0,451-2,305)	0,963
Disnea		
IMC (kg/m ²)	1,026 (0,964-1,092)	0,422
PAS (mmHg)	0,983 (0,964-1,003)	0,093
PAD (mmHg)	0,962 (0,931-0,995)	0,025
Cormobilidades (%)		
• Enfermedad Cardiovascular	0,866 (0,352-2,132)	0,755
• Fibrilación Auricular	2,930 (0,715-12,009)	0,135
• Hipertensión Arterial	1,203 (0,550-2,632)	0,644
• Diabetes	2,015 (0,715-5,677)	0,185
• Dislipemia	0,895 (0,408-1,964)	0,782
• Insuficiencia Renal	0,561 (0,049-6,382)	0,641
• Síndrome metabólico	1,152 (0,531-2,499)	0,720
• I. Charlson	1,007 (0,668-1,519)	0,973
Medicamentos (%)		
• Estatinas	0,964 (0,438-2,123)	0,928
• IECA	1,321 (0,524-3,327)	0,555
• ARA II	1,107 (0,487-2,518)	0,808
• Antiagregantes	0,997 (0,428-2,321)	0,994
• Calcioantagonistas	2,397 (0,815-7,050)	0,112
• Alfa-bloqueantes	2,333 (0,205-26,536)	0,495
• Betabloqueantes	1,507 (0,320-7,092)	0,604
• Diuréticos	1,233 (0,563-2,704)	0,600
• LABA	2,722 (0,274-27,043)	0,393
• LAMA	1,333 (0,214-8,320)	0,758
• Corticoides inhalados	3,398 (1,029-11,218)	0,045
• Hipoglucemiantes	2,015 (0,715-5,677)	0,185

IMC: índice de masa corporal, PAD: presión arterial diastólica, PAS: presión arterial sistólica, IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, ARA II: antagonista de los receptores de la angiotensina II, LABA: beta adrenérgicos de acción prolongada, LAMA: anticolinérgicos de acción prolongada, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza

7.2 Características analíticas según fenotipo

La tabla 12 muestra los parámetros biológicos agrupados según fenotipo, encontrándose diferencias estadísticamente significativas en los niveles de glucosa, hemoglobina glicosilada y leucocitos a favor de los agudizadores, siendo los valores de hemoglobina y hematocrito más elevados en los no agudizadores. Aunque no se alcance significación estadística en los niveles de LDL-colesterol, derivado de los ensayos clínicos se estima que el incremento de casi 15 mg/dL supone un incremento aproximado en el riesgo cardiovascular de un 7-8% para los agudizadores.

Tabla 12. Características analíticas de la población de estudio según fenotipo.

	AGUDIZADOR n= 50	NO AGUDIZADOR n=57	p
Glucosa (mg/dL)	110,6 ± 32,0	96,4 ± 15,5	0,024
HB glicosilada estable (%)	6,2 ± 1,2	5,7 ± 0,4	0,008
Colesterol (mg/dL)	197,4 ± 41,2	198,1 ± 32,1	0,925
HDL-colesterol (mg/dL)	55,9 ± 17,7	58,8 ± 18,5	0,518
LDL- colesterol (mg/dL)	133,2 ± 115,4	115,6 ± 26,9	0,490
Triglicéridos (mg/dL)	121,2 ± 52,4	120,2 ± 70,7	0,307
Creatinina (mg/dL)	1,0 ± 0,8	0,8 ± 0,2	0,611
Filtrado glomerular (ml)	83,2 ± 11,6	83,8 ± 11,6	0,992
Filtrado Glomerular < 60 ml	4(7,0)	3(6,0)	0,573
Ácido Úrico (mg/dL)	6,2 ± 1,9	8,5 ± 18,2	0,908
Urea (mg/dL)	39,3 ± 12,5	36,8 ± 9,4	0,233
Bilirrubina Total (mg/dL)	0,6 ± 0,2	0,6 ± 0,3	0,448
GGT (U/L)	51,0 ± 84,3	47,9 ± 81,9	0,437
GOT (U/L)	21,5 ± 7,2	24,0 ± 10,2	0,092
GPT (U/L)	22,7 ± 11,5	23,9 ± 10,2	0,436
Proteínas Totales (g/dL)	7,2 ± 0,5	7,1 ± 0,5	0,731
TSH (μUI/mL)	2,5 ± 1,8	2,7 ± 2,0	0,625
Inmunoglobulina E (UI/ml)	209,0 ± 512,0	274,6 ± 605,7	0,242
Microalbuminuria			
(mg/L) ≤ 30	34 (35,4)	42(43,8)	0,086
30 - 300	7 (7,3)	13(13,5)	
Hemoglobina (g/dL)	14,1 ± 1,6	14,9 ± 1,4	0,007
Hematocrito (%)	44,3 ± 4,8	46,3 ± 4,2	0,020
Leucocitos (10⁹/L)	8,5 ± 2,6	7,5 ± 2,0	0,036
Actividad de Protrombina(%)	99,1 ± 24,4	102,0 ± 21,7	0,904

Hb: hemoglobina; HDL-colesterol: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; LDL-colesterol: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; GGT: Gamma- glutamil transpeptidasa, GOT: transaminasa glutámica oxalacética; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica; TSH: hormona estimulante de la tiroides. Los datos se expresan como n (%) o media ± desviación estándar

La tabla 13 muestra el análisis univariado de la asociación entre las variables analíticas y el fenotipo agudizador, encontrándose como factores de riesgo asociados a este fenotipo la glucosa, la hemoglobina glicosilada y las cifras de leucocitos.

Tabla 13. Análisis univariado de la asociación entre las variables analíticas y el fenotipo agudizador en la población de estudio.

VARIABLES ANALÍTICAS	OR (95% IC)	P
Glucosa (mg/dL)	1,030 (1,007-1,054)	0,011
Hb glicosilada estable (%)	2,922 (1,310-6,518)	0,009
Colesterol (mg/dL)	0,999 (0,989-1,010)	0,924
HDL-colesterol (mg/dL)	0,991 (0,970-1,013)	0,413
LDL-colesterol (mg/dL)	1,004 (0,995-1,012)	0,367
Triglicéridos (mg/dL)	1,000 (0,994-1,006)	0,936
Creatinina (mg/dL)	1,772 (0,548-5,732)	0,339
Filtrado glomerular (ml)	0,995 (0,963-1,028)	0,765
Ac. Úrico (mg/dL)	0,973 (0,889-1,066)	0,558
Urea (mg/dL)	1,022 (0,986-1,059)	0,235
Bilirrubina Total (mg/dL)	0,558 (0,104-3,005)	0,497
GGT (U/L)	1,000 (0,996-1,005)	0,849
GOT (U/L)	0,962 (0,911-1,016)	0,160
GPT (U/L)	0,990 (0,954-1,027)	0,590
Proteínas Totales (g/dL)	0,925 (0,726-1,180)	0,530
TSH (μ UI/mL)	0,950 (0,771-1,170)	0,631
Inmunoglobulina E (UI/ml)	1,000 (0,999-1,001)	0,556
Hemoglobina (g/dL)	0,693 (0,524-0,915)	0,010
Hematocrito (%)	0,901 (0,824-0,986)	0,023
Leucocitos ($10^9/L$)	1,218 (1,023-1,450)	0,027
Actividad de protrombina (%)	0,994 (0,978-1,011)	0,519

Hb: hemoglobina; HDL-colesterol: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; LDL-colesterol: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; GGT: Gamma- glutamil transpeptidasa, GOT: transaminasa glutámica oxalacética; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica; TSH: hormona estimulante de la tiroides. Los datos se expresan como odds ratio (intervalo de confianza 95%).

7.3 Características de función respiratoria según fenotipo

La tabla 14 muestra los valores de los parámetros funcionales respiratorios, analizados según fenotipos. Los valores espirométricos son inferiores en los agudizadores, alcanzando significación estadística para la capacidad vital forzada. También se observa una cifra inferior en la distancia recorrida en el TM6M, sin significación estadística; aunque cuando se integran estos valores en el índice BODE, contribuyen a alcanzar la significación para este parámetro de gravedad de la EPOC.

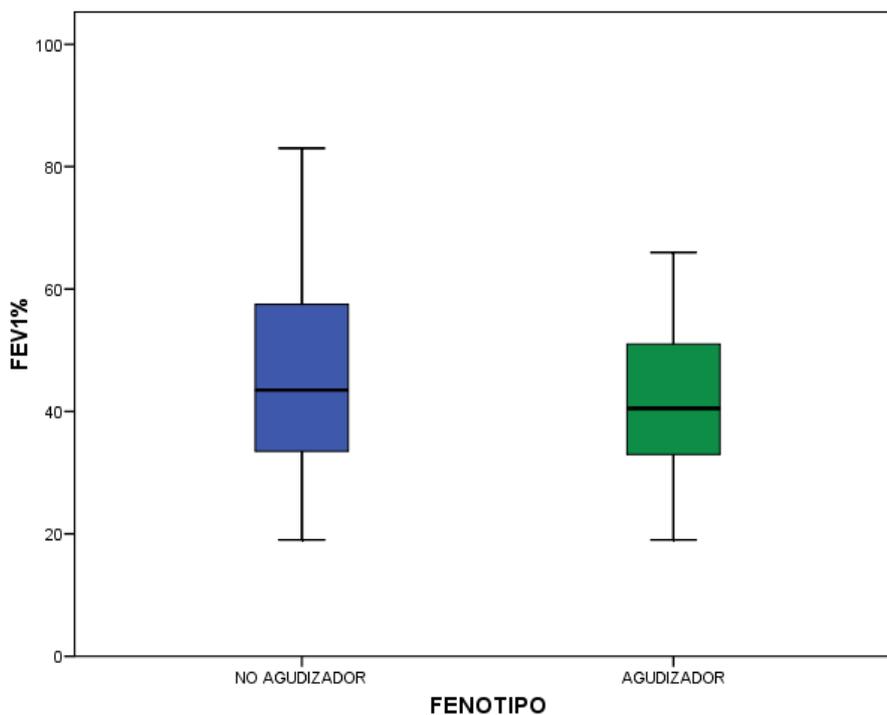
Tabla 14. Valores de los parámetros funcionales respiratorios en la población de estudio según fenotipo.

	AGUDIZADOR n= 50	NO AGUDIZADOR n=57	p
FVC (ml) post.	2211 ± 605,7	2393 ± 806,2	0,186
FVC (%) post.	55,3 ± 12,9	61,3 ± 14,6	0,027
FEV ₁ (ml) post.	1213 ± 400,3	1271 ± 531	0,520
FEV ₁ (%) post.	41,8 ± 11,9	45,7 ± 15,7	0,153
FEV ₁ /FVC (%)	53,6 ± 10,4	50,8 ± 10,9	0,180
TLC (ml)	6276 ± 1726	6507 ± 1509	0,463
TLC (%)	107,3 ± 26,3	111,2 ± 20,6	0,397
RV (ml)	4228 ± 1773	4217 ± 1508	0,902
RV (%)	199,4 ± 81,0	206,6 ± 73,5	0,692
RV/TLC (%)	64,8 ± 13,1	63,7 ± 12,6	0,655
TM6M (m)	397,9 ± 94,3	429,4 ± 71,3	0,058
TM6M (%)	87,2 ± 22,2	94,5 ± 16,3	0,150
FC basal (lpm)	83,8 ± 15,3	81,1 ± 12,1	0,322
FC final (lpm)	105,6 ± 19,4	104,5 ± 17,4	0,771
Sat. O ₂ basal	95,1 ± 2,1	95,3 ± 1,7	0,744
Sat. O ₂ final	90,1 ± 4,8	91,9 ± 7,7	0,409
Índice BODE	3,4 ± 1,6	2,6 ± 1,5	0,018

FVC: capacidad vital forzada; FEV₁: Volumen máximo de aire espirado en el primer segundo; post: posotbroncodilatador; TLC: capacidad pulmonar total; RV: volumen residual; TM6M: test de marcha de 6 minutos; FC: frecuencia cardiaca; Sat. O₂: Saturación de oxígeno. Los datos se expresan como media ± desviación estándar.

La figura 4 representa la distribución de los valores de FEV₁% en la población de estudio. En ella se puede observar que la mayoría de los pacientes estarían incluidos en el Estadio II y III de la clasificación GOLD (Estadio II 31,7%, Estadio III 51,7% y Estadio IV 16,6%)

Figura 4. Representación gráfica de la media del FEV₁ de la población de estudio según fenotipo.



En el análisis univariado de la asociación entre los parámetros de función pulmonar y el fenotipo agudizador (Tabla 15), se puede observar cómo valores inferiores de FVC, y puntuaciones superiores en la gravedad de la EPOC, medida por el índice de BODE, se asocian a dicho fenotipo.

Tabla 15. Análisis univariado de las variables de la exploración funcional respiratoria asociadas al fenotipo agudizador.

Pruebas Funcionales	OR (95% IC)	P
FVC (ml) post.	1,000 (0,999-1,000)	0,194
FVC (%) post.	0,969 (0,941-0,997)	0,030
FEV1 (mL) post.	1,000 (0,999-1,001)	0,524
FEV1 (%) post.	0,980 (0,953-1,008)	0,153
FEV1/FVC (%)	1,025 (0,989-1,063)	0,180
TLC (mL)	1,000 (1,000-1,000)	0,459
TLC (%)	0,99 (0,977-1,009)	0,394
RV (mL)	1,000 (1,000-1,000)	0,973
RV (%)	0,999 (0,994-1,004)	0,631
RV/TLC (%)	1,007 (0,977-1,038)	0,652
TM6M (m)	0,995 (0,990-1,000)	0,063
TM6M (%)	0,981 (0,960-1,001)	0,067
FC basal (lpm)	1,015 (0,986-1,045)	0,320
FC final (lpm)	1,003 (0,982-1,025)	0,769
Sat.O2 inicial (%)	0,960 (0,780-1,182)	0,699
Sat. O2 final (%)	0,946 (0,872-1,027)	0,185
BODE	1,422 (1,086-1,862)	0,010

FVC: capacidad vital forzada; FEV1: Volumen máximo de aire espirado en el primer segundo; postbroncodilatador; TLC: capacidad pulmonar total; RV: volumen residual; TM6M: test de marcha de 6 minutos; FC: frecuencia cardiaca; Sat. O₂: Saturación de oxígeno. Los datos se expresan como odds ratio (intervalo de confianza 95%).

8.Riesgo cardiovascular de la población según fenotipo

La tabla 16 muestra el riesgo cardiovascular de la población analizada, estimado mediante las principales escalas, y estratificado según el fenotipo. Aunque los valores absolutos son mayores para el fenotipo agudizador en todas las escalas, las diferencias no alcanzan significación estadística.

Tabla 16. Valores de riesgo absoluto cardiovascular (y riesgo relativo-SCORE) en las escalas de riesgo, estratificados según fenotipo.

	AGUDIZADOR n= 50	NO AGUDIZADOR n=57	p
Framingham	27,2 ± 17,5	25,7 ± 15,7	0,591
SCORE	8,4 ± 12,4	7,5 ± 8,7	0,549
SCORE-HDL	6,0 ± 7,7	5,3 ± 6,5	0,425
RR (SCORE)	1,8 ± 1,0	1,9 ± 1,0	0,269
Qrisk	22,4 ± 12,6	19,3 ± 10,7	0,173
Regicor	6,5 ± 3,6	6,2 ± 3,2	0,650

RR: riesgo relativo. Los datos se expresan como media ± desviación estándar.

La tabla 17 muestra la distribución de pacientes en los distintos niveles de riesgo absoluto cardiovascular según fenotipos, sin que tampoco se encuentren diferencias significativas entre ellos.

Tabla 17. Distribución de la población de estudio según niveles de riesgo absoluto cardiovascular y fenotipo EPOC.

	AGUDIZADOR n= 50	NO AGUDIZADOR n=57	p
Framingham			
• <10%	6 (12,0)	7 (12,3)	0,373
• 10-19,9%	10 (20,0)	18 (31,6)	
• ≥20%	34 (68,0)	32 (56,1)	
SCORE			
• <1%	2 (4,0)	2 (3,5)	0,300
• 1-4,9%	15 (30,0)	26 (45,6)	
• 5-9,9%	21 (42,0)	15 (26,3)	
• ≥10%	12 (24,0)	14 (24,6)	
SCORE-HDL			
• <1%	3 (6,0)	5 (8,8)	0,910
• 1-4,9%	28 (56,0)	32 (56,1)	
• 5-9,9%	12 (24,0)	14 (24,6)	
• ≥10%	7 (14,0)	6 (10,5)	
Qrisk			
• <10%	6 (12,0)	10 (17,9)	0,389
• 10-19,9%	17 (34,0)	23 (41,1)	
• ≥20%	27 (54)	23 (41,1)	
Regicor			
• <5%	18 (36,0)	23 (40,4)	0,411
• 5-9,9%	25 (50,0)	26 (45,6)	
• 10-14,9%	5 (10,0)	8 (14,0)	
• ≥15%	2 (4,0)		

Los datos se expresan como n (%)

En la tabla 18 se agrupan los pacientes según alcancen el nivel de riesgo absoluto cardiovascular alto o no (riesgo moderado o bajo), en las diferentes escalas de riesgo, y según fenotipo de la EPOC; no encontrando diferencias significativas entre estos.

Tabla 18. Distribución de la población de estudio por fenotipo EPOC, según se alcance o no el nivel de riesgo absoluto cardiovascular alto.

	AGUDIZADOR n= 50	NO AGUDIZADOR n=57	p
Framingham			0,208
• <20%	16 (32)	25 (43,9)	
• ≥20%	34 (68)	32 (56,1)	
SCORE			0,114
• <5%	17 (34)	28 (49,1)	
• ≥5%	33 (66)	29 (50,9)	
SCORE-HDL			0,755
• <5%	31 (62)	37 (64,9)	
• ≥5%	19 (38)	20 (35,1)	
Qrisk			0,400
• <10%	6 (12)	10(17,9)	
• ≥10%	44 (88)	46 (82,1)	
Regicor			0,996
• <10%	43(86)	49(86)	
• ≥10%	7(14)	8(14)	

Los datos se expresan como n(%)

En la tabla 19 se compara el riesgo absoluto cardiovascular de los pacientes que precisaron ingreso hospitalario en el año previo a su inclusión en el estudio, frente a los que no lo necesitaron, encontrándose valores superiores en los no ingresados, que alcanzan significación estadística en las escalas de Framingham, SCORE y SCORE-HDL.

Tabla 19. Diferencias en el riesgo absoluto cardiovascular entre pacientes con y sin ingresos hospitalarios en el año previo a su inclusión.

	Ingresados n= 19	No ingresados n= 88	p
Framingham	20,2 ± 16,5	27,71 ± 16,3	0,028
SCORE	4,9 ± 8,0	8,6 ± 10,9	0,004
SCORE-HDL	3,8 ± 6,6	6,0 ± 7,1	0,016
QRISK	17,1 ± 8,9	21,6 ± 12,1	0,130
REGICOR	5,4 ± 3,6	6,5 ± 3,3	0,104

Los datos se expresan como media ± desviación estándar.

En la tabla 20 se muestra el análisis univariado de la asociación entre el valor del riesgo absoluto cardiovascular obtenido en las diferentes escalas de riesgo y el fenotipo agudizador. No se observa asociación en ninguna de ellas.

Tabla 20. Análisis univariado de la asociación entre el riesgo absoluto cardiovascular obtenido en las diferentes escalas y el fenotipo agudizador.

	OR (95% IC)	P
Framingham	1,005 (0,982 - 1,029)	0,650
SCORE	1,008 (0,972 - 1,046)	0,675
SCORE-HDL	1,016 (0,962 - 1,073)	0,563
RR (SCORE)	0,865 (0,582 - 1,284)	0,470
Qrisk	1,023 (0,989 - 1,059)	0,189
Regicor	1,027 (0,917 - 1,150)	0,643

RR: riesgo relativo. Los datos se expresan en odds ratio (intervalo de confianza 95%).

9. Aterosclerosis subclínica de la población según fenotipo

En la tabla 21 se analizan los valores del GIM de la población estudiada, según el fenotipo, observándose una diferencia estadísticamente significativa en el GIM de la arteria carótida interna izquierda. Además, se aprecia una tendencia a valores superiores en el fenotipo agudizador, especialmente en la arteria carótida común izquierda, arteria carótida interna derecha y en la media de las mediciones de la carótida interna.

Tabla 21. Valores del grosor íntima-media medido por ecografía carotídea, y prevalencia de ITB patológico o no, según fenotipo.

	AGUDIZADOR n= 50	NO AGUDIZADOR n=57	p
GIM ACC Derecha (mm)	0,72 ± 0,15	0,70 ± 0,12	0,434
GIM ACC Izquierda (mm)	0,76 ± 0,15	0,73 ± 0,15	0,061
GIM ACI Derecha (mm)	0,76 ± 0,14	0,73 ± 0,12	0,061
GIM ACI Izquierda (mm)	0,78 ± 0,16	0,73 ± 0,14	0,037
GIM BC Derecho (mm)	0,73 ± 0,15	0,73 ± 0,14	0,665
GIM BC Izquierdo (mm)	0,76 ± 0,15	0,73 ± 0,15	0,305
GIM ACC Media (mm)	0,74 ± 0,14	0,71 ± 0,12	0,153
GIM ACI Media (mm)	0,77 ± 0,14	0,73 ± 0,12	0,090
GIM BC Media (mm)	0,75 ± 0,14	0,73 ± 0,13	0,388
Media de ACC y ACI (mm)	0,75 ± 0,13	0,72 ± 0,12	0,173
Media de ACC,ACI y BC (mm)	0,75 ± 0,13	0,72 ± 0,12	0,168
Placa (%)	8(17)	8(15,1)	0,793
ITB ≤ 0,9	11(11,1)	12 (12,1)	0,658
> 0,9	42 (42,4)	34 (34,4)	

GIM: grosor íntima-media carotídeo; ACC: arteria carótida común; ACI: arteria carótida interna; BC: bulbo carotídeo; ITB: índice tobillo brazo; Los datos se expresan como n (%) o media ± desviación estándar. NS: no significativo

En la tabla 22 se estudian las diferencias en el GIM agrupado por terciles, según fenotipo EPOC; encontrándose diferencias estadísticamente significativas en la arteria carótida interna izquierda y el bulbo carotídeo izquierdo a favor del fenotipo agudizador (Tercil 3). Se observa una tendencia a un mayor número de pacientes agudizadores que no agudizadores situados por encima de este percentil. (11% vs 6%), que no alcanza significación estadística (p= 0,09)

Tabla 22. Distribución de la población de estudio según fenotipo EPOC y terciles de grosor íntima-media carotídeo.

	AGUDIZADOR n= 50	NO AGUDIZADOR n=57	p
GIM ACC Derecha			
• T1	14 (29,8)	19 (35,8)	0,567
• T2	18 (38,3)	22 (41,5)	
• T3	15 (31,9)	12 (22,6)	
GIM ACC Izquierda			
• T1	24 (51,1)	37 (69,8)	0,159
• T2	10 (21,3)	7 (13,2)	
• T3	13 (27,7)	9 (17,0)	
GIM ACI Derecha			
• T1	25 (53,2)	36 (67,9)	0,298
• T2	9 (19,1)	8 (15,1)	
• T3	13 (27,7)	9 (17,0)	
GIM ACI Izquierda			
• T1	25 (53,2)	37 (69,8)	0,026
• T2	5 (10,6)	9 (17,0)	
• T3	17 (36,2)	7 (13,2)	
GIM BC Derecho			
• T1	28 (59,6)	34 (64,2)	0,724
• T2	8 (17,0)	10 (18,9)	
• T3	11 (23,4)	9 (17,0)	
GIM BC Izquierdo			
• T1	26 (55,3)	33 (62,3)	0,050
• T2	6 (12,8)	13 (24,5)	
• T3	15 (31,9)	7 (13,2)	
GIM ACC Media			
• T1	24 (51,1)	34 (64,2)	0,234
• T2	5 (10,6)	7 (13,2)	
• T3	18 (38,3)	12 (22,6)	
GIM ACI Media			
• T1	21 (44,7)	32 (60,4)	0,130
• T2	10 (21,3)	12 (22,6)	
• T3	16 (34,0)	9 (17,0)	
BulCar Media			
• T1	14 (29,8)	20 (37,7)	0,521
• T2	20 (42,6)	23 (43,4)	
• T3	13 (27,7)	10 (18,9)	
Media de 4 Mediciones			
• T1	17 (36,2)	30 (56,1)	0,084
• T2	12 (25,5)	12 (22,6)	
• T3	18 (38,3)	11 (20,8)	
Media de 6 Mediciones			
• T1	18 (38,3)	26 (49,1)	0,413
• T2	11 (23,4)	13 (24,5)	
• T3	18 (38,3)	14 (26,4)	

GIM: grosor íntima-media carotídeo; ACC: arteria carótida común; ACI: arteria carótida interna; BC: bulbo carotídeo; ITB: índice tobillo brazo; Los datos se expresan como n (%) o media \pm desviación estándar. NS: no significativo

En la tabla 23 se muestra el análisis univariado de la asociación entre las variables medidas del grosor íntima media e índice tobillo-brazo y el fenotipo agudizador, sin que se observe asociación en ninguna de ellas.

Tabla 23. Análisis univariado de la asociación entre las medidas del grosor íntima-media, el índice tobillo brazo y el fenotipo agudizador.

	OR (95% IC)	P
GIM ACC Derecha	3,091 (0,150-63,827)	0,465
GIM ACC Izquierda	5,196 (0,343-78,819)	0,235
GIMACI Derecha	4,771 (0,235-96,903)	0,309
GIM ACI Izquierda	13,829 (0,859-222,519)	0,064
GIM BC Derecho	1,077 (0,067-17,229)	0,958
GIM BC Izquierdo	4,270 (0,291-62,695)	0,290
GIM ACC Media	5,424 (0,239-123,113)	0,288
GIM ACI Media	12,404 (0,550-279,949)	0,113
GIM BC Media	2,503 (0,134-46,744)	0,539
Media de ACC y ACI (mm)	9,301 (0,376-230,357)	0,173
Media de ACC,ACI y BC (mm)	5,977 (0,258-138,388)	0,265
Placa (%)	1,154 (0,396 - 3,363)	0,793
ITB	1,219 (0,508 - 2,926)	0,658

GIM: grosor íntima-media; ACC: arteria carótida común; ACI: arteria carótida interna; BC: bulbo carotídeo; ITB: índice tobillo brazo; Los datos se expresan como odds ratio (intervalo de confianza 95%)

En la tabla 24 se analiza la presencia de aterosclerosis subclínica en territorio carotídeo o arterial periférico, dividiendo a los pacientes en aquellos que no presentan aterosclerosis en ninguno de los dos territorios; los que la presentan en alguno de ellos y los que la presentan en los dos. No existen diferencias estadísticamente entre los tres subgrupos, aunque se observa una tendencia a una mayor presencia de aterosclerosis en el fenotipo agudizador.

Tabla 24. Prevalencia de aterosclerosis carotídea y/o periférica según fenotipo EPOC.

	No ATC n= 50	ATC 1 n=57	ATC 2	p
AGUDIZADOR	23 (48,9)	18 (38,3)	6 (12,8%)	0,097
NO AGUDIZADOR	29 (53,7)	24 (44,4)	1 (1,9%)	

No ATC: Media de las mediciones de arteria carótida común, arteria carótida interna y bulbo carotídeo inferior al percentil 75 para su edad y sexo, no presencia de placa en ecografía carotídea y índice tobillo brazo mayor de 0,9; ATC1: Media de las mediciones de arteria carótida común, arteria carótida interna y bulbo carotídeo superior al percentil 75 para su edad y sexo y/o presencia de placa en ecografía carotídea, o índice tobillo brazo menor o igual a 0,9; ATC 2: Media de las mediciones de arteria carótida común, arteria carótida interna y bulbo carotídeo superior al percentil 75 para su edad y sexo y/o presencia de placa en ecografía carotídea e índice tobillo brazo menor o igual a 0,9

10. Marcadores de inflamación según fenotipo

En la tabla 25 se analizan los marcadores de inflamación de la población de estudio según fenotipo, observándose valores de fibrinógeno mayores en el fenotipo agudizador, según los dos métodos utilizados, que alcanza significación estadística. No existen diferencias en el resto de los parámetros analizados.

Tabla 25. Valores de los marcadores de inflamación de la población de estudio agrupados por fenotipos.

	AGUDIZADOR n= 50	NO AGUDIZADOR n=57	p
Fibrinógeno Coagulativo(mg/dL)	437,7 ± 102,8	394,2 ± 118,8	0,017
Fibrinógeno Derivado (mg/dL)	413,0 ± 90,7	374,5 ± 85,9	0,024
Interleuquina-6 (pg/mL)	6,1 ± 7,0	5,2 ± 7,1	0,209
PCRus (mg/L)	7,5 ± 5,7	6,2 ± 4,7	0,309
TNF-alfa (pg/mL)	2,6 ± 0,7	2,6 ± 0,9	0,437
Albumina (g/dL)	4,4 ± 0,3	4,5 ± 0,3	0,449
Alfa-1-Antitripsina (mg/dL)	144,1 ± 29,4	142,7 ± 26,9	0,373

PCRus: proteína C reactiva ultrasensible; TNF-alfa: actor de necrosis tumoral-alfa. Los datos se expresan como media ± desviación estándar.

En la tabla 26 se estratifica a los pacientes por terciles de los valores de los marcadores de inflamación, según fenotipo; observándose diferencias en el fibrinógeno que alcanza significación estadística en el método coagulativo.

Tabla 26. Distribución de la población de estudio por terciles de valores de los marcadores de inflamación, según fenotipo.

	AGUDIZADOR n= 50	NO AGUDIZADOR n=57	p
Fibrinógeno Coagulativo (mg/dL)			0,041
• T1	11 (22,9%)	24 (43,6%)	
• T2	16 (33,3%)	18 (32,7%)	
• T3	21 (43,8%)	13 (23,6%)	
Fibrinógeno Derivado (mg/dL)			0,066
• T1	15 (30%)	23 (40,4%)	
• T2	13 (26%)	21 (36,8%)	
• T3	22 (44%)	13 (22,8%)	
Interleuquina-6 (pg/mL)			0,428
• T1	14 (28%)	22 (38,6%)	
• T2	17 (34%)	19 (33,3%)	
• T3	19 (38%)	16 (28,1%)	
PCRus (mg/L)			0,794
• T1	16 (32%)	20 (35,1%)	
• T2	16 (32%)	20 (35,1%)	
• T3	18 (36%)	17 (29,8%)	
TNF-alfa (pg/mL)			0,316
• T1	15 (30%)	22 (38,6%)	
• T2	15 (30%)	20 (35,1%)	
• T3	20 (40%)	15 (26,3%)	
Albumina (g/dL)			0,772
• T1	19 (38,8%)	19 (33,9%)	
• T2	16 (32,7%)	22 (39,3%)	
• T3	14 (28,6%)	15 (26,8%)	
Alfa-1-antitripsina (mg/L)			0,848
• T1	17 (34%)	19 (33,3%)	
• T2	16 (32%)	21 (36,8%)	
• T3	17 (34%)	17 (29,8%)	

PCRus: proteína C reactiva ultrasensible; TNF-alfa: actor de necrosis tumoral-alfa. Los datos se expresan como n (%).

En la tabla 27 se muestra el análisis univariado de la asociación de las variables de los marcadores de inflamación con el fenotipo agudizador, encontrándose como factores de riesgo asociados a este fenotipo las cifras de fibrinógeno.

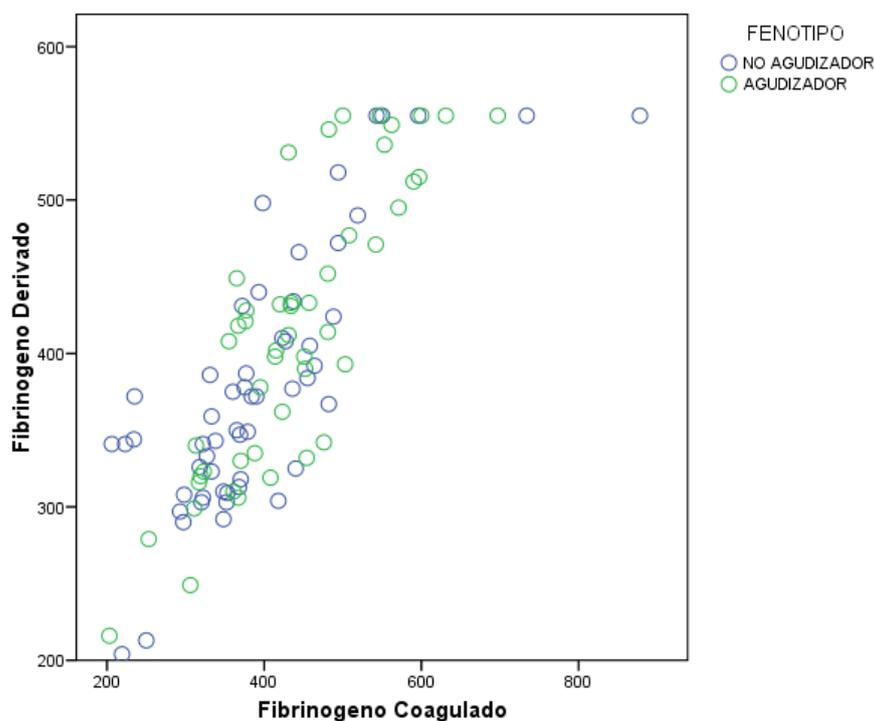
Tabla 27. Análisis univariado de la asociación entre los valores de los marcadores de inflamación y el fenotipo agudizador.

	OR (95% IC)	P
Fibrinógeno Coagulativo (mg/dL)	1,004 (1,000-1,007)	0,057
Fibrinógeno Derivado (mg/dL)	1,005 (1,001-1,010)	0,029
Interleuquina-6 (pg/ml)	1,019 (0,964-1,078)	0,503
PCRus (mg/L)	1,051 (0,975-1,132)	0,193
TNF-alfa (pg/mL)	1,109 (0,683-1,802)	0,675
Albumina (g/L)	0,596 (0,157-2,256)	0,446
Alfa 1 Antitripsina (mg/dL)	1,002 (0,988-1,016)	0,794

PCRus: proteína C reactiva ultrasensible; TNF-alfa: actor de necrosis tumoral-alfa. Los datos se expresan como odds ratio (intervalo de confianza 95%).

En nuestro estudio existe una alta correlación entre los dos métodos utilizados para la determinación del fibrinógeno como se observa en la figura 5.

Figura 5. Correlación entre los niveles de fibrinógeno coagulativo y derivado en la población de estudio.



Correlación entre cifras de fibrinógeno coagulativo y derivado $r = 0,820$ $p < 0,0001$

11. Marcadores de estrés oxidativo según fenotipo

En la tabla 28 se comparan los valores de los marcadores de estrés oxidativo de la población de estudio agrupados según fenotipo EPOC, observándose valores mayores de TBARS en el fenotipo no agudizador con significación estadística. También se observa una tendencia a valores de SOD superiores en el fenotipo no agudizador que no alcanza la significación estadística.

Tabla 28. Valores de los marcadores de estrés oxidativo de la población de estudio según fenotipo.

	AGUDIZADOR n= 50	NO AGUDIZADOR n=57	p
TBARS ($\mu\text{mol/L}$)	1,3 \pm 1,0	1,8 \pm 1,5	0,018
LOOH ($\mu\text{mol/L}$)	10,7 \pm 7,4	9,9 \pm 4,0	0,968
AGEs (RFU)	633,1 \pm 200,9	648,2 \pm 204,7	0,699
AOPPs ($\mu\text{mol/L}$)	86,6 \pm 50,7	91,5 \pm 50,7	0,620
SHT ($\mu\text{mol/L}$)	41,6 \pm 6,4	42,6 \pm 5,4	0,355
TAS (mmol/L)	1,98 \pm 0,87	1,93 \pm 0,78	0,846
SOD (UI/ml)	1,5 \pm 1,4	1,8 \pm 1,2	0,091

TBARS: especies reactivas del ácido tiobarbitúrico; LOOH: hidroperóxidos lipídicos; AGEs: productos finales de glucosilación avanzada; AOPPs: productos avanzados de oxidación proteica; SHT: grupos tioles totales; TAS: estado total antioxidante del suero; SOD: actividad superóxido dismutasa. Los datos se expresan como media \pm desviación estándar.

En la tabla 29 se agrupan los pacientes por terciles de los valores de los marcadores de estrés oxidativo, según fenotipo EPOC; sin que ninguna de las diferencias alcance significación estadística

Tabla 29. Valores de los marcadores de estrés oxidativo de la población de estudio según fenotipo agrupada por terciles.

	AGUDIZADOR n= 50	NO AGUDIZADOR n=57	p
TBARS ($\mu\text{mol/L}$)			0,177
• T1	21 (42)	16 (28)	
• T2	18 (36)	20 (35)	
• T3	11 (22)	21 (37)	
LOOh ($\mu\text{mol/L}$)			0,751
• T1	18 (36)	18 (32)	
• T2	15 (30)	21 (37)	
• T3	17 (34)	18 (32)	
AGEs (RFU)			0,939
• T1	17 (34)	19 (33)	
• T2	16 (32)	20 (35)	
• T3	17 (34)	18 (32)	
AOPPs ($\mu\text{mol/L}$)			0,855
• T1	18 (36)	19 (33)	
• T2	15 (30)	20 (35)	
• T3	17 (34)	18 (32)	
SHT ($\mu\text{mol/L}$)			0,939
• T1	17 (34)	19 (33)	
• T2	16 (32)	20 (35)	
• T3	17 (34)	18 (32)	
TAS (mmol/L)			0,272
• T1	19 (38)	19 (33)	
• T2	13 (26)	23 (40)	
• T3	18 (36)	15 (26)	
SOD (UI/ml)			0,198
• T1	19 (38)	17 (30)	
• T2	19 (38)	17 (30)	
• T3	12 (24)	23 (40)	

TBARS: especies reactivas del ácido tiobarbitúrico; LOOh: hidroperóxidos lipídicos; AGEs: productos finales de glucosilación avanzada; AOPPs: productos avanzados de oxidación proteica; SHT: grupos tioles totales; TAS: estado total antioxidante del suero; SOD: actividad superóxido dismutasa. Los datos se expresan n(%).

En la tabla 30 se muestra el análisis univariado de la asociación entre los valores de los marcadores de estrés oxidativo y el fenotipo agudizador, no encontrando asociación estadísticamente significativa.

Tabla 30. Análisis univariado de la asociación de los marcadores de estrés oxidativo con el fenotipo agudizador.

	OR (IC 95%)	P
TBARS ($\mu\text{mol/L}$)	0,677 (0,452-1,014)	0,058
LOOH ($\mu\text{mol/L}$)	1,025 (0,957-1,098)	0,479
AGEs (RFU)	1,000 (0,998-1,002)	0,699
AOPPs ($\mu\text{mol/L}$)	0,998 (0,990-1,006)	0,613
SHT ($\mu\text{mol/L}$)	0,969 (0,908-1,035)	0,353
TAS(mmol/L)	0,791 (0,080-7,868)	0,842
SOD (UI/ml)	0,838 (0,618-1,137)	0,256

TBARS: especies reactivas del ácido tiobarbitúrico; LOOH: hidroperóxidos lipídicos; AGEs: productos finales de glucosilación avanzada; AOPPs: productos avanzados de oxidación proteica; SHT: grupos tioles totales; TAS: estado total antioxidante del suero; SOD: actividad superóxido dismutasa. Los datos se expresan como odds ratio (intervalo de confianza 95%).

12. Calidad de vida, síntomas psicológicos, dieta mediterránea y actividad física de la población según fenotipo

En la tabla 31 se analizan las diferencias en la calidad de vida según fenotipo utilizando los cuestionarios de calidad de vida usados en el estudio. El cuestionario genérico de salud SF-36 muestra unos valores inferiores para el fenotipo agudizador, que indican una peor calidad de vida. Estos alcanzan significación estadística en las dimensiones de dolor, función física, percepción de la salud general y vitalidad. En los cuestionarios específicos para enfermedades respiratorias, el SGRQ también muestra una peor calidad de vida para los pacientes con fenotipo agudizador, que alcanza significación estadística en todas sus dimensiones. El cuestionario CAT, específico para EPOC, muestra valores superiores a 10 en el fenotipo agudizador, que indican la necesidad de cambiar el tratamiento o establecer nuevas medidas terapéuticas. Los valores son superiores a los del fenotipo no agudizador con significación estadística.

No existen diferencias en ansiedad-depresión medido con el cuestionario HADS, entre ambos grupos. Tampoco existen diferencias en cuanto a adherencia a la dieta mediterránea analizada con el cuestionario MEDAS, ni tampoco en cuanto a la actividad física analizada con el cuestionario IPAQ.

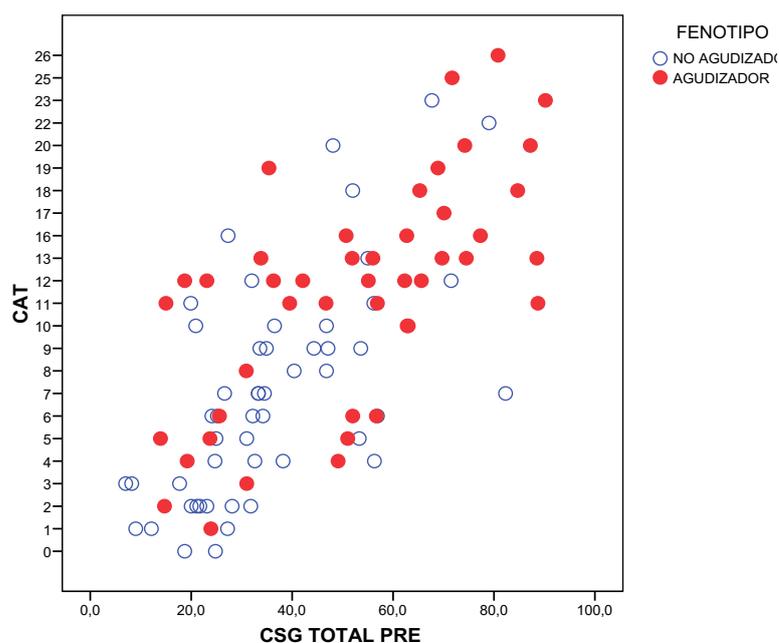
Tabla 31. Valores de los cuestionarios de calidad de vida, ansiedad-depresión, adherencia a la dieta mediterránea y actividad física en la población de estudio según fenotipo

	AGUDIZADOR n= 50	NO AGUDIZADOR n=57	p
SF36 Cambios Salud en Tiempo	52,7 ± 27,7	61,3 ± 28,4	0,170
SF36 Dolor	57,5 ± 35,2	73,7 ± 28,9	0,033
SF36 Función Física	41,4 ± 25,3	60,3 ± 24,7	<0,001
SF36 Función Social	61,4 ± 32,0	71,8 ± 29,1	0,101
SF36 Limitaciones Problemas Físicos	47,9 ± 46,3	60,8 ± 39,1	0,185
SF36 Percepcion de la Salud General	31,4 ± 17,2	44,0 ± 20,7	0,004
SF36 Limitaciones Problemas Emocionales	66,0 ± 42,6	76,7 ± 37,9	0,140
SF36 Salud Mental	60,8 ± 23,4	66,6 ± 25,3	0,113
SF36 Vitalidad	44,1 ± 26,2	56,3 ± 24,2	0,017
SGRQ Actividad	67,4 ± 24,7	50,7 ± 22,9	0,001
SGRQ Impacto	42,7 ± 22,8	28,6 ± 18,7	0,003
SGRQ Síntomas	57,6 ± 23,4	39,6 ± 22,5	0,000
SGRQ Total	51,5 ± 22,7	36,7 ± 17,5	0,001
CAT	11,8 ± 6,1	7,4 ± 5,5	<0,001
HAD-Depresión	7,8 ± 4,8	6,3 ± 5,3	0,056
HAD-Ansiedad	7,6 ± 5,0	6,9 ± 5,1	0,444
MEDAS	9,2 ± 1,8	9,8 ± 1,8	0,274
IPAQ METS minutos/semana	1231 ± 1428	1263,4 ± 1207,1	0,422

SF-36: short form-36 health survey; SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire; CAT: COPD assessment test; HAD: hospital anxiety and depression scale; MEDAS: mediterranean diet adherence screener; IPAQ: cuestionario internacional de actividad física. Los datos se expresan como media ± desviación estándar.

Existe una buena correlación entre los valores de los cuestionarios específicos SGRQ y CAT, para ambos fenotipos, como se observa en la figura 6.

Figura 6. Correlación entre CSG y CAT según fenotipo



Correlación CAT y SGRQ en población total $r = 0,694$ $p < 0,0001$

Correlación CAT y SGRQ en agudizadores $r = 0,659$ $p < 0,001$

Correlación CAT y SG en no agudizadores $r = 0,636$ $p < 0,001$

También existe una buena correlación entre los valores de la puntuación total del SGRQ y el cuestionario HADS ($r = 0,617$ $p = 0,004$).

En la tabla 32 se analizan las diferencias en los valores de los cuestionarios de calidad de vida (SF-36, SGRQ y CAT) entre los pacientes que precisaron o no ingreso hospitalario por agudización de su EPOC en el año previo al estudio, y se muestran las variables que alcanzan significación estadística o muestran una tendencia. Se encuentra una peor calidad de vida en los pacientes ingresados, que alcanza significación estadística en los dominios de actividad y síntomas del SGRQ; y en el cuestionario CAT.

Tabla 32. Diferencias en calidad de vida entre pacientes ingresados o no en el año previo a su inclusión en el estudio.

	Ingresados n= 19	No ingresados n= 88	p
SF-36 Función Física	41,6 ± 23,6	53,7 ± 26,9	0,057
SF-36 Percepción de la Salud General	31,1 ± 24,0	39,7 ± 18,8	0,065
SGRQ Actividad	70,7 ± 25,5	55,6 ± 24,2	0,016
SGRQ Impacto	45,5 ± 25,3	32,8 ± 20,3	0,061
SGRQ Síntomas	59,9 ± 23,8	45,2 ± 25,0	0,019
SGRQ Total	52,5 ± 25,0	45,2 ± 24,0	0,092
CAT	13,4 ± 7,8	8,6 ± 5,4	0,017

SF-36: short form-36 health survey; SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire; CAT: COPD assessment test; Los datos se expresan % o media ± desviación estándar.

En la tabla 33 se muestra el análisis univariante de la asociación de los valores de los cuestionarios de calidad de vida, ansiedad-depresión, dieta mediterránea y actividad física con el fenotipo agudizador, encontrándose una asociación con una peor calidad de vida en el fenotipo agudizador, siendo significativa para los parámetros de dolor, función física, percepción de la salud general y vitalidad del cuestionario SF-36; todos los dominios del SGRQ, y el cuestionario CAT. No existe esta asociación para ansiedad-depresión (cuestionario HADS), adherencia a la dieta mediterránea ni en el nivel de actividad física.

Tabla 33. Análisis univariado de la asociación de las variables de los cuestionarios de calidad de vida, ansiedad-depresión, adherencia a la dieta mediterránea y actividad física con el fenotipo agudizador.

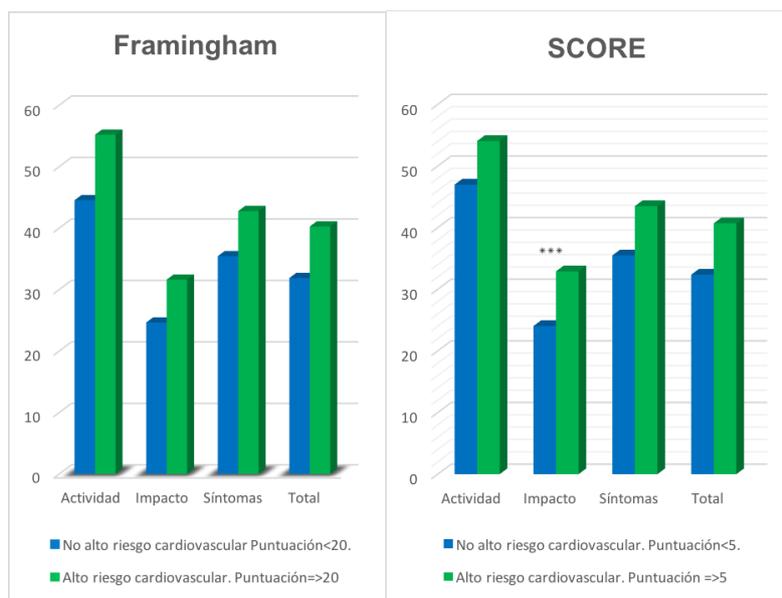
	OR (95% IC)	P
SF36 Cambios Salud en Tiempo	0,989 (0,975-1,003)	0,128
SF36 Dolor	0,984 (0,972-0,997)	0,015
SF36 Función Física	0,971 (0,954-0,988)	0,001
SF36 Función Social	0,989 (0,976-1,002)	0,094
SF36 Limitaciones Problemas Físicos	0,993 (0,984-1,002)	0,131
SF36 Percepcion de la Salud General	0,966 (0,944-0,988)	0,003
SF36 Limitaciones Problemas Emocionales	0,993 (0,984-1,003)	0,185
SF36 Salud Mental	0,990 (0,974-1,007)	0,238
SF36 Vitalidad	0,981 (0,965-0,997)	0,020
SGRQ Actividad	1,030 (1,012-1,048)	0,001
SGRQ Impacto	1,033 (1,012-1,054)	0,002
SGRQ Síntomas	1,034 (1,015-1,054)	0,000
SGRQ Total	1,037 (1,015-1,059)	0,001
CAT	1,136 (1,054-1,225)	0,001
HAD-Depresión	1,062 (0,982-1,148)	0,132
HAD-Ansiedad	1,025 (0,947-1,109)	0,539
MEDAS	0,834 (0,670-1,038)	0,104
IPAQ METS minutos/semana	1,000 (1,000-1,000)	0,902

SF-36: short form-36 health survey; SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire; CAT: COPD assessment test; HAD: hospital anxiety and depression scale; MEDAS: mediterranean diet adherence screener; IPAQ: cuestionario internacional de actividad física. Los datos se expresan en odds ratio (intervalo de confianza 95%).

13. Análisis de las diferencias en calidad de vida entre pacientes categorizados por riesgo cardiovascular según fenotipo

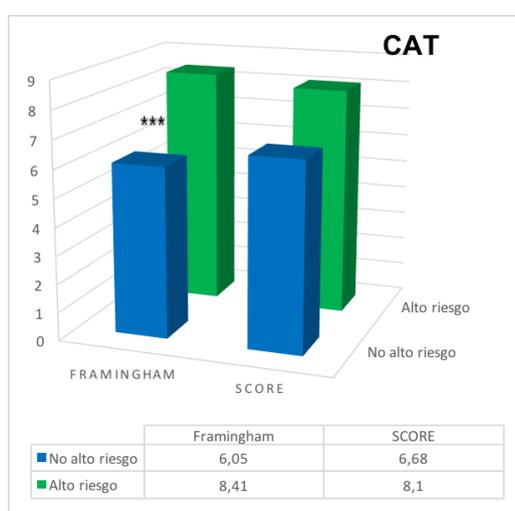
En la figura 7 se muestran las diferencias existentes entre pacientes no agudizadores y con alto riesgo cardiovascular según las escalas de Framingham ($\geq 20\%$) y SCORE ($\geq 5\%$) frente a los que no lo tienen, observándose una tendencia a una peor calidad de vida en los pacientes con alto riesgo cardiovascular, que alcanza significación estadística para el dominio impacto del SGRQ en la escala SCORE. Estas diferencias no se observan en los pacientes agudizadores.

Figura 7. Diferencias en la puntuación del Cuestionario Respiratorio de St. George según la presencia o ausencia de alto riesgo cardiovascular en pacientes no agudizadores.



Cuando analizamos este mismo aspecto con el cuestionario CAT (Figura 8) también se observa una peor calidad de vida en los pacientes no agudizadores con alto riesgo cardiovascular, que es significativa en la escala de Framingham. Estas diferencias no se observan en los pacientes agudizadores.

Figura 8. Diferencias en la puntuación del CAT según la presencia o ausencia de alto riesgo cardiovascular en pacientes no agudizadores.



14. Análisis de las diferencias entre pacientes categorizados por la mediana de edad según fenotipo

14.1 Características generales, analíticas y de función respiratoria

En la tabla 34 se estratifica la población de estudio según la mediana de edad, y se muestran las variables que alcanzan significación estadística o muestran una tendencia, dentro de las características generales, analíticas y de función respiratoria, según fenotipo. Los pacientes no agudizadores menores de 65 años tienen mayor presión arterial diastólica, hemoglobina y hematocrito; los agudizadores valores más elevados de glucosa, hemoglobina glicosilada y leucocitos; así como mayor porcentaje de microalbuminuria. En cuanto a la función pulmonar se observan valores inferiores de FVC (%) y TLC en agudizadores menores de 65 años. El índice BODE muestra una tendencia a valores mayores en los agudizadores de ambos grupos, sin alcanzar la significación estadística.

Tabla 34. Características de generales, analíticas y de función respiratoria categorizados por la mediana de edad (65 años) según fenotipo.

	≤ 65 años			> 65 años		
	AGUDIZADOR n= 29	NO AGUDIZADOR n= 28	p	AGUDIZADOR n= 21	NO AGUDIZADOR n=29	p
Sexo (hombre) %	21 (72,4)	20 (71,4)	0,934	17 (81,0)	21 (72,4)	0,485
Edad (años)	59,6 ± 4,5	56,9 ± 6,0	0,093	68,5 ± 2,0	68,7 ± 1,5	0,616
PAD (mmHg)	82,4 ± 12,1	88,8 ± 11,7	0,050	81,0 ± 10,7	85,6 ± 13,1	0,219
Calcioantagonistas	6 (20,7)	0	0,011	5 (23,8)	6 (20,7)	0,793
Glucosa (mg/dL)	114,9 ± 37,5	97,0 ± 15,8	0,049	104,7 ± 21,9	95,9 ± 15,5	0,325
Hb glicosilada (%)	6,2 ± 1,2	5,7 ± 0,4	0,015	6,2 ± 1,1	5,7 ± 0,4	0,206
Microalbuminuria (mg/L)			0,024			0,803
≤ 30	20 (71,4)	22 (95,7%)		14 (73,7%)	20 (76,9%)	
30 - 300	8 (28,6)	1 (4,3%)		5 (26,3%)	1 (4,3%)	
Hemoglobina (g/dL)	14,0 ± 1,5	14,9 ± 1,1	0,015	14,3 ± 1,8	14,9 ± 4,9	0,174
Hematocrito (%)	43,9 ± 46,4	46,4 ± 3,5	0,016	44,8 ± 46,3	46,3 ± 4,9	0,343
Leucocitos (10 ⁹ /L)	8,7 ± 2,5	7,5 ± 2,3	0,034	8,2 ± 2,7	7,5 ± 1,8	0,443
FVC (%) post.	53,8 ± 13,5	61,9 ± 14,0	0,032	57,2 ± 12,1	60,7 ± 15,5	0,394
FEV ₁ (%) post.	41,1 ± 12,6	42,1 ± 14,8	0,756	42,9 ± 11,2	49,1 ± 15,9	0,135
FEV ₁ /FVC (%) post.	54,1 ± 10,8	46,9 ± 11,4	0,036	5,0 ± 9,9	54,6 ± 9,0	0,546
TLC (%)	107,5 ± 25,1	119,6 ± 18,1	0,045	106,9 ± 28,5	103,3 ± 19,9	0,596
RV (%)	202,5 ± 80,7	244,9 ± 74,9	0,064	195,2 ± 83,3	170,9 ± 51,8	0,361
Índice BODE	3,7 ± 1,6	3,0 ± 1,6	0,179	3,1 ± 1,6	2,2 ± 1,4	0,090

PAD: presión arterial diastólica; Hb: hemoglobina; FVC: capacidad vital forzada; FEV₁: Volumen máximo de aire espirado en el primer segundo; TLC: capacidad pulmonar total; RV: volumen residual. Los datos se expresan como n (%) o media ± desviación estándar.

14.2 Riesgo cardiovascular, aterosclerosis subclínica, marcadores de inflamación y estrés oxidativo

En la tabla 35 se estratifica la población de estudio según la mediana de edad, y se muestran las variables que alcanzan significación estadística o muestran una tendencia, dentro de las variables de riesgo cardiovascular, aterosclerosis subclínica, marcadores de inflamación y estrés oxidativo, según fenotipo. Los pacientes no agudizadores menores de 65 tienen mayor riesgo cardiovascular según la escala Qrisk; mayor GIM carotídeo en arteria carótida interna, y en la media de las mediciones de arteria carótida común e interna. En cuanto a los marcadores de inflamación y estrés oxidativo los valores son similares en ambos grupos de edad, observándose solo valores superiores de interleucina-6 en el fenotipo agudizador menor de 65 años y de TBARS en los no agudizadores mayores de 65 años.

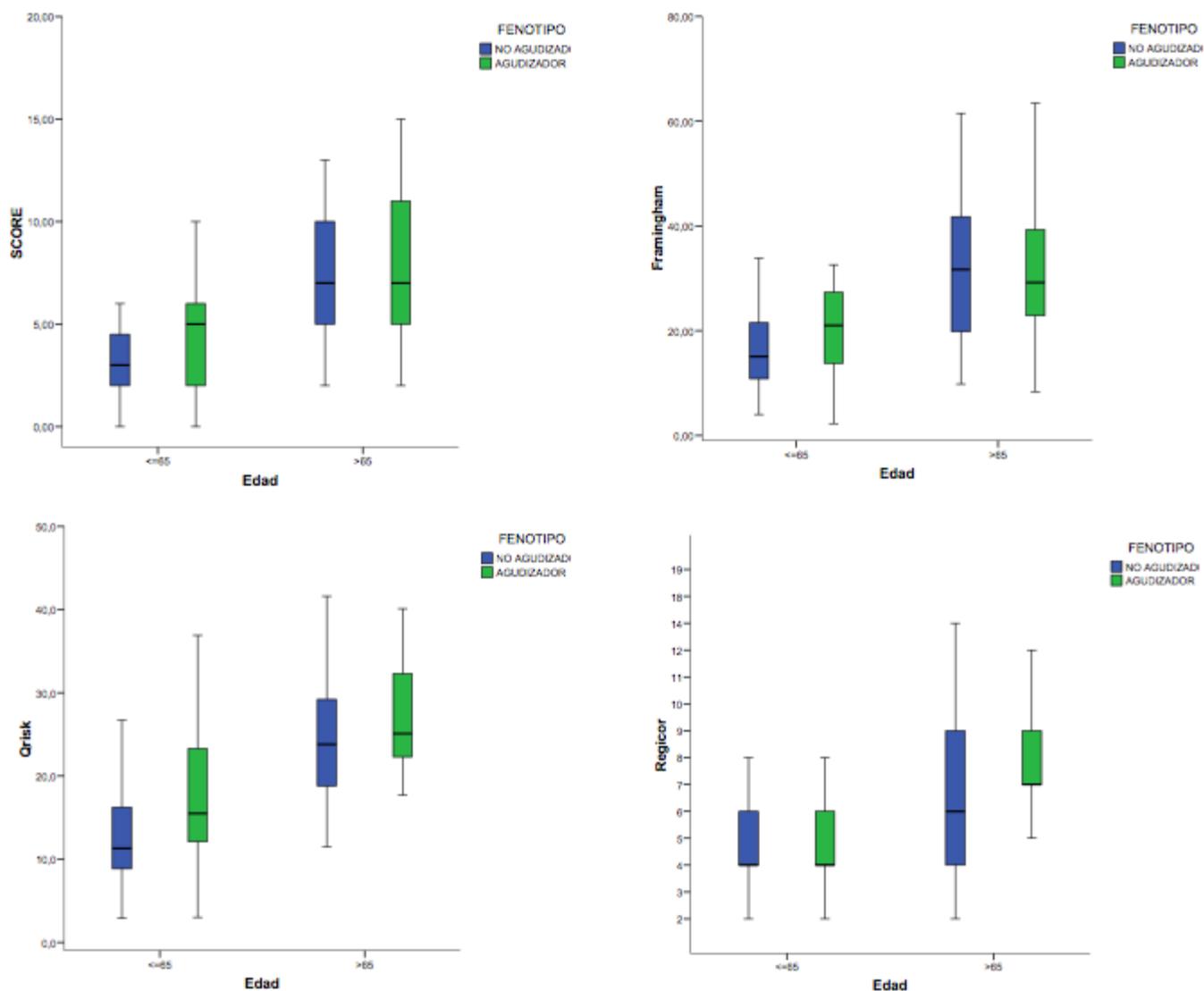
Tabla 35. Riesgo cardiovascular, aterosclerosis subclínica, marcadores de inflamación y estrés oxidativo categorizados por la mediana de edad (65 años) según fenotipo

	≤ 65 años			➤ 65 años		
	AGUDIZADOR n= 29	NO AGUDIZADOR n= 28	p	AGUDIZADOR n= 21	NO AGUDIZADOR n=29	p
Qrisk	18,0 ± 10,8	12,7 ± 7,3	0,023	28,4 ± 12,7	25,5 9,7	0,479
GIM ACC Izq (mm)	0,77 ± 0,14	0,72 ± 0,16	0,067	0,75 ± 0,15	0,74 ± 0,13	0,384
GIM ACI Der (mm)	0,77 ± 0,12	0,71 ± 0,13	0,065	0,74 ± 0,17	0,74 ± 0,12	0,696
GIM ACI Izq (mm)	0,80 ± 0,16	0,72 ± 0,17	0,037	0,76 ± 0,15	0,74 ± 0,11	0,469
GIM BC Izq (mm)	0,79 ± 0,15	0,71 ± 0,17	0,067	0,73 ± 0,15	0,75 ± 0,12	0,624
GIM ACI Media (mm)	0,78 ± 0,13	0,71 ± 0,14	0,042	0,75 ± 0,15	0,74 ± 0,10	0,895
Media de ACC y ACI (mm)	0,77 ± 0,13	0,71 ± 0,13	0,043	0,74 ± 0,14	0,73 ± 0,10	0,736
Media de ACC, ACI y BC (mm)	0,77 ± 0,13	0,71 ± 0,13	0,093	0,73 ± 0,14	0,73 ± 0,11	0,931
Fibrinógeno Coagulativo (mg/dL)	428,4 ± 107,7	368,9 ± 115,8	0,086	462,8 ± 92,9	416,8±118,8	0,071
Fibrinógeno Derivado (mg/dL)	401,6 ± 98,4	351,3 ± 85,2	0,088	428,8 ± 78,3	416,8±118,8	0,071
Interleucina-6 (pg/mL)	6,0 ± 5,6	4,3 ± 8,9	0,006	6,3 ± 8,9	6,1±4,8	0,340
PCRus (mg/L)	7,5 ± 5,7	4,6 ± 4,4	0,049	7,5 ± 5,7	7,7±4,5	0,644
TBARS (µmol/L)	1,50 ± 1,22	1,66 ± 1,15	0,321	1,03 ± 0,43	2,00 ±1,84	0,014

GIM: grosor íntima-media; ACC: arteria carótida común; ACI: arteria carótida interna; BC: bulbo carotídeo; PCRus: proteína C reactiva ultrasensible; TBARS: especies reactivas del ácido tiobarbitúrico; Los datos se expresan en media ± desviación estándar.

En la figura 9 se presentan las diferencias de los valores de RCV, usando diferentes escalas, para ambos fenotipos, categorizados por la mediana de edad (65 años), observando cómo estas diferencias son mayores por debajo de dicha edad y disminuyen cuando esta aumenta.

Figura 9. Diferencias en las escalas de riesgo cardiovascular según mediana de edad (65 años)



14.3 Calidad de vida, ansiedad-depresión, adherencia a la dieta mediterránea y actividad física

En la tabla 36 se distribuye la población de estudio por fenotipos, según la mediana de edad; y se muestran las variables que alcanzan significación estadística o muestran una tendencia, dentro de las variables de calidad de vida, ansiedad-depresión, adherencia a la dieta mediterránea y actividad física, según fenotipo. En ambos grupos de edad se observa un deterioro importante de la calidad de vida en el fenotipo agudizador, siendo el grupo agudizador menor de 65 el que muestra mayor deterioro en los dominios de dolor, función social y percepción de la salud general en el cuestionario SF-36. En el SGRQ el deterioro es mayor en los dominios de actividad e impacto en el subgrupo agudizador menor de 65 años y en los síntomas en los agudizadores mayores de 65. El cuestionario CAT también es significativamente peor en los agudizadores menores de 65 años.

Tabla 36. Calidad de vida categorizada por la mediana de edad (65 años) según fenotipo

	≤ 65 años			>65años		
	AGUDIZADOR n= 29	NO AGUDIZADOR n= 28	p	AGUDIZADOR n= 21	NO AGUDIZADOR n=29	p
SF36 Cambios Salud en Tiempo	48,2 ± 28,0	65,0 ± 31,5	0,052	59,2 ± 26,6	58,0±25,5	0,804
SF36 Dolor	56,5 ± 33,9	81,8 ± 21,1	0,006	59,1 ± 37,8	66,5±33,1	0,651
SF36 Función Física	37,7 ± 25,9	59,8 ± 23,8	0,004	46,8 ± 24,1	60,7±25,8	0,057
SF36 Función Social	54,8 ± 32,0	69,6 ± 33,9	0,076	71,0 ± 30,4	73,8±24,6	0,947
SF36 Percepcion de la Salud General	30,2 ± 18,4	44,0 ± 23,3	0,047	33,2±15,4	43,9±18,5	0,051
SF36 Vitalidad	44,1 ± 24,2	56,6 ± 25,8	0,074	44,2±29,6	56,1±23,1	0,118
SGRQ Actividad	69,8 ± 26,9	50,5 ± 23,0	0,006	63,8±21,3	50,8±23,1	0,040
SGRQ Impacto	45,9 ± 24,5	30,2 ± 18,2	0,023	38,1±19,8	27,2±19,3	0,067
SGRQ Síntomas	58,1 ± 24,9	44,5 ± 24,4	0,058	56,9±21,5	35,1±20,0	0,001
SGRQ Total	53,4 ± 25,0	38,3 ± 17,9	0,031	48,8±19,0	35,2±17,3	0,011
CAT	12,6 ± 6,0	7,1 ± 5,9	0,001	10,5±6,2	7,7±5,2	0,104

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 en media ± desviación estándar.

15. Análisis de las diferencias en riesgo cardiovascular, aterosclerosis subclínica, marcadores de inflamación, estrés oxidativo, y calidad de vida de la población de estudio categorizada por fenotipo según sexo.

En la tabla 37 se analizan las diferencias existentes entre los pacientes agudizadores y no agudizadores según su sexo. Los hombres agudizadores presentan un mayor riesgo cardiovascular, estadísticamente significativo, medido por todas las escalas de riesgo cardiovascular utilizadas excepto Qrisk, y una mayor prevalencia de aterosclerosis periférica medida por el ITB. Las mujeres agudizadoras tienen una mayor presencia de problemas emocionales según el cuestionario SF-36; y una menor actividad física determinada por el cuestionario IPAQ. Entre los no agudizadores también se confirma un mayor riesgo cardiovascular en el sexo masculino y una menor adherencia a la dieta mediterránea, que alcanzan significación estadística.

Tabla 37. Diferencias en riesgo cardiovascular, aterosclerosis subclínica, marcadores de inflamación, estrés oxidativo y calidad de vida de la población de estudio categorizada por fenotipo, según sexo.

	Agudizadores			No Agudizadores		
	Mujeres n= 12	Hombres n= 38	p	Mujeres n= 16	Hombres n=41	p
PAS (mm Hg)	124,5 ± 19,9	142,9 ± 20,6	0,009	143,2 ± 21,2	145,8 ± 17,3	0,638
Colesterol (mg/dL)	210,6 ± 48,5	193,2 ± 38,4	0,207	211,3 ± 36,7	192,9 ± 29,0	0,054
HDL-colesterol (mg/dL)	68,1 ± 25,5	52,0 ± 12,5	0,005	69,1 ± 25,2	54,7 ± 13,4	0,043
Triglicéridos (mg/dL)	98,1 ± 38,5	128,5 ± 54,4	0,079	113,4 ± 49,9	122,9 ± 77,7	0,655
Hb (g/dl)	13,4 ± 1,4	14,3 ± 1,6	0,098	13,0 ± 1,1	15,3 ± 1,3	0,001
Hematocrito (%)	42,5 ± 4,0	44,8 ± 4,9	0,147	43,5 ± 3,3	47,4 ± 4,1	0,001
Framingham	13,5 ± 8,6	31,5 ± 17,4	<0,001	17,3 ± 13,4	29,0 ± 15,4	0,001
SCORE	3,6 ± 3,6	9,9 ± 13,7	0,007	5,6 ± 8,5	8,3 ± 8,7	0,017
SCORE-HDL	2,7 ± 4,2	7,1 ± 8,3	0,001	4,7 ± 9,4	5,5 ± 5,1	0,003
Qrisk	16,7±10,9	24,2 ± 12,7	0,078	15,6 ± 11,3	20,7 ± 10,3	0,073
Regicor	4,7 ± 2,5	7,0 ± 3,7	0,023	4,6 ± 2,8	7,8 ± 3,2	0,003
GIM BC Derecho (mm)	0,65 ± 0,16	0,76 ± 0,13	0,032	0,72 ± 0,17	0,74 ± 0,13	0,594
ITB ≤ 0,9		14 (40,0%)	0,012	1 (7,7%)	13 (32,5%)	0,078
> 0,9	11 (100%)	21 (60%)		12 (92,3%)	27 (67,5%)	0,899
Looh (µmol/L)	8,60 ± 3,44	11,38 ± 8,20	0,262	8,05 ± 2,54	10,6 ± 4,30	0,008
AOPPs (µmol/L)	60,1 ± 18,50	95,0 ± 54,8	0,002	74,7 ± 45,1	98,1 ± 51,8	0,117
SF-36 Problemas emocionales	36,2 ± 38,4	76,2 ± 38,4	0,004	77,8 ± 37,1	76,3 ± 38,7	0,899
CAT	13,4 ± 6,2	11,3 ± 6,1	0,330	5,69 ± 3,0	8,0 ± 6,0	0,073
IPAQ METS min/s	675 ± 625	1401 ± 1563	0,029	1254 ± 907	1266 ± 1297	0,971
MEDAS	9,0 ± 1,7	9,2 ± 1,9	0,701	10,5 ± 1,7	9,5 ± 1,8	0,049

PAD: presión arterial sistólica; HDL-colesterol: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; Hb: hemoglobina; GIM: grosor íntima-media; BC: bulbo carotídeo; ITB: índice tobillo brazo LOOH: hidroperóxidos lipídicos; AOPPs: productos avanzados de oxidación proteica; CAT: COPD assessment test; MEDAS: mediterranean diet adherence screener; IPAQ: cuestionario internacional de actividad física. Los datos se expresan como media ± desviación estándar.

16. Análisis de las diferencias entre pacientes categorizados por sexo según fenotipo

Cuando analizamos las diferencias entre hombres agudizadores y no agudizadores se obtienen resultados similares a los observados en el total población. Sin embargo, cuando analizamos la diferencias entre las mujeres según su fenotipo, encontramos que las mujeres agudizadoras tienen mayores problemas emocionales medidos por el cuestionario SF-36 ($36,2 \pm 41,4$ vs $77,8$

$\pm 37,1$; $p=0,011$), menor seguimiento de la dieta mediterránea ($9,0 \pm 1,7$ vs $10,5 \pm 1,7$; $p=0,026$) y una tendencia a menor actividad física valorada por el cuestionario IPAQ (675 ± 624 vs 1254 ± 907 ; $p= 0,088$).

17.Análisis multivariante de la asociación entre aterosclerosis subclínica y fenotipo agudizador

En la tabla 38 se muestra cómo los pacientes con fenotipo agudizador se asocian, de forma independiente de la gravedad de la EPOC (BODE) y del riesgo cardiovascular (estimado por diferentes escalas) con un GIM carotídeo (media de mediciones en arteria carótida común e interna) por encima del percentil 75, tomando como referencia las tablas disponibles para población española (en sujetos de igual edad y sexo).

Tabla 38. Modelos de regresión logística utilizando como variable dependiente situarse por encima del percentil 75 de la media de las mediciones del GIM a nivel de ACC y ACI.

	OR (95% IC)	P
FENOTIPO AGUDIZADOR	2,869 (1,087 - 7,637)	0,035
BODE	0,880 (0,653 - 1,185)	0,399
SCORE	1,020 (0,979 - 1,062)	0,349

	OR (95% IC)	P
FENOTIPO AGUDIZADOR	2,834 (1,060 - 7,579)	0,038
BODE	0,899 (0,664 - 1,216)	0,488
Framingham	1,021 (0,993 - 1,050)	0,140

	OR (95% IC)	P
FENOTIPO AGUDIZADOR	2,843 (1,068 - 7,570)	0,036
BODE	0,881 (0,654 - 1,188)	0,406
SCORE-HDL	1,027 (0,969 - 1,089)	0,363

	OR (95% IC)	P
FENOTIPO AGUDIZADOR	2,853 (1,078 - 7,553)	0,035
BODE	0,878 (0,652 - 1,182)	0,390
REGICOR	1,060 (0,931 - 1,207)	0,375

	OR (95% IC)	P
FENOTIPO AGUDIZADOR	2,536 (0,932 - 6,902)	0,068
BODE	0,925 (0,678 - 1,261)	0,622
QRISK	1,050 (1,005 - 1,097)	0,028

ACC: arteria carótida común; ACI: arteria carótida interna Los datos se expresan en ods ratio (intervalo de confianza 95%).

18. Análisis multivariante de la asociación entre calidad de vida y fenotipo EPOC

Las tablas 39 y 40 muestran como el fenotipo agudizador se asocia, de modo independiente de la edad, sexo y gravedad de la EPOC (BODE), con una peor calidad de vida: puntuación superior a 10 en el cuestionario CAT (Tabla 39) o superior a 50 en el cuestionario SGRQ (Tabla 40).

Tabla 39. Modelo de regresión logística utilizando como variable dependiente tener una puntuación del CAT igual o superior a 10.

	OR (95% IC)	P
Fenotipo agudizador	4,648 (1,832 - 11,793)	0,001
Edad	0,981 (0,910 - 1,058)	0,620
Sexo	1,442 (0,473 - 4,397)	0,520
BODE	1,588 (1,130 - 2,323)	0,008

CAT: COPD assessment test. Los datos se expresan como odds ratio (intervalo de confianza 95%).

Tabla 40. Modelo de regresión logística utilizando como variable dependiente tener una puntuación del SGRQ igual o superior a 50.

	OR (95% IC)	P
Fenotipo agudizador	3,717 (1,408 - 9,813)	0,008
Edad	1,000 (0,924 - 1,082)	0,997
Sexo	2,606 (0,804 - 8,450)	0,110
BODE	1,814 (1,254 - 2,623)	0,002

SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire Los datos se expresan como odds ratio (intervalo de confianza 95%).

DISCUSIÓN

En este estudio se han evaluado las diferencias existentes entre pacientes diagnosticados de EPOC y fenotipo agudizador, (considerando como tal a aquellos pacientes que presentan 2 agudizaciones moderadas o graves en el año previo a su inclusión en el estudio), frente a aquellos que no lo presentan; en aspectos relacionados con el riesgo cardiovascular, la aterosclerosis subclínica, los marcadores de inflamación, el estrés oxidativo y la calidad de vida.

1. Diferencias en riesgo cardiovascular entre el fenotipo agudizador y no agudizador

En nuestro trabajo observamos una tendencia a presentar un nivel de riesgo cardiovascular más elevado en los pacientes con EPOC y fenotipo agudizador (medido por cuatro de las escalas más utilizadas para evaluar el RCV). Cuando se analizaban categorizando a los pacientes por la mediana de edad (65 años), esta diferencia se acentuaba en el grupo más joven, alcanzando significación estadística para la escala QRISK.

La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en nuestra muestra es elevada, similar a lo descrito en la literatura. Un 61,7% de nuestros pacientes tienen hipertensión arterial y se observan cifras más elevadas en el grupo no agudizador (especialmente para la presión arterial diastólica) en la línea de lo descrito para pacientes con EPOC GOLD III y IV que son la mayoría de los incluidos en nuestro estudio (239). Puesto que no observamos diferencias significativas en el porcentaje de hipertensos, ni en el uso de medicación hipotensora, entre ambos fenotipos, podemos explicar los menores niveles de PA en el fenotipo agudizador respecto al no agudizador (-6,6 mmHg en PAS: no alcanza significación, aunque es clínicamente relevante; y -5,4 mmHg para la PAD, que alcanza significación estadística) tenemos que recurrir a la fisiopatología. En éste sentido, aunque se admite la dificultad para establecer la verdadera prevalencia de hipertensión pulmonar (HP) en la EPOC (diferente gravedad, definición y técnica de medida de la presión arterial pulmonar en los diferentes estudios), es mayor a mayor gravedad de la EPOC, alcanzando casi el 50% en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada; y a ella contribuyen varios factores: pérdida de vasos de la periferia pulmonar, hipoxia crónica o recurrente y alteración en la expresión de mediadores vasculares e inflamatorios

(274) (275). Además, está bien establecido que su presencia, incluso moderada, en pacientes con enfermedad pulmonar, se asocia con mayor morbimortalidad (274). Es un hecho a destacar que hasta en un 17% de pacientes con enfermedad pulmonar avanzada, la hipertensión coexiste con presiones de enclavamiento pulmonar superiores a 15 mmHg, lo que sugiere cardiopatía asociada (275). Por tanto, es de esperar que los pacientes con fenotipo agudizador, que en nuestro estudio se asocian a mayor gravedad de la EPOC (índice de BODE 3,4 vs 2,6 en agudizadores y no agudizadores, respectivamente), y a mayor nivel de marcadores inflamatorios, tengan mayor prevalencia de hipertensión pulmonar; y que ello contribuya en los pacientes más graves, especialmente los agudizadores de más edad, y con RCV más elevado, a empeorar la función sistólica del ventrículo izquierdo (por disminución del gasto cardíaco derecho), una de cuyas manifestaciones es la disminución de la presión arterial. Apoya esta explicación, la disminución progresiva en el índice cardíaco observado a medida que avanza la gravedad de la EPOC, medida por la escala GOLD (276), asociado también a mayor prevalencia de hipertensión pulmonar en los estadios GOLD más avanzados (III y IV) (275). Pese a ello, no encontramos una explicación plausible al descenso concreto de PA diastólica en el fenotipo agudizador: se podría esperar su elevación asociada al aumento de resistencias periféricas debido a mayor grado de disfunción endotelial. Como se ha comentado previamente, no existen diferencias significativas en el porcentaje de hipertensos, ni en el uso de medicación hipotensora, entre ambos fenotipos. No obstante, existe tendencia a un mayor uso de calcioantagonistas, IECAS y diuréticos, por lo que no podemos descartar un mayor efecto hipotensor (predominantemente vasodilatador) asociado a dichos fármacos.

Por otra parte, esa menor presión arterial sistólica, si bien no alcanza significación, trasladada a las escalas de riesgo, puede contribuir a que se equipare el RCV estimado entre los pacientes con ambos fenotipos.

Respecto a las cifras más elevadas de glucemia (en rango de glucemia basal alterada) y hemoglobina glicosilada (en rango de prediabetes) en los sujetos agudizadores se puede relacionar con el estado de resistencia insulínica observado en situaciones de inflamación crónica como la EPOC (277-280) y con la mayor prevalencia de síndrome metabólico (expresión de resistencia

insulínica) observada en dichos sujetos. En concordancia con ello, observamos una disminución en las cifras de Hb. y elevación de la cifra de leucocitos (en probable relación con el estado de inflamación crónica), en agudizadores.

Para la diabetes hallamos una prevalencia similar a la referida en la bibliografía, que oscila entre el 12% (239) y el 23% (281). En el estudio de Manino y cols., los pacientes EPOC tenían un mayor riesgo de diabetes que los pacientes sin obstrucción espirométrica. Nosotros observamos una mayor prevalencia de diabetes en los pacientes agudizadores frente a los no agudizadores. En este aspecto, los pacientes diabéticos del estudio ECLIPSE, no presentaron un mayor riesgo de ser agudizador en el primer año de seguimiento(6), ni de pasar a fenotipo agudizador en el segundo (aunque no se analizaban los valores concretos de glucosa) (282).

La prevalencia más elevada de diabetes, y de cifras más elevadas de glucosa (y hemoglobina glicosilada), pueden relacionarse con la mayor utilización de corticoides orales en las agudizaciones (lógicamente más frecuentes en los pacientes agudizadores) y la mayor utilización de corticoides inhalados, que en nuestro estudio es también mayor en este fenotipo. En este sentido, existen estudios que demuestran una relación dosis-dependiente entre el uso de corticoides inhalados y la aparición de diabetes, así como su grado de control en diabéticos conocidos (283). Por otro lado, en el estudio COPD Gene (donde se cuantificaba el enfisema mediante un software específico) se ha relacionado la mayor presencia de diabetes con la EPOC no enfisematosa. Los pacientes con EPOC enfisematosa presentaban una peor función pulmonar, menos capacidad de ejercicio y más disnea, mientras que los no enfisematosos presentaban más diabetes y síndrome metabólico, así como cifras más elevadas de marcadores inflamatorios (284). Es probable que en el fenotipo no agudizador, más caracterizado por la disnea, haya más individuos con predominio de enfisema, aunque no disponemos de estos datos. Los marcadores de inflamación también podrían justificar estas diferencias, ya que la interleuquina-6 y TNF-alpha se han relacionado con la resistencia insulínica. En nuestro estudio encontramos cifras superiores de interleuquina-6 en agudizadores, siendo similares las de TNF-alpha.

Estos hallazgos podrían tener valor a la hora de incluir a los pacientes con EPOC, especialmente agudizadores y sin fenotipo enfisema entre los pacientes subsidiarios de cribado de diabetes, ya que las recomendaciones para dicho examen varían (285). En este sentido, la U.S Preventive Services Task Force (USPSTF) recomienda el cribado en sujetos de diabetes en sujetos con presión arterial superior a 135/80 mm de Hg, por la alta prevalencia de alteración del metabolismo hidrocarbonado asociada (286).

En nuestro estudio las cifras de colesterol muestran una tendencia a ser más elevadas en pacientes agudizadores que en no agudizadores. Varios trabajos han observado que la hiperlipidemia se relaciona con una peor situación respiratoria. En un estudio reciente de seguimiento poblacional la presencia de síndrome metabólico se relacionaba con mayor deterioro de la función pulmonar, y las cifras bajas de HDL colesterol con una peor función pulmonar en pacientes varones (287). En nuestro estudio las cifras de HDL-colesterol se encuentran por encima del rango de síndrome metabólico y no hemos encontrado diferencias entre los diferentes subgrupos analizados.

El 23% de la población analizada presenta enfermedad cardiovascular establecida, y sólo un 6,5% muestra un deterioro moderado del filtrado glomerular estimado, lo que sugiere un alto potencial preventivo cardiovascular, ya que la mayoría de la población se encuentran en situación de prevención primaria. En este sentido, cuando se excluyeron los pacientes con ECV (en los que resulta innecesario aplicar las tablas de riesgo), las diferencias en los estratos de riesgo cardiovascular entre ambos fenotipos no mostraron diferencias significativas (datos no presentados). La prevalencia publicada de ECV es muy variable y depende de los criterios considerados en los diferentes estudios (9). Para enfermedad cardiovascular sin especificar, la prevalencia en la literatura varía entre el 28 y el 70%. La menor prevalencia de ECV observada en nuestro estudio se debe probablemente a que no incluíamos la insuficiencia cardíaca ni los eventos tromboembólicos, que sí se consideran en otros estudios (22). Además, es muy probable que influya la reconocida menor incidencia de enfermedad cardiovascular en nuestro país y otros países de nuestro entorno. Además, nuestros pacientes presentaban de forma global una alta adherencia a

la dieta mediterránea, aspecto relacionado de forma importante con la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular (226).

Respecto a la relación entre insuficiencia renal crónica y EPOC, la prevalencia observada de filtrado glomerular en rango de insuficiencia renal crónica era del 6,5%, no existiendo diferencia entre ambos fenotipos. Esta prevalencia es inferior a la observada por Incalzi et al. (30), lo que puede deberse a que es una población de menor edad (63 vs 75 años) y con un nivel inferior de creatinina, aunque con una prevalencia similar de enfermedad cardiovascular establecida (23% vs 25%)(29). Es importante tener en cuenta que para el diagnóstico de ERC establecida es preciso confirmar el deterioro de la función renal con un intervalo de al menos tres meses. No obstante, aunque en el presente trabajo transversal y solo lo hemos analizado en una determinación, el deterioro del filtrado glomerular, incluso medido en al menos una ocasión, tiene importantes implicaciones pronósticas, pues se ha demostrado una estrecha relación entre su descenso y la incidencia de enfermedad cardiovascular (288). Además, la medida del filtrado glomerular en pacientes con EPOC puede matizar el uso de algunas exploraciones (contrastados yodados, resonancia magnética) y el tratamiento farmacológico de patologías asociadas a la EPOC (diabetes, HTA entre ellas) así como orientar a un mejor uso y dosificación de los fármacos (30). Por otra parte, se ha demostrado que la microalbuminuria, presente en la quinta parte de los pacientes de nuestro estudio, es un reconocido marcador de disfunción endotelial y de riesgo cardiovascular que se relaciona con la hipoxemia en pacientes con EPOC (31), lo que acentúa la importancia de mantener una adecuada oxigenación, no sólo para prevenir la hipertensión arterial pulmonar, sino para retrasar o revertir la disfunción endotelial y el deterioro cardiovascular y renal en éstos pacientes.

En nuestro conocimiento, sólo existe un trabajo que relaciona la gravedad de la EPOC con el RCV global estimado mediante la escala de Framingham, encontrando que la adición del RCV global al FEV₁, contribuye a mejorar la predicción de la mortalidad en los pacientes con EPOC (289). Lee HM y cols. observaron que los parámetros de función pulmonar aislados se consideran pobres predictores de eventos cardiovasculares en pacientes con EPOC, sugiriendo la necesidad de incorporar índices multidimensionales (como el

BODE), para mejorar la capacidad predictiva. En dicho estudio se observa que un 64% de los pacientes con EPOC grave alcanzan un nivel alto o muy alto de RCV estimado, considerando como RCV alto si supera el 20% (estimado por la escala de Framingham) (41), y muy alto si presentan enfermedad cardiovascular establecida. Nosotros encontramos resultados similares ya que el porcentaje global de pacientes con RCV mayor del 20% (estimado por la escala de Framingham) fue del 61,7% y, considerando los criterios de Lee, (incluyendo los pacientes con antecedente de ECV como de muy alto riesgo), ascendió al 67%.

Los resultados obtenidos en el estudio de Lee y cols. son similares para pacientes con EPOC moderada y grave, por lo que los parámetros de función pulmonar aislados se consideran pobres predictores de eventos cardiovasculares y de mortalidad en pacientes EPOC. En nuestros pacientes es difícil establecer diferencias en cuanto a riesgo cardiovascular según la gravedad espirométrica. Al tratarse de enfermos seleccionados en una consulta monográfica de EPOC casi el 70% se clasifican como EPOC graves y muy graves según criterios GOLD y el resto eran moderados pero con FEV₁ cercanos al 50%, por lo que de forma global podemos considerar nuestra muestra como una población de EPOC graves.

Estos autores comprueban que la adición del RCV a la función pulmonar mejora la predicción de mortalidad cardiovascular (17,1%) y global (13,0%), tras un seguimiento medio de $98,8 \pm 51,3$ meses. Por tanto, concluyen que frente a otros índices multidimensionales, como el índice BODE que requiere la realización de una PM6M (de difícil realización en el ámbito de la atención primaria), añadir la estimación del RCV a la función pulmonar puede ser interesante para realizar una distribución pronóstica de estos pacientes, pues solo necesita para su estimación una detallada historia clínica, medida de presión arterial y una analítica de sangre. Estos hallazgos también sugieren que el uso de una escala de riesgo cardiovascular global puede conducir a la rápida identificación de pacientes con alto o muy alto riesgo de enfermedad cardiovascular establecida y de mortalidad global, y permitiría a los médicos tratar sus factores de riesgo cardiovascular y su EPOC, de modo más intensivo (por ejemplo, con el uso precoz de estatinas) para modificar su pronóstico.

Además, y en relación con esto último, diferentes revisiones (aunque retrospectivas) sugieren que el uso de estatinas mejora el pronóstico de la EPOC independientemente de su efecto reductor de lípidos (18, 19, 290, 291). Recientemente se ha llevado a cabo un importante estudio prospectivo que no ha conseguido demostrar que añadir 40 mg de estatinas en pacientes con EPOC moderada y grave ingresados por exacerbación, reduzca la incidencia de exacerbaciones de la EPOC y tampoco aporta datos sobre la reducción de eventos cardiovasculares importantes (292). En nuestro estudio sólo el 36% de los pacientes utilizaban estatinas de forma habitual, cifra que podemos considerar baja teniendo en cuenta que el 23% tenían enfermedad cardiovascular establecida y más del 50%, dependiendo de la escala utilizada, un riesgo cardiovascular alto o muy alto. Por tanto, resulta muy importante en nuestra práctica clínica habitual añadir la detección, valoración global y tratamiento de los factores de RCV.

En el presente estudio casi todos los pacientes tomaban alguna medicación broncodilatadora beta-adrenergica. Para muchos médicos, y especialmente cardiólogos, el uso de beta agonistas en pacientes con enfermedad cardiovascular ha sido motivo de preocupación. Algunos han sugerido que los beta agonistas inhalados tenían un efecto arritmogénico y podrían precipitar el infarto de miocardio o la muerte súbita (293). En el estudio SUMMIT, recientemente publicado, diseñado para valorar los efectos de los corticoides inhalados en la prevención de mortalidad en pacientes con EPOC moderado (objetivo que no ha alcanzado) no existen indicios de mayores eventos cardiovasculares en los pacientes tratados con betaadrenérgicos a pesar de que el estudio incluía a pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o con alto riesgo cardiovascular (294). Por tanto, pensamos que la alta presencia de enfermedad cardiovascular establecida o el elevado riesgo cardiovascular estimado por las diferentes escalas en nuestro estudio, no puede ser atribuido a la utilización de medicación broncodilatadora. Lee HM y cols. al no disponer de medidas de capacidad de ejercicio, como la mencionada PM6M, no pudieron determinar el beneficio adicional que supondría añadir a los índices pronósticos de la EPOC, como el BODE, la determinación del riesgo cardiovascular por la escala de Framingham (289). Por lo tanto, serían necesarios estudios que determinaran si el añadir algún parámetro de función pulmonar, como el FEV₁, a

las escalas de riesgo cardiovascular conocidas podrían incrementar la predicción de dichos eventos.

En nuestro conocimiento no hay ningún estudio que compare, como hacemos en el presente trabajo, el RCV global estimado en pacientes con diferente fenotipo EPOC (agudizador vs no agudizador). Cuando analizamos la muestra total de pacientes con EPOC se observan valores elevados de riesgo cardiovascular en todas las escalas utilizadas, salvo Regicor, tanto en agudizadores como no agudizadores, con una tendencia a valores más elevados en agudizadores. Sin embargo, cuando segmentamos a la población por la mediana de edad (65 años), estas diferencias se acentúan en los pacientes agudizadores y se diluyen en los no agudizadores (Figura 7). De hecho, los pacientes de menos de 65 años y fenotipo no agudizador se clasificarían en todas las escalas usadas en el rango de riesgo moderado, frente a los agudizadores que se situarían en todas las escalas, salvo Regicor, en riesgo alto, alcanzando significación estadística para la escala Qrisk. Esto nos lleva a sugerir que sería en este grupo de pacientes con 65 años o menos y fenotipo agudizador en el que se debería intensificar de forma especial las medidas preventivas. Respecto al citado modelo Regicor (50, 51), adaptación del modelo de Framingham a las características de morbimortalidad cardiovascular existentes en nuestro entorno, se conoce que el nivel de riesgo estimado es inferior al obtenido con otras escalas y, de hecho, los puntos de corte para el RCV alto (10-14.9%) y muy alto ($\geq 15\%$) difieren del modelo original de Framingham.

Pagliarioli E y cols. comparan retrospectivamente el riesgo cardiovascular (medido por la escala QRISK2) de pacientes ingresados por agudización de la EPOC frente a pacientes EPOC estables (al menos 4 semanas) y dividen a los pacientes ingresados según tengan o no antecedentes de enfermedad cardiovascular. Los pacientes ingresados por agudización tenían un número considerablemente mayor de eventos cardiovasculares previos (41% frente al 4% infarto de miocardio o angina, 6% frente al 2% accidente cerebrovascular y 4% frente al 0% ambos).

En este estudio el riesgo absoluto QRISK2 para pacientes hospitalizados con antecedente de enfermedad cardiovascular fue del 37% y en los hospitalizados

sin eventos previos del 26% (cifras muy superiores a las encontradas en nuestros pacientes hospitalizados) y del 19% en los no hospitalizados (similares a las nuestras) (295). En nuestro trabajo la media de edad era menor en los pacientes ingresados (con o sin enfermedad cardiovascular) lo que probablemente contribuye a justificar la diferencia en el RCV. Sin embargo, en el grupo de EPOC estables, la edad era similar y también nuestros resultados. No obstante, en nuestra muestra el número de pacientes ingresados en el año previo fue pequeño (18) y no encontramos diferencias significativas en el QRISK respecto a los no ingresados. Sí encontramos diferencias significativas en los valores obtenidos con las escalas de Framingham, SCORE y SCORE-HDL, siendo el riesgo menor en los pacientes con antecedentes de hospitalización. Estos resultados paradójicos en los pacientes con ingresos previos pueden estar influenciados por su reducido número, la menor edad de los pacientes ingresados y otros factores, como que los pacientes no ingresados presentaban cifras más elevadas de presión arterial y colesterol.

El riesgo cardiovascular estimado difiere de forma significativa entre los pacientes según el sexo. Un estudio realizado por Agarwal y cols. con los resultados del estudio epidemiológico NHANES americano, estima una prevalencia de RCV alto (Framingham $\geq 20\%$ a 10 años) en pacientes EPOC del 23,5% en mujeres y del 64,6% en hombres (12). En nuestro caso, las diferencias entre sexos en RCV alto, usando la misma escala, son más acusada, siendo similar en las mujeres (21,4%) y más elevadas en los hombres (75,9%). Estas diferencias pueden ser atribuidas a las cifras altas de presión arterial existentes en nuestro trabajo, que se encuentran dentro del rango de hipertensión.

2. Diferencias en aterosclerosis subclínica entre el fenotipo agudizador y no agudizador

Observamos mayor presencia de aterosclerosis subclínica, medida por el GIM carotídeo, en los pacientes con EPOC y fenotipo agudizador frente a los no agudizadores. Esta diferencia alcanza significación estadística a nivel de la arteria carótida interna (ACI) izquierda y, cuando se analizan los resultados por terciles, en la ACI izquierda y el bulbo carotídeo (BC) izquierdo. Las diferencias

son significativamente mayores en pacientes de menor edad (<65 años). También observamos mayor grosor intimo-medial en la media de las mediciones de carótida común (ACC) e interna en los varones agudizadores, pero no en las mujeres. El análisis multivariante, incluyendo la gravedad de la EPOC (BODE) y el RCV (estimado por las diferentes escalas) en el modelo, confirma la asociación independiente del fenotipo agudizador con la aterosclerosis subclínica.

El GIM carotídeo es una medida representativa de la aterosclerosis de un individuo, que se relaciona con los factores de riesgo cardiovascular (296) y con el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares (297, 298). Los trabajos que abordan la medición del GIM usan diferentes aproximaciones: se limitan a la arteria carótida común (298, 299), utilizan la media de las mediciones realizadas en diferentes segmentos carotídeos (300, 301), o las combinan como una escala (297). Un reciente estudio confirma que tanto la media del GIM de la ACC como de la ACI son predictores independientes de eventos cardiovasculares (63). Según el Consenso de la Sociedad Americana de Ecocardiografía de 2008 la media del GIM de la ACC es una medida más reproducible que el GIM de ACI y se considera el parámetro más adecuado para la determinación del riesgo cardiovascular(302). En nuestro país existen tablas que describen los puntos de corte de referencia poblacionales de GIM medio tanto para ACC (67, 232, 303), como para ACI y BC (67); así como la media de las tres mediciones (67, 303). Nosotros hemos analizados cada segmento por separado, la media de cada territorio, la media de las ACC y ACI; y la media de los 6 territorios analizados. Hemos obtenido mejores resultados en las mediciones que incluyen carótida común e interna y peores cuando se incluyen las mediciones del bulbo carotídeo.

Existe controversia sobre si es mejor utilizar el valor medio de las mediciones o el valor máximo (dado que los equipos actuales disponen de un software de detección automática de bordes que permite obtener de manera rápida y reproducible los valores medio y máximo del GIM carotídeo). El consenso Mannheim en su edición de 2011 (304), considera que, aunque no hay una respuesta definitiva a esta cuestión, la utilización de los valores como media son menos susceptibles de valores atípicos y que los valores máximos pueden reflejar estadios más avanzados con engrosamiento focal que evoluciona hacia

la formación de placa. Este mismo consenso considera que es aceptable que los resultados se expresen como media de las mediciones del lado derecho e izquierdo, aunque hay una diferencia significativa entre las mediciones en arteria carótida común izquierda y derecha, con valores más altos en el lado izquierdo según el trabajo de Foerch (305). En conclusión, este consenso considera que los datos se deben expresar del modo más detallado posible al no existir en el momento actual una medida que podamos considerar unánimemente aceptada. En nuestro caso hemos analizado los datos de forma pormenorizada, mostrando tanto los valores de cada segmento, así como la media de las mediciones de cada segmento en el lado izquierdo y derecho, y las medias de varios segmentos. Esto podría minimizar los sesgos producidos por los valores extremos. La existencia de valores más elevados en la arteria carótida común izquierda se confirma en nuestro estudio, observando también una tendencia a valores más altos en el lado izquierdo para los otros dos segmentos analizados. Algunos autores han extrapolado de este hallazgo una posible justificación para la predilección de los eventos cerebrovasculares por el lado izquierdo relacionado con mayor estrés hemodinámico y daño intimal (306). Sin embargo, Fouler (305) lo considera una adaptación del modelo circulatorio de cada lado en relación con las diferencias de presión sanguínea, fuerzas locales de cizallamiento y con la anatomía vascular, pero no un indicador de incremento del riesgo aterosclerótico en si mismo.

Este estudio también encuentra que el fenotipo agudizador se asocia de forma independiente con el hecho de situarse por encima del percentil 75 (p75) de la media de las mediciones de ACI y ACC (tomando como referencia los valores existentes para población española de la misma edad y sexo) y una vez ajustados por el RCV estimado y la gravedad de la EPOC.

La gran mayoría de los pacientes que presentan un test de isquemia miocárdica positivo o lesiones en el angiograma coronario tienen un GIM carotídeo >p75 por lo que se considera que estos valores acarrear un mayor riesgo cardiovascular(307). Los tres estudios que aportan tablas de valores del GIM carotídeo en población española no usan los mismos criterios de inclusión, ni consideran los mismos segmentos de edad, por lo que no es posible establecer un único criterio a partir del cual reclasificar a un paciente de RCV intermedio

hacia alto RCV según el p75 (308). En nuestro estudio, observamos una tendencia a un mayor número de pacientes con fenotipo agudizador por encima del p75 para su edad y sexo (utilizando las tablas de Grau del GIM medio de toda la arteria carótida) (303).

En nuestro estudio no encontramos diferencias en la presencia de placa entre ambos fenotipos (siguiendo el criterio de Iwamoto (74), que considera placa cuando existe un engrosamiento focal de la íntima mayor de 1.2 mm, en un estudio en el que analizó a pacientes con obstrucción al flujo aéreo). Sin embargo, también existe controversia en cuanto a la definición de placa y en el consenso de Mannheim la definen como una estructura focal que estrecha focalmente el interior de la luz arterial a menos de 0,5 mm, o bien la demostración de un engrosamiento > 1,5 mm (304).

Varios estudios han relacionado el deterioro de la función pulmonar y la presencia de aterosclerosis subclínica. Iwamoto H y cols. analizaron sujetos entre 45 y 60 años (para intentar obviar la edad como el factor de riesgo más importante de aterosclerosis) y excluyeron a los pacientes con diabetes. Encontraron que la aterosclerosis carotídea y la presencia de placa era más frecuente en pacientes fumadores con criterios de obstrucción al flujo aéreo ($FEV1/FVC < 70\%$) incluso controlando por factores de confusión. Sin embargo no observaron esta asociación en los fumadores sin obstrucción ni en los no fumadores (74). Nosotros observamos una mayor presencia de aterosclerosis subclínica en los pacientes con EPOC y fenotipo agudizador sobre todo entre los pacientes de menor edad que es cuando las diferencias se hacían más significativas. Aunque este trabajo no estaba específicamente diseñado para analizar a los pacientes menores de 65 años, en futuros estudios podría ser la población diana a estudiar, ya que son los pacientes agudizadores más jóvenes los que se podrían beneficiar más de la medición precoz del GIM carotídeo añadido a la estimación del riesgo cardiovascular por alguna de las escalas referidas. Ello permitiría seleccionar los pacientes con mayor riesgo cardiovascular global (y mayor aterosclerosis subclínica) y, por tanto, candidatos a intensificar las medidas preventivas cardiovasculares.

A la hora de considerar la utilidad del GIM carotídeo y la presencia de placa es importante valorar su aportación adicional a los factores de riesgo

cardiovascular, y a las escalas de RCV comentadas en el apartado anterior. Según un análisis realizado en pacientes del estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), entre los pacientes con riesgo intermedio según la escala de Framingham, que serían los que más dudas plantean en cuanto al establecimiento o no de medidas preventivas, el modelo factores de riesgo tradicionales + GIM carotídeo + placa es mejor que analizar sólo los factores de riesgo. Sin embargo, añadir la placa afectaba mínimamente al modelo en hombres y añadir el GIM carotídeo lo afectaba mínimamente en mujeres. Globalmente solo el 8,8% de los pacientes eran reclasificados de un riesgo intermedio a riesgo alto (309). Otro estudio utilizando pacientes de la cohorte de Framingham encuentra una mejoría en la reclasificación del 7,6% de pacientes, utilizando el valor máximo de la arteria carótida común, no encontrando diferencias para la carótida interna (63). Un metaanálisis reciente (que incluye 14 estudios y casi 46.000 pacientes) muestra que el beneficio adicional del GIM para predecir un primer infarto o ictus, respecto a la estimación del riesgo cardiovascular (Framingham), es muy escaso y poco relevante desde el punto de vista clínico: sólo un 0,8% del total de sujetos eran reclasificados usando el GIM y de los sujetos con riesgo intermedio sólo un 3,6% (65). En nuestro estudio, el 18,9% del total de pacientes con riesgo intermedio según SCORE podrían ser reclasificados a riesgo alto utilizando el mismo criterio que el estudio ARIC (estar situado por encima del percentil 75 de la población de igual sexo y edad o tener placa). Por tanto, el porcentaje de pacientes reclasificados sería importante y la utilidad de realizar una ecografía carotídea a sujetos de riesgo intermedio de nuestro estudio podría ser interesante, especialmente en los pacientes agudizadores.

Como ya se ha comentado, las edades tan elevadas de algunos de los pacientes incluidos en nuestro estudio, han podido minimizar las diferencias existentes en la aterosclerosis subclínica (medida por el GIM carotídeo) entre pacientes agudizadores y no agudizadores, al ser la edad el principal factor relacionado con el GIM. En el estudio ARIC, que relacionaba la aterosclerosis subclínica con la alteración de la función pulmonar, la media de edad es de $54,0 \pm 5,7$ años. En el estudio de Iwamoto y cols. (74) incluían pacientes entre 45 y 60 años, edades más adecuadas para detectar la aterosclerosis de forma precoz y poder establecer medidas preventivas. Otro estudio de Golpe R y cols. también

encontró diferencias entre pacientes EPOC y controles sanos en el GIM de ACC sin alcanzar la significación estadística, incluyendo a pacientes de menos edad que los nuestros ($59,4 \pm 5,9$). Este estudio no consiguió demostrar que la hipertensión inducida por sobreactividad simpática sea el mecanismo explicativo de la asociación entre EPOC y enfermedad cardiovascular (310). En otros casos sí se han incluido a pacientes con edades similares a las de nuestro estudio y, aunque realizado en población asiática, encuentra valores superiores a los nuestros en el GIM de ACC. Por lo tanto la edad es un factor fundamental a la hora de diseñar un estudio que trata de valorar las diferencias existentes en aterosclerosis subclínica, aunque ello conlleva dificultades para conseguir reclutar un importante número de pacientes en la sexta década de la vida, sobre todo teniendo en cuenta los niveles de infradiagnóstico y diagnóstico en estadio avanzado existentes en nuestro país para los pacientes con EPOC (5).

El sexo también es otro factor importante cuando se analizan las diferencias en la aterosclerosis subclínica. En nuestro caso, las mujeres incluidas tenían una media de edad de $61,7 \pm 7,2$ y presentaban un GIM similar al de los hombres. Actualmente existen datos que indican que la aterosclerosis subclínica a nivel carotídeo se iguala precozmente entre ambos sexos en la primera década posmenopáusica, cuando se ajusta estrictamente por la edad y los factores de riesgo tradicionales (311), ya que la aterosclerosis progresa rápidamente después de la menopausia; siendo éste, por tanto, un período también importante desde el punto de vista preventivo. En nuestro estudio se confirma que no existen diferencias entre los hombres y mujeres en el GIM carotídeo o en la presencia de placa, tanto en agudizadores como en no agudizadores.

Como resumen podemos señalar que cuando ajustamos por otros factores de riesgo cardiovascular incluidos en las escalas de riesgo más usadas, y por la gravedad de la EPOC establecida por el índice BODE, el fenotipo agudizador multiplica por dos el riesgo de padecer aterosclerosis subclínica. Por tanto, se trata de un subgrupo de la población EPOC (especialmente los agudizadores más jóvenes) de gran importancia a la hora de establecer medidas de prevención primaria cardiovascular, una de las causas de mortalidad más importante en nuestros pacientes.

Además, encontramos una tendencia entre los pacientes agudizadores a presentar aterosclerosis subclínica a nivel carotídeo y/o periférico, considerando como tal encontrarse por encima del percentil 75 en la media de las mediciones del GIM carotídeo o tener placa en la ecografía carotídea o tener un valor de ITB inferior a 0,9.

Estudios recientes, que consideran aterosclerosis subclínica la presencia de placa en territorio carotídeo o femoral, o un score de calcio coronario ≥ 1 , encuentran que la aterosclerosis es más frecuente en territorio femoral (54%), seguido del coronario (38%) y carotídeo (34%); y una asociación positiva más fuerte con los factores de riesgo y el calcio coronario en el territorio femoral respecto al carotídeo (312), por lo que la determinación del GIM femoral es una estrategia atractiva para futuros estudios.

En cuanto al índice tobillo-brazo la prevalencia en nuestra población de un ITB patológico es ligeramente superior comparado con los escasos trabajos existentes en la literatura. Pecci y cols., encuentran una prevalencia de 36,8% de ITB patológico entre 84 pacientes con EPOC, aunque cuando los diferencia por gravedad de la EPOC, en los pacientes con criterios GOLD de EPOC grave la prevalencia sería del 15,5% siendo del 23,0% en los pacientes con EPOC moderada. Estas diferencias con nuestra población pueden ser atribuidas al escaso número de ITB patológicos en nuestra muestra. Nosotros solo encontramos diferencias cuando analizamos a los pacientes agudizadores diferenciándolos según sexo, diferencia que puede ser atribuidas a los mismos aspectos comentados para el GIM carotídeo.

3. Diferencias en inflamación y estrés oxidativo entre el fenotipo agudizador y no agudizador

3.1 Diferencias en inflamación

En nuestro estudio hemos encontrado cifras de fibrinógeno y leucocitos más elevadas en el fenotipo agudizador, diferencia que se confirma cuando dividimos los resultados por terciles. Así mismo, encontramos que las cifras de fibrinógeno

y leucocitos constituyen factores de riesgo asociado al fenotipo agudizador. Además, hemos visto una tendencia a cifras más elevadas de PCR e IL-6.

La inflamación sistémica y los niveles elevados de biomarcadores inflamatorios se han relacionado con un riesgo incrementado de agudizaciones en la EPOC (313). El fibrinógeno ha sido relacionado con el riesgo de desarrollar EPOC, su gravedad y progresión, el riesgo de exacerbaciones e incluso con la mortalidad. También se ha vinculado con la comorbilidad cardiovascular (107). Es por ello que la determinación del fibrinógeno está despertando gran interés en los ensayos clínicos. El fibrinógeno ha sido aprobado por la US Food and Drug Administration (FDA) como una manera de estratificar a los pacientes con EPOC en los ensayos clínicos, a través de los esfuerzos del COPD Biomarkers Qualification Consortium (314). Este grupo, analizando los datos de 5 grandes estudios poblacionales, concluye que los pacientes EPOC con cifras de fibrinógeno por encima de 350 mg/dL tienen casi el doble de mortalidad por cualquier causa en los tres años siguientes. Por tanto, consideran que en los ensayos clínicos cuyo objetivo principal sea reducir agudizaciones o mortalidad por todas las causas, se puede usar el fibrinógeno unido a los criterios estándares habituales como instrumento para seguir a la población agudizadora.

Nuestros resultados confirman el hecho de que la utilización del fibrinógeno mejora la seguridad en la clasificación de los pacientes con perfil agudizador. Los criterios utilizados para considerar a un paciente agudizador (utilizar antibióticos y/o corticoides) están muy influenciados por la variabilidad de la práctica clínica y dependen, en muchos casos, del médico que atiende al paciente. Por ello, además de utilizar los criterios clínicos, las cifras elevadas de fibrinógeno pueden contribuir a confirmar la inclusión de un paciente dentro del fenotipo agudizador.

Un estudio de Valví y cols. ha analizado el valor pronóstico del fibrinógeno de 20.993 pacientes con espirometría compatible con EPOC de las cohortes ARIC y CHS. Ellos han observado que tener valores del fibrinógeno por encima de 393 mg/dL se asocia a mayor número de hospitalizaciones y mortalidad. Estos autores especulan que los niveles elevados de fibrinógeno podrían relacionarse con "actividad de la EPOC" y, por tanto, considerar a estos pacientes

especialmente susceptibles de intervenciones terapéuticas (315). En nuestro estudio los pacientes agudizadores se encuentran ampliamente por encima de este nivel de fibrinógeno, frente a los no agudizadores que tienen cifras en el límite del valor considerado de mal pronóstico. Por ello, determinar las cifras de fibrinógeno en los pacientes con EPOC, nos podría ayudar a identificar a los pacientes con mayor riesgo de agudizaciones y con peor pronóstico, para intensificar el seguimiento y las medidas terapéuticas, incluidas las relacionadas con los factores de riesgo cardiovascular.

Nosotros también hemos encontrado una asociación del fibrinógeno al fenotipo agudizador. En el estudio ECLIPSE se han investigado 34 biomarcadores en sangre periférica, siendo el fibrinógeno el más sólido hasta ahora, por encontrarse significativamente asociado con los síntomas, la capacidad de ejercicio, la tasa de exacerbaciones, el índice BODE y la mortalidad. El incremento de una unidad de la desviación estándar en la escala logarítmica incrementa un 35% la probabilidad de presentar una exacerbación en el primer año de seguimiento (6). Este estudio también demuestra que las cifras elevadas de fibrinógeno predicen mortalidad después de ajustar por otras variables asociadas. Los pacientes con cifras de fibrinógeno mayores de 518 mg/dL al inicio del estudio, tienen una mortalidad superior al 85% en los tres años de seguimiento (108). En nuestro estudio el 15% de los pacientes presentan cifras por encima de este punto de corte (9% agudizadores y 6% no agudizadores), aunque en el momento actual no disponemos de datos de seguimiento.

La magnitud del poder predictivo de los biomarcadores en el estudio ECLIPSE en pacientes con EPOC es similar al descrito en pacientes con enfermedad cardiovascular. Una de las posibles limitaciones que se han señalado para el fibrinógeno es que al ser un biomarcador bien establecido de riesgo cardiovascular en la población general (316), aunque ligeramente inferior a la PCR, quizás no sea un biomarcador de EPOC como tal, sino más bien un marcador de comorbilidad, en este caso del alto riesgo cardiovascular existente en nuestros pacientes (317).

Como ya se ha comentado, el número de exacerbaciones que experimenta un paciente en un año se encuentra fuertemente asociado a sus exacerbaciones en

el año previo, y debido a ello se admite que cuando valoramos y tratamos a un paciente, podemos clasificarlo como agudizador o no agudizador. Sin embargo, existe un porcentaje reducido de pacientes en el que cambia este fenotipo a lo largo de su evolución. En el estudio ECLIPSE, entre el primer y segundo año de seguimiento, el 39% cambiaron de la categoría de agudizador a no agudizador. Entre los factores que se asociaban a este cambio se encuentra el fibrinógeno, encontrándose cifras más altas en los pacientes que permanecieron como agudizadores que en los que cambiaron de grupo (282). Esto nos confirma la utilidad de conocer las cifras de fibrinógeno de nuestros pacientes. En nuestro estudio casi la tercera parte de los pacientes agudizadores presentaron cifras por encima de las observadas en el grupo que no cambió de fenotipo, lo que constituye un grupo de especial riesgo y en el que debemos extremar las medidas preventivas y terapéuticas.

La gran ventaja del fibrinógeno con respecto a otras variables es su reproducibilidad. En el estudio ECLIPSE la reproducibilidad de los biomarcadores fue estimada calculando la proporción de valores que se encontraban a los tres meses dentro del 25 % del valor basal en pacientes no agudizados en ese periodo. El fibrinógeno era el menos variable de los biomarcadores analizados con una reproducibilidad d, de nuevo, el 89% (318) .

En nuestro estudio encontramos una tendencia a presentar cifras más elevadas de PCR e interleuquina 6 en el fenotipo agudizador. A diferencia del fibrinógeno plasmático, los niveles de PCR no tienen una asociación tan consistente con la frecuencia de agudizaciones en la EPOC (109) (319). Además, su monitorización es difícil, ya que constituye un parámetro muy variable, con una reproducibilidad en el estudio ECLIPSE del 21 % (318).

La inflamación se ha señalado como el mecanismo que relaciona la obstrucción al flujo aéreo con la aterosclerosis. Un metaanálisis de Gan WQ y cols. muestra la asociación de la inflamación sistémica con la obstrucción de la vía aérea (89). En un reciente estudio, se comprueba que tanto los pacientes con enfermedad vascular periférica como con enfermedad coronaria presenta niveles más altos de PCR frente a los controles (320). Otro estudio de seguimiento de 3.971 hombres y mujeres durante 10 años, comprueba que los pacientes con niveles

de PCR > 3,0 mg/L tienen un riesgo 1,45 veces mayor de infarto de miocardio o muerte por enfermedad coronaria, tras ajustar por los factores de riesgo tradicionales (321). En nuestro estudio, los valores de PCR se encuentran por encima de 3 mg/L tanto en el grupo agudizador como en el no agudizador, aunque con una tendencia a ser superiores en el grupo agudizador. Sin embargo, cuando analizamos a los pacientes de menos de 65 años existen diferencias entre ambos fenotipos. Esto apoyaría la idea de considerar a este grupo de pacientes con más jóvenes con EPOC y agudizadores, como un grupo importante a la hora de establecer medidas preventivas por su alto riesgo sufrir una enfermedad cardiovascular. Probablemente la inflamación no sea el único mecanismo que relacione la enfermedad cardiovascular con la EPOC. Otros mecanismos como el estrés oxidativo, las alteraciones en la ventilación/perfusión o factores de riesgo comunes como la edad, el tabaquismo o la contaminación atmosférica también se han barajado. En nuestro estudio las diferencias en estrés oxidativo son escasas, y no explicarían el incremento de aterosclerosis subclínica en los pacientes agudizadores. No obstante, es preciso considerar la dificultad técnica que conlleva evaluar parámetros con tan alta variabilidad biológica. Métodos más precisos, o dianas biológicas más estables podrían ayudar a un mejor conocimiento del estrés oxidativo en sujetos con EPOC.

La interleuquina-6, que controla los niveles de fibrinógeno y PCR, también ha sido barajada como posible biomarcador en la EPOC. En el estudio ECLIPSE la IL-6 estaba relacionada con la mortalidad global. Sin embargo, el beneficio de añadirla a otros parámetros bien establecidos de mortalidad en la EPOC, como el índice BODE, es muy pequeño (108). Además, la IL-6 también es un parámetro de muy baja reproducibilidad, que sólo alcanza el 37% en el estudio ECLIPSE (318).

Aunque, como hemos comentado, el fibrinógeno ha demostrado ser un buen predictor de exacerbaciones, dada la complejidad del fenómeno inflamatorio en la EPOC, la forma de aproximarse a él quizás no sea con un único biomarcador. En este sentido, Zethelius y cols. han demostrado que añadir biomarcadores a los factores de riesgo cardiovascular habituales mejoran la predicción de la mortalidad de causa cardiovascular. En este estudio se utilizó la PCR junto con

otros marcadores habituales de enfermedad cardiovascular (troponina, péptido natriurético y cistatina C), observándose que los pacientes con niveles elevados de dos biomarcadores incrementaban su riesgo de muerte 3 veces (322)

En el momento actual se proponen diferentes modelos para agrupar los biomarcadores en EPOC. Thompsen y cols. analizan la asociación de tener una PCR > 3 mg/L, Fibrinógeno > 14 μ mol/L (476 mg/dL) y leucocitos > 9 x 10⁹, encontrando que el presentar los tres marcadores elevados multiplicaba por más de 3 veces la probabilidad de tener exacerbaciones incluso en aquellos pacientes sin historia de exacerbaciones previas. En nuestro estudio tanto el fibrinógeno como los leucocitos están asociados al fenotipo agudizador, aunque no la PCR.

3.2 Diferencias en estrés oxidativo.

En nuestro estudio sólo encontramos valores significativamente más altos de TBARS en los pacientes no agudizadores, sin encontrar diferencias en el resto de marcadores de estrés oxidativo.

Existen multitud de trabajos de investigación que analizan el estrés oxidativo en sujetos no fumadores, fumadores y pacientes con EPOC; para intentar explicar los mecanismos fisiopatológicos por los cuales algunos fumadores desarrollan EPOC y otros no. Sin embargo, son pocos los estudios que investigan las diferencias en los marcadores de estrés oxidativo entre pacientes con EPOC agudizadores y aquellos que no lo son, así como su evolución en las agudizaciones de la EPOC.

Se han estudiado múltiples marcadores de estrés oxidativo en esputo, lavado broncoalveolar, muestras de tejido pulmonar y plasma. Sin embargo, los resultados obtenidos en los diferentes compartimentos son poco reproducibles y no reflejan de forma global la carga de estrés oxidativo del organismo.

La determinación de la peroxidación lipídica es un método habitualmente utilizado para cuantificar el daño oxidativo en diferentes patologías. La medición de los niveles de malondialdehido (MDA) mediante la unión al ácido tiobarbitúrico ha sido ampliamente utilizada. Los niveles de TBARS se han relacionado con el

tabaquismo en pacientes con EPOC. En nuestro estudio existe un porcentaje similar de fumadores en los grupos agudizador y no agudizador, y no hemos encontrado diferencias en los niveles de TBARS entre pacientes fumadores y no fumadores. Karadag F y cols. tampoco encontraron diferencias para los valores de peroxidación lipídica determinados por los niveles plasmáticos de MDA, entre fumadores y no fumadores (323). Rahman I y cols. comparando a 29 pacientes con EPOC estable y 15 agudizados encontraron valores significativamente elevados en los pacientes con una agudización de la EPOC, aunque no observaron diferencias entre los pacientes con EPOC estables y los fumadores sin obstrucción (124). Otro trabajo de este mismo grupo observó que tanto los TBARS como los SH-T alcanzaban valores significativamente más altos durante las exacerbaciones, y retornaban a la normalidad en el momento del alta hospitalaria, alcanzando valores muy similares a los obtenidos por nosotros para los SHT y para los TBARS en el grupo agudizador (324), que serían los niveles habituales en pacientes con EPOC. En este sentido, Wozniak y cols. observaron que los niveles de TBARS en los sujetos fumadores se reducían un 43% a los tres meses de dejar el hábito tabáquico, lo que atribuían a la restauración del balance oxidantes-antioxidantes (129), aunque consideraban que es un periodo de tiempo pequeño para poder valorar la evolución del balance oxidación-reducción a largo plazo.

El hecho de que en nuestro estudio observáramos valores significativamente más altos de TBARS en el grupo de pacientes no agudizadores nos lleva a considerar la posibilidad de que no se deba a causas directamente relacionadas con la EPOC. La presencia de niveles más elevados de PA entre los pacientes no agudizadores, si bien no alcanza significación, podría contribuir a explicar el aumento de los niveles de TBARS en este grupo ya que la hipertensión se ha relacionado con valores más elevados de diferentes marcadores de estrés oxidativo, incluidos los productos de la peroxidación lipídica (325).

La superóxido-dismutasa elimina los radicales superóxidos, catalizando su reacción a peróxido de hidrógeno. Los pacientes no agudizadores de nuestro estudio mostraban valores similares a los que encuentran Rai R y cols. en pacientes con EPOC al compararlos con controles sanos (326). Por otro lado, en el grupo agudizador, también observamos valores similares a los encontrados

por Rai R y cols. en pacientes con bronquiectasias, que suelen presentar infección bronquial crónica y agudizaciones repetidas, circunstancia también frecuente entre los pacientes agudizadores con EPOC. Olveira G y cols. también encontraban valores más reducidos de esta enzima y niveles intracelulares elevados de anión superóxido en pacientes con bronquiectasias en comparación con los controles (327). Diferentes autores han observado valores disminuidos de SOD en pacientes con EPOC en el ingreso hospitalario, que se mantienen reducidos al alta (328) (324). Este hecho ha sido justificado por el mantenimiento en el tiempo de unos niveles elevados de radicales libres que condicionarían que los sistemas antioxidantes se encontraran agotados y que siguieran disminuidos en el tiempo. Stanojkovic I y cols. también encontraron niveles más elevados de sustancias prooxidantes en los pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica (328), por lo que en la valoración del estrés oxidativo en los pacientes con EPOC, que suelen tener importantes comorbilidades, pueden influir otros factores que pueden afectar a los fenómenos de oxidación-reducción en el momento de una agudización y en los meses posteriores.

Dentro de los múltiples marcadores de estrés oxidativo existentes, el más cercano a alcanzar utilidad en la práctica clínica es la cuantificación del receptor soluble de los productos finales de glicosilación avanzada (sRAGE), que se encuentra en estudio para ayudar a identificar en los ensayos clínicos a los sujetos con riesgo de progresión del enfisema (329). Sin embargo, los niveles plasmáticos de AGE, que hemos analizado en nuestro estudio, no se han encontrado más elevados en pacientes con EPOC que en controles sanos por otros autores, probablemente debido a su gran volatilidad y a que sus resultados se pueden ver afectados por la alimentación y el hábito tabáquico (330). No existen en nuestro conocimiento trabajos que estudien cómo se comporta este biomarcador en las agudizaciones de la EPOC. En nuestra población no encontramos diferencias entre los pacientes que presentaban frecuentes agudizaciones y los que no.

Entre las limitaciones de nuestro estudio se encuentra no disponer de grupo control, no pudiendo establecer las diferencias con fumadores y no fumadores sin EPOC, y no haber determinado los sRAGE que se han relacionado recientemente con el predominio de la inflamación neutrofílica, la alteración de

la función pulmonar por contribuir al desarrollo del enfisema (331) y, también con la disfunción endotelial y el riesgo cardiovascular (332).

4. Diferencias en calidad de vida, ansiedad-depresión, dieta mediterránea y actividad física entre el fenotipo agudizador y no agudizador

4.1 Diferencias en calidad de vida medida por cuestionarios genéricos

Nuestro estudio encuentra importantes diferencias en la calidad de vida entre pacientes agudizadores y no agudizadores, tanto en el cuestionario no específico SF-36, como en los cuestionarios específicos de SGRQ y CAT.

El SF-36 es un cuestionario de salud genérico, que aunque puede no reflejar exactamente los cambios que produce la enfermedad en aspectos específicamente respiratorios, si ha demostrado su utilidad para reflejar la influencia de la comorbilidad en la calidad de vida relacionada con la salud (157). Nuestros pacientes con EPOC y fenotipo agudizador presentaron una peor calidad de vida (expresada en este cuestionario por puntuaciones más bajas) que los no agudizadores. Observamos puntuaciones más bajas en todos los dominios alcanzando significación estadística en los de dolor, función física y percepción general del estado de salud.

Dos estudios han encontrado una asociación independiente de la calidad de vida medida con el cuestionario SF-36 y el riesgo de hospitalización y mortalidad en pacientes con EPOC (333) (159).

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 sólo 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 (159). En nuestro estudio son también variables relacionadas con aspectos físicos (dolor, función física y percepción de la salud general) las que se encuentran peor en el fenotipo agudizador. Además, en los pacientes

ingresados en el año anterior se encuentra una tendencia a peores valores relacionados con la función física y la percepción de la salud.

En pacientes menores de 65 años encontramos peor calidad de vida en el grupo agudizador, diluyéndose estas diferencias en los pacientes mayores de 65 años. Estos hallazgos están en consonancia con el trabajo de Vilagut G y cols. que analizaron el comportamiento de este cuestionario en individuos españoles mayores de 18 años. Ellos observaron que existe una caída en los valores relacionados con dominios físicos a partir de los 55 años (y especialmente en los mayores de 65 años) contrastando este descenso importante en el área física de la calidad de vida a medida que nos acercamos a la vejez, con el mantenimiento en unos niveles similares del componente mental (265). Por tanto, resulta muy útil disponer de datos de la evolución de la calidad de vida relacionada con la salud que separen en diferentes dominios el componente físico, muy influenciado por el paso de los años y el componente mental. También se ha encontrado una asociación del componente físico del cuestionario SF-36 con la mortalidad, tanto global como respiratoria, no encontrándose esta relación para el componente mental (334). El cuestionario SF-36 presenta como limitación el no disponer de una única cifra que resuma todas las mediciones y que permita su utilización cuando aplicamos alguna medida terapéutica para cuantificar los resultados.

Van Manen JG y cols. analizaron mediante el SF-36 que influencia tienen las comorbilidades en la modificación de la calidad de vida de los pacientes con EPOC y encontraron diferencias entre los EPOC sin comorbilidades y los controles sin comorbilidades, en los dominios limitaciones por problemas físicos, función física, vitalidad y percepción de la salud general, mientras que cuando comparaba a los EPOC con comorbilidades con los controles sin comorbilidades se afectaban todos los dominios. Ellos concluían que las diferencias debidas a la EPOC en los dominios de función social y emocional no estarían relacionadas con la EPOC sino con las comorbilidades. En nuestro 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 (268).

4.2 Diferencias en calidad de vida medida por cuestionarios específicos.

4.2.1 Diferencias en el Saint George's Respiratory Questionnaire

En nuestro estudio se observa una peor calidad de vida en pacientes agudizadores, con diferencias en los cuatro dominios del SGRQ. Cuando dividimos a los pacientes por la mediana de edad (65 años) estas diferencias continúan en el dominio actividad y en la puntuación total, aunque se mantiene la tendencia a peores puntuaciones en el resto de los dominios en el fenotipo agudizador. Además, el fenotipo agudizador se asocia a una peor puntuación en SGRQ ajustando por edad, sexo y gravedad de la EPOC, medida por el índice BODE.

El SGRQ es un cuestionario ampliamente utilizado en neumología y en los ensayos clínicos de desarrollo de fármacos en el campo de la EPOC.

Un estudio de 1.057 pacientes realizado en España que definió como agudizadores a aquellos con tres o más agudizaciones que requerían antibióticos y/o corticoides (una más de las consideradas por nosotros) encontró también que los pacientes con EPOC agudizadores tenían peor calidad de vida (incluso peor que la de nuestros pacientes), hecho justificable por el mayor número de agudizaciones necesarias para ser considerado como agudizador en este estudio. Cuando analizaron los pacientes con ingreso hospitalario en el año previo también encontraron diferencias en todos los dominios del cuestionario respecto a los pacientes no ingresados (335). En nuestro estudio existía una clara tendencia a tener peores puntuaciones (más altas) en los dominios de impacto sobre la vida diaria y en la puntuación total del cuestionario entre los pacientes con ingresos, aunque no alcanzó significación estadística probablemente por el escaso número de pacientes ingresados, ya que las diferencias numéricas eran similares.

La calidad de vida medida por SGRQ también puede predecir reingresos y un mayor consumo de recursos. Traver GA y cols. observaron como las puntuaciones más altas en este cuestionario eran predictoras de reingresos en

los 12 meses siguientes, aunque no encontraron diferencias entre los pacientes que reingresaban y morían, con los que reingresaban y no morían. Ellos observaron también que una peor calidad de vida medida por SGRQ se relacionaba con una mayor prescripción de nebulizadores en domicilio, aunque no con la prescripción de oxigenoterapia (336). Los resultados obtenidos en nuestro estudio con el SGRQ en pacientes con ingreso hospitalario son similares a los obtenidos por este estudio en la puntuación global, con peores puntuaciones en actividad y mejores en síntomas.

Los pacientes del estudio ECLIPSE presentan globalmente unos valores de función pulmonar ligeramente superiores a los nuestros, con un índice BODE similar. Ellos encuentran una asociación positiva entre tener exacerbaciones en el primer año de seguimiento y un empeoramiento de 4 puntos en el cuestionario de SGRQ. También encuentran diferencias para la puntuación global del SGRQ entre pacientes no agudizadores y agudizadores en los estadios GOLD II y GOLD III, no encontrando estas diferencias en los pacientes GOLD IV (6). En nuestro estudio también observamos diferencias importantes entre el fenotipo agudizador y no agudizador, con peor calidad de vida medida por el SGRQ en los pacientes con fenotipo agudizador, encontrando diferencias en la calidad de vida entre los pacientes GOLD III y IV, pero no entre los GOLD II. Estos resultados pueden presentar un importante sesgo debido al modo de selección de nuestros pacientes, ya que los pacientes con estadio GOLD II y IV son un grupo reducido, encontrándose la mayoría incluidos en el estadio III.

Un estudio de Domingo-Salvany A y cols. realizado solo en hombres con la finalidad de relacionar la calidad de vida y la mortalidad, observó que la puntuación total del SGRQ se relacionaba con un aumento de la mortalidad independientemente de la edad, el FEV₁ y el BMI, con un incremento de un 30% por cada aumento de una desviación standard (334). Los resultados obtenidos para la puntuación global del SGRQ en los pacientes fallecidos en los tres años de seguimiento del estudio son muy similares a los obtenidos en nuestro trabajo para pacientes agudizadores, mientras que los obtenidos en pacientes no agudizadores son también similares a los obtenidos en los pacientes que seguían vivos en el mencionado estudio. Este resultado es de gran importancia

porque contribuye a apoyar en la necesidad de determinar la calidad de vida en nuestros pacientes por su asociación al curso natural de la EPOC, independientemente de otras variables. Aunque la limitación de este estudio es estar realizado exclusivamente en pacientes varones, en nuestro estudio no encontramos diferencias en ninguno de los dominios del SGRQ entre hombres y mujeres ni en los pacientes agudizadores ni en los no agudizadores.

Un trabajo reciente de los investigadores del estudio ECLIPSE estableció la importancia de monitorizar, o al menos establecer, la calidad de vida de los pacientes con EPOC. Ellos objetivaron que los pacientes con valores de calidad de vida medida por SGRQ que mejoraban o permanecían estables entre el momento basal y al año de seguimiento, tenían menos probabilidad de exacerbación, hospitalización o muerte en los dos años de seguimiento del estudio. Los resultados obtenidos para la puntuación global del cuestionario eran similares a los obtenidos para el dominio de impacto. Este dominio (relacionado con la función social y las alteraciones psicológicas) es el que mejor se ha relacionado con el pronóstico de la enfermedad (168). Nosotros hemos encontrado importantes diferencias en todos los dominios del cuestionario entre agudizadores y no agudizadores, siendo en el dominio impacto donde las diferencias son menores. Sin embargo, cuando analizamos la calidad de vida según el riesgo cardiovascular si observamos una tendencia a valores superiores en los pacientes con alto riesgo cardiovascular no agudizadores, que es significativa en el dominio impacto.

Un resultado destacado de nuestro estudio es la asociación entre valores iguales o superiores a 50 y el fenotipo agudizador, una vez ajustado por edad, sexo y gravedad de la EPOC, lo que confirma que establecer la calidad de vida de nuestros pacientes es tan importante como seguir su función pulmonar o su capacidad de ejercicio y que mejorarla es un objetivo fundamental de su tratamiento, aspecto considerado actualmente en todas las guías de manejo de la EPOC (2, 5).

4.2.2 Diferencias en el Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Assessment Test

En nuestro estudio encontramos que los pacientes agudizadores y los que habían presentado ingreso hospitalario presentaban peor calidad de vida medida con el CAT. Estas diferencias en la calidad de vida son muy marcadas entre los pacientes de menor edad, reduciéndose en los más mayores. No encontramos diferencias entre hombres y mujeres en ninguno de los dos fenotipos.

La correlación entre el CAT y SGRQ es muy buena según la literatura, circunstancia que se confirma en nuestro trabajo (tanto de forma global como para pacientes agudizadores y no agudizadores) con una correlación en cifras muy similares a las descritas en la literatura (173, 181).

Un asunto importante en los cuestionarios de calidad de vida es establecer las diferencias clínicamente relevantes. Si bien eso está bien establecido para el SGRQ (4 puntos) (337), no está definitivamente establecido para el CAT. Varios estudios han abordado este aspecto. Kon S y cols., utilizando el test en tres contextos diferentes: la rehabilitación respiratoria, los pacientes ingresados y pacientes seguidos de forma ambulatoria durante un año, fija la diferencia clínicamente relevante en - 2 puntos, con un rango entre -1,2 y -2,8. Tsiligianni IG y cols. realizando varias determinaciones sucesivas en pacientes ambulatorios la fijan en 3.76 puntos (181). En cualquier caso, la diferencia existente entre nuestros pacientes agudizadores y no agudizadores supera ambos límites, por lo que consideramos que es una diferencia clínicamente relevante.

Jones y cols. también fijan diferentes escenarios del impacto de la EPOC sobre las actividades de la vida diaria en función de la puntuación del cuestionario CAT (179). Nuestros pacientes no agudizadores estarían situados en una zona de bajo impacto de la enfermedad, pero los agudizadores si estarían situados en una zona de impacto medio, que sería una zona donde los pacientes tienen disnea la mayoría de los días y los trabajos domésticos les llevan mucho tiempo o tienen que descansar. En estos pacientes sería especialmente recomendable

revisar si el tratamiento de mantenimiento es óptimo, si han realizado un programa de rehabilitación, asegurarse de que conocen la mejor forma de manejar y minimizar los efectos de las exacerbaciones y revisar si todavía persisten factores agravantes como el tabaquismo. En nuestro estudio casi un tercio de los pacientes agudizadores continuaba fumando, porcentaje similar al de los pacientes no agudizadores.

La utilidad del CAT durante las exacerbaciones está confirmada desde la primera publicación en la que se validaba este cuestionario. En ella se observaba una diferencia de 5 puntos entre los pacientes agudizados y en fase estable. En la misma publicación la diferencia entre pacientes estables y agudizados era de 12 puntos en el SGRQ (173). Agusti y cols. han comprobado la validez de la versión española y la sensibilidad a los cambios, encontrando una diferencia entre pacientes estables y agudizados de 6,6 puntos (338). Un aspecto importante de estos trabajos con pacientes agudizados, es el tiempo hasta que el paciente recupera la puntuación previa al inicio de la agudización. MacKay AJ y cols. observan una media de 11 días, con un intervalo entre 4,5 y 17; con una excelente correlación con los datos clínicos obtenidos a través de un diario de síntomas, y sin observar diferencias entre las puntuaciones pre y post agudización (175). Este aspecto es importante a la hora de establecer diferencias entre los pacientes en fase estable. En nuestro estudio establecimos un tiempo de 8 semanas entre el inicio de la agudización y la realización de las determinaciones analíticas y los test de calidad de vida para asegurar que el paciente se encontraba en fase estable.

Otros autores han analizado las diferencias en el CAT entre pacientes con exacerbaciones previas. Kelly JL y cols. encuentran (en pacientes con función pulmonar inferior a los incluidos en este estudio) valores del CAT superiores a los nuestros para pacientes no agudizadores ($20,2 \pm 7,6$), con una diferencia entre estos y los agudizadores con 2-4 exacerbaciones al año de 3 puntos y de 8 puntos para aquellos que presentaban más de 4 agudizaciones anuales (339). Otro estudio, con pacientes con características de función pulmonar muy parecidas al nuestro, encuentra valores más elevados del CAT tanto para el grupo agudizador como para el no agudizador y diferencias superiores entre

ambos fenotipos (340). Gao y cols. en un estudio con diseño similar al nuestro a la hora de considerar a un paciente agudizador y con pacientes con una función pulmonar inferior a la nuestra, encuentra resultados similares a los nuestros para los pacientes agudizadores frente a los no agudizadores (12.0 vs 8.8) (341).

Como ocurría con el SGRQ, el tener una puntuación del CAT igual o superior a 10 se asocia en nuestro trabajo al fenotipo agudizador con independencia de la edad, el sexo o la gravedad de la EPOC valorada por el índice BODE. También en el CAT observamos una peor calidad de vida en pacientes no agudizadores con alto riesgo cardiovascular. Permitir el seguimiento de la calidad de vida del paciente con un instrumento sencillo convierte al CAT en una herramienta de gran utilidad en la práctica clínica.

4.3 Diferencias en síntomas psicológicos

Hemos observado una tendencia a presentar más síntomas de depresión, (medidos por el cuestionario HADS) en los pacientes EPOC con fenotipo agudizador frente a los no agudizadores. No encontramos diferencias en los síntomas de ansiedad entre ambos fenotipos en la muestra total, ni tampoco al categorizarlos por la mediana de edad o por sexos.

El estudio ECLIPSE encuentra una débil asociación de los síntomas de depresión medidos por el cuestionario CES-D y el riesgo de agudizaciones en el primer año de seguimiento (6). Un análisis posterior de estos pacientes confirmó esta débil asociación entre la depresión y las exacerbaciones, estando estas más relacionadas con la calidad vida, el sexo femenino o la historia de enfermedad cardiovascular (187). En nuestro estudio también observamos una buena correlación entre la calidad de vida y los síntomas de depresión medidos por el cuestionario HADS. Un estudio realizado en población china siguiendo a pacientes con EPOC durante un año, encontró que los niveles elevados de síntomas de depresión determinados por valores del cuestionario HADS ≥ 11 se asociaban con un elevado riesgo de agudizaciones y de hospitalización (192). Un hecho importante en los pacientes depresivos es su menor adaptación a los síntomas crónicos, como la disnea. Esta circunstancia les puede llevar a una mayor preocupación y focalización en síntomas físicos, y como consecuencia a

una mayor demanda de asistencia médica y prescripciones, con lo que se pueden sobredimensionar la frecuencia de agudizaciones cuando estas se definen por criterios clínicos. Además, estos pacientes con escasa confianza en sí mismos pueden ser poco sensibles a los consejos para automanejo de las agudizaciones y, consecuentemente, aumentar el riesgo de hospitalización. Un correcto diagnóstico de estos pacientes puede contribuir a un mejor control de sus exacerbaciones.

Con respecto a los síntomas de ansiedad, aunque la presencia de este factor se ha considerado de mal pronóstico en las mujeres (198), en nuestra población no encontramos diferencias entre los fenotipos agudizador y no agudizador ni en la población global, ni cuando categorizamos a la población por sexos o por la mediana de edad.

4.4 Diferencias en capacidad de ejercicio y actividad física

En este trabajo encontramos una tendencia a una menor capacidad de ejercicio medida por la PM6M en el fenotipo agudizador. Sin embargo, no encontramos diferencias en la actividad física medida por el cuestionario IPAQ (ni en valores expresados en METS, ni cuando categorizamos por nivel de actividad alto, medio o bajo). Sí observamos diferencias en el nivel de actividad entre los hombres y las mujeres con EPOC y fenotipo agudizador (siendo menor el nivel de actividad en las mujeres). Sin embargo, no encontramos diferencias entre sexos en los pacientes no agudizadores.

Este estudio analiza la capacidad de ejercicio de los pacientes mediante la PM6M, que es un test fácil, reproducible (208) y que ha demostrado una buena correlación con la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (209). El estudio ECLIPSE observó diferencias en la PM6M entre los pacientes no agudizadores y los que presentaban 2 o más agudizaciones, entre los pacientes en estadios GOLD II y GOLDIII. Nosotros hemos encontrado una tendencia a una menor capacidad de ejercicio entre los pacientes agudizadores, no existiendo diferencias cuando categorizamos a la población por sexos o por la mediana de edad entre pacientes agudizadores y no agudizadores.

La actividad física medida mediante acelerómetro ha demostrado ser un factor pronóstico independiente de ingresos por agudizaciones graves (222). En nuestro estudio la actividad física se evaluó con el cuestionario IPAQ. Los cuestionarios presentan la limitación de que la actividad física es autorreferida. Son más útiles para medir actividad física alta, teniendo importantes limitaciones a la hora de diferenciar actividad moderada o baja, lo que representa una limitación importante en nuestros pacientes (217). Un estudio reciente encuentra como factores más importantes asociados a bajos niveles de actividad física medidos por IPAQ entre pacientes EPOC, la edad y la historia de enfermedad cardiaca, no encontrando relación con el sexo, ni con la obesidad (342). Nosotros encontramos valores de actividad física superiores a los descritos por estos autores para pacientes con GOLD III-IV pero inferiores a los observados por ellos en los GOLD II. Por otro lado las mujeres con fenotipo agudizador presentaron una menor actividad física.

4.5 Diferencias en el seguimiento de la dieta Mediterránea

Este estudio no encuentra diferencias en el seguimiento del patrón de dieta mediterránea analizado mediante el cuestionario utilizado en el estudio PREDIMED entre pacientes agudizadores y no agudizadores.

Solo hemos encontrado un estudio que relacione el seguimiento de la dieta mediterránea con la gravedad de la EPOC, no encontrando diferencias entre los diferentes estadios GOLD (343). En nuestro estudio hemos encontrado un mayor seguimiento de esta dieta entre mujeres no agudizadoras cuando las comparábamos con las agudizadoras o con los hombres no agudizadores, lo que podría indicar una mayor preocupación por su alimentación en este grupo de pacientes y quizás un posible efecto del seguimiento de esta dieta sobre el control de la inflamación en mujeres con EPOC y fenotipo no agudizador(344).

5. Fortalezas y limitaciones de nuestro estudio

Nuestro estudio presenta las siguientes **fortalezas**:

Los pacientes fueron seleccionados consecutivamente de entre los atendidos en una consulta monográfica de EPOC (representativa de la práctica clínica habitual en este tipo de consultas) y las evaluaciones clínicas y las pruebas complementarias fueron realizadas por el mismo personal (tanto médico como de enfermería) especialmente entrenado para ello. Las pruebas espirométricas, la PM6M, la ecografía carotídea y el índice tobillo-brazo fueron realizadas por la misma persona (que no conocía la distribución de los sujetos según los distintos fenotipos) en todos los pacientes, lo que disminuye la variabilidad de los resultados.

Por otro lado, en este trabajo se analizaron aspectos muy poco estudiados en pacientes con EPOC, como son las diferencias en el riesgo cardiovascular y en la aterosclerosis subclínica entre los pacientes con fenotipo agudizador y no agudizador. Además, se analizaron la calidad de vida y los síntomas psicológicos de ansiedad y depresión de nuestros pacientes (utilizando cuestionarios validados) y marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo. Para clasificar a los pacientes como fenotipo agudizador o no agudizador se siguió un minucioso proceso que incluía una historia clínica detallada referida por el paciente a dos observadores diferentes, el análisis de la historia clínica digital y de su historial de prescripciones.

En cuanto a las **limitaciones**, podemos destacar:

En la consulta monográfica de EPOC no se atiende a todos los pacientes con este diagnóstico (sólo a aquellos con agudizaciones frecuentes o disnea no resuelta con tratamiento habitual, que precisen rehabilitación, oxigenoterapia, ventilación mecánica no invasiva o se plantee trasplante pulmonar o cirugía de reducción de volumen). Por ello, nuestra muestra es fundamentalmente de pacientes con EPOC en estadios avanzados de la enfermedad, lo que limita la extrapolación de los resultados al conjunto de pacientes con EPOC. Sin embargo, es en estos pacientes más graves donde el manejo de las comorbilidades y el riesgo cardiovascular está menos estudiado.

Por otro lado, como se ha expuesto ampliamente en el apartado de introducción, cualquier escala de riesgo presenta limitaciones para estimar el riesgo cardiovascular global a nivel individual, pues su precisión no supera el 60%. No obstante, nosotros hemos utilizado varias escalas diferentes para intentar

aproximarnos de la forma más amplia y fiable posible a la estimación del RCV. Por otra parte, la estimación del riesgo es menos precisa en subgrupos concretos como los diabéticos. Para solucionar este aspecto hemos seguido las recomendaciones de Guía Europea de Prevención Cardiovascular que multiplicando por 3 el riesgo absoluto obtenido en varones y por 5 el obtenido en mujeres diabéticas (37).

Aunque el tamaño de la muestra era suficiente según los calculos basados en un estudio preliminar previo, una muestra más amplia podría haber obtenido mayores diferencias entre ambos fenotipos. Tampoco disponemos de datos prospectivos para valorar la estabilidad temporal de los fenotipos propuestos, ni de determinaciones seriadas de los marcadores de inflamación y estrés oxidativo, ni datos de mortalidad, por lo que sería necesario ampliar el número de pacientes incluidos y realizar un seguimiento prospectivo. No contábamos tampoco con todas las determinaciones necesarias para valorar la probabilidad de inflamación persistente tras una agudización, establecidas en el estudio ECLIPSE ni con el seguimiento necesario (leucocitos, PCR, IL-6, IL-8, fibrinógeno y TNF- α : 2 o más biomarcadores con cifras anormales en la determinación inicial y al año).

Por otro lado no contábamos con un grupo control de fumadores sin obstrucción de la vía aérea, lo cual dificulta el análisis de los resultados en aspectos como el riesgo cardiovascular, la aterosclerosis subclínica y los marcadores de inflamación o de estrés oxidativo, que pueden ser atribuibles o bien al tabaco o ser consecuencia directa de la enfermedad o de los diferentes fenotipos de esta.

Por todo ello, pensamos que nuestro grupo debe abordar los siguientes aspectos en el futuro: ampliar el tamaño maestral siguiendo la estricta clasificación de sujetos en agudizadores y no agudizadores y realizar un seguimiento a largo plazo que permita establecer la morbimortalidad en nuestra serie, y sus causas. También contar con un grupo control de fumadores sin EPOC y , si fuera posible, disponer de otro grupo control de pacientes no fumadores sin obstrucción de la vía aérea.

Por otra parte, valorar realizar un cribado de hipertensión arterial pulmonar (HAP), fundamentalmente en los sujetos agudizadores más jóvenes, que podrían

beneficiarse de su diagnóstico precoz conocidas sus consecuencias pronósticas desfavorables.

Por último, resaltar que se encuentra en marcha la fase prospectiva de este trabajo que trata de analizar el efecto de la rehabilitación respiratoria en los diversos aspectos evaluados en el presente trabajo de forma transversal.

Todo lo reflejado previamente nos permite establecer las siguientes conclusiones:

CONCLUSIONES

1. En los pacientes con EPOC y fenotipo agudizador observamos una tendencia a presentar un nivel de riesgo cardiovascular más elevado (estimado mediante cuatro de las escalas más utilizadas para evaluar el RCV), aunque sólo en el subgrupo de pacientes con edad inferior a los 65 años, y en la escala QRISK, alcanzaba significación estadística.
2. La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en nuestra muestra es alta, similar a lo descrito en la literatura. Observamos cifras más elevadas de presión arterial en los pacientes con EPOC y fenotipo no agudizador (especialmente para la presión arterial diastólica) y niveles más elevados de glucemia y hemoglobina glicosilada, asociados al fenotipo agudizador.
3. El 23% de la población analizada presentaba enfermedad cardiovascular establecida, y sólo un 6,5% mostraba un deterioro moderado del filtrado glomerular, no existiendo diferencias entre ambos fenotipos. Ello sugiere un alto potencial preventivo, pues la mayor parte de los pacientes se encuentran en situación de prevención primaria cardiovascular.
4. La presencia de aterosclerosis subclínica, medida por el grosor íntima-media (GIM) carotídeo, se asocia de forma independiente al fenotipo agudizador cuando se ajusta por la gravedad de la EPOC (medida por el índice BODE) y por el riesgo cardiovascular (estimado con las cinco escalas utilizadas). Las diferencias respecto al fenotipo no agudizador se atenúan en los pacientes de mayor edad. No encontramos diferencias en la presencia de placa entre ambos fenotipos.
5. No observamos diferencias de género, al categorizar por fenotipos, ni en el GIM carotídeo, ni en la presencia de placa.
6. Los hallazgos observados en riesgo cardiovascular y aterosclerosis subclínica sugieren que serían los pacientes agudizadores más jóvenes los que más se podrían beneficiar de la intensificación de las medidas preventivas.
7. El fenotipo agudizador se asocia a niveles más elevados de marcadores de inflamación sistémica como el fibrinógeno plasmático y los leucocitos en sangre periférica lo que puede hacerlos especialmente útiles a la hora de la identificación y seguimiento de los pacientes agudizadores.

8. Encontramos valores más elevados de TBARS en los pacientes no agudizadores, sin encontrar diferencias en el resto de marcadores de estrés oxidativo.

9. Los pacientes con EPOC y fenotipo agudizador presentaron peor calidad de vida que los pacientes no agudizadores (medida tanto con el cuestionario no específico SF-36, como con los cuestionarios específicos SGRQ y CAT), incluso ajustado por edad, sexo y gravedad de la EPOC. En los pacientes no agudizadores con alto riesgo cardiovascular se observa una peor calidad de vida medida por los cuestionarios SGRQ y CAT.

10. Observamos una buena correlación entre el cuestionario de SGRQ y el CAT para la valoración de la calidad de vida en nuestros pacientes, lo que apoya la utilización del CAT en la práctica clínica habitual.

11. Hemos observado una tendencia a presentar más síntomas de depresión, (medidos por el cuestionario HADS) en los pacientes con EPOC y fenotipo agudizador frente a los no agudizadores. No encontramos diferencias en los síntomas de ansiedad entre ambos fenotipos.

12. Los datos obtenidos en los indicadores de calidad de vida y depresión sugieren la necesidad de una adecuada valoración de ambos aspectos, especialmente en los pacientes con EPOC y fenotipo agudizador, orientada al correcto tratamiento de aquellos factores potencialmente reversibles.

13. No encontramos diferencias entre los pacientes agudizadores y no agudizadores en la actividad física medida por el cuestionario IPAQ. Las mujeres con EPOC y fenotipo agudizador tenían menor nivel de actividad que los hombres. Observamos también una tendencia a presentar menor capacidad de ejercicio (medida por la PM6M) en el fenotipo agudizador.

14. Nuestros pacientes presentaban una alta adherencia a un patrón de dieta tipo mediterránea, sin que se observaran diferencias entre ambos fenotipos.

15. Son necesarios estudios prospectivos y con un mayor número de pacientes que nos permitan establecer relaciones de causalidad y analizar otros aspectos de interés suscitados en el presente estudio.

BIBLIOGRAFIA

1. Lopez-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. *Respirology*. 2016;21(1):14-23.
2. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
3. Amir Qaseem M, PhD, MHA; Timothy J. Wilt, MD, MPH; Steven E. Weinberger, MD; Nicola A. Hanania, MD, MS; Gerard Criner, MD; Thys van der Molen, PhD; Darcy D. Marciniuk, MD; Tom Denberg, MD, PhD; Holger Schunemann, MD, PhD, MSc; Wisia Wedzicha, PhD; Roderick MacDonald, MS; and Paul Shekelle, MD, PhD, 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. 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.
5. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, et al. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) - Guía Española de la EPOC (GesEPOC). *Arch Bronconeumol*. 2012;48(Supl 1):2-58.
6. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1128-38.
7. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57(10):847-52.
8. Faus Dáder MJ, Amariles P, Machuca González M, Jiménez-Faus A, Jiménez-Martín J, Silva Castro MM. Riesgo cardiovascular: componentes, valoración e intervenciones preventivas. *Ars pharmaceutica*. 2004;45:187-210.
9. 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.
10. Vanfleteren LE, Franssen FM, Uszko-Lencer NH, Spruit MA, Celis M, Gorgels AP, et al. Frequency and relevance of ischemic electrocardiographic findings in

patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Cardiol.* 2011;108(11):1669-74.

11. Brekke PH, Omland T, Holmedal SH, Smith P, Soyseth V. Troponin T elevation and long-term mortality after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Eur Respir J.* 2008;31(3):563-70.

12. Agarwal SK, Heiss G, Barr RG, Chang PP, Loehr LR, Chambless LE, et al. Airflow obstruction, lung function, and risk of incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(4):414-22.

13. Freixa X, Portillo K, Pare C, Garcia-Aymerich J, Gomez FP, Benet M, et al. Echocardiographic abnormalities in patients with COPD at their first hospital admission. *Eur Respir J.* 2013;41(4):784-91.

14. Mentz RJ, Schmidt PH, Kwasny MJ, Ambrosy AP, O'Connor CM, Konstam MA, et al. The impact of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of the EVEREST Trial. *J Card Fail.* 2012;18(7):515-23.

15. van der Woude HJ, Zaagsma J, Postma DS, Winter TH, van Hulst M, Aalbers R. Detrimental effects of beta-blockers in COPD: a concern for nonselective beta-blockers. *Chest.* 2005;127(3):818-24.

16. van Gestel YR, Hoeks SE, Sin DD, Stam H, Mertens FW, Bax JJ, et al. Beta-blockers and health-related quality of life in patients with peripheral arterial disease and COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2009;4:177-83.

17. Short PM, Lipworth SI, Elder DH, Schembri S, Lipworth BJ. Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ.* 2011;342:d2549.

18. Janda S, Park K, FitzGerald JM, Etminan M, Swiston J. Statins in COPD: a systematic review. *Chest.* 2009;136(3):734-43.

19. Lawes CM, Thornley S, Young R, Hopkins R, Marshall R, Chan WC, et al. Statin use in COPD patients is associated with a reduction in mortality: a national cohort study. *Prim Care Respir J.* 2012;21(1):35-40.

20. Mullerova H, Agusti A, Erqou S, Mapel DW. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. *Chest.* 2013;144(4):1163-78.

21. Cervera MP, Damia Ade D, Fabregas ML, Gutierrez FJ, Torrego LC. [Precipitating factors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients with frequent exacerbations]. *Rev Clin Esp.* 2010;210(7):323-31.

22. Schneider C, Bothner U, Jick SS, Meier CR. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol.* 2010;25(4):253-60.
23. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax.* 2010;65(11):956-62.
24. Pecci R, De La Fuente Aguado J, Sanjurjo Rivo AB, Sanchez Conde P, Corbacho Abelaira M. Peripheral arterial disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int Angiol.* 2012;31(5):444-53.
25. Meijer CA, Kokje VB, van Tongeren RB, Hamming JF, van Bockel JH, Moller GM, et al. An association between chronic obstructive pulmonary disease and abdominal aortic aneurysm beyond smoking: results from a case-control study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012;44(2):153-7.
26. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Hye RJ, Makaroun MS, et al. The aneurysm detection and management study screening program: validation cohort and final results. Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Investigators. *Arch Intern Med.* 2000;160(10):1425-30.
27. Frantz S, Nihlen U, Dencker M, Engstrom G, Lofdahl CG, Wollmer P. Atherosclerotic plaques in the internal carotid artery and associations with lung function assessed by different methods. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2012;32(2):120-5.
28. Besir FH, Yilmaz Aydin L, Yazgan O, Dumlu T, Erkan ME, Onder E, et al. [Evaluation of carotis intima media thickness in chronic obstructive pulmonary disease patients]. *Tuberk Toraks.* 2012;60(3):238-45.
29. Incalzi RA, Corsonello A, Pedone C, Battaglia S, Paglino G, Bellia V, et al. Chronic renal failure: a neglected comorbidity of COPD. *Chest.* 2010;137(4):831-7.
30. Incalzi RA, Fuso L, De Rosa M, Forastiere F, Rapiti E, Nardecchia B, et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 1997;10(12):2794-800.
31. Casanova C, de Torres JP, Navarro J, Aguirre-Jaime A, Toledo P, Cordoba E, et al. Microalbuminuria and hypoxemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(8):1004-10.
32. Corsonello A, Antonelli Incalzi R, Pistelli R, Pedone C, Bustacchini S, Lattanzio F. Comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease. Current opinion in pulmonary medicine. 2011;17 Suppl 1:S21-8.

33. Villar Álvarez F, Banegas J, De Mata Donado Campos J, Rodríguez Artalejo F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras INFORME SEA 2007 [citado 3 Feb 2011].
34. 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.
35. McGill HC, Jr., McMahan CA. Starting earlier to prevent heart disease. *JAMA*. 2003;290(17):2320-2.
36. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Jr., 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;100(13):1481-92.
37. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33(13):1635-701.
38. Sanchez-Chaparro MA, Roman-Garcia J, Calvo-Bonacho E, Gomez-Larios T, Fernandez-Meseguer A, Sainz-Gutierrez JC, et al. Prevalencia de factores de riesgo vascular en la población laboral española. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(5):421-30.
39. Sanchez Chaparro MA, Calvo Bonacho E, Gonzalez Quintela A, Cabrera M, Sainz JC, Fernandez-Labander C, et al. High cardiovascular risk in Spanish workers. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21(4):231-6.
40. Wilson PW. Estimation of cardiovascular risk in an individual patient without known cardiovascular disease. UpToDate, 2016 Accessed: 02-02-2016; disponible en: http://www.uptodate.com/contents/estimation-of-cardiovascular-risk-in-an-individual-patient-without-known-cardiovascular-disease?source=search_result&search=cardiovascular+risk+assessment&selectedTitle=1%7E150).
41. 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.
42. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987-1003.

43. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ*. 2007;335(7611):136.
44. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47.
45. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PW, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation*. 2006;113(6):791-8.
46. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
47. D'Agostino RB, Sr., Grundy S, Sullivan LM, Wilson P, Group CHDRP. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 2001;286(2):180-7.
48. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 2008;336(7659):1475-82.
49. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2007;28(19):2375-414.
50. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordoñas 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.
51. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordoñas J, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57(8):634-8.
52. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2012;366(4):321-9.
53. Valdivielso P. Grosor íntima-media carotídeo, de la investigación a la clínica. *Clin Invest Arterioscl*. 2012;24(04):202-3.

54. O'Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. *Eur Heart J.* 2010;31(14):1682-9.

55. 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.

56. Martinez-Hervas S, Sofia I, Bauer-Izquierdo, PriegoJose MA, Realá T, Carmena R, Ascasa JF. Grosor íntima-media carotídeo y frecuencia de placas de ateroma en población española sin factores de riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl.* 2012;24(4):181-7.

57. Naqvi TZ, Mendoza F, Rafii F, Gransar H, Guerra M, Lepor N, et al. High prevalence of ultrasound detected carotid atherosclerosis in subjects with low Framingham risk score: potential implications for screening for subclinical atherosclerosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(8):809-15.

58. Eleid MF, Lester SJ, Wiedenbeck TL, Patel SD, Appleton CP, Nelson MR, et al. Carotid ultrasound identifies high risk subclinical atherosclerosis in adults with low framingham risk scores. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(8):802-8.

59. Fernandez-Friera L, Penalvo JL, Fernandez-Ortiz A, Ibanez B, Lopez-Melgar B, Laclaustra M, et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation.* 2015;131(24):2104-13.

60. Simon A, Megnien JL, Chironi G. The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(2):182-5.

61. Graner M, Varpula M, Kahri J, Salonen RM, Nyysönen K, Nieminen MS, et al. Association of carotid intima-media thickness with angiographic severity and extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2006;97(5):624-9.

62. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159-219.

63. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Sr. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2011;365(3):213-21.

64. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range:

prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke*. 2006;37(1):87-92.

65. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308(8):796-803.

66. Lee CJ, Park S. The role of carotid ultrasound for cardiovascular risk stratification beyond traditional risk factors. *Yonsei Med J*. 2014;55(3):551-7.

67. Jarauta E, Mateo-Gallego R, Bea A, Burillo E, Calmarza P, Civeira F. Grosor íntima-media carotídeo en sujetos sin factores de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(01):97-102.

68. Bartolucci AA, Tendera M, Howard G. Meta-analysis of multiple primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol*. 2011;107(12):1796-801.

69. Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Erqou S, Sattar N, et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012;172(3):209-16.

70. European Association for Cardiovascular P, Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32(14):1769-818.

71. Vivodtzev I, Tamisier R, Baguet JP, Borel JC, Levy P, Pepin JL. Arterial Stiffness in COPD. *Chest*. 2014;145(4):861-75.

72. Engström G, Hedblad B, Valind S, Janzon L. Asymptomatic leg and carotid atherosclerosis in smokers is related to degree of ventilatory capacity: longitudinal and cross-sectional results from 'Men born in 1914', Sweden. *Atherosclerosis*. 2001;155.

73. Schroeder EB, Welch VL, Evans GW, Heiss G. Impaired lung function and subclinical atherosclerosis. The ARIC study. *Atherosclerosis*. 2005;180.

74. Iwamoto H, Yokohama A, Kitahara Y, Ishikawa N, Haruta Y, Yamane K, et al. Airflow limitation in smokers is associated with subclinical atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179.

75. Ozgen Alpaydin A, Konyar Arslan I, Serter S, Sakar Coskun A, Celik P, Taneli F, et al. Metabolic syndrome and carotid intima-media thickness in chronic obstructive pulmonary disease. *Multidiscip Respir Med*. 2013;8(1):1-9.

76. 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.
77. Lahousse L, van den Bouwhuisen QJ, Loth DW, Joos GF, Hofman A, Witteman JC, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and lipid core carotid artery plaques in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(1):58-64.
78. 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.
79. Ankle Brachial Index C, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(2):197-208.
80. Lin JS, Olson CM, Johnson ES, Whitlock EP. The ankle-brachial index for peripheral artery disease screening and cardiovascular disease prediction among asymptomatic adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2013;159(5):333-41.
81. Alagiakrishnan K, Brokop M, Cave A, Rowe BH, Wong E, Senthilselvan A. Resting and Post-Exercise Ankle-Brachial Index Measurements to Diagnose Asymptomatic Peripheral Arterial Disease in Middle Aged and Elderly Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: A Pilot Study. *J Clin Med Res*. 2016;8(4):312-6.
82. 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.
83. Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, Dordelly LJ, Celli B. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J*. 2007;29(5):923-9.
84. Schneider C, Jick SS, Bothner U, Meier CR. COPD and the risk of depression. *Chest*. 2010;137(2):341-7.
85. Graat-Verboom L, Wouters EF, Smeenk FW, van den Borne BE, Lunde R, Spruit MA. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009;34(1):209-18.
86. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(9):972-7.

87. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(1):79-83.
88. Kohli P, Pinto-Plata V, Divo M, Malhotra A, Harris RS, Lazaar A, et al. Functional capacity, health status, and inflammatory biomarker profile in a cohort of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2015;35(5):348-55.
89. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59(7):574-80.
90. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2004;364(9435):709-21.
91. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(26):2645-53.
92. Saetta M, Di Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, et al. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(3):822-6.
93. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, Casoni G, Busljetic K, Turato G, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(3):418-24.
94. Wouters EF. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(1):26-33.
95. Kikuchi T, Hagiwara K, Honda Y, Gomi K, Kobayashi T, Takahashi H, et al. Clarithromycin suppresses lipopolysaccharide-induced interleukin-8 production by human monocytes through AP-1 and NF-kappa B transcription factors. *J Antimicrob Chemother*. 2002;49(5):745-55.
96. Fabbri LM, Boyd C, Boschetto P, Rabe KF, Buist AS, Yawn B, et al. How to integrate multiple comorbidities in guideline development: article 10 in Integrating and coordinating efforts in COPD guideline development. An official ATS/ERS workshop report. *Proc Am Thorac Soc*. 2012;9(5):274-81.
97. Wouters EF, Reynaert NL, Dentener MA, Vernooij JH. Systemic and local inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: is there a connection? *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6(8):638-47.

98. 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.
99. 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(8):1231-8.
100. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, Bhowmik A, Wilkinson TM, Hurst JR, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest*. 2005;128(4):1995-2004.
101. Thorleifsson SJ, Margretardottir OB, Gudmundsson G, Olafsson I, Benediktsdottir B, Janson C, et al. Chronic airflow obstruction and markers of systemic inflammation: results from the BOLD study in Iceland. *Respir Med*. 2009;103(10):1548-53.
102. Barnes PJ. The cytokine network in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009;41(6):631-8.
103. 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.
104. Garcia-Moll X, Carlos Kaski J. Cardiopatía isquémica: marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52(11):990-1003.
105. Thomsen M, Dahl M, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(10):982-8.
106. Agusti A, Sin DD. Biomarkers in COPD. *Clin Chest Med*. 2014;35(1):131-41.
107. 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.
108. Celli BR, Locantore N, Yates J, Tal-Singer R, Miller BE, Bakke P, et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(10):1065-72.
109. Groenewegen KH, Postma DS, Hop WC, Wielders PL, Schlosser NJ, Wouters EF, et al. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations. *Chest*. 2008;133(2):350-7.

110. Campo G, Pavasini R, Pollina A, Tebaldi M, Ferrari R. Coagulation factors and recurrence of ischemic and bleeding adverse events in patients with acute coronary syndromes. *Throm Res.* 2013;132(2):151-7.
111. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002;347(20):1557-65.
112. Maclay JD, MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest.* 2013;143(3):798-807.
113. Agusti A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PloS one.* 2012;7(5):e37483.
114. Crapo JD. Oxidative stress as an initiator of cytokine release and cell damage. *Eur Respir J Suppl.* 2003;44:4s-6s.
115. Rajendrasozhan S, Yang SR, Edirisinghe I, Yao H, Adenuga D, Rahman I. Deacetylases and NF-kappaB in redox regulation of cigarette smoke-induced lung inflammation: epigenetics in pathogenesis of COPD. *Antioxid Redox Signal.* 2008;10(4):799-811.
116. Cavalcante AG, de Bruin PF. The role of oxidative stress in COPD: current concepts and perspectives. *J Bras Pneumol.* 2009;35(12):1227-37.
117. Macnee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med.* 2007;28(3):479-513, v.
118. Louhelainen N, Ryttila P, Haahtela T, Kinnula VL, Djukanovic R. Persistence of oxidant and protease burden in the airways after smoking cessation. *BMC Pulm Med.* 2009;9:25.
119. van der Toorn M, Rezayat D, Kauffman HF, Bakker SJ, Gans RO, Koeter GH, et al. Lipid-soluble components in cigarette smoke induce mitochondrial production of reactive oxygen species in lung epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2009;297(1):L109-14.
120. Barnes PJ. Mechanisms of development of multimorbidity in the elderly. *Eur Respir J.* 2015.
121. Domej W, Oettl K, Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD--implications and relevance for treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:1207-24.

122. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(2 Pt 1):341-57.
123. Drost EM, Skwarski KM, Sauleda J, Soler N, Roca J, Agusti A, et al. Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD. *Thorax.* 2005;60(4):293-300.
124. Rahman I, MacNee W. Role of oxidants/antioxidants in smoking-induced lung diseases. *Free Radic Biol Med.* 1996;21(5):669-81.
125. Winterbourn CC, Kettle AJ. Reactions of superoxide with myeloperoxidase and its products. *Jpn J Infect Dis.* 2004;57(5):S31-3.
126. Ogino K, Wang DH. Biomarkers of oxidative/nitrosative stress: an approach to disease prevention. *Acta Med Okayama.* 2007;61(4):181-9.
127. Giustarini D, Dalle-Donne I, Tsikas D, Rossi R. Oxidative stress and human diseases: Origin, link, measurement, mechanisms, and biomarkers. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2009;46(5-6):241-81.
128. Fukunaga K, Yoshida M, Nakazono N. A simple, rapid, highly sensitive and reproducible quantification method for plasma malondialdehyde by high-performance liquid chromatography. *Biomed Chromatogr.* 1998;12(5):300-3.
129. 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.
130. 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.
131. Ryle C, Donaghy M. Non-enzymatic glycation of peripheral nerve proteins in human diabetics. *J Neurol Sci.* 1995;129(1):62-8.
132. Wu L, Ma L, Nicholson LF, Black PN. Advanced glycation end products and its receptor (RAGE) are increased in patients with COPD. *Respir Med.* 2011;105(3):329-36.
133. Gopal P, Reynaert NL, Scheijen JL, Engelen L, Schalkwijk CG, Franssen FM, et al. Plasma advanced glycation end-products and skin autofluorescence are increased in COPD. *Eur Respir J.* 2014;43(2):430-8.

134. Boots AW, Haenen GR, Bast A. Oxidant metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl.* 2003;46:14s-27s.
135. Kirkham PA, Barnes PJ. Oxidative stress in COPD. *Chest.* 2013;144(1):266-73.
136. Rahman I, Gilmour PS, Jimenez LA, MacNee W. Oxidative stress and TNF-alpha induce histone acetylation and NF-kappaB/AP-1 activation in alveolar epithelial cells: potential mechanism in gene transcription in lung inflammation. *Mol Cell Biochem.* 2002;234-235(1-2):239-48.
137. Nyunoya T, Mebratu Y, Contreras A, Delgado M, Chand HS, Tesfaigzi Y. Molecular processes that drive cigarette smoke-induced epithelial cell fate of the lung. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2014;50(3):471-82.
138. Fischer BM, Voynow JA, Ghio AJ. COPD: balancing oxidants and antioxidants. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:261-76.
139. Ramírez-Prieto MT, García-Río F, Villamor J. Papel del estrés oxidativo en las enfermedades respiratorias y su monitorización. *Med Clin (Barc).* 2006;127(10):386-96.
140. MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur J Pharmacol.* 2001;429(1-3):195-207.
141. Bowler RP, Crapo JD. Oxidative stress in airways: is there a role for extracellular superoxide dismutase? *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(12 Pt 2):S38-43.
142. Rahman I, Biswas SK, Jimenez LA, Torres M, Forman HJ. Glutathione, stress responses, and redox signaling in lung inflammation. *Antioxid Redox Signal.* 2005;7(1-2):42-59.
143. Tsiligianni IG, van der Molen T. A systematic review of the role of vitamin insufficiencies and supplementation in COPD. *Respir Res.* 2010;11:171.
144. Agler AH, Kurth T, Gaziano JM, Buring JE, Cassano PA. Randomised vitamin E supplementation and risk of chronic lung disease in the Women's Health Study. *Thorax.* 2011;66(4):320-5.
145. 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.

146. Moretti M, Bottrighi P, Dallari R, Da Porto R, Dolcetti A, Grandi P, et al. The effect of long-term treatment with erdosteine on chronic obstructive pulmonary disease: the EQUALIFE Study. *Drugs Exp Clin Res.* 2004;30(4):143-52.

147. Rahman I, MacNee W. Antioxidant pharmacological therapies for COPD. *Curr Opin Pharmacol.* 2012;12(3):256-65.

148. Pirabbasi E, Najafiyan M, Cheraghi M, Shahar S, Abdul Manaf Z, Rajab N, et al. What are the antioxidant status predictors' factors among male chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients? *Glob J Health Sci.* 2013;5(1):70-8.

149. Ghoorah K, De Soyza A, Kunadian V. Increased cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the potential mechanisms linking the two conditions: a review. *Cardiol Rev.* 2013;21(4):196-202.

150. Nowak D, Kasielski M, Antczak A, Pietras T, Bialasiewicz P. Increased content of thiobarbituric acid-reactive substances and hydrogen peroxide in the expired breath condensate of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: no significant effect of cigarette smoking. *Respir Med.* 1999;93(6):389-96.

151. Fimognari FL, Scarlata S, Conte ME, Incalzi RA. Mechanisms of atherothrombosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008;3(1):89-96.

152. Pratico D, Basili S, Vieri M, Cordova C, Violi F, Fitzgerald GA. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with an increase in urinary levels of isoprostane F2alpha-III, an index of oxidant stress. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(6):1709-14.

153. Health WHODoM. Quality of life assessment an annotated bibliography compiled by Louisa Hubanks and Wilien Kuy Ken.p. WHO/MNH/PSF 94.1, Geneve Worl Health Organization.

154. Quittner AL. Measurement of quality of life in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 1998;4(6):326-31.

155. Abbott J, Webb K, Dodd M. Quality of life in cystic fibrosis. *J R Soc Med.* 1997;90 Suppl 31:37-42.

156. Alonso J, Prieto L, Anto JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clinicos. *Med Clin(Barc).* 1995;104(20):771-6.

157. Sanjuás C. Instrumentos de medida de la calidad de vida: ¿son preferibles los genéricos o los específicos? *FMC.* 2011;18(7):452-4.

158. Cote I, Gregoire JP, Moisan J. Health-related quality-of-life measurement in hypertension. A review of randomised controlled drug trials. *Pharmacoeconomics*. 2000;18(5):435-50.

159. Sprenkle MD, Niewoehner DE, Nelson DB, Nichol KL. 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*. 2004;126(1):81-9.

160. Huber MB, Wacker ME, Vogelmeier CF, Leidl R. Excess costs of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *PloS one*. 2015;10(4):e0123292.

161. Meek PM, Petersen H, Washko GR, Diaz AA, Kim V, Sood A, et al. Chronic Bronchitis Is Associated With Worse Symptoms and Quality of Life Than Chronic Airflow Obstruction. *Chest*. 2015;148(2):408-16.

162. Spencer S, Calverley PM, Sherwood Burge P, Jones PW, Disease ISGISiOL. Health status deterioration in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(1):122-8.

163. Boueri FM, Bucher-Bartelson BL, Glenn KA, Make BJ. Quality of life measured with a generic instrument (Short Form-36) improves following pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest*. 2001;119(1):77-84.

164. Benzo R, Flume PA, Turner D, Tempest M. Effect of pulmonary rehabilitation on quality of life in patients with COPD: the use of SF-36 summary scores as outcomes measures. *J Cardiopulm Rehabil*. 2000;20(4):231-4.

165. Limsuwat C, McClellan R, Amiri HM, Nugent K. Pulmonary rehabilitation improves only some domains of health-related quality of life measured by the Short Form-36 questionnaire. *Ann Thorac Med*. 2014;9(3):144-8.

166. Desikan R, Mason HL, Rupp MT, Skehan M. Health-related quality of life and healthcare resource utilization by COPD patients: a comparison of three instruments. *Qual Life Res*. 2002;11(8):739-51.

167. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med*. 1993;118(8):622-9.

168. Jones PW. Quality of life measurement for patients with diseases of the airways. *Thorax*. 1991;46(9):676-82.

169. Wiebe S, Guyatt G, Weaver B, Matijevic S, Sidwell C. Comparative responsiveness of generic and specific quality-of-life instruments. *J Clin Epidemiol*. 2003;56(1):52-60.

170. 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.

171. Martin AL, Marvel J, Fahrback K, Cadarette SM, Wilcox TK, Donohue JF. The association of lung function and St. George's respiratory questionnaire with exacerbations in COPD: a systematic literature review and regression analysis. *Respir Res*. 2016;17:40.

172. Nonato NL, Diaz O, Nascimento OA, Dreyse J, Jardim JR, Lisboa C. Comportamiento de la calidad de vida (SGRQ) en pacientes con EPOC según las puntuaciones BODE. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(7):315-21.

173. 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.

174. Gupta N, Pinto LM, Morogan A, Bourbeau J. The COPD assessment test: a systematic review. *Eur Respir J*. 2014;44(4):873-84.

175. Mackay AJ, Donaldson GC, Patel AR, Jones PW, Hurst JR, Wedzicha JA. Usefulness of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test to evaluate severity of COPD exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(11):1218-24.

176. Jones PW, Harding G, Wiklund I, Berry P, Tabberer M, Yu R, et al. Tests of the responsiveness of the COPD assessment test following acute exacerbation and pulmonary rehabilitation. *Chest*. 2012;142(1):134-40.

177. Miravittles M, Garcia-Sidro P, Fernandez-Nistal A, Buendia MJ, Espinosa de los Monteros MJ, Molina J. Course of COPD assessment test (CAT) and clinical COPD questionnaire (CCQ) scores during recovery from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11:147.

178. Papaioannou AI, Bartziokas K, Tsikrika S, Karakontaki F, Kastanakis E, Banya W, et al. The impact of depressive symptoms on recovery and outcome of hospitalised COPD exacerbations. *Eur Respir J*. 2013;41(4):815-23.

179. 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.

180. Kon SS, Canavan JL, Jones SE, Nolan CM, Clark AL, Dickson MJ, et al. Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: a prospective analysis. *Lancet Respir Med*. 2014;2(3):195-203.

181. Tsiligianni IG, van der Molen T, Moraitaki D, Lopez I, Kocks JW, Karagiannis K, et al. Assessing health status in COPD. A head-to-head comparison between the COPD assessment test (CAT) and the clinical COPD questionnaire (CCQ). *BMC Pulm Med.* 2012;12:20.
182. Dodd JW, Hogg L, Nolan J, Jefford H, Grant A, Lord VM, et al. The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study. *Thorax.* 2011;66(5):425-9.
183. Schnell K, Weiss CO, Lee T, Krishnan JA, Leff B, Wolff JL, et al. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999-2008. *BMC Pulm Med.* 2012;12:26.
184. Pumar MI, Gray CR, Walsh JR, Yang IA, Rolls TA, Ward DL. Anxiety and depression-Important psychological comorbidities of COPD. *J Thorac Dis.* 2014;6(11):1615-31.
185. Solano JP, Gomes B, Higginson IJ. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. *J Pain Symptom Manage.* 2006;31(1):58-69.
186. Tsai TY, Livneh H, Lu MC, Tsai PY, Chen PC, Sung FC. Increased risk and related factors of depression among patients with COPD: a population-based cohort study. *BMC Public Health.* 2013;13:976.
187. Hanania NA, Mullerova H, Locantore NW, Vestbo J, Watkins ML, Wouters EF, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(5):604-11.
188. Gonzalez-Gutierrez MV, Guerrero Velazquez J, Morales Garcia C, Casas Maldonado F, Gomez Jimenez FJ, Gonzalez Vargas F. Predictive Model for Anxiety and Depression in Spanish Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Bronconeumol.* 2016;52(3):151-7.
189. Lacasse Y, Rousseau L, Maltais F. Prevalence of depressive symptoms and depression in patients with severe oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil.* 2001;21(2):80-6.
190. Dalal AA, Shah M, Lunacsek O, Hanania NA. Clinical and economic burden of depression/anxiety in chronic obstructive pulmonary disease patients within a managed care population. *COPD.* 2011;8(4):293-9.
191. Mullerova H, Maselli DJ, Locantore N, Vestbo J, Hurst JR, Wedzicha JA, et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest.* 2015;147(4):999-1007.

192. Xu W, Collet JP, Shapiro S, Lin Y, Yang T, Platt RW, et al. Independent effect of depression and anxiety on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and hospitalizations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(9):913-20.
193. Laurin C, Moullec G, Bacon SL, Lavoie KL. Impact of anxiety and depression on chronic obstructive pulmonary disease exacerbation risk. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(9):918-23.
194. Fritzsche A, Clamor A, von Leupoldt A. Effects of medical and psychological treatment of depression in patients with COPD--a review. *Respir Med*. 2011;105(10):1422-33.
195. Smith TA, Kim M, Piza M, Davidson PM, Clayton JM, Jenkins CR, et al. Specialist respiratory physicians' attitudes to and practice of advance care planning in COPD. A pilot study. *Respir Med*. 2014;108(6):935-9.
196. Schroedl CJ, Yount SE, Szmuiłowicz E, Hutchison PJ, Rosenberg SR, Kalhan R. A qualitative study of unmet healthcare needs in chronic obstructive pulmonary disease. A potential role for specialist palliative care? *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(9):1433-8.
197. Atlantis E, Fahey P, Cochrane B, Smith S. Bidirectional associations between clinically relevant depression or anxiety and COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2013;144(3):766-77.
198. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(2):155-61.
199. Bhandari NJ, Jain T, Marolda C, ZuWallack RL. Comprehensive pulmonary rehabilitation results in clinically meaningful improvements in anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2013;33(2):123-7.
200. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med*. 2000;160(14):2101-7.
201. Wells KB, Golding JM, Burnam MA. Psychiatric disorder in a sample of the general population with and without chronic medical conditions. *Am J Psychiatry*. 1988;145(8):976-81.
202. Tsiligianni I, Kocks J, Tzanakis N, Siafakas N, van der Molen T. Factors that influence disease-specific quality of life or health status in patients with COPD: a review and meta-analysis of Pearson correlations. *Prim Care Respir J*. 2011;20(3):257-68.

203. Ng TP, Niti M, Tan WC, Cao Z, Ong KC, Eng P. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Arch Intern Med.* 2007;167(1):60-7.
204. 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.
205. Cheung G, Patrick C, Sullivan G, Cooray M, Chang CL. Sensitivity and specificity of the Geriatric Anxiety Inventory and the Hospital Anxiety and Depression Scale in the detection of anxiety disorders in older people with chronic obstructive pulmonary disease. *Int Psychogeriatr.* 2012;24(1):128-36.
206. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation.* 2007;116(9):1081-93.
207. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ.* 2006;174(6):801-9.
208. Knox AJ, Morrison JF, Muers MF. Reproducibility of walking test results in chronic obstructive airways disease. *Thorax.* 1988;43(5):388-92.
209. Casas A, Vilaro J, Rabinovich R, Mayer A, Barbera JA, Rodriguez-Roisin R, et al. Encouraged 6-min walking test indicates maximum sustainable exercise in COPD patients. *Chest.* 2005;128(1):55-61.
210. 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.
211. Cote CG, Pinto-Plata V, Kasprzyk K, Dordelly LJ, Celli BR. The 6-min walk distance, peak oxygen uptake, and mortality in COPD. *Chest.* 2007;132(6):1778-85.
212. Myers J, Kaykha A, George S, Abella J, Zaheer N, Lear S, et al. Fitness versus physical activity patterns in predicting mortality in men. *Am J Med.* 2004;117(12):912-8.
213. Williams PT. Physical fitness and activity as separate heart disease risk factors: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(5):754-61.
214. Esteban C. Impacto de la actividad física en la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2009;45 Suppl 5:7-13.

215. Andersen LB, Schnohr P, Schroll M, Hein HO. All-cause mortality associated with physical activity during leisure time, work, sports, and cycling to work. *Arch Intern Med.* 2000;160(11):1621-8.

216. Schoeller DA. Recent advances from application of doubly labeled water to measurement of human energy expenditure. *J Nutr.* 1999;129(10):1765-8.

217. Pitta F, Troosters T, Probst VS, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R. Quantifying physical activity in daily life with questionnaires and motion sensors in COPD. *Eur Respir J.* 2006;27(5):1040-55.

218. Pitta F, Troosters T, Probst VS, Lucas S, Decramer M, Gosselink R. Potential consequences for stable chronic obstructive pulmonary disease patients who do not get the recommended minimum daily amount of physical activity. *J Bras Pneumol.* 2006;32(4):301-8.

219. Troosters T, Sciruba F, Battaglia S, Langer D, Valluri SR, Martino L, et al. Physical inactivity in patients with COPD, a controlled multi-center pilot-study. *Respir Med.* 2010;104(7):1005-11.

220. Esteban C, Arostegui I, Aburto M, Moraza J, Quintana JM, Aizpiri S, et al. Influence of changes in physical activity on frequency of hospitalization in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 2014;19(3):330-8.

221. Esteban C, Garcia-Gutierrez S, Legarreta MJ, Anton-Ladislaos A, Gonzalez N, Lafuente I, et al. One-year Mortality in COPD After an Exacerbation: The Effect of Physical Activity Changes During the Event. *COPD.* 2016:1-8.

222. Garcia-Rio F, Rojo B, Casitas R, Lores V, Madero R, Romero D, et al. Prognostic value of the objective measurement of daily physical activity in patients with COPD. *Chest.* 2012;142(2):338-46.

223. Todt K, Skargren E, Jakobsson P, Theander K, Unosson M. Factors associated with low physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. *Scand J Caring Sci.* 2015;29(4):697-707.

224. Saglam M, Vardar-Yagli N, Savci S, Inal-Ince D, Calik-Kutukcu E, Arkan H, et al. Functional capacity, physical activity, and quality of life in hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:423-8.

225. Estruch R, Camafort M. Dieta mediterránea y perfil lipídico plasmático. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68(4):279-81.

226. Estruch R, Ros E, Martinez-Gonzalez MA. Mediterranean diet for primary prevention of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2013;369(7):676-7.

227. Martinez-Gonzalez MA, Toledo E, Aros F, Fiol M, Corella D, Salas-Salvado J, et al. Extravirgin olive oil consumption reduces risk of atrial fibrillation: the PREDIMED (Prevencion con Dieta Mediterranea) trial. *Circulation*. 2014;130(1):18-26.
228. Salas-Salvado J, Bullo M, Estruch R, Ros E, Covas MI, Ibarrola-Jurado N, et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;160(1):1-10.
229. Domenech M, Roman P, Lapetra J, Garcia de la Corte FJ, Sala-Vila A, de la Torre R, et al. Mediterranean diet reduces 24-hour ambulatory blood pressure, blood glucose, and lipids: one-year randomized, clinical trial. *Hypertension*. 2014;64(1):69-76.
230. Soriguer F, Garcia-Escobar E, Morcillo S, Garcia-Fuentes E, Rodriguez de Fonseca F, Oliveira G, et al. Mediterranean diet and the Spanish paradox. A hypothesis. *Med Hypotheses*. 2013;80(2):150-5.
231. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:a1344.
232. Martinez-Hervas S, Bauer-Izquierdo SI, Priego MA, Real JT, Carmena R, Ascaso JF. Grosor íntima-media carotídeo y frecuencia de placas de ateroma en población española sin factores de riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl*. 2012;24(04):181-7.
233. Genkinger JM, Koushik A. Meat consumption and cancer risk. *PLoS Med*. 2007;4(12):e345.
234. Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, Sergentanis IN, Kosti R, Scarmeas N. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Ann Neurol*. 2013;74(4):580-91.
235. Sanchez-Villegas A, Martinez-Gonzalez MA, Estruch R, Salas-Salvado J, Corella D, Covas MI, et al. Mediterranean dietary pattern and depression: the PREDIMED randomized trial. *BMC medicine*. 2013;11:208.
236. Panagiotakos DB, Dimakopoulou K, Katsouyanni K, Bellander T, Grau M, Koenig W, et al. Mediterranean diet and inflammatory response in myocardial infarction survivors. *Int J Epidemiol*. 2009;38(3):856-66.
237. Carter SJ, Roberts MB, Salter J, Eaton CB. Relationship between Mediterranean Diet Score and atherothrombotic risk: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1994. *Atherosclerosis*. 2010;210(2):630-6.

238. Hanson C, Rutten EP, Wouters EF, Rennard S. Influence of diet and obesity on COPD development and outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:723-33.

239. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J.* 2008;32(4):962-9.

240. Park SK, Larson JL. Metabolic syndrome and associated factors in people with chronic obstructive pulmonary disease. *West J Nurs Res.* 2014;36(5):620-42.

241. Zapatero A, Barba R, Ruiz J, Losa JE, Plaza S, Canora J, et al. Malnutrition and obesity: influence in mortality and readmissions in chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Hum Nutr Diet.* 2013;26 Suppl 1:16-22.

242. Lainscak M, von Haehling S, Doehner W, Sarc I, Jeric T, Zihel K, et al. Body mass index and prognosis in patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2011;2(2):81-6.

243. Cao C, Wang R, Wang J, Bunjhoo H, Xu Y, Xiong W. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *PloS one.* 2012;7(8):e43892.

244. Walda IC, Tabak C, Smit HA, Rasanen L, Fidanza F, Menotti A, et al. Diet and 20-year chronic obstructive pulmonary disease mortality in middle-aged men from three European countries. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56(7):638-43.

245. Tabak C, Feskens EJ, Heederik D, Kromhout D, Menotti A, Blackburn HW. Fruit and fish consumption: a possible explanation for population differences in COPD mortality (The Seven Countries Study). *Eur J Clin Nutr.* 1998;52(11):819-25.

246. Buckland G, Bach A, Serra-Majem L. Obesity and the Mediterranean diet: a systematic review of observational and intervention studies. *Obes Rev.* 2008;9(6):582-93.

247. 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.

248. Feinstein AR. The Pre-Therapeutic Classification of Co-Morbidity in Chronic Disease. *J Chronic Dis.* 1970;23(7):455-68.

249. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a

measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(7):581-6.

250. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Fitzgerald A, Conroy R, Sans S, et al. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE Investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(3):304-14.

251. Collins GS, Altman DG. An independent external validation and evaluation of QRISK cardiovascular risk prediction: a prospective open cohort study. *BMJ*. 2009;339:b2584.

252. Marrugat J, Vila J, Baena-Diez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(5):385-94.

253. Lowe GD, Rumley A, Mackie IJ. Plasma fibrinogen. *Ann Clin Biochem*. 2004;41(Pt 6):430-40.

254. Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ, Gopinathan V, Milner A. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. *Clin Sci (Lond)*. 1993;84(4):407-12.

255. Hu ML. Measurement of protein thiol groups and glutathione in plasma. *Methods Enzymol*. 1994;233:380-5.

256. Sandstrom J, Nilsson P, Karlsson K, Marklund SL. 10-fold increase in human plasma extracellular superoxide dismutase content caused by a mutation in heparin-binding domain. *J. Biol. Chem*. 1994;269(29):19163-6.

257. Yagi K. Simple assay for the level of total lipid peroxides in serum or plasma. *Methods Mol Biol*. 1998;108:101-6.

258. Arab K, Steghens JP. Plasma lipid hydroperoxides measurement by an automated xylenol orange method. *Anal Biochem*. 2004;325(1):158-63.

259. Kalousova M, Zima T, Tesar V, Lachmanova J. Advanced glycation end products and advanced oxidation protein products in hemodialyzed patients. *Blood Purif*. 2002;20(6):531-6.

260. Garcia-Rio F, Calle M, Burgos F, Casan P, Del Campo F, Galdiz JB, et al. Espirometria. Normativa Sociedad Española de Patología Respiratoria. (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2013;49(9):388-401.

261. 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.

262. Compte L, Macian V, Blanco M, Rodriguez M. Manual SEPAR de procedimientos de evaluación de la función pulmonar. Volúmenes pulmonares. Luzán 5. 2002:37-66.
263. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14(5):377-81.
264. Laboratories ATSCoPSfCPF. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7.
265. Vilagut G, Valderas JM, Ferrer M, Garin O, Lopez-Garcia E, Alonso J. Interpretación de los cuestionarios de salud SF-36 y SF-12 en España: componentes físico y mental. *Med Clin (Barc).* 2008;130(19):726-35.
266. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(6):1321-7.
267. Ferrer M, Alonso J, Prieto L, Plaza V, Monso E, Marrades R, et al. Validity and reliability of the St George's Respiratory Questionnaire after adaptation to a different language and culture: the Spanish example. *Eur Respir J.* 1996;9(6):1160-6.
268. 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.
269. Quittner AL, Barker DH, Snell C, Grimley ME, Marciel K, Cruz I. Prevalence and impact of depression in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2008;14(6):582-8.
270. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(8):1381-95.
271. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *The N Engl J Med.* 2013;368(14):1279-90.
272. Martinez-Gonzalez MA, Fernandez-Jarne E, Serrano-Martinez M, Wright M, Gomez-Gracia E. Development of a short dietary intake questionnaire for the quantitative estimation of adherence to a cardioprotective Mediterranean diet. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58(11):1550-2.
273. Schroder H, Fito M, Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Salas-Salvado J, et al. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr.* 2011;141(6):1140-5.

274. Klinger JR. Group III Pulmonary Hypertension: Pulmonary Hypertension Associated with Lung Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatments. *Cardiol Clin*. 2016;34(3):413-33.

275. Cuttica MJ, Kalhan R, Shlobin OA, Ahmad S, Gladwin M, Machado RF, et al. Categorization and impact of pulmonary hypertension in patients with advanced COPD. *Respir Med*. 2010;104(12):1877-82.

276. Portillo K, Torralba Y, Blanco I, Burgos F, Rodriguez-Roisin R, Rios J, et al. Pulmonary hemodynamic profile in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1313-20.

277. Mirrakhimov AE. Chronic obstructive pulmonary disease and glucose metabolism: a bitter sweet symphony. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:132.

278. Rana JS, Mittleman MA, Sheikh J, Hu FB, Manson JE, Colditz GA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2478-84.

279. Song Y, Klevak A, Manson JE, Buring JE, Liu S. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and type 2 diabetes in the Women's Health Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;90(3):365-71.

280. Bolton CE, Evans M, Ionescu AA, Edwards SM, Morris RH, Dunseath G, et al. Insulin resistance and inflammation - A further systemic complication of COPD. *COPD*. 2007;4(2):121-6.

281. de Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodriguez-Gonzalez Moro JM, Bellon-Cano JM, Ancochea-Bermudez J, Calle-Rubio M, et al. Factores de riesgo cardiovascular en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: resultados del estudio ARCE. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(5):233-8.

282. Donaldson GC, Mullerova H, Locantore N, Hurst JR, Calverley PM, Vestbo J, et al. Factors associated with change in exacerbation frequency in COPD. *Respir Res*. 2013;14:79.

283. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med*. 2010;123(11):1001-6.

284. Hersh CP, Make BJ, Lynch DA, Barr RG, Bowler RP, Calverley PM, et al. Non-emphysematous chronic obstructive pulmonary disease is associated with diabetes mellitus. *BMC Pulm Med*. 2014;14:164.

285. Norris SL, Kansagara D, Bougatsos C, Fu R, Force USPST. Screening adults for type 2 diabetes: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2008;148(11):855-68.

286. Force USPST. Screening for type 2 diabetes mellitus in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2008;148(11):846-54.
287. Leone N, Courbon D, Thomas F, Bean K, Jago B, Leynaert B, et al. Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(6):509-16.
288. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296-305.
289. Lee HM, Lee J, Lee K, Luo Y, Sin DD, Wong ND. Relation between COPD severity and global cardiovascular risk in US adults. *Chest.* 2012;142(5):1118-25.
290. Soyseth V, Brekke PH, Smith P, Omland T. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *Eur Respir J.* 2007;29(2):279-83.
291. Mortensen EM, Copeland LA, Pugh MJ, Restrepo MI, de Molina RM, Nakashima B, et al. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations. *Respir Res.* 2009;10:45.
292. Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, Albert RK, Bailey WC, Casaburi R, et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med.* 2014;370(23):2201-10.
293. 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.
294. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PM, Celli BR, Crim C, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10030):1817-26.
295. Pagliaroli E, Mohan D, Padmanaban V, Palange P, Elkin S, Polkey MI. Elevated QRISK2 score in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD versus stable COPD outpatients. *Int J Cardiol.* 2015;179:312-4.
296. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Savage PJ, Borhani NO, Kittner SJ, et al. Thickening of the carotid wall. A marker for atherosclerosis in the elderly? Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Stroke.* 1996;27(2):224-31.
297. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction

and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999;340(1):14-22.

298. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med.* 1998;128(4):262-9.

299. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation.* 1997;96(5):1432-7.

300. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol.* 1997;146(6):483-94.

301. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Shahar E, Nieto FJ, et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol.* 2000;151(5):478-87.

302. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(2):93-111; quiz 89-90.

303. Grau M, Subirana I, Agis D, Ramos R, Basagaña X, Martí R, et al. Grosor íntima-media carotídeo en población española: valores de referencia y asociación con los factores de riesgo cardiovascular. *Revista Esp Cardiol.* 2012;65(12):1086-93.

304. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(4):290-6.

305. Foerch C, Buehler A, von Kegler S, Sitzer M. Intima-media thickness side differences are limited to the common carotid artery. *Hypertension.* 2003;42(6):e17; author reply e8.

306. Rodriguez Hernandez SA, Kroon AA, van Boxtel MP, Mess WH, Lodder J, Jolles J, et al. Is there a side predilection for cerebrovascular disease? *Hypertension.* 2003;42(1):56-60.

307. Kanwar M, Rosman HS, Fozo PK, Fahmy S, Vikraman N, Gardin JM, et al. Usefulness of carotid ultrasound to improve the ability of stress testing to predict coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2007;99(9):1196-200.

308. Valdivielso P. Grosor íntima-media carotídeo: de la investigación a la clínica. *Clin Invest Arterioscl.* 2012;24(4):202-3.

309. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(15):1600-7.

310. Golpe R, Mateos-Colino A, Testa-Fernandez A, Pena-Seijo M, Rodriguez-Enriquez M, Gonzalez-Juanatey C, et al. Blood Pressure Profile and Hypertensive Organ Damage in COPD Patients and Matched Controls. The RETAPOC Study. *PLoS one.* 2016;11(6):e0157932.

311. Stamatelopoulos KS, Armeni E, Georgiopoulos G, Kazani M, Kyrkou K, Stellos K, et al. Recently postmenopausal women have the same prevalence of subclinical carotid atherosclerosis as age and traditional risk factor matched men. *Atherosclerosis.* 2012;221(2):508-13.

312. Laclaustra M, Casasnovas JA, Fernandez-Ortiz A, Fuster V, Leon-Latre M, Jimenez-Borreguero LJ, et al. Femoral and Carotid Subclinical Atherosclerosis Association With Risk Factors and Coronary Calcium: The AWHs Study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(11):1263-74.

313. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Nordestgaard BG, Lange P, Hallas J, Vestbo J. Statin use and exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2015;70(1):33-40.

314. Miller BE, Tal-Singer R, Rennard SI, Furtwaengler A, Leidy N, Lowings M, et al. Plasma Fibrinogen Qualification as a Drug Development Tool in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Perspective of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Biomarker Qualification Consortium. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(6):607-13.

315. Valvi D, Mannino DM, Mullerova H, Tal-Singer R. Fibrinogen, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and outcomes in two United States cohorts. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:173-82.

316. Emerging Risk Factors C, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med.* 2012;367(14):1310-20.

317. Hurst JR. Precision Medicine in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(6):593-4.

318. Dickens JA, Miller BE, Edwards LD, Silverman EK, Lomas DA, Tal-Singer R, et al. COPD association and repeatability of blood biomarkers in the ECLIPSE cohort. *Respir Res.* 2011;12:146.
319. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(3):250-5.
320. Rein P, Saely CH, Silbernagel G, Vonbank A, Mathies R, Drexel H, et al. Systemic inflammation is higher in peripheral artery disease than in stable coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2015;239(2):299-303.
321. Cushman M, Arnold AM, Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Burke GL, et al. C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women: the cardiovascular health study. *Circulation.* 2005;112(1):25-31.
322. Zethelius B, Berglund L, Sundstrom J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2008;358(20):2107-16.
323. Karadag F, Cildag O, Altinisik M, Kozaci LD, Kiter G, Altun C. Trace elements as a component of oxidative stress in COPD. *Respirology.* 2004;9(1):33-7.
324. Rahman I, Skwarska E, Fau - MacNee W, MacNee W. Attenuation of oxidant/antioxidant imbalance during treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1997; 52(6):565-8.
325. Ferroni P, Basili S, Paoletti V, Davi G. Endothelial dysfunction and oxidative stress in arterial hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006;16(3):222-33.
326. Rai RR, Phadke MS. Plasma oxidant-antioxidant status in different respiratory disorders. *Indian J Clin Biochem.* 2006;21(2):161-4.
327. Oliveira G, Oliveira C, Dorado A, Garcia-Fuentes E, Rubio E, Tinahones F, et al. Cellular and plasma oxidative stress biomarkers are raised in adults with bronchiectasis. *Clin Nutr.* 2013;32(1):112-7.
328. Stanojkovic I, Kotur-Stevuljevic J, Milenkovic B, Spasic S, Vujic T, Stefanovic A, et al. Pulmonary function, oxidative stress and inflammatory markers in severe COPD exacerbation. *Respir Med.* 2011;105 Suppl 1:S31-7.
329. Yonchuk JG, Silverman EK, Bowler RP, Agusti A, Lomas DA, Miller BE, et al. Circulating soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) as a biomarker of emphysema and the RAGE axis in the lung. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(7):785-92.

330. Hoonhorst SJ, Lo Tam Loi AT, Pouwels SD, Faiz A, Telenga ED, van den Berge M, et al. Advanced glycation endproducts and their receptor in different body compartments in COPD. *Respir Med*. 2016;17:46.

331. Cheng DT, Kim DK, Cockayne DA, Belousov A, Bitter H, Cho MH, et al. Systemic soluble receptor for advanced glycation endproducts is a biomarker of emphysema and associated with AGER genetic variants in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):948-57.

332. Urban MH, Valipour A, Kiss D, Eickhoff P, Funk GC, Burghuber OC. Soluble receptor of advanced glycation end-products and endothelial dysfunction in COPD. *Respir Med*. 2014;108(6):891-7.

333. Fan VS, Curtis JR, Tu SP, McDonnell MB, Fihn SD, Ambulatory Care Quality Improvement Project I. Using quality of life to predict hospitalization and mortality in patients with obstructive lung diseases. *Chest*. 2002;122(2):429-36.

334. Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, Garcia-Aymerich J, Alonso J, Felez M, et al. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(5):680-5.

335. Miravittles M, Calle M, Alvarez-Gutierrez F, Gobartt E, Lopez F, Martin A. Exacerbations, hospital admissions and impaired health status in chronic obstructive pulmonary disease. *Qual Life Res*. 2006;15(3):471-80.

336. Traver GA. Measures of symptoms and life quality to predict emergent use of institutional health care resources in chronic obstructive airways disease. *Heart Lung*. 1988;17(6 Pt 1):689-97.

337. Jones PW. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. *Eur Respir J*. 2002;19(3):398-404.

338. Agusti A, Soler JJ, Molina J, Munoz MJ, Garcia-Losa M, Roset M, et al. Is the CAT questionnaire sensitive to changes in health status in patients with severe COPD exacerbations? *COPD*. 2012;9(5):492-8.

339. Kelly JL, Bamsey O, Smith C, Lord VM, Shrikrishna D, Jones PW, et al. Health Status Assessment in Routine Clinical Practice: The Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test Score in Outpatients. *Respiration*. 2012;84(3):193-9.

340. 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*. 2014;11(2):221-5.

341. Gao Y, Hou Q, Wang H. Assessment of health status in patients with newly diagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS one*. 2013;8(12):e82782.

342. Andersson M, Stridsman C, Ronmark E, Lindberg A, Emtner M. Physical activity and fatigue in chronic obstructive pulmonary disease - A population based study. *Respir Med*. 2015;109(8):1048-57.

343. Yazdanpanah L, Paknahad Z, Moosavi AJ, Maracy MR, Zaker MM. The relationship between different diet quality indices and severity of airflow obstruction among COPD patients. *Med J Islam Repub Iran*. 2016;30:380.

344. Estruch R, Martínez-González M, Corella D, et al. Effects of a mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145(1):1-11.

COMUNICACIONES A CONGRESOS Y BECAS

La presente tesis doctoral ha dado lugar a las siguientes comunicaciones a congresos:

Adolfo Doménech del Río, Ana Muñoz Montiel, Ana Gloria Badillo Melgar, MJ. Prunera Pardell, E. Calvo Bonacho, P. González Santos, JL. de la Cruz Ríos. M Sánchez Chaparro. **Valoración Global del Riesgo cardiovascular y renal en pacientes con EPOC. Diferencias según fenotipos clínicos.** Póster exposición. Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y Sociedad Andaluza de Medicina Interna (SADEMI), Málaga 2013.

A. Doménech del Río, Ana Muñoz Montiel, A G Badillo Melgar, MJ. Prunera Pardell, E. Calvo Bonacho, JL de la Cruz Ríos, MA Sánchez Chaparro. **Riesgocardiovascular global según el sistema SCORE en pacientes con EPOC. Diferencias según fenotipos clínicos.** Comunicación oral. Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio (47 Congreso SEPAR 2014, Bilbao, premiado con una Publibeca- SEPAR).

Adolfo Doménech del Río, Ana G Badillo Melgar, Ana Muñoz Montiel, M^a Jesús Prunera Pardell, José Luis de la Cruz Ríos, Miguel Ángel Sánchez Chaparro. **Diferencias según fenotipos clínicos del riesgo cardiovascular y renal en pacientes EPOC.** Póster-exposición con opción a premio en 40º Congreso de la Asociación de Neumología y Cirugía torácica del Sur (Neumosur), Jerez, 2014.

Adolfo Doménech Del Río, Ana Muñoz Montiel, G.E. González Angulo, M^a Jesús Prunera Pardell, Miguel Ángel Sánchez Chaparro, Jose Luis De La Cruz Ríos, Pedro Valdivieso Felices. **Indicadores de Calidad de Vida y arteriosclerosis subclínica en pacientes con EPOC según fenotipo agudizador y no agudizador.** 41º Congreso de Neumosur. 19-21 Marzo 2015.

Adolfo Doménech Del Río, Ana Muñoz Montiel, Natalia García Casares, María Jesús Prunera Pardell, Antonio Dorado Galindo, María José Ariza Corbo, Miguel Ángel Sánchez Chaparro, Jose Luis De La Cruz Ríos, Pedro Valdivieso Felices. **Arteriosclerosis subclínica (carotídea y periférica) e indicadores de calidad de vida en pacientes con EPOC fenotipo agudizador y no agudizador** 48º Congreso SEPAR. Gran Canaria 5-8 Junio 2015.

Adolfo Doménech del Río, Ana Muñoz Montiel, Patricia Gutiérrez Castaño, Natalia García Casares, Patricia Gutiérrez Castaño, M^a Jesús Prunera Pardell, Pedro Valdivieso Felices, Miguel Ángel Sánchez Chaparro. **Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y arteriosclerosis subclínica en pacientes EPOC según fenotipo agudizador y no agudizador.** 42º Congreso Neumosur. Huelva. 10-12 Marzo, 2016.

Adolfo Domenech del Río, Ana Muñoz Montiel, Natalia García Casares, Patricia Gutiérrez Castaño, M^a Jesús Prunera Pardell, Pedro Valdivieso Felices, Miguel Ángel Sánchez Chaparro. **Enfermedad cardiovascular, arteriosclerosis subclínica y marcadores de inflamación sistémica en pacientes con EPOC. Diferencias según fenotipo agudizador y no agudizador.** SEPAR. Granada 10-13 Junio 2016.

Adolfo Doménech del Río, Ana Muñoz Montiel, Patricia Gutiérrez Castaño, Natalia García Casares, MA Sánchez Chaparro, JL de la Cruz Ríos, Pedro Valdivieso Felices. **Cardiovascular risk, subclinical atherosclerosis and markers of systemic inflammation in patients with COPD and frequent exacerbator phenotype.** International Congress. European Respiratory Society. (ERS) 4-7 September. London, 2016

A. Doménech del Río, A. Muñoz Montiel, P. Gutiérrez Castaño, N. García-Casares, J. Rioja Villodres, M.J. Prunera Pardell, M.Á. Sánchez Chaparro. **Marcadores de inflamación sistémica y estrés oxidativo en pacientes EPOC según fenotipo agudizador y no agudizador.** 43º Congreso de NEUMOSUR. Málaga 20 - 22 Marzo 2017.

El proyecto de investigación que ha dado origen a esta Tesis Doctoral ha sido financiado con las siguientes ayudas:

Beca de la Sociedad Andaluza de Neumología NEUMOSUR 9/2013 concedida al Dr. A. Doménech del Río 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”.

Beca de la Sociedad Española de Patología Respiratoria SEPAR 48/2014 concedida al Dr. A. Doménech del Río para el proyecto de “Valoración global del riesgo cardiovascular, renal y de la calidad de vida en pacientes EPOC, diferencias según fenotipo agudizador y no agudizador e influencia de la rehabilitación respiratoria”.

También ha recibido una ayuda a la investigación del Laboratorio Menarini a través de la Fundación NEUMOSUR.