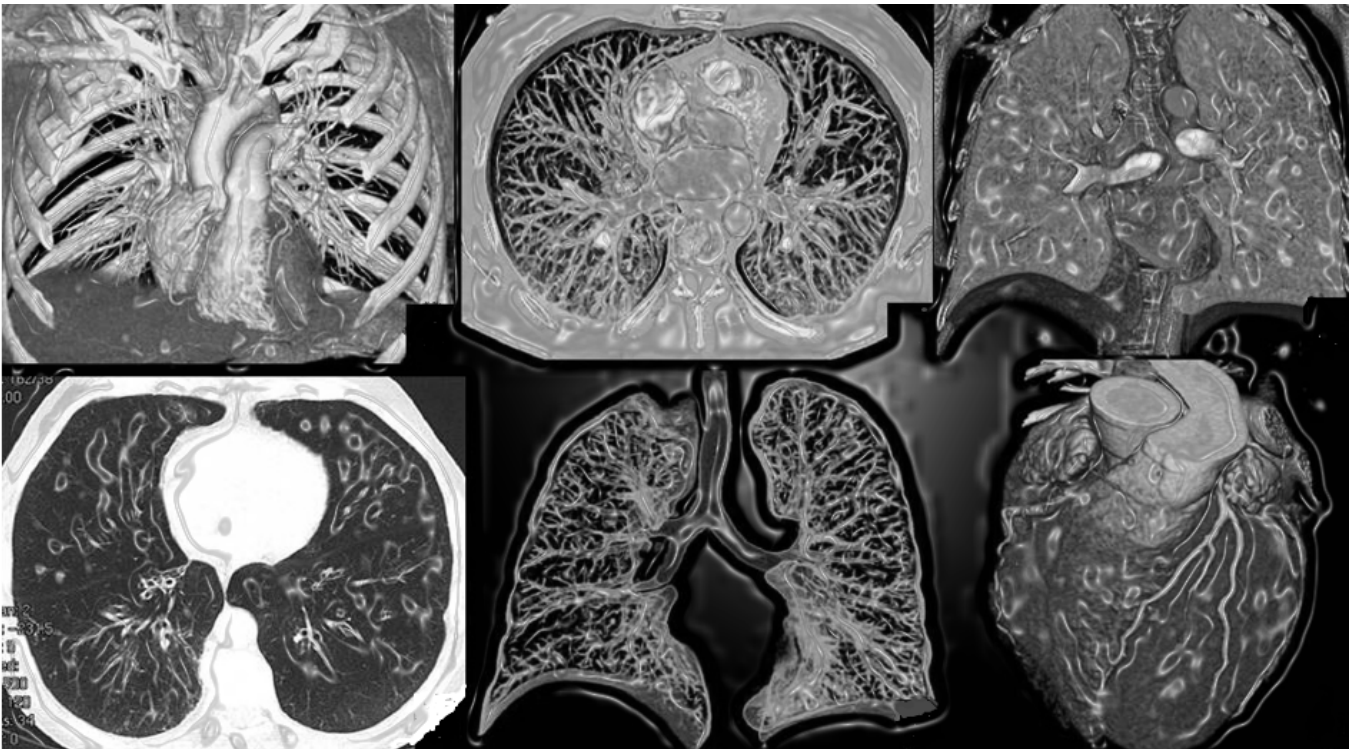


TESIS DOCTORAL

**ALTERACIONES CARDÍACAS Y VASCULARES
PULMONARES EN LA ENFERMEDAD PULMONAR
OBSTRUCTIVA CRÓNICA**



Autor: Karina Portillo Carroz

Director: Joan Albert Barberá Mir

Tutor: Joan Ruiz Manzano

Programa de Doctorado en Medicina Interna
Departamento de Medicina
Facultat de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

2015

TESIS DOCTORAL

**ALTERACIONES CARDÍACAS Y VASCULARES
PULMONARES EN LA ENFERMEDAD PULMONAR
OBSTRUCTIVA CRÓNICA**

DOCTORANDA:

Karina Portillo Carroz

DIRECTOR:

Joan Albert Barberá Mir

TUTOR:

Joan Ruiz Manzano

Programa de Doctorat en Medicina Interna
Departament de Medicina
Facultat de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona

UAB
Universitat Autònoma de Barcelona

2015



Barcelona 14 de Octubre de 2015

Departament de Medicina. Facultat de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Joan Albert Barberá Mir, profesor de la Universidad de Barcelona y **Joan Ruiz Manzano**,
profesor titular de la Universitat Autònoma de Barcelona,

CERTIFICAN:

Que la tesis titulada "*Alteraciones cardíacas y vasculares pulmonares en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica*", presentada por Karina Portillo Carroz, inscrita en el Departamento de Medicina de la UAB, y realizada bajo su dirección y tutoría respectivamente, alcanza los objetivos fijados al inicio de la tesis, realiza valiosas aportaciones al tema y reúne los méritos suficientes para proceder a su lectura y defensa ante el Tribunal correspondiente para optar al grado de Doctor de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Dr. Joan Albert Barberá Mir

Dr. Joan Ruiz Manzano

A mis padres

A Leo

A Martina y Leonardo

*“Cuando sientas que todo se pone en tu
contra, recuerda que un avión despegaba
contra el viento, no a favor.”*

Henry Ford

Presentación

Se presenta esta tesis doctoral según las directrices de la Normativa Académica de la Universitat Autònoma de Barcelona (RD778) para la lectura de tesis por compendio de publicaciones.

En la introducción se realiza una breve revisión sobre la relación entre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y las enfermedades cardiovasculares. Se comentan aspectos sobre la epidemiología, mecanismos fisiopatológicos e implicaciones clínicas. El núcleo de la tesis lo componen dos artículos originales, pertenecientes a una misma línea de investigación dirigidos a valorar la prevalencia de las alteraciones cardíacas y de hipertensión pulmonar en la EPOC en base dos series amplias de pacientes.

Como artículos anexos se incluye una editorial publicada en la revista *European Respiratory Journal* en relación al primer artículo en el cual resalta la importancia de la comorbilidad cardiovascular en la EPOC y una revisión sobre el ventrículo izquierdo y la EPOC, publicada en la revista *Archivos de Bronconeumología*. Este último artículo refuerza a contextualizar la tesis en relación a las implicaciones clínicas que conllevan las alteraciones del corazón izquierdo en el curso clínico de la EPOC.

Índice

Presentación	13
1.Introducción	21
2. Antecedentes y estado actual del tema: Relación entre la EPOC y enfermedad cardiovascular	25
2.1 FEV ₁ como marcador de riesgo cardiovascular	27
2.2 Morbimortalidad cardiovascular en la EPOC	27
2.3 Mecanismos implicados	28
2.3.1 Inflamación pulmonar y sistémica	28
2.3.2 Estrés oxidativo e hipoxia	28
2.3.3 Enfermedad coronaria	28
2.3.4 Activación neurohumoral	29
2.3.5 Disfunción endotelial	29
2.3.6 Rigidez arterial	29
2.3.7 Hiperinsuflación y enfisema	29
3. Alteraciones ventriculares en la EPOC	33
3.1.1 Alteraciones del ventrículo derecho en la EPOC	33
3.1.2 Implicaciones clínicas	34
3.2.1 Alteraciones del ventrículo izquierdo en la EPOC e implicaciones clínicas	34
3.2.2 Hipertrofia del ventrículo izquierdo	34
3.2.3 Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo	35
3.2.4 Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo	36
3.2.5 Insuficiencia cardíaca	37
4. Hipertensión pulmonar (HP) en la EPOC	41
4.1 Prevalencia	42
4.2 Historia natural de la HP en la EPOC	44
4.3 Etiopatogenia	44
4.3.1 Vasoconstricción hipóxica	44

4.3.2 Disfunción endotelial	45
4.4 Características: HP grave y respuesta hemodinámica al esfuerzo	47
4.5 Influencia de la HP en la tolerancia al esfuerzo	49
5. Justificación de la tesis doctoral	53
Hipótesis	57
Objetivos	61
Estudios Publicados	
Estudio I: Echocardiographic abnormalities in patients with COPD at their first hospital admission	65
Estudio II : Hemodynamic profile in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	77
Discusión	91
Conclusiones	101
Bibliografía	105
Publicaciones relacionadas	121
Editorial: COPD : CardiOPulmonary Disease?	123
Artículo de revisión: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y ventrículo izquierdo	126

Abreviaciones

DLco: difusión alveolar de monóxido de carbono

DDVI: disfunción diastólica del ventrículo izquierdo

DSVI: disfunción sistólica del ventrículo izquierdo

DVI: disfunción ventricular izquierda

ECV: enfermedad cardiovascular

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo

GC: gasto cardíaco

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

HP: hipertensión pulmonar

IC: índice cardíaco

PAP: presión arterial pulmonar

PAPs: presión arterial pulmonar sistólica

PAPm: presión arterial pulmonar media

PaO₂: presión arterial de oxígeno

PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono

PAOP: presión de oclusión arterial pulmonar

PECP: prueba de esfuerzo cardiopulmonar

RVP: resistencia vascular pulmonar

TM6M: test de la marcha de 6 minutos

VD: ventrículo derecho

VI: ventrículo izquierdo

Δ PAPm/ Δ GC: Delta de la presión media de la arteria pulmonar con respecto al delta del gasto cardíaco

INTRODUCCIÓN

1. Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen un problema socio-sanitario de primera magnitud, tanto por su alta prevalencia a nivel mundial como por la morbi-mortalidad que las mismas generan. Juntas, son responsables de aproximadamente el 60% de todas las muertes relacionadas con el consumo de tabaco¹. En el caso de la EPOC, la Organización Mundial de la Salud prevé que para el año 2020 se convierta en la tercera causa de muerte a nivel mundial como consecuencia del envejecimiento poblacional y el aumento del tabaquismo².

Las ECV representan una de las principales causas de hospitalización y muerte en los pacientes con EPOC, especialmente en formas moderadas de la enfermedad²⁻⁵. Estas dos entidades comparten factores etiológicos comunes, como la edad avanzada, el sedentarismo y fundamentalmente el tabaquismo, lo cual podría explicar en parte la estrecha relación entre ambas. Sin embargo, hay estudios que demuestran que los eventos cardiovasculares son más frecuentes en los pacientes diagnosticados de EPOC en comparación con los fumadores sin la enfermedad^{6,7}. Al respecto, existe controversia sobre si este hecho se debe simplemente a la mayor prevalencia en los pacientes con EPOC de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tradicionales (hipertensión arterial, diabetes mellitus, baja actividad física, y dislipemia) o existe una conexión fisiopatológica particular. Algunos autores, proponen la inflamación sistémica, presente en algunos pacientes con EPOC, como posible vía etiológica vinculante con la arterioesclerosis⁸. Sin embargo, datos recientes sugieren que la inflamación sistémica sostenida se produce sólo en una proporción de pacientes con EPOC⁹. Así pues, la asociación entre ECV y EPOC es compleja, y en ella pueden intervenir otra serie de factores tanto biológicos (hipoxemia, disfunción endotelial, incremento de la activación plaquetaria, rigidez arterial),¹⁰⁻¹² factores mecánicos y funcionales (deterioro del FEV₁, enfisema, hiperinsuflación)^{13,14} neurohumorales (exceso de actividad nerviosa simpática)¹⁵ y genéticos (polimorfismos de las metaloproteinasas, acortamiento de los telómeros, entre otros)^{16,17}.

La contribución de los factores cardiovasculares a la sintomatología de la EPOC, como la disnea y la intolerancia al ejercicio, está poco caracterizada, aunque está generando

un interés científico creciente. De hecho, disponemos de varios estudios con cohortes amplias de pacientes que identifican un fenotipo cardiovascular en la EPOC que cursa con distinta evolución clínica y pronóstico¹⁸⁻²⁰.

La caracterización anatómica y funcional tanto de corazón derecho como del izquierdo es importante en la EPOC, puesto que la alteración de uno, puede comprometer la funcionalidad del otro por varios mecanismos. El fenómeno de la interdependencia interventricular se refiere al hecho de que el tamaño y la distensibilidad de un ventrículo puede alterar el tamaño y la relación presión/volumen del otro a través de interacciones mecánicas²¹. Otros factores involucrados en esta interrelación son la mayor prevalencia de enfermedad arterioesclerótica en la EPOC, la presencia de enfisema y de la hiperinsuflación.

Desde que se inició la “popularización” de la ecocardiografía doppler hace más de 20 años, diversos estudios han intentado hacer una aproximación del estado morfológico y funcional del corazón de los pacientes con EPOC. El principal inconveniente de la realización de esta técnica en estos pacientes es la lectura subóptima, debido a la hiperinsuflación y aplanamiento diafragmático. Existen también varias limitaciones metodológicas de los estudios ecocardiográficos en EPOC publicados en la literatura. En primer lugar, la mayoría de dichos estudios comprenden series reducidas de pacientes²²⁻²⁸, quizá por la exclusión en varios de ellos de FRCV, condición que es muy prevalente en la EPOC y que por tanto no se ajusta al paciente con EPOC que se maneja en la práctica clínica diaria. Segundo, varios de estos estudios analizan las variables de las cavidades cardíacas en forma aislada (se estudia el ventrículo derecho o el izquierdo, y raramente se describen de forma global)²⁵⁻³⁹. Tercero, el diagnóstico de EPOC en muchos estudios no se ha confirmado por espirometría, sino se ha establecido a través de bases de datos administrativas, utilizando criterios diagnósticos inespecíficos como la presencia de síntomas (historia de bronquitis crónica) o constancia de tratamiento broncodilatador^{29,31}. Por último, existen estudios ecocardiográficos con pacientes seleccionados desde el ámbito de atención primaria^{38,39} cuyo perfil es diferente al paciente EPOC que requiere hospitalización por exacerbación ó que es atendido en la consulta especializada de neumología.

Antes de la implementación de la oxigenoterapia crónica domiciliaria como tratamiento estándar en la EPOC, la hipertensión pulmonar (HP) y la disfunción del

ventrículo derecho (VD) ya eran conocidas como complicaciones cardiovasculares asociadas a peor pronóstico en estos pacientes⁴⁰. Su presencia también era relacionada con fases avanzadas de la enfermedad. Actualmente, este último concepto ha sido reconsiderado en base a diversas líneas de investigación que demuestran que las alteraciones en la circulación pulmonar son muy prevalentes en la EPOC, incluso en casos sin evidencia de hipoxemia^{10,41-43}.

La prevalencia de la HP en la EPOC es actualmente desconocida. Esto es debido principalmente a que el cateterismo cardíaco derecho para su diagnóstico de certeza no está indicado en la evaluación rutinaria en estos pacientes, debido a su complejidad y naturaleza invasiva. Su valoración a través del ecocardiograma puede presentar dificultades técnicas por dos motivos principales: 1) la hiperinsuflación puede obstaculizar la señal acústica como se ha comentado anteriormente y 2) la regurgitación tricúspide utilizada para el cálculo de la presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) no siempre está presente en pacientes con EPOC. Estas limitaciones repercuten en las características de la prueba (sensibilidad, especificidad y valores predictivos) reduciendo su capacidad para detectar HP en estos pacientes⁴⁴⁻⁴⁵. Las estimaciones inexactas de la PAPs descrita en algunos estudios pueden conllevar a un infra o sobrediagnóstico de la HP en la EPOC.

Los estudios con cateterismo cardíaco derecho disponibles en la literatura, provienen de series de pacientes EPOC candidatos a trasplante pulmonar o cirugía de reducción de volumen, en donde el estudio hemodinámico pulmonar forma parte de la evaluación preoperatoria⁴⁶⁻⁵³. En estos pacientes más graves, se asume que la frecuencia de HP es mayor y por lo tanto, esta prevalencia no se puede extrapolar a todo el espectro de gravedad de la enfermedad. Otro motivo, es el punto de corte utilizado para definir la HP, el cual ha variado de acuerdo a los consensos mundiales de expertos⁵⁴. Esto hace que exista una amplia variabilidad de la prevalencia de la HP publicada en la EPOC, la cual oscila entre un 20% y un 90%^{46,55}.

El comportamiento de la presión arterial pulmonar (PAP) durante el esfuerzo y su influencia en la tolerancia al ejercicio en la EPOC es objeto de debate. En este sentido, la información disponible es escasa. Por un lado, existen estudios que demuestran que la presencia de HP repercute negativamente en parámetros de la prueba de esfuerzo

cardiopulmonar (PECP) y en el test de la marcha de 6 minutos (TM6M)⁵⁶⁻⁵⁸, mientras que otros autores encuentran que la alteración ventilatoria es el principal factor que influye en la limitación al esfuerzo en pacientes con EPOC e HP ⁵⁹⁻⁶¹.

En resumen, debido a la importancia que tienen las alteraciones cardiovasculares en la EPOC y las limitaciones en la información que hay al respecto, es de interés una mejor caracterización de las mismas, estimar su prevalencia dentro del rango de gravedad de la enfermedad y su potencial relación con variables clínicas y funcionales. Las implicaciones clínicas derivadas de un mejor conocimiento de la asociación entre EPOC y ECV permitirán establecer estrategias de abordaje diagnóstico y terapéutico en los pacientes donde coexistan estas entidades.

ANTECEDENTES

2. Antecedentes y estado actual del tema: Relación entre EPOC y enfermedad cardiovascular

2.1 FEV₁ como marcador de riesgo

Numerosos estudios epidemiológicos demuestran que los individuos situados en el quintil más bajo de volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) tienen un riesgo cardiovascular hasta tres veces más elevado comparado con aquellos con mejor FEV₁⁴. Esta asociación es independiente del tabaquismo y de otros factores confusores como la edad, sexo o tipo de tratamiento asignado⁶²⁻⁶⁸. Incluso algunos autores han afirmado que FEV₁ es tan buen predictor de mortalidad cardiovascular como el colesterol sérico⁶³. Hole et al.⁶³ demostraron una correlación inversa entre el FEV₁ y mortalidad por cardiopatía isquémica en individuos no fumadores, lo que sugiere que la relación entre la obstrucción al flujo aéreo y riesgo cardiovascular aumentado ocurre independientemente del efecto del cigarrillo.

2.2 Morbimortalidad cardiovascular en la EPOC

Curkendall et al.⁶⁵ observaron que la prevalencia de todas las ECV era más elevada en los pacientes con EPOC comparados con los sujetos controles. El riesgo de hospitalización y de mortalidad por causas cardiovasculares también se encontraba incrementado en estos pacientes. La razón de riesgo para la mortalidad cardiovascular en los pacientes con EPOC fue de 2,07 (intervalo de confianza IC del 95%. 1,82 a 2,36). Estos resultados se han visto respaldados recientemente por varios estudios multicéntricos a nivel internacional con una cohorte amplia de pacientes. En el estudio *Towards a Revolution in COPD Health* (TORCH) la ECV constituyó la segunda causa de muerte en los pacientes con enfermedad moderada o grave⁵. En el estudio ECLIPSE (*Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Surrogate Endpoints*) la prevalencia de cardiopatía isquémica fue de 26% en pacientes con EPOC en comparación con 11% del grupo control constituido por individuos fumadores sin la enfermedad⁶⁹.

Estudios observacionales han demostrado que los pacientes con EPOC presentan un incremento de factores clásicos de riesgo cardiovascular, entre los cuales destacan obesidad, diabetes mellitus (DM) e hipertensión arterial sistémica (HTA). En el estudio ARCE (Asociación de riesgo cardiovascular en la EPOC) los pacientes con EPOC

presentaron una prevalencia de factores de riesgo cardiovascular mayor que la reseñada en la población general para grupos similares de edad⁷⁰.

2.3 Posibles mecanismos implicados entre las ECV y la EPOC

2.3.1 Inflamación sistémica y pulmonar

En la EPOC se ha identificado la participación de diversos marcadores inflamatorios, principalmente fibrinógeno, proteína C reactiva (PCR), interleucina (IL)-6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)⁷¹. Se ha descrito también una mayor activación plaquetaria en estos individuos, hecho independiente del efecto del tabaquismo¹¹. Todos estos mediadores inflamatorios están elevados en la EPOC, con aumento de los mismos durante las exacerbaciones⁷².

2.3.2 Estrés oxidativo e hipoxia

Los pacientes con EPOC pueden presentar hipoxia intermitente durante el ejercicio, las agudizaciones o el sueño. Este fenómeno, puede amplificar la respuesta inflamatoria y promover estrés oxidativo que induce disfunción endotelial y alteración de la relajación/contracción ventricular por cambios en el metabolismo celular del miocito⁷³. Varios estudios han demostrado que la exposición al humo del tabaco también induce el desarrollo de estrés oxidativo y la liberación de mediadores inflamatorios a nivel pulmonar y sistémico, lo que puede también contribuir a la progresión de la enfermedad arterioesclerótica⁷⁴.

La hipoxia también está involucrada en los cambios del remodelado vascular pulmonar que conducen a un aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP). La hipoxia puede reducir la expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) e inducir la proliferación de células musculares lisas y fibroblastos en la adventicia de las arterias pulmonares⁷⁵.

.

2.3.3 Enfermedad coronaria

Numerosos estudios epidemiológicos demuestran que los pacientes con EPOC tienen un riesgo elevado de desarrollar enfermedad coronaria (EC) con las complicaciones derivadas de la misma (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y muerte súbita)

umentando este riesgo durante las exacerbaciones^{65,71,76,77}. Esta asociación en algunos estudios es independiente del tabaquismo y de otros factores confusores como la edad.

La prevalencia de la EC en la EPOC no se conoce con exactitud, puesto que los estudios publicados hasta la fecha presentan una gran variabilidad (4.7% - 60%)⁷⁸. Sin embargo datos procedentes de estudios poblacionales indican que puede ser elevada^{65,79-80}.

.2.3.4 Activación neurohumoral

Existe la evidencia de que los pacientes con EPOC presentan diversas alteraciones derivadas de una posible disfunción neurohumoral, encabezada por el exceso de actividad nerviosa simpática, reducción de la variabilidad del ritmo cardíaco⁸¹ y disminución del tono vagal relacionado con la hipoxemia¹⁵.

2.3.5 Disfunción endotelial

La disfunción endotelial se caracteriza por el desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancias activas de origen endotelial que predispone a la inflamación, la vasoconstricción y el incremento de la permeabilidad vascular, favoreciendo el desarrollo de aterosclerosis, agregación plaquetaria y trombosis⁸². Este trastorno constituye un predictor independiente de riesgo cardiovascular. Los fumadores y los pacientes con EPOC, presentan disfunción endotelial sistémica y pulmonar, sugiriendo que el consumo de tabaco desempeña un importante papel en su patogénesis^{41,75,83}.

2.3.6 Rigidez arterial

Estudios recientes demuestran que los pacientes con EPOC presentan mayor rigidez arterial que los fumadores con similar historia de tabaquismo, lo que sugiere que este efecto también es independiente del tabaquismo^{12,84,85}. Esta rigidez condiciona una mayor presión sistólica central, incremento de la poscarga del ventrículo izquierdo (VI) y reducción del flujo coronario.

2.3.7 Hiperinsuflación y enfisema

Jørgensen et al.^{86,87} demostraron a través de varios estudios con resonancia magnética nuclear (RMN) que pacientes con enfisema grave presentaban diversas alteraciones

funcionales y hemodinámicas tales como disminución de los volúmenes telesistólico y telediastólico del VI, menor índice cardiaco y menor volumen latido comparado con un grupo control, y que además estos parámetros podían mejorar tras la cirugía de reducción de volumen⁸⁸.

En el estudio poblacional MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*)^{13,89} en el que se estudiaron pacientes sin FRCV la presencia de enfisema detectada por Tomografía Axial Computarizada (TAC) y de obstrucción al flujo aéreo se correlacionó de forma lineal e inversa con la reducción en el volumen telediastólico de ambos ventrículos, el volumen sistólico y el gasto cardíaco medido a través de RNM. Estos hallazgos sugieren que incluso en fases tempranas de la EPOC se puede afectar el volumen sistólico y el tamaño tanto del VI como del VD^{13,89,90}.

ALTERACIONES VENTRICULARES EN LA EPOC

3. Alteraciones ventriculares en la EPOC.

Tradicionalmente, la alteración cardíaca relacionada con la EPOC ha sido la disfunción del VD, a pesar de contar con publicaciones del siglo pasado que ya reportaban cambios patológicos del VI en autopsias de pacientes con EPOC⁹¹. Actualmente, gracias a los avances en las técnicas de imagen, se han podido certificar varias alteraciones que sufre el VI en estos pacientes, las cuales tienen influencia en variables clínicas y funcionales de la enfermedad.

Como se ha comentado anteriormente, la ecocardiografía plantea dificultades técnicas en los paciente con EPOC hiperinsuflados, lo cual conlleva a la infraestimación las alteraciones cardíacas. Por ejemplo, en un estudio realizado en 374 candidatos a trasplante pulmonar en el que se comparaban los valores de PAP estimados por ecocardiografía con los obtenidos por cateterismo cardíaco derecho, se constató que el 52% de las estimaciones de PAP eran inexactas y hasta el 48% de los pacientes fueron incorrectamente diagnosticados de HP por ecocardiografía⁴⁴. En general, los valores predictivos positivo y negativo de PAPs estimados por ecocardiografía en el diagnóstico de HP asociada a la EPOC fueron 52% y 87%, respectivamente. Además, la forma compleja y cambiante del VD dificulta valorar su funcionamiento mediante un modelo geométrico simple, como es posible con el VI.

3.1.1 Alteraciones del VD en la EPOC

Los estudios de necropsia han revelado la hipertrofia de hipertrofia VD hasta en un 40% de pacientes con EPOC⁹². Vonk- Noordergraaf et al.⁹³ describieron hipertrofia concéntrica del VD en una serie de pacientes con EPOC con normoxemia o hipoxemia leve a través de RMN. Hilde et al.⁹⁴ realizaron un estudio en 98 pacientes con EPOC con moderada a muy grave obstrucción al flujo aéreo en fase estable. Dividieron los pacientes en dos grupos: con HP y sin HP según el resultado de un cateterismo cardíaco derecho realizado previamente, y compararon los hallazgos ecocardiográficos entre ambos grupos y 34 controles. Los autores observaron que a pesar de que el grupo con HP presentaban cambios morfológicos y funcionales significativamente más graves que el grupo sin HP, estos últimos también presentaban varias anomalías ecocardiográficas, incluyendo hipertrofia y dilatación y alteraciones funcionales del VD.

Estos hallazgos apoyan el concepto de que las complicaciones cardíacas en el lado derecho comienzan de forma temprana en el curso de la EPOC, inclusive en ausencia de hipoxemia. Las alteraciones vasculares pulmonares pueden ser progresivas y llevar a un deterioro del VD incluso con niveles subclínicos de elevación de la presión media de la arteria pulmonar (PAPm). El aumento de la PAPm en reposo por encima de 25 mmHg puede ser un marcador tardío del proceso de remodelado vascular pulmonar en donde se asume que a esa presión más del 50% del lecho vascular pulmonar puede estar alterado⁹⁵.

3.1.2 Implicaciones clínicas

La correcta evaluación del VD es fundamental, puesto que su disfunción se relaciona con peor aporte de oxígeno a los tejidos, peor tolerancia al ejercicio y actúa como factor independiente de supervivencia en estos pacientes⁹⁶⁻⁹⁹. Burgess et al.⁹⁶, han evaluado el valor pronóstico de la ecocardiografía sobre la función ventricular derecha en 87 pacientes con EPOC. Estos autores han demostrado que el índice del diámetro telediastólico ventricular derecho y la velocidad de llenado telediastólico son factores predictivos independientes de mortalidad. Por su parte, Cuttica et al.⁹⁷ observaron que los cambios morfológicos del VD valorados por ecocardiografía como la dilatación de VD y de aurícula derecha (AD) se asociaban a disminución de la distancia recorrida en el TM6M en pacientes EPOC con enfermedad de leve a moderada. Esta asociación fue independiente del grado de gravedad medida por FEV₁, sexo, raza e índice de masa corporal. Tales cambios pueden obedecer a un mecanismo de adaptación de esta cavidad para ejercer una adecuada poscarga y mantener un gasto cardíaco normal. La fracción de eyección del VD durante el ejercicio medida por técnicas de angiografía nuclear ha sido descrito como un fuerte predictor de mortalidad en pacientes candidatos a trasplante pulmonar⁹⁹.

3.2.1 Alteraciones del VI en la EPOC e implicaciones clínicas

3.2.2 Hipertrofia del ventrículo izquierdo

Smith et al.¹⁰⁰ describieron una asociación entre la hiperinsuflación pulmonar y la masa del VI independiente de otros FRCV en el estudio MESA. Anderson et al.¹⁰¹

hallaron una prevalencia de hipertrofia del VI de 21.4% en hombres y de 43.2% en mujeres con EPOC normoxémicos sin HTA subyacente a través de la ecocardiografía, siendo la masa del VI significativamente mayor que en los controles. Estos hallazgos sugieren un efecto independiente de la EPOC sobre la hipertrofia del VI no relacionado con la HTA.

3.2.3 Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (DDVI)

Diversos estudios en series de pacientes con EPOC describen una alta frecuencia de DDVI en comparación con controles de la misma edad e incluso en aquellos con exclusión de FRCV²²⁻³⁷. Existe también una gran variabilidad en cuanto a la prevalencia, alcanzando hasta un 90% en los pacientes con EPOC con limitación grave al flujo aéreo³⁶. En la tabla 2 se resumen los principales parámetros utilizados mediante ecocardiografía doppler para describir la disfunción diastólica en el patrón de relajación lenta, el cual es el más frecuentemente descrito en los pacientes con EPOC.

Tabla 1. Aplicación del Doppler en el Diagnóstico de la Disfunción Diastólica y Parámetros Observados en el Patrón de Relajación Lenta. Modificada de referencia 102.

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

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

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

El fenómeno de la dependencia interventricular era el principal mecanismo atribuido a esta alteración por los diferentes autores, sin embargo Funk et al.²⁸ observaron DDVI en pacientes con EPOC sin HP, poniendo de manifiesto que pueden interactuar otros mecanismos para su desarrollo.

La alteración del llenado ventricular se ha asociado negativamente con la tolerancia al ejercicio, medida a través del TM6M^{14,36} y con la reducción de la actividad física¹⁰³.

3.2.4 Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI)

La disfunción sistólica ventricular izquierda (DSVI) se define por una fracción de eyección del VI (FEVI) < 50%¹⁰⁴. La prevalencia reportada de DSVI en pacientes con EPOC estable presenta amplia variabilidad y está en relación con la exclusión de FRCV en las diferentes series (siendo del 0%-16% en pacientes EPOC sin FRCV)¹⁰⁵. La frecuencia de esta alteración oscila en pacientes no seleccionados entre el 8% y el 25%^{31,32,35}.

La DVI (sistólica y diastólica) ha sido descrita como predictor de supervivencia en una cohorte de pacientes EPOC candidatos a cirugía vascular que fueron seguidos durante un período de dos años³¹. Macchia et al.³⁵ comunicaron mayor mortalidad en pacientes con EPOC que mostraban esta alteración con respecto a aquellos pacientes que no la presentaban, sin embargo esta diferencia no alcanzó la significación estadística.

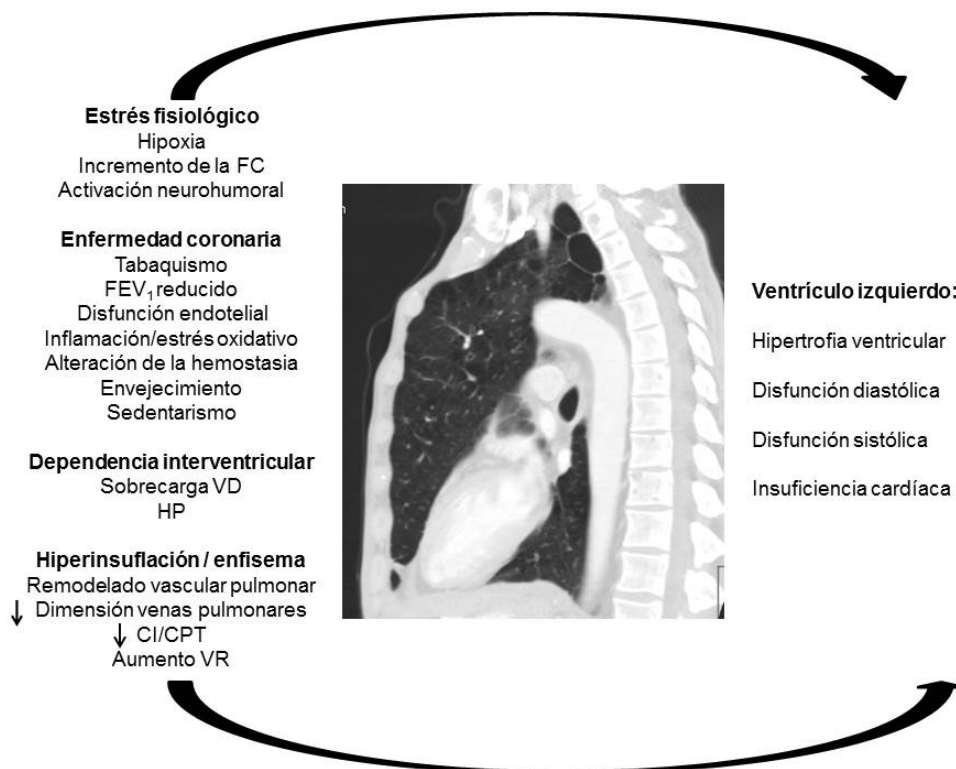


Figura 1. Figura que resume los mecanismos fisiopatológicos involucrados y sus efectos sobre el ventrículo izquierdo en la EPOC. CI/CPT: relación entre la capacidad inspiratoria y la capacidad pulmonar total; FC: frecuencia cardíaca; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; HP: hipertensión pulmonar; VD: ventrículo derecho; VR: volumen residual.

3.2.5 Insuficiencia cardíaca (IC)

El diagnóstico de la IC puede no sospecharse en los pacientes con EPOC debido a que los signos y síntomas que presentan son comunes y se solapan en ambas enfermedades. La prevalencia de IC en pacientes con EPOC en las diferentes series oscila entre el 7.1% y el 31.3%.^{7, 65,69,78-80}

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

Rutten et al.³⁸ observaron que la prevalencia de IC era tres veces mayor en pacientes con EPOC que en el grupo control. Durante un período de seguimiento de 4 años, los pacientes con diagnóstico de IC, presentaron mayor mortalidad independientemente de otros factores como la edad, sexo, historia de cardiopatía isquémica o HTA³⁹. Finkelstein et al.⁷ demostraron que el odds ratio de desarrollar IC era casi 4 veces superior en pacientes con EPOC que en la población sin la enfermedad. Aunque la información al respecto es limitada, el pronóstico en los pacientes EPOC con IC parece ser independiente de la FEVI¹⁰⁶.

En sentido inverso, la EPOC representa una comorbilidad frecuente en pacientes con IC describiéndose hasta en un tercio de estos pacientes¹⁰⁷. Se ha descrito que la EPOC actúa como una comorbilidad que imprime peor pronóstico en la IC, y que las exacerbaciones de la EPOC están reconocidas como factores causales y/o precipitantes de insuficiencia cardíaca aguda¹⁰⁴. En un estudio en donde se comparaba el impacto en el pronóstico de diferentes comorbilidades en 2843 pacientes diagnosticados de ICFEP y 6599 con ICFER, la EPOC fue la única comorbilidad que actuó como variable independiente de mortalidad para ambos grupos¹⁰⁸.

HIPERTENSIÓN PULMONAR EN LA EPOC

4. Hipertensión pulmonar en la EPOC

Dentro de las enfermedades respiratorias, la EPOC es la que con mayor frecuencia se asocia a HP¹⁰⁹. La HP en la EPOC se asocia con menor supervivencia, peor evolución clínica y mayor número de ingresos hospitalarios^{40,110} (Figura 2). En los pacientes tratados a largo plazo con oxigenoterapia, la PAP ha demostrado ser mejor predictor de mortalidad que el grado de obstrucción al flujo aéreo o la presión arterial de oxígeno (PaO₂)⁵⁰ (Figura 3). En un estudio realizado sobre 3464 pacientes con EPOC, el ensanchamiento de la arteria pulmonar (cociente entre el diámetro de la arteria pulmonar y el diámetro de la aorta >1) visualizado por TAC constituyó un predictor independiente de las exacerbaciones clínicas graves especialmente de aquellas que necesitaron hospitalización¹¹¹.

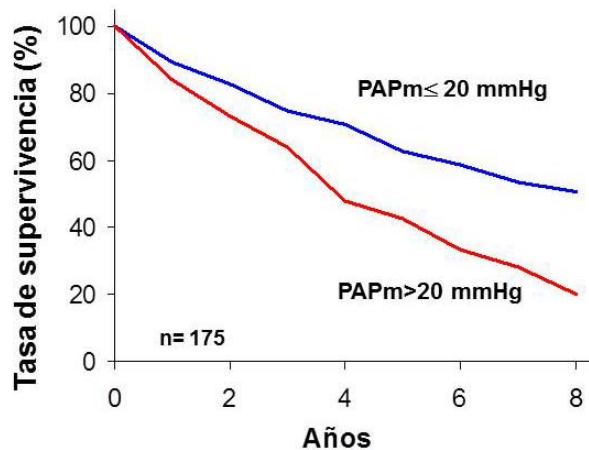


Figura 2. Tasa de supervivencia en 175 pacientes con EPOC con obstrucción moderada a grave al flujo aéreo. Los pacientes con PAPm > 20 presentaban una supervivencia significativamente menor a los 4 y 7 años de seguimiento. PAPm : presión media de la arteria pulmonar. Modificado de referencia 47.

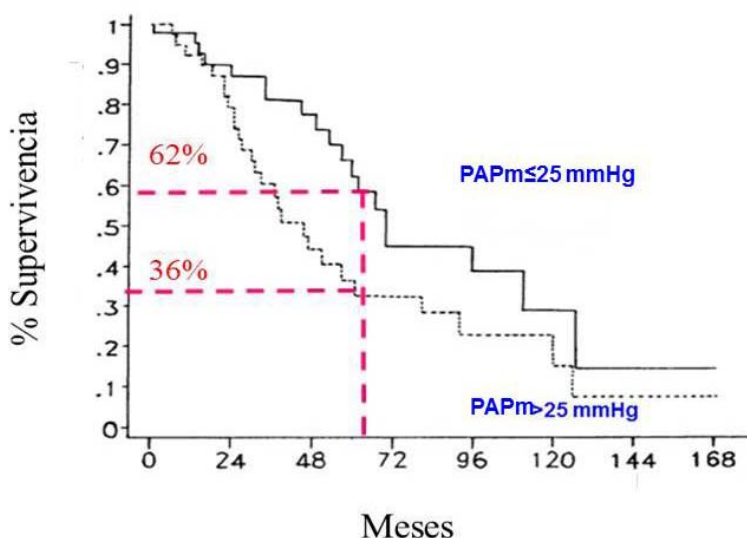


Figura 3. Tasa de supervivencia a los 5 años de 84 pacientes con EPOC que iniciaron oxigenoterapia crónica domiciliaria. Los pacientes que presentaban una PAPm inicial ≤ 25 mmHg ($n=44$) tenían una tasa de supervivencia significativamente mayor que los que presentaban una PAPm inicial > 25 mmHg. PAPm: Presión media de la arteria pulmonar. Modificado de referencia 50.

4.1 Prevalencia

La prevalencia de HP en la EPOC no está establecida en el amplio espectro clínico de la enfermedad ya que en las series reportadas varía ampliamente de acuerdo a la población seleccionada, el punto de corte para definirla y el método utilizado para estimarla^{52-55,112,113}. Los estudios disponibles en la literatura han sido llevados a cabo en su mayoría en el ámbito de estadios avanzados de la enfermedad. Por ejemplo, Thabut et al.⁵² reportaron una prevalencia de HP (PAPm >25 mmHg) de 50% en 215 pacientes candidatos a cirugía de reducción de volumen o trasplante pulmonar, mientras que Scharf et al.⁵³ describieron una prevalencia de 91% en pacientes con enfisema grave, utilizando como punto de corte una PAPm >20 . Con la antigua clasificación GOLD (*Global Obstructive Lung Disease*) Hilde et al.⁵⁵ encontraron una prevalencia del 27% en una serie de 98 pacientes con EPOC. En la tabla 2 se resumen las características hemodinámicas y la prevalencia de la HP de los estudios hemodinámicos publicados hasta la fecha.

Tabla 2 . Prevalencia de la HP y características hemodinámicas de los estudios realizados con cateterismo cardíaco derecho.

Autor/año	N	Diseño	FEV ₁ (mmHg)	PaO ₂ (mmHg)	DL _{co} (%pred)	PAPm (mmHg)	IC (L/min/m ²)	RVP (dyn·s·cm ⁻⁵)	Definición de HP (PAPm/PAOP)	Prevalencia de HP (%)
Burrows 1972	50	Prospectivo	37%	88 ^a	81	26	2.5	468	>25 mmHg	20
Weitzenblum 1981	175	Prospectivo	40%	63	NR	20	3.2	NR	>20 mmHg	35
Weitzenblum 1984	93	Prospectivo	41%	66	NR	19	3.6	NR	>20 mmHg	34
Oswald-Mammosser 1991	84	Prospectivo Pacientes candidatos a OCD	1.29 ^b	52	NR	27	NR	NR	>20 mmHg	77
Kessler 2001	131	Prospectivo Pacientes con hipoxemia leve o moderada	45	67	NR	15/18	3.7/3.5	NR	>20 mmHg	0% 6.8 años despues:25%
Scharf 2002	120	Retrospectivo Pacientes incluidos en NETT	27%	66	27	26	2.9	193	>20 mmHg	91
Doi 2003	53	Prospectivo Pacientes con enfisema	40%	70.9	NR	19	3.0	NR	>20 mmHg	43
Thabut 2005	215	Retrospectivo. Candidatos para CRVP ó TP	24%	62	NR	27	3.0	376	>25 mmHg	50
Sims 2009	362	Retrospectivo Pacientes candidatos a TP	21%	67	30	24	2.74	218	≥25mmHg	23
Cuttica 2010	4930	Retrospectivo Pacientes candidatos a TP	22%	NR	NR	25	NR	NR	≥25 mmHg/PAOP<15	30
Andersen 2012	409	Retrospectivo	23%	66	26	25	3.15	223	≥25mmHg/PAOP<15	36
Hilde 2013	98	Prospectivo	*48/**32	*74/**62	*57/**36	*18/**29		*184/**263	≥25mmHg/PAOP<15	27
Minal 2014	797	Retrospectivo Pacientes incluidos en NETT	*28/**25	*65/**61	*29/**27	*20/**28	*2.7/**2.8	*199/**231	≥25mmHg/PAOP<15	38
Thirapatarapong 2014	98	Retrospectivo Pacientes candidatos a TP,CRVP,ó RHB	49	71	25	24	2.4	502(RVIP)	>25mmHg	32

FEV₁: Volumen espiratorio en el primer segundo; PaO₂: Presión arterial de oxígeno; DL_{co}: Capacidad de la difusión del monóxido de carbono; PAPm: presión arterial media de arteria pulmonar; IC : Índice cardíaco; RVP: Resistencia vascular pulmonar; PAOP: Presión de oclusión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; CRVP: cirugía de reducción de volumen pulmonar; TP: trasplante pulmonar; RHB: rehabilitación respiratoria; NETT: National Emphysema Treatment Trial. * Sin HP; ** con HP; IRVP: índice de Resistencia vascular pulmonar.NR: no reportado.

4.2 Historia natural de la HP en la EPOC

Un aspecto intrigante es cuando comienza la HP en la historia natural de la EPOC. En este sentido, Kessler et al.⁵¹ realizaron un estudio con cateterismo cardíaco derecho en una serie de 131 pacientes con EPOC moderada sin hipoxemia ni evidencia de HP, aunque el 58% de los pacientes desarrollaban valores elevados de PAPm durante el esfuerzo. En un segundo cateterismo realizado 7 años después, la PAPm había aumentado 2,6 mmHg con un aumento anual de 0.4 mmHg. En este segundo estudio, más de un tercio de estos pacientes cumplían el criterio de HP en reposo. Curiosamente, la incidencia de HP en el grupo de pacientes que en el cateterismo inicial presentaban una PAPm >30 mmHg durante el ejercicio fue significativamente más alta que en los que no tenían esta “respuesta hipertensiva” al esfuerzo. Por tanto, la mejor variable predictora del desarrollo de HP fue la PAPm al esfuerzo >30mmHg. Estos hallazgos indican que los trastornos de la circulación pulmonar en la EPOC se inician antes de que sea manifiesto un incremento anómalo de la PAP y que sólo son detectables durante la realización de esfuerzos.

4.3 Etiopatogenia

En los últimos años ha habido un gran avance en la comprensión de la patogénesis de la HP en la EPOC, la cual es el resultado de una compleja interacción de factores. La disfunción endotelial y el remodelado vascular pulmonar debido al efecto de la hipoxia y el humo del cigarrillo, entre otros factores, han sido identificados como los mecanismos centrales¹¹⁴. En la figura 4 se esquematizan estos mecanismos.

4.3.1 Vasoconstricción hipóxica

Clásicamente, el fenómeno de la vasoconstricción hipóxica ha sido descrito como uno de los mecanismos determinantes de la patogenia de la HP en la EPOC. Varios estudios han documentado una relación inversa entre el valor de la PaO₂ y la PAP, así como entre la PaO₂ con parámetros de disfunción derecha como el TAPSE (desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo)^{48,115}. Adicionalmente, los cambios estructurales que se producen en los vasos pulmonares en la EPOC presentan algunas características similares con aquellos que se producen en los nativos que viven a grandes alturas y en los modelos animales sometidos a un ambiente hipóxico^{116,117}. Sin

embargo, el papel de la vasoconstricción hipóxica como único factor etiológico de la HP en la EPOC ha sido reconsiderado en la actualidad. Estudios morfométricos realizados tanto en pacientes con EPOC sin evidencia de hipoxemia y en fumadores con una función pulmonar normal demuestran cambios estructurales en los vasos pulmonares^{10,41-43}. El hecho de que estas alteraciones persistan a pesar de corregirse terapéuticamente la hipoxemia también subraya la existencia de otros factores adicionales que interactúan en la génesis de la HP^{114,118}.

Las principales alteraciones estructurales descritas en las arterias pulmonares de los pacientes con EPOC son el engrosamiento de la capa íntima de las arterias musculares e hipertrofia de la capa muscular⁴¹. Estos cambios pueden afectar la distensibilidad arterial pulmonar (la cual es una propiedad elástica de la circulación pulmonar y se define como la proporción entre un cambio en el volumen y un cambio en la presión). La distensibilidad arterial pulmonar amortigua el flujo durante la expulsión del VD y reduce la presión del pulso de la arteria pulmonar¹¹⁹. Así pues, estas alteraciones conllevan a una mayor rigidez en estos vasos, lo que ocasiona un aumento de la PAP que puede no detectarse en fases iniciales en reposo pero si hacerse evidente durante el ejercicio¹²⁰. En la figura 5, podemos apreciar las alteraciones estructurales de las arterias pulmonares de la EPOC en comparación con los nativos de las grandes alturas y los pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP).

4.3.2 Disfunción endotelial

El óxido nítrico (NO) es una de las moléculas sintetizadas por el endotelio que regula un mayor número de procesos homeostáticos locales. La disminución de la dilatación dependiente de NO es la manifestación más temprana de la disfunción endotelial⁸². Se ha demostrado disfunción endotelial en arterias pulmonares tanto de pacientes con EPOC leve, como en pacientes graves candidatos a trasplante pulmonar^{10,121}. Barberá et al.⁷⁵ describieron una expresión reducida de la óxido nítrico sintasa endotelial en las arterias pulmonares de sujetos fumadores, lo cual probablemente pueda explicar la disfunción endotelial que se observa en fases iniciales de la EPOC.

Además del tabaco, se han involucrado otros factores que favorecen la disfunción endotelial como la hipoxia, la inflamación, estrés mecánico y factores genéticos.

La hipoxia, induce cambios en la síntesis y en la liberación de sustancias vasoactivas derivadas del endotelio y provoca proliferación de células musculares lisas y fibroblastos en la adventicia^{41,122}. Estudios recientes ponen de manifiesto que la relación entre la PaO₂ y la función endotelial son complejas, ya que un valor reducido de PaO₂, puede no ser la causa, sino la consecuencia de la disfunción endotelial, dado que las arterias pulmonares con mayor grado de disfunción tienen una menor respuesta vasoconstrictora frente al estímulo hipóxico⁸³.

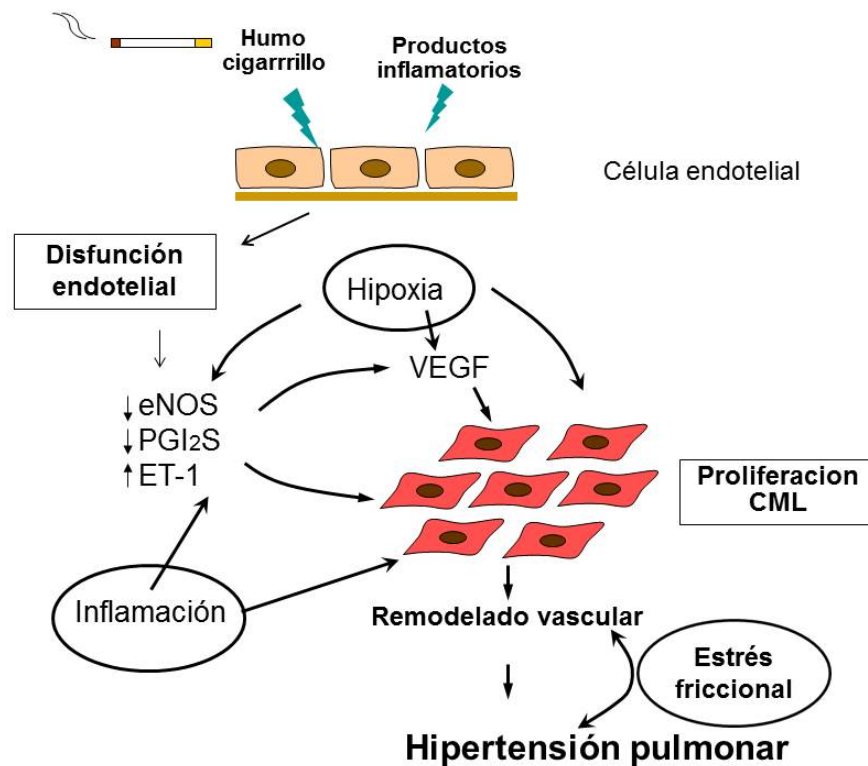


Figura 4. Biopatología de la hipertensión pulmonar en la EPOC. Sustancias derivadas del humo del cigarrillo u otros componentes inflamatorios pueden iniciar la secuencia de alteraciones que caracterizan la disfunción endotelial. Existe un desequilibrio entre factores de crecimiento vasoactivos del endotelio que promueven la proliferación de las células musculares lisas (CML). Otros factores tales como la hipoxia e inflamación, el estrés friccional amplifican y perpetúan estos efectos, que contribuyen al remodelado vascular, disminución de la luz del vaso, produciendo hipertensión pulmonar. eNOS: Óxido nítrico sintasa. PGI₂S: Prostaciclina sintasa. ET-1: Endotelina 1. VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular. Tomado de referencia 114.

Las células inflamatorias son una fuente de citoquinas y de factores de crecimiento que pueden ir dirigidos contra las células endoteliales y contribuir al desarrollo de anomalías estructurales y funcionales de la pared del vaso. El infiltrado inflamatorio de las vías respiratorias pequeñas se asocia a hiperplasia de la íntima de las arterias pulmonares. Además, el número de linfocitos T CD8+ que infiltran la adventicia de las arterias pulmonares de pacientes con EPOC está aumentando⁴². De hecho, el número de células inflamatorias que infiltran las arterias pulmonares está inversamente relacionado con la función endotelial y directamente relacionado con la hiperplasia de la íntima.

El estrés friccional, así como el aumento de la presión hidrostática, causan un aumento de la síntesis y liberación de agentes vasoactivos derivados del endotelio. Por consiguiente, en la circulación pulmonar los cambios en el flujo o en la presión, secundarios a vasoconstricción hipóxica, o la presencia de HP por sí misma, pueden activar las células endoteliales de tal manera que se promueva la progresión de la misma y el remodelado vascular pulmonar^{114,121}. Finalmente, factores genéticos como los polimorfismos del gen transportador de la serotonina y del gen de la enzima convertidora de angiotensina también han sido involucrados en el remodelado vascular de los pacientes con EPOC^{123,124}.

4.4 Características : HP grave y respuesta hemodinámica al esfuerzo

Según las últimas normativas internacionales, se considera que existe HP cuando la PAPm es ≥ 25 mmHg⁵⁴. En general, el grado de HP en la EPOC es leve o moderado y raramente supera los 35 a 40 mmHg. Sin embargo, recientemente se ha identificado un subgrupo de pacientes con HP grave, desproporcionadamente elevada respecto a su grado de obstrucción al flujo aéreo¹²⁵. Estos pacientes se caracterizan por presentar una DL_{CO} muy reducida, hipoxemia e hipocapnia. La prevalencia reportada según las series es del 1-3%, y es importante su identificación ya que se ha demostrado que estos pacientes cursan con un peor pronóstico.^{52,125,126}

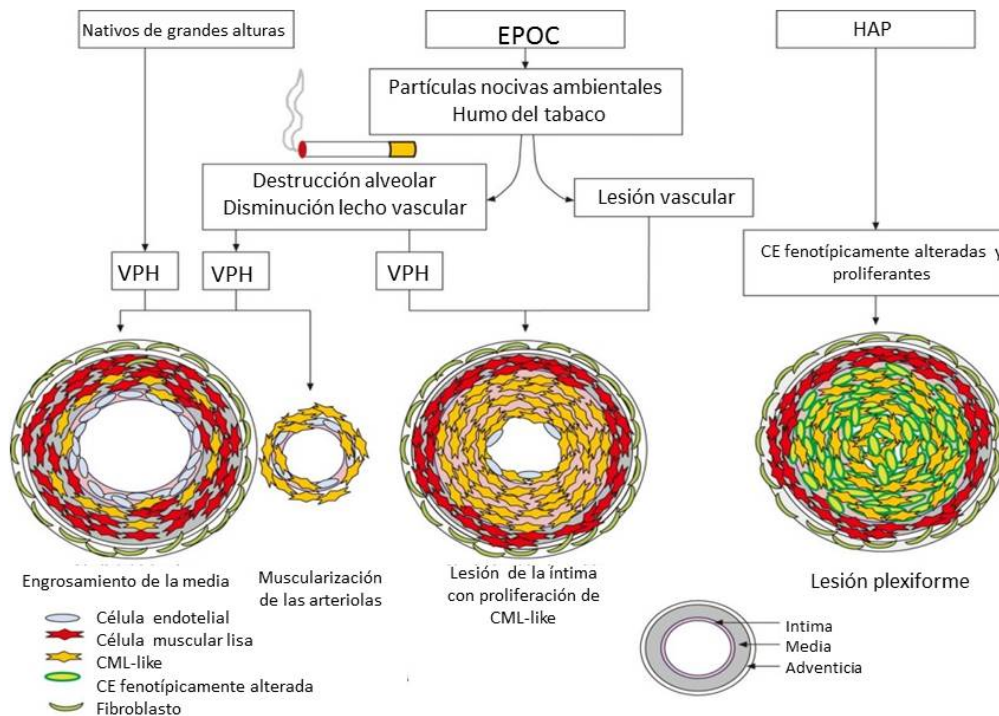


Figura 5. Comparación de las alteraciones estructurales que se producen en lecho vascular pulmonar entre individuos nativos de grandes alturas con HP, EPOC, y en la hipertensión arterial pulmonar (HAP). En los primeros, mediante la vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH) a largo plazo puede causar alteraciones vasculares pulmonares, incluyendo engrosamiento de la pared media y muscularización de las arteriolas con células de músculo liso como proliferativas. En los pacientes con EPOC, tanto las lesiones vasculares causadas por agentes tóxicos y partículas en el aire, incluyendo el humo del tabaco, y los cambios hemodinámicos inducidos por la hipoxia resultante de la destrucción del parénquima y el lecho vascular disminuido, pueden tener un papel en la inducción de las lesiones de la neointima que consiste en engrosamiento de la capa íntima de las arterias musculares e hipertrofia de la capa muscular. En los pacientes con HAP, lo que define las alteraciones vasculares pulmonares son lesiones vasculares complejas constituidas por células de tipo endotelial fenotípicamente alteradas y proliferantes. La distinción entre las características patológicas en la HAP y la HP en la EPOC parece ser en gran medida por la presencia o ausencia de lesiones vasculares complejas con células endoteliales fenotípicamente alteradas y proliferantes. CE: células endoteliales; CML: Células de músculo liso. Modificado de referencia 116.

Durante el esfuerzo, los pacientes con EPOC presentan un gasto cardíaco (GC) normal, a expensas de un incremento en la frecuencia cardíaca, que compensa un menor volumen sistólico en comparación con individuos sanos.

Un dato que apoya el hecho que las alteraciones en la circulación pulmonar en la EPOC se inician en fases tempranas de la enfermedad, es precisamente el comportamiento de la PAP durante el esfuerzo. Sin embargo, existen muy pocos estudios que exploren

este aspecto. La definición de HP en base a los valores de la PAPm medidos durante el esfuerzo fue abandonada en el IV simposium mundial de HAP (Dana Point 2008)⁵⁴. Esta decisión se tomó en base a los resultados de un metanálisis que analizaba la respuesta del PAPm al esfuerzo individuos sanos. Kovacs et al.¹²⁷ concluyeron que un valor de PAPm > 30 mmHg en esfuerzo podría ser un valor normal en sujetos normales mayores de 50 años. Por este motivo, se ha propuesto recientemente que la respuesta hipertensiva de la PAPm durante el esfuerzo se considere cuando el cambio en la PAPm (Δ PAPm, en mmHg) sea 3 veces mayor que el cambio en el gasto cardíaco (GC, en L/min/m²) (Δ GC), tomando un valor de referencia de 3(mmHg/L/min²)^{55,128}. Esta propuesta, se apoya en el hecho de que en condiciones fisiológicas, durante el ejercicio la microcirculación pulmonar es reclutada progresivamente, lo que resulta en el mantenimiento de la presión arterial relativamente baja a pesar de aumentar el flujo cardíaco¹²⁹. En un estudio con cateterismo cardíaco y PECP en 98 pacientes con EPOC de distinta gravedad, Hilde et al.⁵⁵ encontraron que los pacientes con HP presentaban durante el ejercicio un valor de 7.2 mmHg/L/min², mientras que en los pacientes sin HP era de 4.5 mmHg/L/min², lo cual indica que aún sin evidencia de HP la respuesta hemodinámica al ejercicio en pacientes con EPOC se encuentra alterada respecto a los sujetos sanos. En este estudio, también se observó una distensibilidad arterial pulmonar reducida durante el ejercicio en los pacientes EPOC con respecto a los controles.

4.5 Influencia de la HP en la tolerancia al esfuerzo

A pesar de la importancia pronóstica demostrada de la HP sobre la EPOC, su asociación con variables clínicas relevantes como la capacidad de esfuerzo es aún controvertida. De hecho, los resultados de algunos estudios recientes difieren en cuanto a la influencia de la HP sobre la limitación al ejercicio. En pacientes con enfermedad avanzada, Sims et al.⁵⁶ y Cuttica et al.⁵⁷ documentaron que los pacientes con HP presentaban una reducción estadísticamente significativa en el TM6M con respecto a los que presentaban un estudio hemodinámico normal. En el estudio de Hilde et al.⁵⁵ la resistencia vascular pulmonar (RVP) al esfuerzo y la distensibilidad de la arteria pulmonar estuvieron negativamente correlacionadas con TM6M.

Estos resultados contrastan con los de Andersen et al.⁵⁹ en una cohorte amplia de pacientes con EPOC y enfisema candidatos a trasplante pulmonar, en la cual la HP se asoció a peor supervivencia pero no mostró diferencias en la capacidad de esfuerzo entre los grupos con HP y sin HP. En un trabajo reciente sobre 47 pacientes EPOC con limitación al flujo aéreo de moderada a grave intensidad, Boerrigter et al.⁶⁰ demostraron mediante PECP que los pacientes con HP grave ($PAPm \geq 40$ mmHg) presentaban intolerancia al esfuerzo por limitación de la reserva circulatoria. Estos pacientes al final del ejercicio, mostraban una reserva ventilatoria conservada, sin aumento de la presión parcial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) y baja saturación venosa de oxígeno (SVO_2). En cambio, los pacientes con EPOC con criterios de HP pero con $PAPm < 40$ mmHg presentaban signos de limitación ventilatoria al ejercicio con incremento de la $PaCO_2$ y reducción de la reserva ventilatoria. Estos datos, podrían apoyar la hipótesis de que una terapia específica para reducir la resistencia vascular pulmonar pudiera beneficiar al subgrupo de pacientes con HP grave.¹²⁶

En un estudio con una muestra más amplia de pacientes con EPOC grave y muy grave, Thirapatarapong et al.⁵⁸ observaron que el consumo máximo de oxígeno (VO_2 max) y el pulso de oxígeno fueron significativamente menores en los pacientes con HP que en los pacientes sin HP. Se encontró una relación inversa entre la $PAPm$ y el consumo pico de oxígeno. El TM6M también fue más reducido en los pacientes con HP aunque este valor no alcanzó significancia estadística cuando se comparaba con el grupo sin HP.

En resumen, a pesar de que la relación entre la HP y la capacidad de esfuerzo es objeto de creciente interés, la información disponible es limitada y muestra resultados contradictorios.

JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

5. Justificación de la presente Tesis Doctoral

Diversos estudios han puesto de manifiesto que las alteraciones cardiovasculares tienen una influencia fundamental como comorbilidad más prevalente en la EPOC, y que las mismas incrementan el riesgo de muerte en estos pacientes. Recientemente, también se ha descrito que los pacientes con un fenotipo cardiovascular presentan un peor pronóstico independiente del grado de FEV₁. Sin embargo, la evolución de las ECV en el curso de la historia natural de la enfermedad y su valoración clínica no está definida. Un mejor conocimiento de las alteraciones estructurales y funcionales cardíacas que se presentan, incluso de forma subclínica, permitiría desarrollar estrategias preventivas y de tratamiento que puedan modificar el pronóstico de la enfermedad, especialmente en aquellos pacientes EPOC propensos de sufrir ECV. En las guías clínicas para el manejo de la EPOC, la ecocardiografía sólo es recomendada si hay sospecha de HP, dada las dificultades técnicas que plantea esta prueba en estos pacientes. Los estudios disponibles en la literatura sobre este aspecto, presentan algunas limitaciones metodológicas (series con un número reducido de pacientes, evaluación de una sola cámara cardíaca, diseño retrospectivo, pacientes seleccionados desde el ámbito de atención primaria, entre otros). La estimación de la PAPs a través de esta prueba puede infravalorar la frecuencia real de la HP en estos pacientes.

A pesar de que la HP es una complicación relevante en la EPOC, su prevalencia de la HP en el amplio espectro espirométrico de la enfermedad es actualmente desconocida. La mayoría de los estudios hechos con la prueba diagnóstica de certeza (cateterismo cardíaco derecho) disponibles en la literatura no fueron diseñados para analizarla y están realizados en pacientes en estadios avanzados de la enfermedad.

El perfil hemodinámico durante el ejercicio en estos pacientes y su relación con variables clínicas y funcionales es otro aspecto poco estudiado, y el cual es de interés para comprender mejor la influencia de la HP y de las alteraciones hemodinámicas sobre la capacidad de esfuerzo en la EPOC.

La presente Tesis Doctoral ha estado dirigida a responder estas preguntas no resueltas. Para su desarrollo, se han efectuado dos estudios. El primer estudio, analiza de manera prospectiva las alteraciones cardíacas de forma global en una de las series más amplias de pacientes con EPOC estudiadas mediante ecocardiografía hasta la fecha, en el contexto del estudio multicéntrico PAC-EPOC (*Caracterización Fenotípica y Evolución*

de la EPOC). Es una cohorte bien caracterizada que incluye 342 pacientes con EPOC durante su primer ingreso hospitalario por exacerbación. La metodología es una de sus fortalezas, dado que las mediciones fueron realizadas en fase de estabilidad clínica de manera protocolizada con lectura centralizada en un único centro por dos cardiólogos expertos. El estudio, explora la prevalencia de estas alteraciones, su relación con variables clínicas y funcionales y la posible relación de las mismas con los FRCV. Los hallazgos procedentes de este análisis son de interés científico, puesto que aportan información relevante acerca del estado del corazón tanto derecho como izquierdo en estos pacientes.

Puesto que las alteraciones del VD y la HP fueron las alteraciones más frecuentes visualizadas en la ecocardiografía de la cohorte PAC-EPOC, nos planteamos estudiar la prevalencia de la HP dentro del espectro de gravedad espirométrica de la EPOC mediante cateterismo cardíaco derecho. Para ello, analizamos retrospectivamente una serie amplia de pacientes con EPOC con estudio hemodinámico disponible. En un subgrupo de estos pacientes se estudiaron los datos en esfuerzo mediante PECP. Hasta nuestro conocimiento, no hay estudios previos que exploren la prevalencia de la HP en la EPOC con la actual clasificación espirométrica de la GOLD. El estudio de las variables hemodinámicas en reposo y su comportamiento durante la PECP proporciona información valiosa sobre la influencia de la HP en la tolerancia al esfuerzo en estos pacientes.

HIPÓTESIS

Hipótesis de trabajo

Las alteraciones ecocardiográficas son frecuentes en los pacientes con EPOC, independientemente de su estadio de gravedad. Estas alteraciones pueden influir sobre variables clínicas y funcionales. La ecocardiografía puede detectar alteraciones cardíacas que se presenten de forma subclínica y que podrían tener repercusión en el pronóstico de la EPOC.

Es conocido que estas alteraciones en la EPOC son más frecuentes en el corazón derecho, sin embargo puede que exista un porcentaje significativo de alteraciones de la estructura y función del VI en estos pacientes.

A pesar de la importancia pronóstica de la HP en la EPOC, su prevalencia dentro del espectro de gravedad espirométrica de la enfermedad no se conoce con exactitud. Puesto que las alteraciones en la circulación pulmonar se han observado incluso en pacientes con EPOC en estadios iniciales, la prevalencia de la HP puede ser elevada.

El comportamiento de las variables hemodinámicas durante el esfuerzo puede poner de manifiesto alteraciones que no son evidentes en reposo y que pueden influir sobre la tolerancia al ejercicio en estos pacientes.

OBJETIVOS

Objetivos

El objetivo general de la tesis fue evaluar la prevalencia y caracterizar las alteraciones cardíacas y de la hemodinámica pulmonar en pacientes con EPOC.

Objetivos específicos**Estudio I**

1. Analizar la prevalencia y las características de las alteraciones de corazón derecho e izquierdo mediante ecocardiografía en pacientes con EPOC que requirieron por primera vez ingreso hospitalario por exacerbación.
2. Relacionar las alteraciones ecocardiográficas con la presencia de los factores de riesgo cardiovascular más comunes (HTA, diabetes mellitus, dislipemia y cardiopatía previa).
3. Determinar la relación existente entre los parámetros ecocardiográficos encontrados con las siguientes variables: función pulmonar, tolerancia al ejercicio, calidad de vida y tratamiento broncodilatador.

Estudio II

1. Analizar la prevalencia de la HP en EPOC con distintos grados de gravedad espirométrica, evaluada mediante un estudio hemodinámico pulmonar.
2. Analizar el perfil hemodinámico en estos pacientes en reposo y en esfuerzo y valorar la posible correlación de la PAPm con variables de función pulmonar y de intercambio gaseoso.

ESTUDIOS PUBLICADOS

Primer estudio

“Echocardiographic abnormalities in patients with COPD at their first hospital admission”

Xavier Freixa, Karina Portillo, Carles Paré, Judith Garcia-Aymerich, Federico P. Gomez, Marta Benet, Josep Roca, Eva Farrero, Jaume Ferrer, Carlos Fernandez-Palomeque, Josep M Antó and Joan A. Barberá on behalf of the PAC-COPD Study Investigators.

Revista: European Respiratory Journal (Eur Respir J. 2013;41:784-91)

Factor de impacto: 7.125



Echocardiographic abnormalities in patients with COPD at their first hospital admission

Xavier Freixa*, Karina Portillo*, Carles Paré, Judith Garcia-Aymerich, Federico P. Gomez, Marta Benet, Josep Roca, Eva Farrero, Jaume Ferrer, Carlos Fernandez-Palomeque, Josep M. Antó, and Joan Albert Barberà on behalf of the PAC-COPD Study Investigators*

ABSTRACT: Cardiovascular disease accounts for significant morbidity and mortality in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Its prevalence and mechanisms of association have not been elucidated. The study aimed to assess the prevalence of echocardiographic abnormalities and potential risk factors in patients with COPD at their first exacerbation requiring hospital admission.

Transthoracic echocardiography was prospectively performed in 342 patients (forced expiratory volume in 1 s $52 \pm 16\%$ predicted) 3 months after discharge.

Significant cardiac alterations were present in 64% of patients; 27% left- and 48% right-heart disorders. The most common were right ventricle enlargement (30%) and pulmonary hypertension (19%). Left ventricle enlargement was present in 6%, left ventricle systolic dysfunction in 13%, left ventricle diastolic impairment in 12% and left atrial dilatation in 29%. Echocardiographic abnormalities were unrelated to COPD severity and were more frequent in patients with self-reported cardiac disease. They were also observed in 63% of patients with no known cardiac disease or cardiovascular risk factors other than smoking.

We conclude that cardiac abnormalities are highly prevalent in COPD patients at the time of their first severe exacerbation, even in the absence of established cardiac disease or cardiovascular risk factors. Considering the prognostic and therapeutic implications of cardiac comorbidity, echocardiography should be considered in the assessment of patients with clinically significant COPD.

KEYWORDS: Cardiovascular diseases, Doppler echocardiography, pulmonary hypertension, ventricular dysfunction

Cardiovascular disease is a frequent comorbidity and cause of death in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [1, 2]. Both conditions share cigarette smoking as a major risk factor for their development, although smoking alone does not fully explain the frequency of this association [3]. Different explanations have been suggested, including systemic inflammation [4], vascular dysfunction [5] and lung hyperinflation [6]. Furthermore, pulmonary hypertension (PH), which is a frequent complication of COPD [7], and the resulting right ventricular dysfunction, are both predictive of survival in COPD [8].

Given the prognostic implications of cardiovascular disease in COPD, its detection could serve as a guide to appropriate treatment and eventually

improve survival. The prevalence, development and evolution of cardiovascular comorbidity in the natural history of COPD have not been fully elucidated. This lack of information could be explained by the fact that studies have generally been conducted in small and selected series of cases [6, 9, 10], restricted either to the right or left chambers [11, 12], or by technical difficulties in the echocardiographic assessment of COPD patients.

We hypothesised that a high proportion of COPD patients might present clinically silent echocardiographic abnormalities, and that these cardiac alterations could constitute a clinically relevant trait in COPD.

The present study was undertaken to investigate the prevalence and characteristics of cardiac

AFFILIATIONS

For a full list of the authors' affiliations please see the Acknowledgements.

*These authors contributed equally to the study.

*A full list of the PAC-COPD study investigators and their affiliations can be found in the Acknowledgements.

CORRESPONDENCE

J.A. Barberà
 Servei de Pneumologia
 Hospital Clínic
 University of Barcelona
 Villarroel 170
 08036 Barcelona
 Spain
 E-mail: jbarbera@clinic.ub.es

Received:

Dec 18 2011

Accepted after revision:

Aug 19 2012

First published online:

Sept 27 2012

European Respiratory Journal
 Print ISSN 0903-1936
 Online ISSN 1399-3003

abnormalities in a large and representative cohort of COPD patients, assessed at a specific clinical time-point of their natural history: their first hospital admission due to an exacerbation episode. Accordingly, we evaluated the participants in the Phenotype and Characterisation of COPD (PAC-COPD) study, which is a prospective multicentre study that investigated the phenotypic heterogeneity of COPD in a cohort of 342 patients recruited during their first hospital admission due to an exacerbation [13].

METHODS

Subjects

Participants were prospectively recruited from January 2004 to March 2006 in nine hospitals in Spain, during their first admission for a COPD exacerbation. The assessments and flow-chart of patient recruitment have been described elsewhere [14]. Briefly, of all the patients admitted to the participating hospitals with a diagnosis of COPD exacerbation, 342 (57% of those eligible) participated in the study. The diagnosis of COPD was confirmed by forced spirometry at least 3 months after hospital discharge, when patients were clinically stable. COPD severity was defined according to the European Respiratory Society–American Thoracic Society consensus criteria [15].

The protocol was approved by the ethics committees of all the participating hospitals and written informed consent was obtained from all the subjects.

Assessments

Assessments were performed on clinically stable patients, at least 3 months after discharge. Patients were asked to complete a questionnaire that included: 1) socio-demographic data; 2) lifestyle information; 3) previous treatments and diagnoses; and 4) quality of life (St George's Respiratory Questionnaire). The Charlson index of comorbidity and all previous diagnoses were obtained from medical records.

Presence of cardiovascular risk factors was defined as any of the following: hypertension (self-reported), hypercholesterolaemia ($>240 \text{ mg-dL}^{-1}$) or a medical diagnosis of diabetes. Previous cardiac disease was established by patient self-reporting and classified as myocardial infarction, congestive heart failure or non-specified cardiac disorder.

Lung function testing and exercise capacity

Assessment of pulmonary function included forced spirometry and bronchodilator testing, total body plethysmography, measurement of carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and arterial blood gas analysis. All the procedures were standardised according to current recommendations [16].

Echocardiography

Doppler echocardiography was performed following a standard protocol. Echocardiograms were recorded in the participating hospitals and sent to the core centre (Hospital Clinic, Barcelona), where uniform reading and analysis were carried out. Standard views were used to obtain parasternal, apical and subcostal views. Each study was classified into three categories, according to the quality of the registry (good, intermediate and poor). The protocol included the measurements recommended by the European Society of Cardiology [17], as follows.

- 1) Right ventricle dimensions, measured in apical view.
- 2) Left ventricle size and wall thickness, measured in parasternal view.
- 3) Left atrial diameter, measured in parasternal view.
- 4) Aortic root diameters, measured at the sinuses of Valsalva.
- 5) Left ventricular ejection fraction, assessed by Simpson's rule when adequate two- and four-chamber views were available. In other cases we applied visual estimation ("eye-balling").
- 6) Evaluation of left and right ventricular diastolic function, which included: 1) maximal peak velocity of early diastolic flow (E_{max}), maximal peak velocity of atrial contraction (A_{max}), and their ratio ($E_{\text{max}}/A_{\text{max}}$), measured over the mitral and tricuspid valves; 2) tissue Doppler imaging measured in the mitral and tricuspid lateral annulus at early diastole (E_a), atrium systole (A_a), and their ratio (E_a/A_a); and 3) The E_{max}/E_a ratio [18]. Diastolic function of the left ventricle was classified into four categories: I, normal; II, mild; III, moderate; and IV, severe diastolic dysfunction, following the classification proposed by BURST *et al.* [19].
- 7) Mitral, aortic, tricuspid and pulmonary valvular evaluation.
- 8) Tricuspid regurgitant velocity (TRV) recorded by continuous wave Doppler. Pulmonary hypertension was considered when TRV was $\geq 2.8 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ [20], and subsequently graded as mild ($2.8\text{--}3.4 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$) or moderate–severe ($>3.4 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$).

Data analysis

Results are expressed as mean \pm SD for continuous variables and as n (%) for categorical variables. Comparisons between groups were performed using unpaired t-tests for continuous variables and Chi-squared and Fisher's exact test for categorical variables. Results were stratified according to the presence of previously diagnosed cardiac disease and cardiovascular risk factors. As a sensitivity analysis, we repeated all the computations, this time excluding subjects with poor quality echocardiography. Results were considered statistically significant at a p-value <0.05 . Statistical analyses were performed using the STATA package, version 10.1 (College Station, TX, USA).

RESULTS

A total of 342 patients were included in the study. Mean age \pm SD was 67.9 ± 8.6 years and 318 patients (93%) were males. A wide range of COPD severity was found, although the majority of patients had moderate-to-severe disease, with a mean post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 s (FEV₁) of $52.4 \pm 16.2\%$ of predicted. Characteristics of the subjects and lung function measurements are shown in table 1.

Echocardiographic abnormalities

The prevalence and characteristics of left and right echocardiographic defects are shown in table 2.

Left heart

Dilatation of left atrium, followed by hypertrophy of the left ventricle, were the most frequent left heart abnormalities. Impaired left ventricular systolic function (left ventricular ejection fraction (LVEF) $<50\%$) was present in 13.3% of subjects, although most frequently (8.9%) it was only mildly impaired

TABLE 1 Characteristics of the study population	
Age years	67.9±8.6
Sex	
Males	318 (53)
Females	24 (7)
BMI kg m ⁻²	28.2±4.7
Smoking status	
Current smokers	109 (33)
Former smokers	220 (66)
Never smokers	2 (1)
Systemic hypertension (self-reported)	123 (36)
Hypercholesterolaemia >240 mg dL ⁻¹	78 (23)
Diabetes mellitus (physician-diagnosed)	62 (18)
Myocardial infarction (physician-diagnosed)	36 (11)
Stroke (physician-diagnosed)	12 (4)
Peripheral vascular disease (physician-diagnosed)	37 (11)
Renal insufficiency (physician-diagnosed)	20 (6)
COPD severity	
I: mild (FEV ₁ ≥80% pred)	19 (6)
II: moderate (FEV ₁ 50%–79% pred)	164 (49)
III: severe (FEV ₁ 30%–49% pred)	132 (39)
IV: very severe (FEV ₁ <30% pred)	27 (8)
Post-BD FVC % pred	68.7±16.2
Post-BD FEV ₁ % pred	52.4±16.2
Post-BD FEV ₁ /FVC % pred	53.4±11.9
DLCO % pred	65.2±20.7
PaO ₂ mmHg	74.3±10.6
PaCO ₂ mmHg	41.8±5.3
TLC % pred	100.4±18.4
IC % pred	62.8±18.5
IC/TLC	0.31±0.10

Data are presented as mean±SD or n (%). Total n=342 patients. BMI: body mass index; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; % pred: % predicted; BD: bronchodilator; FVC: forced vital capacity; DLCO: diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; PaO₂: arterial oxygen tension; PaCO₂: arterial carbon dioxide tension; TLC: total lung capacity; IC: inspiratory capacity.

(LVEF 40–50%). In the remaining 4.4% it ranged between 30 and 40%. Abnormal left ventricular segmentary wall motion was detected in 4.1% of patients and only one-third of patients with this abnormality reported previous ischaemic cardiopathy. Normal or grade I left ventricular diastolic dysfunction was seen in only 37.9% of patients.

Overall, of the 278 patients in which the left ventricle could be fully assessed, 74 (27%) presented significant abnormalities (table 3). There were no differences with respect to socio-demographic or clinical variables between these 278 patients and those in which the left ventricle could not be fully assessed.

Right heart

Right ventricular enlargement was the most common echocardiographic disorder (29.9% of patients). Transtricuspid flow recorded by pulsed wave Doppler showed signs of right ventricular diastolic dysfunction, as shown by the higher E_{max}, higher A_{max}, and lower E_{max}/A_{max} ratio than those found in

TABLE 2 Echocardiographic measurements and prevalence of abnormalities		
Characteristic	Subjects	Measurements
Left heart		
Dimensions		
Left atrium		
Diameter mm	279	37.8±6.4
Abnormal value (≥40 mm) %		29 (24–35)
Left ventricle		
End-diastolic diameter mm	293	50.6±5.6
Abnormal value* %		6 (3–8)
Wall thickness mm	291	10.7±1.5
Abnormal value (≥12 mm) %		26 (21–31)
Ventricular function		
Systolic function†		
LV ejection fraction %	294	59.1±8.9
Abnormal value (≤50%) %		13 (9–17)
Diastolic function		
Normal or grade I		107 (38)
Grade II		141 (50)
Grade III		23 (8)
Grade IV		11 (4)
Right heart		
Dimensions		
Right ventricle		
Mid end-diastolic diameter mm	234	31.6±3.8
Abnormal value (>33 mm) %		30 (24–36)
Inferior vena cava	191	
Mid diameter at rest mm		12.4±4.0
Abnormal value (≥20 mm) %		6 (4–8)
Ventricular function		
Diastolic function		
E _{max} tricuspid cm·s ⁻¹	270	48.6±12.9
A _{max} tricuspid cm·s ⁻¹	265	51.4±15.9
E/A tricuspid	265	1.0±0.45
E/E _{max} tricuspid	211	5.0±2.30
E _{a,max} tricuspid cm·s ⁻¹	224	11.3±4.7
A _{a,max} tricuspid cm·s ⁻¹	215	17.3±6.9
E _a /A _a tricuspid	215	0.7±0.5
Assessment of pulmonary hypertension		
Transticuspid regurgitant velocity m·s ⁻¹	179	2.39±0.55
Abnormal value (≥2.8 m·s ⁻¹) %		19 (13–25)
Estimated systolic pulmonary artery pressure mmHg		34.0±10.1

Data are presented as n, mean±SD, % (95% CI), or n (%). LV: left ventricular; E_{max}: maximal peak velocity of early diastolic flow; A_{max}: maximal peak velocity of atrial contraction; E/A: E_{max}/A_{max}; E/E_{max}: E_{max}/E_{a,max}; E_{a,max}: maximum mitral and tricuspid lateral annulus at early diastole; A_{a,max}: maximum mitral and tricuspid lateral annulus at atrium systole. *: >59 mm for males and >53 mm for females; †: left ventricular ejection fraction assessed by Simpson's rule in 243 patients (82.6%) and corrected by visual estimation in 51 (17.3%).

healthy subjects [21]. Moreover, measurements of lateral tricuspid tissue by Doppler imaging were also consistent with right ventricular diastolic impairment with low E_a, high A_a, and low E_a/A_a ratio.

TABLE 3 Presence of echocardiographic disorders according to previous cardiac disease or presence of cardiovascular (CV) risk factors

	All subjects n=342	Previous cardiac disease [#]		Comparisons		
		Yes Group 1 n=80	No		Group 1 versus Group 2 2/3 p-value	Group 2 versus Group 3 3 p-value
			CV risk factors (group 2) n=139	No CV risk factors (group 3) n=114		
Left Ventricle						
Enlarged end-diastolic diameter [†] (n=293)	17 (6)	9 (14)	5 (4)	3 (3)	0.001	0.700
Diastolic dysfunction grade ≥ 3 (n=282)	34 (12)	8 (14)	11 (9)	15 (15)	0.632	0.127
Ejection fraction $\leq 50\%$ (n=294)	39 (13)	17 (27)	10 (8)	12 (12)	0.000	0.291
Global left ventricle impairment (any of the above) (n=278)	74 (27)	27 (47)	22 (19)	25 (27)	0.000	0.166
Right heart						
Mid end-diastolic right ventricle diameter >33 mm (n=234)	70 (30)	20 (39)	31 (31)	19 (23)	0.117	0.265
Transtricuspid regurgitant velocity ≥ 2.8 m·s ⁻¹ (n=179)	34 (19)	7 (16)	17 (24)	10 (17)	0.535	0.348
Global right heart impairment (any of the above) (n=181)	87 (48)	22 (54)	38 (50)	27 (44)	0.437	0.504
Global left and/or right impairment (n=201)	129 (64)	36 (77)	50 (60)	43 (63)	0.048	0.707

Data are shown as n (%). [#]: myocardial infarction in 9.9%, chronic heart failure in 5%, and unspecified cardiac disorder in 8.8%; [†]: >59 mm for males and >53 mm for females.

Maximal TRV could be assessed in 62% of patients, showing an abnormal value (≥ 2.8 m·s⁻¹) in 19%, consistent with PH, although of those patients 16.2% had slightly elevated values, whereas moderate or severe values (>3.4 m·s⁻¹) were observed in only 2.8%.

Of the 181 patients in which the right heart could be adequately assessed, 87 (48%) presented abnormalities (table 3).

Valvular disease

Moderate or severe left valvulopathy was present in 8.7% of patients: mitral regurgitation in 3.1%, aortic regurgitation in 5.5% and aortic stenosis in 1.2%. Only three of the eight patients with mitral insufficiency presented functional mitral regurgitation.

Echocardiographic abnormalities and cardiovascular risk factors

To investigate whether echocardiographic findings were associated with previous cardiac disease and/or cardiovascular risk factors, we assessed the proportion of patients with major echocardiographic disorders according to the presence/absence of cardiovascular risk factors (except smoking, since 99% of patients were current or former smokers), and/or self-reported previous cardiac disease.

As anticipated, patients with previous cardiac disorders had a greater prevalence of left heart abnormalities detected by echocardiography, whereas the prevalence of right heart

abnormalities did not differ between the subgroups (table 3). 43 (63%) patients with COPD, without previously diagnosed heart disease and free of cardiovascular risk factors other than cigarette smoking, had significant echocardiographic abnormalities; in 27% these affected the left ventricle and in 44% the right heart.

Echocardiographic abnormalities and COPD severity

The potential association between echocardiographic abnormalities and COPD severity was also analysed. Table 4 shows the percentage of patients with echocardiographic abnormalities according to COPD severity. No association was observed between the degree of airflow obstruction, the distance covered in the 6-min walk test or the St George's Respiratory Questionnaire and the presence of echocardiographic abnormalities. Furthermore, we did not find any significant association between arterial oxygen tension (PaO₂) and the presence of left ventricle impairment (74.2 ± 1.2 mmHg and 74.4 ± 0.8 mmHg, in patients with and without left ventricle impairment; $p=0.88$). PH was more prevalent in patients with severe airflow obstruction (FEV₁ $\leq 50\%$ pred) (32.9%) than in patients with FEV₁ $>50\%$ pred (7.2%) ($p<0.001$). Patients with PH had greater right ventricle diameter (33.9 ± 4.5 mm) than those without PH (31.2 ± 3.4 mm; $p<0.001$).

A total of 229 (67.7%) and 262 (77.5%) patients had been previously treated with anticholinergic or beta-agonist bronchodilators, respectively. No relationship was found between echocardiographic abnormalities and previous use of these agents.

TABLE 4 Patients with echocardiographic abnormalities according to chronic obstructive pulmonary disease severity

	Left heart abnormalities	Right heart abnormalities	Left and/or right heart abnormalities
FEV₁			
≤50% pred	23 (30)	40 (42)	47 (62)
>50% pred	29 (30)	41 (53)	53 (55)
6-min walk distance			
≤440 m	22 (30)	37 (49)	45 (61)
>440 m	24 (29)	37 (45)	47 (57)
SGRQ			
≤33	25 (28)	44 (49)	54 (60)
>33	27 (33)	37 (45)	46 (57)

Data are presented as n (%), n=173 patients who underwent complete echocardiographic assessment. FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; % pred: % predicted; SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire.

Sensitivity analysis excluding subjects with poor quality echocardiography yielded similar results.

DISCUSSION

The results of the present study, conducted in one of the largest cohorts of COPD patients assessed by echocardiography to date, show an elevated prevalence of both left and right cardiac disorders at the time of their first hospital admission due to an exacerbation episode. The proportion of patients presenting cardiac disorders remained high even after excluding those with cardiovascular risk factors, and it was unrelated to COPD severity.

Cardiovascular disease is a frequent cause of mortality in COPD. Roughly 30% of patients die from a cardiovascular cause [1, 2, 22]. A better understanding of the association between COPD and cardiovascular disease should help improve the outcome, particularly if cardiovascular disease could be identified earlier and/or prevented [23]. Previous echocardiographic studies in COPD present limitations because of their retrospective design, their reduced number of subjects, their partial echocardiographic analysis or their potential selection biases [9, 11, 12, 24]. To overcome these difficulties, we prospectively explored COPD patients at a well-defined and relevant time-point of their clinical evolution, *i.e.* their first hospital admission due to an exacerbation, selecting them from the population admitted in nine hospitals during a defined period of time and performing a comprehensive echocardiographic assessment [14]. Thus, the results of the present study are representative of patients with clinically relevant COPD.

The study shows a high prevalence (64%) of significant echocardiographic abnormalities, in 27% of cases affecting the left heart and in 48% the right heart.

Left heart impairment

Enlargement of the left atrium and left ventricular hypertrophy were present in 20–30% of patients, whereas left ventricular

systolic dysfunction (LVSD) was identified in 13.3%, albeit generally of mild intensity. The prevalence of left heart abnormalities previously reported in COPD patients varies widely, from 0 to 32% [11, 12], depending on whether the study was performed on "selected" patients with no history of coronary artery disease or on unselected subjects. The prevalence of LVSD in our cohort was similar to that recently reported by MACCHIA *et al.* [12] (13.7%) and is in keeping with the emerging evidence that unrecognised left heart failure is common in stable COPD patients, as shown by RUTTEN *et al.* [25]. Our study complements these previous observations by showing similar results in a cohort of patients with COPD who already required hospitalisation for an exacerbation episode. Since most of the detected cardiac abnormalities were of mild severity, the clinical implications of these findings are unclear. Although a potential lower threshold for congestive heart failure in patients with systolic or diastolic dysfunction might be anticipated, the progression of echocardiographic abnormalities, the need for specific management and the impact on clinical outcome in COPD patients warrant future evaluation.

In our study, almost 30% of patients with LVSD presented left ventricle wall motion abnormalities, strongly suggesting ischaemic heart disease as the underlying mechanism, even though the disease had only been previously diagnosed in one-third of those patients. Another important finding was the high prevalence of left ventricular diastolic dysfunction (62%) in the present cohort. Although the age and characteristics of the population might explain the high prevalence of mild dysfunction (50%) [26], it is worth noting that 12% of patients presented moderate (grade 3) or severe (grade 4) diastolic impairment.

Recent studies have suggested potential mechanisms that may explain the association between left ventricular dysfunction and COPD. First, the vascular dysfunction of systemic arteries, assessed by means of flow-mediated vasodilatation [27], arterial stiffness [5] or carotid intima-media thickness [28], is more prevalent in COPD and could explain the association with subclinical left ventricle abnormalities. Secondly, the presence of emphysema has been related to impaired left ventricle filling [29]. It is conceivable that hyperinflation and increased intrathoracic pressures produced by emphysema may impair cardiac function by decreasing biventricular preload and increasing left ventricular afterload [30]. Thirdly, chronic hypoxaemia might also affect myocardial relaxation [24], although in our study no relationship was shown between PaO₂ and left ventricle impairment. Finally, the influence of chronic right ventricular pressure overload on the interventricular septum may also jeopardize left ventricular filling as a result of abnormal left ventricle torsion and impaired longitudinal and circumferential strain [31]. Whatever the mechanism, it is apparent that the presence of left ventricular dysfunction has a negative impact on COPD survival [11]. Accordingly, the early identification of such comorbidity might help improve patient outcome. In fact, a subgroup of COPD patients who combined mild airflow obstruction with a high proportion of obesity, cardiovascular disorders and diabetes was identified in the PAC-COPD cohort. Interestingly, these patients required more hospital admissions as a result of cardiovascular disease during the follow-up [13].

Right heart impairment

We observed right ventricular enlargement in 30% of patients, and this was more pronounced in those with PH. Assessment of the right ventricle is important in COPD because its enlargement or dysfunction is associated with limited exercise capacity and a poorer prognosis [8]. Subclinical right ventricular dysfunction detected by echocardiography might be present in patients with mild airflow obstruction [10], while right ventricular hypertrophy, assessed by magnetic resonance, has been shown in COPD patients without PH [32]. Overall, these observations suggest that right ventricle morphological and functional changes could be early signs of pressure overload developing in the initial disease stages.

Tricuspid regurgitation may not always be present in COPD, limiting the possibility of estimating systolic pulmonary artery pressure (PAP). In our cohort we were able to determine TRV and hence estimate systolic PAP in 62% of cases, which is within the best range reported in the literature.

The prevalence of PH in the whole cohort was 19%, being much more prevalent in patients with severe disease (33%) than in those with mild disease (7%). Although PH is a frequent complication in the natural history of COPD, its prevalence in the whole spectrum of the disease remains unclear because the majority of studies have been conducted in patients with advanced disease [7]. The magnitude of PH was mild in the majority of cases and in only 3% of patients did TRV exceed $3.4 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$, which is equivalent to a systolic PAP $>55 \text{ mmHg}$, a value close to the estimated prevalence of out-of-proportion PH in COPD [33].

Influence of cardiovascular risk factors and disease severity

As anticipated, a previous diagnosis of cardiac disease was associated with greater prevalence of echocardiographic abnormalities in the left heart, but the lack of association between the presence of cardiovascular risk factors and echocardiographic abnormalities was unexpected. In this cohort the proportion of cardiac impairment remained high even after excluding patients with cardiovascular risk factors or previous cardiac disease. This observation suggests that COPD *per se* could be a risk factor for the development of heart disorders. Smoking, a risk factor for both COPD and cardiovascular disease, could explain such an association. However, as discussed above, increasing evidence suggests that COPD may induce vascular damage by mechanisms independent of cigarette smoking [3, 4] and that lung hyperinflation may directly affect ventricular function [6, 29].

In the present cohort the severity of airflow obstruction was not associated with the prevalence of heart disease. This finding concurs with the lack of association between COPD severity and cardiac comorbidity reported in the large ECLIPSE cohort [34] and could lead to the hypothesis that it is the presence of COPD, rather than its severity, that favours the development of cardiovascular disease. In contrast, the presence of echocardiographic abnormalities did not appear to modify exercise tolerance or quality of life. Furthermore, we did not find any association between the use of bronchodilators and echocardiographic abnormalities, in line with recent reanalyses of large clinical trials [35].

The study has some limitations. First, the absence of a control group limits a definite assessment of the role of COPD in the pathogenesis of cardiac disorders. Secondly, the range of COPD severity is somewhat restricted, limiting the extrapolation of current findings to the whole disease spectrum. Yet, we prospectively assessed patients at a very specific and clinically relevant time-point, *i.e.* their first hospital admission due to an exacerbation, and carefully screened patients who satisfied the diagnosis of COPD in a number of hospitals with different clinical practices. This allowed us to avoid potential selection biases that could arise from other methods of recruitment. Thirdly, the study had a cross-sectional design, so no causal relationships with clinical outcomes could be established. Fourthly, as a result of a suboptimal echocardiographic window, the right ventricle was only measurable in 234 patients. Fifth, left atrium diameters and not left atrium indexed volumes were measured. Despite the greater diagnostic accuracy of indexed volumes, left atrium diameters provide valuable information and might be less prone to misevaluation in patients with a suboptimal echocardiographic window. Finally, the presence of previous cardiovascular disease was dependent on patient self-reporting, thus we cannot exclude the under-reporting of pre-existing cardiovascular disorders.

In conclusion, this large, prospective, multicentre, comprehensive echocardiographic study shows that cardiac disorders are highly prevalent in patients with moderate-to-severe COPD, even among those without cardiovascular risk factors other than cigarette smoking. Whereas right heart abnormalities could be anticipated, such a high prevalence of left heart abnormalities is a novel and unexpected finding that was unrelated to disease severity. Accordingly, the implementation of echocardiography in the evaluation of COPD patients should be considered, since it might help detect unrecognized cardiac disorders and establish adequate treatment that may potentially improve patient prognosis.

SUPPORT STATEMENT

Supported by grants from the Fondo de Investigación Sanitaria (PI020541, PI052486, PI052302); Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM 035/20/02); Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR 2008/732); Catalan Foundation of Pulmonology (FUCAP 2008); Red RESPIRA (RTIC C03/11); Red RCESP (RTIC C03/09); Fundació La Marató de TV3 (041110); DURSI (2005SGR00392); and an unrestricted educational grant from Novartis Farmacèutica, Spain. CIBERESP and CIBERES are funded by the Instituto de Salud Carlos III, Ministry of Scientific Research and Innovation, Spain. Judith Garcia-Aymerich was the recipient of a researcher contract from the Instituto de Salud Carlos III (CP05/00118).

STATEMENT OF INTEREST

None declared.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors' affiliations are as follows. X. Freixa: Depts of Cardiology, Hospital Clínic-IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona; K. Portillo: Pulmonary Medicine, Hospital Clínic-IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona; C. Paré: Depts of Cardiology, Hospital Clínic-IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona; J. Garcia-Aymerich: Centre for Research in Environmental Epidemiology, Barcelona, Municipal Institute of Medical Research, Hospital del Mar, Barcelona, Dept of Experimental and Health Sciences, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona and Centro de

Investigación en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid; F.P. Gomez: Pulmonary Medicine, Hospital Clínic-IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona and Centro de Investigación en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Barcelona; M. Benet: Centre for Research in Environmental Epidemiology, Barcelona, Municipal Institute of Medical Research, Hospital del Mar, Barcelona and Centro de Investigación en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid; J. Roca: Pulmonary Medicine, Hospital Clínic-IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona and Centro de Investigación en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Barcelona; E. Ferrero: Dept of Pulmonary Medicine, Hospital de Bellvitge, Barcelona; J. Ferrer: Centro de Investigación en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Barcelona and Dept of Pulmonary Medicine, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona; C. Fernandez-Palomeque: Dept of Cardiology, Hospital Universitari Son Dureta, Palma de Mallorca; J.M. Antó: Centre for Research in Environmental Epidemiology, Barcelona, Municipal Institute of Medical Research, Hospital del Mar, Barcelona, Dept of Experimental and Health Sciences, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona and Centro de Investigación en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid; J.A. Barberà: Pulmonary Medicine, Hospital Clínic-IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona and Centro de Investigación en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Barcelona, Spain.

List of investigators of the Phenotype and Course of COPD (PAC-COPD) Study.

Centre for Research in Environmental Epidemiology (CREAL), Barcelona: Josep M. Antó (Principal Investigator), Judith Garcia-Aymerich (project coordinator), Marta Benet, Jordi de Batlle, Ignasi Serra, David Donaire-Gonzalez, Stefano Guerra; Hospital del Mar-IMM, Barcelona: Joaquim Gea (centre coordinator), Eva Balcells, Àngel Gayete, Mauricio Orozco-Levi, Ivan Vollmer, Lluís Molina; Hospital Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona: Joan Albert Barberà (centre coordinator), Federico P. Gómez, Carles Paré, Josep Roca, Robert Rodríguez-Roisin, Xavier Freixa, Diego A. Rodríguez, Elena Gimeno, Karina Portillo; Hospital General Universitari Vall d'Hebron, Barcelona: Jaume Ferrer (centre coordinator), Jordi Andreu, Esther Pallissa, Esther Rodríguez, Herminio García del Castillo, Consuelo Orihuela; Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona: Pere Casan (centre coordinator), Rosa Güell, Ana Giménez, Francesc Carreras; Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona: Eduard Monsó (centre coordinator), Alicia Marín, Josep Morera, Jorge López; Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat: Eva Ferrero (centre coordinator), Joan Escarabill, Carmen Ugarteandia; Hospital de Sabadell, Corporació Parc Taulí, Institut Universitari Parc Taulí (Universitat Autònoma de Barcelona), Sabadell: Antoni Ferrer (centre coordinator), Antonio Martínez; Hospital Universitari Son Dureta, Palma de Mallorca: Jaume Sauleda (centre coordinator), Àlvar G. Agustí, Bernat Togores, Carlos Fernández-Palomeque; Hospital de Cruces, Barakaldo: Juan Bautista Gáldiz (centre coordinator), Lorena López, David Rodrigo; Hospital General Universitari, València: José Belda.

REFERENCES

- Berry CE, Wise RA. Mortality in COPD: causes, risk factors, and prevention. *COPD* 2010; 7: 375–382.
- Ekstrom MP, Wagner P, Strom KE. Trends in cause-specific mortality in oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1032–1036.
- Calverley PM, Scott S. Is airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) a risk factor for cardiovascular events? *COPD* 2006; 3: 233–242.
- Sinden NJ, Stockley RA. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of 'overspill' of inflammatory mediators from the lungs? Review of the evidence. *Thorax* 2010; 65: 930–936.
- Mills NL, Miller JJ, Anand A, et al. Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk. *Thorax* 2008; 63: 306–311.
- Watz H, Waschki B, Meyer T, et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation. *Chest* 2010; 138: 32–38.
- Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 892–905.
- Burgess MI, Mogulkoc N, Bright-Thomas RJ, et al. Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 633–639.
- Schena M, Cini E, Errera D, et al. Echo-Doppler evaluation of left ventricular impairment in chronic cor pulmonale. *Chest* 1996; 109: 1446–1451.
- Sabit R, Bolton CE, Fraser AG, et al. Sub-clinical left and right ventricular dysfunction in patients with COPD. *Respir Med* 2010; 104: 1171–1178.
- Flu WJ, van Gestel YR, van Kuijk JP, et al. Co-existence of COPD and left ventricular dysfunction in vascular surgery patients. *Respir Med* 2010; 104: 690–696.
- Macchia A, Moncalvo JJ, Kleinert M, et al. Unrecognized ventricular dysfunction in COPD. *Eur Respir J* 2012; 39: 51–58.
- Garcia-Aymerich J, Gomez FP, Benet M, et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax* 2011; 66: 430–437.
- Balcells E, Antó JM, Gea J, et al. Characteristics of patients admitted for the first time for COPD exacerbation. *Respir Med* 2009; 103: 1293–1302.
- Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932–946.
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948–968.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7: 79–108.
- Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, et al. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 99: 254–261.
- Bursi F, Weston SA, Redfield MM, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA* 2006; 296: 2209–2216.
- Galie N, Hoepfer MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 1219–1263.
- Moustapha A, Lim M, Saikia S, et al. Interrogation of the tricuspid annulus by Doppler tissue imaging in patients with chronic pulmonary hypertension: implications for the assessment of right-ventricular systolic and diastolic function. *Cardiology* 2001; 95: 101–104.
- Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775–789.
- Fabbri LM, Beghe B, Agustí A. Cardiovascular mechanisms of death in severe COPD exacerbation: time to think and act beyond guidelines. *Thorax* 2011; 66: 745–747.
- Funk GC, Lang I, Schenk P, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with COPD in the presence and absence of elevated pulmonary arterial pressure. *Chest* 2008; 133: 1354–1359.
- Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 1887–1894.
- Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol* 2006; 16: 63–70.

- 27 Eickhoff P, Valipour A, Kiss D, *et al.* Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1211–1218.
- 28 Iwamoto H, Yokoyama A, Kitahara Y, *et al.* Airflow limitation in smokers is associated with subclinical atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 35–40.
- 29 Barr RG, Bluemke DA, Alamed FS, *et al.* Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med*, 362: 217–227.
- 30 Jorgensen K, Muller MF, Nel J, *et al.* Reduced intrathoracic blood volume and left and right ventricular dimensions in patients with severe emphysema: an MRI study. *Chest* 2007; 131: 1050–1057.
- 31 Puwanant S, Park M, Popovic ZB, *et al.* Ventricular geometry, strain, and rotational mechanics in pulmonary hypertension. *Circulation*, 121: 259–266.
- 32 Vonk-Noordegraaf A, Marcus JT, Holverda S, *et al.* Early changes of cardiac structure and function in COPD patients with mild hypoxemia. *Chest* 2005; 127: 1898–1903.
- 33 Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, *et al.* Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 189–194.
- 34 Agusti A, Calverley PM, Celli B, *et al.* Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11: 122.
- 35 Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 97–105.



AUTHOR CORRECTION



“Echocardiographic abnormalities in patients with COPD at their first hospital admission.” Xavier Freixa, Karina Portillo, Carles Paré, Judith Garcia-Aymerich, Federico P. Gomez, Marta Benet, Josep Roca, Eva Farrero, Jaume Ferrer, Carlos Fernandez-Palomeque, Josep M. Antó and Joan Albert Barberà, on behalf of the PAC-COPD Study Investigators. *Eur Respir J* 2013; 41: 784–791.

The acknowledgements section in the above article was published in an incomplete form in the April 2013 issue of the *European Respiratory Journal*. The following statement was omitted in error but should now be considered part of the acknowledgements section of this article:

“This work was performed as part of the doctoral programme in Internal Medicine at the Universitat Autònoma de Barcelona.”

Eur Respir J 2015; 46: 1–1 | DOI: 10.1183/09031936.50222511 | Copyright ©ERS 2015

Metodología

El estudio PAC –EPOC es un estudio transversal y de seguimiento de una cohorte de 342 pacientes con EPOC, seleccionados durante su primer ingreso por exacerbación en 9 hospitales terciarios de 3 comunidades autónomas españolas. Todas las evaluaciones se realizaron en un período de estabilidad clínica.

Durante el primer ingreso se obtuvieron los datos sociodemográficos y de estilo de vida, así como algunos datos clínicos, comorbilidades, diagnósticos previos, medicación habitual y cuestionario respiratorio de Saint George. A los 3 meses de alta se realizaron entre otras evaluaciones, las pruebas completas de función pulmonar y el TM6M.

La ecocardiografía doppler se realizó con el siguiente protocolo: Medición de dimensiones y función del ventrículo derecho, cuantificación de la PAPs y medición de otros signos indirectos de HP. Las dimensiones cardíacas se calcularon en modo M, a excepción del diámetro del VD, que se evaluó en 2 dimensiones. La FEVI se calculó con el método de Simpson. La evaluación de las válvulas cardíacas se realizó mediante registro doppler continuo y color. En caso de insuficiencia tricuspídea, se calculó la velocidad máxima del flujo regurgitante, que permite estimar el gradiente de presión transtricuspídea. En caso de registros subóptimos se utilizaron ecocontrastes para potenciar la señal Doppler. La función diastólica se analizó mediante Doppler pulsado mitral/tricuspídeo y registro doppler tisular del anillo mitral/tricuspídeo. Finalmente se tomaron medidas en 2 dimensiones y modo M de los diámetros de la vena cava. Todos los centros siguieron el protocolo acordado por ecocardiografistas de los hospitales participantes, de acuerdo con las recomendaciones de la *American Society of Echocardiography*. El control de calidad y la lectura se efectuaron de forma centralizada en el Hospital Clínic. Se realizó doble lectura de una muestra aleatoria de las ecocardiografías.

Resumen de resultados

Se incluyeron 342 pacientes (edad media \pm desviación estándar) de 67.9 ± 8.6 años, de los cuales 318 eran hombres (93%). Estos pacientes, presentaban un amplio abanico de gravedad, con un predominio de los estadios moderados y graves (estadios GOLD 1,

6%; 2, 46%; 3, 40%; 4, 8%). La media de FEV₁ post- broncodilatador era de 52.4±16.2% del predicho. Las características clínicas y funcionales de la población se resumen en la tabla 1 del artículo.

Se observaron alteraciones cardiacas significativas en el 64% de los pacientes: 27% en corazón izquierdo y 48% en corazón derecho. Las más comunes fueron la hipertrofia del VD (30%) y la HP (19%). La hipertrofia del VI estuvo presente en el 6% de los pacientes, mientras que la dilatación de aurícula izquierda se observó en un 29%. La disfunción diastólica del VI clínicamente significativa se observó en un 12% y la disfunción sistólica se evidenció en el 13%. El 30% de los pacientes con disfunción sistólica presentaron alteraciones de la contractilidad segmentaria del VI, aunque sólo un tercio de ellos tenía historia previa de cardiopatía isquémica. Estas alteraciones no guardaron relación con la gravedad de la EPOC y fueron más frecuentes en los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca. Finalmente, la prevalencia de estas anomalías continuó siendo elevada (63%) en los pacientes sin enfermedad cardíaca conocida o factores de riesgo cardiovascular excepto el tabaquismo.

Segundo estudio

Hemodynamic Profile in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Karina Portillo-Carroz, Yolanda Torralba, Isabel Blanco, Felip Burgos, Roberto Rodriguez-Roisin, José Rios , Josep Roca and Joan A. Barberá.

Revista: International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015;10:1313-20)

Factor de impacto: 3.141

Pulmonary hemodynamic profile in chronic obstructive pulmonary disease

This article was published in the following Dove Press journal:
International Journal of COPD
14 July 2015
Number of times this article has been viewed

Karina Portillo¹
Yolanda Torralba^{1,2}
Isabel Blanco^{1,2}
Félp Burgos^{1,2}
Roberto Rodríguez-Roisin^{1,2}
Jose Rios¹
Josep Roca^{1,2}
Joan A Barberà^{1,2}

¹Department of Pulmonary Medicine, Hospital Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona, Barcelona, Spain; ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, Spain; ³Biostatistics and Data Management Core Facility, Hospital Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Biostatistics Unit, School of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Introduction: Few data are available in regards to the prevalence of pulmonary hypertension (PH) in the broad spectrum of COPD. This study was aimed at assessing the prevalence of PH in a cohort of COPD patients across the severity of airflow limitation, and reporting the hemodynamic characteristics at rest and during exercise.

Methods: We performed a retrospective analysis on COPD patients who underwent right-heart catheterization in our center with measurements obtained at rest ($n=135$) and during exercise ($n=85$). PH was defined as mean pulmonary artery pressure (mPAP) ≥ 25 mmHg and pulmonary capillary wedge pressure <15 mmHg. Exercise-induced PH (EIPH) was defined by a ratio of Δ mPAP/ Δ cardiac output >1 .

Results: PH was present in 25 patients (18%). According to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) classification, PH prevalence in GOLD2 was 7% (3 patients); 25% (14 patients) in GOLD3; and 22% (8 patients) in GOLD4. Severe PH (mPAP ≥ 35 mmHg) was identified in four patients (2.8%). Arterial partial oxygen pressure was the outcome most strongly associated with PH ($r=-0.29$, $P<0.001$). EIPH was observed in 60 patients (71%) and had a similar prevalence in both GOLD 2 and 3, and was present in all GOLD 4 patients. Patients with PH had lower cardiac index during exercise than patients without PH (5.0 ± 1.2 versus 6.7 ± 1.4 L/min/m², respectively; $P=0.001$).

Conclusion: PH has a similar prevalence in COPD patients with severe and very-severe airflow limitation, being associated with the presence of arterial hypoxemia. In contrast, EIPH is highly prevalent, even in moderate COPD, and might contribute to limiting exercise tolerance.

Keywords: pulmonary hypertension, right heart catheterization, cardiac index, GOLD

Introduction

Pulmonary hypertension (PH) is a relevant complication in the natural history of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), since its presence is associated with shorter survival, increased risk of exacerbations, and greater use of health care resources.¹ The actual prevalence of PH in COPD remains unsettled and varies widely according to the targeted population, the definition applied, and the diagnostic approach used to identify PH.² Right-heart catheterization is the gold standard to diagnose PH.² In COPD, most hemodynamic studies have been performed in patients with advanced disease in whom PH is expected to occur more frequently, with a prevalence of PH ranging from 23%–91%.^{3–12} Information on the prevalence of PH in patients with milder disease is scarce. Based on the former Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) spirometric classification,¹³ Hilde et al¹⁴ reported a prevalence of 5%, 27%, and 53% in patients with GOLD stages 2, 3, and 4, respectively.

Patients with COPD may develop PH during exercise, a condition associated with an increased risk for subsequently developing PH at rest.¹⁵ Current understanding of

Correspondence: Joan A Barberà
Department of Pulmonary Medicine,
Hospital Clínic, Villarroel 170, 08036
Barcelona, Spain
Tel +34 932 275 747
Fax +34 932 255 455
Email jbarbera@clinic.ub.es

submit your manuscript | www.dovepress.com
Dovepress
http://dx.doi.org/10.1155/2015/1313-1320

International Journal of COPD 2015:10 1313–1320

1313



© 2015 Portillo et al. This work is published by Dove Medical Press Limited, and licensed under Creative Commons Attribution – Non Commercial (ported) license, CC BY-NC. The full terms of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>. Non-commercial use of the work is permitted without any further permission from Dove Medical Press Limited, provided the original work is properly attributed. Reprints and permissions: <http://www.dovepress.com/permissions.php>

the hemodynamic response of the pulmonary circulation to exercise in patients with COPD and its impact over exercise intolerance is limited. Studies have shown a cardiovascular limitation to exercise in patients with severe PH which seems to be distinct from the ventilatory exhaustion usually observed in COPD.^{15,16}

In order to expand our understanding of the hemodynamic profile of PH across the spirometric degrees of COPD, we analyzed data from 139 COPD patients assessed by right-heart catheterization at rest. A subset of these patients (n=85) had hemodynamic measurements during exercise. The main objective of the present study was to assess the prevalence of PH in this cohort of patients according to the GOLD spirometric grades. Secondary aims were to describe the hemodynamic characteristics at rest and during exercise, and to analyze the potential relationships between pulmonary hemodynamics and lung function tests.

Methods

This was a retrospective study, which included data from seven previously reported studies.^{17–23} All studies were approved by our institutional ethics committee and the procedures were performed after obtaining written informed consent. All involved patients were clinically stable (ie, at least 3 months from the last COPD exacerbation), without cardiac failure or other coexisting chronic respiratory disease, and received regular treatment for COPD, including long-term oxygen if it was deemed necessary. No patient was treated with PH targeted therapy, namely prostanoids, endothelin-receptor antagonists, or phosphodiesterase-5 inhibitors. All were current (n=53) or former (n=86) smokers (≥ 10 pack-year). Patients were classified according to the GOLD spirometric grade system.²⁴

PH was defined by a mean pulmonary artery pressure (mPAP) ≥ 25 mmHg and a pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) < 15 mmHg.² Severe PH was considered when mPAP was ≥ 35 mmHg or ≥ 25 mmHg along with a cardiac index (CI) < 2.0 L/min/m², according to the most updated clinical classification of PH in chronic lung diseases.³ An abnormal increase of mPAP during exercise was considered when the change in mPAP (Δ mPAP) in mmHg) was > 3 -times greater than the change in cardiac output ([CO] in L/min) (Δ CO).^{14,25} As age may influence exercise mPAP, we also analyzed the mPAP values during exercise according to those reported by Kovacs et al²⁶ who established the upper limit of normal as 30 mmHg for subjects < 50 years and as 46 mmHg for subjects ≥ 50 years.

Measurements

Lung function

Forced spirometry, static lung volumes, and single-breath carbon monoxide diffusing capacity (DLco) were measured according to the American Thoracic Society/European Respiratory Society recommendations,²⁷ using our own predicted equations.^{28–29} Arterial blood gas samples were drawn for measuring partial pressure of arterial oxygen (PaO₂), partial pressure of arterial carbon dioxide (PaCO₂), and pH at rest and during exercise.

Right-heart catheterization

A triple-lumen Swan–Ganz catheter (Edwards Laboratories, Santa Ana, CA, USA) was placed into the pulmonary artery under pressure wave monitoring (M1166A; Hewlett-Packard, Boeblingen, Germany). Transducers were zeroed at the level of right atrium. Right atrial pressure (RAP), pulmonary artery pressure (PAP), and PCWP were measured at the end of expiration. CO was measured by thermodilution and expressed as the mean of three measurements. CI, pulmonary vascular resistance (PVR), and total pulmonary resistance were calculated using standard formulae.³⁰

Exercise measurements

Prior to catheterization, the highest workload that patients could tolerate was determined by an incremental exercise test on a cycle ergometer in 85 subjects. The workload was increased using a ramp of 5 Watts every minute until the maximal load limited by symptoms was achieved. Hemodynamic and gas exchange measurements were performed in the semirecumbent position at a workload equivalent to 60% of the maximal workload tolerated in the previous incremental test.

Statistical analysis

Data are expressed as mean \pm standard deviation unless otherwise stated. One-way analysis of variance with Bonferroni correction was used to compare more than two groups. Relationships between variables were assessed using Pearson's or Spearman's correlation coefficients depending on data distribution. Changes in hemodynamic data from rest to exercise were compared using paired *t*-tests. The Mann–Whitney *U*-test was used to assess CI during exercise in patients with and without PH. Estimations of risk for PH were made using odds ratios and their 95% confidence intervals from univariate logistic regression models for PaO₂, DLco, PaCO₂, inspiratory capacity, or forced expiratory volume in 1 second (FEV₁). In order to assess a multivariate model, we

used a forward stepwise procedure with a criterion of 0.05 to select variables for the final model. All data were analyzed with SPSS version 18 and *P*-values <0.05 were considered as statistically significant.

Results

The means (\pm standard deviation) of demographic and lung function measurements for all participants are given in Table 1 as a function of the current GOLD spirometric classification.²⁴ One hundred and thirty-nine patients (134 men, 5 women) were included. Mean age was 63 \pm 8 years. The mean of post-bronchodilator FEV₁ was 41% \pm 16% of predicted; PaO₂ was 69 \pm 12 mmHg; PaCO₂ was 40 \pm 6; and alveolar-arterial oxygen partial pressure difference (AaPO₂) was 32 \pm 10 mmHg. Thirty-seven patients were under long-term oxygen therapy.

Hemodynamic characteristics at rest

Table 2 shows the hemodynamic measurements at rest. The mean mPAP of the whole cohort was 20 \pm 8 mmHg. PH was present in 25 patients (18% of cases of the whole cohort). Most of them had severe or very-severe airflow limitation, although PH prevalence was similar in GOLD 3 and 4.

Mean PVR was normal in GOLD 2 and 3, although with a wide dispersion, and elevated in GOLD 4. RAP, PCWP, and

CI were on average within normal range in all GOLD grades. The CI correlated with FEV₁ ($r=0.38$, $P<0.001$). Severe PH was noticed in four patients (2.8% of the whole cohort). All of them were male. Their lung function and hemodynamic characteristics are listed in Table 3.

Hemodynamic characteristics during exercise and changes in blood gases

Both mPAP and PCWP increased significantly during exercise in all GOLD grades (Figure 1; Table 4). An abnormal increase of mPAP during exercise, defined by a Δ mPAP/ Δ CO ratio >3, was observed in 60 patients (71%); 28 patients (70%) were in GOLD 2, 26 (67%) in GOLD 3, and the remaining six patients in GOLD 4. During exercise, patients with PH, compared with those without PH, had lower CI (5.0 \pm 1.2 and 6.7 \pm 1.4 L/min/m², respectively; $P=0.001$) (Figure 2). Patients with associated PH had, as compared with patients without PH, lower PaO₂ and higher PaCO₂ both at rest and during exercise (Table 5).

Variables associated with PH

In the univariate analysis, the following outcomes were associated with the presence of PH at rest: PaO₂; DLco (% predicted); PaCO₂; inspiratory capacity (% predicted); and FEV₁ (% predicted). In the stepwise multiple regression

Table 1 Anthropometric and functional characteristics of 139 patients grouped according to GOLD spirometric grades

	All	GOLD grade			ANOVA P-value
		2	3	4	
N	139	46	56	37	
Sex, M/F	134/5	46/0	53/3	35/2	
Age (yr)	63 \pm 8	63 \pm 8	63 \pm 7	60 \pm 7	NS
BMI (m/kg ²)	25 \pm 4	24 \pm 4	26 \pm 3	24 \pm 4	NS
FVC (% pred)	72 \pm 18	82 \pm 14	71 \pm 17*	60 \pm 17* [#]	<0.001
FEV ₁ (L)	1.3 \pm 0.6	1.9 \pm 0.5	1.2 \pm 0.2*	0.7 \pm 0.2* [#]	<0.001
FEV ₁ (% pred)	41 \pm 16	59 \pm 7	39 \pm 6*	20 \pm 4* [#]	<0.001
FEV ₁ /FVC (%)	40 \pm 15	52 \pm 8	41 \pm 14*	25 \pm 8* [#]	<0.001
TLC (% pred)	116 \pm 21	113 \pm 17	112 \pm 22	124 \pm 22 [#]	0.004
RV (% pred)	200 \pm 75	156 \pm 44	191 \pm 69*	266 \pm 68* [#]	<0.001
IC (% pred)	62 \pm 18	76 \pm 16	63 \pm 16*	47 \pm 12* [#]	<0.001
RV/TLC (%)	61 \pm 11	52 \pm 8	59 \pm 9*	71 \pm 8* [#]	<0.001
IC/TLC ratio	0.26 \pm 0.07	0.32 \pm 0.06	0.27 \pm 0.07*	0.18 \pm 0.05* [#]	<0.001
DLco (% pred)	57 \pm 25	72 \pm 23	59 \pm 21*	36 \pm 15* [#]	<0.001
PaO ₂ (mmHg)	69 \pm 12	77 \pm 10	68 \pm 11*	62 \pm 11* [#]	<0.001
PaCO ₂ (mmHg)	40 \pm 6	37 \pm 4	41 \pm 6*	45 \pm 7* [#]	<0.001
AaPO ₂ (mmHg)	32 \pm 10	30 \pm 11	32 \pm 9	34 \pm 10	NS

Notes: Data are presented as means \pm standard deviation. Significant differences within each variable are indicated as: * different from GOLD grade 2; [#] different from GOLD grade 3.

Abbreviations: AaPO₂, alveolar-arterial oxygen partial pressure difference; ANOVA, analysis of variance; BMI, body mass index; DLco, diffusing capacity for carbon dioxide; FEV₁, post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 second; FEV₁/FVC, post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 second/post-bronchodilator forced vital capacity; FVC, post-bronchodilator forced vital capacity; GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease; IC, inspiratory capacity; IC/TLC, inspiratory capacity/total lung capacity ratio; M/F, male/female; NS, not significant; PaCO₂, partial pressure of arterial carbon dioxide; PaO₂, partial pressure of arterial oxygen; pred, predicted; RV, residual volume; RV/TLC, residual volume/total lung capacity ratio; TLC, total lung capacity.

Table 2 Pulmonary hemodynamics at rest of 139 patients grouped according to the GOLD spirometric grades

	All	GOLD grade			ANOVA P-value
		2	3	4	
N	139	46	56	37	
mPAP (mmHg)	20±8	18±6	21±9	21±6	NS
PCWP (mmHg)	6±4	7±4	6±4	5±3	NS
RAP (mmHg)	2.9±3.2	3.4±3.5	2.1±3.2	2.7±2.7	NS
CO (L/min/m ²)	5.6±1.4	6.3±1.5	5.5±1.3*	4.7±0.8* [#]	<0.001
CI (L/min/m ²)	3.2±0.8	3.6±0.8	3.1±0.7*	2.8±0.6* [#]	<0.001
TPR (dyn·s·cm ⁻⁵)	306±158	244±105	322±197*	355±191* [#]	0.004
PVR (dyn·s·cm ⁻⁵)	218±143	160±88	233±185*	264±97* [#]	0.003
TPG	14±7	12±5	15±8	16±5* [#]	0.02
Patients with PH, n (%)	25 (18)	3 (7)	14 (25)	8 (22)	

Notes: Data are presented as mean ± standard deviation. Significant differences within each variable are indicated as: *different from GOLD grade 2; #different from GOLD grade 3.

Abbreviations: ANOVA, analysis of variance; CI, cardiac index; CO, cardiac output; GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease; mPAP, mean pulmonary artery pressure; NS, not significant; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; PH, pulmonary hypertension; PVR, pulmonary vascular resistance; RAP, right atrial pressure; TPG, transpulmonary pressure gradient; TPR, total pulmonary resistance.

model, PaO₂ was the only covariate associated with the presence of PH (Table 6).

Discussion

The current study, which includes pulmonary hemodynamic measurements at rest and during exercise in a stable population of COPD across the whole spirometric spectrum of severity, identified several findings. First, the overall prevalence of PH in our cohort was relatively low (18%). Second, patients in GOLD 3 and 4 had similar a prevalence of PH. Third, a significant increase of both mPAP and PCWP during exercise was noticed in all patients with a high proportion of an “exercise hypertensive response” in the entire cohort. And fourth, CI during exercise was affected by the presence of PH.

Data about the prevalence of PH in COPD, particularly in patients with moderate-to-severe COPD, is limited. The prevalence found in our study was lower than in a recent study by Hilde et al¹⁴ who reported a prevalence of PH of 27% in stable patients in GOLD 2–4. Interestingly, the prevalence of PH observed in the present study in patients with GOLD 2 and 3 was similar to that reported by Hilde et al.¹⁴

In contrast, the prevalence of PH in patients with GOLD 4 was lower in our study (22%) than in Hilde’s study (53%). This discrepancy may be due to the fact that the current GOLD spirometric classification, which we used, does not consider arterial blood gas measurements for the definition of GOLD 4.²⁴ Accordingly, in patients with severe-to-very-severe COPD, the degree of airflow limitation is not related to the presence of PH. What makes a difference regarding PH in those patients is the presence of concomitant abnormal pulmonary gas exchange. In fact, if we classify patients in our series according to the previous GOLD classification, the prevalence of PH in GOLD 4 stage is 33%, in line with that reported by Hilde et al.¹⁴ That said, we cannot overlook that the current A-B-C-D GOLD classification, based on a multidimensional assessment of airflow limitation, symptoms, and risk of exacerbations,²⁴ might more accurately identify differences in PH prevalence between categories. Nevertheless, the retrospective nature of our study precludes such a combined assessment.

As previously reported, the degree of PH in this cohort was of mild-to-moderate magnitude with a well preserved CO, and mPAP correlated with airflow obstruction

Table 3 Subject characteristics in four COPD patients with severe pulmonary hypertension

Age (years)	FEV ₁ (% pred)	DLco (% pred)	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	mPAP (mmHg)	PCWP (mmHg)	PVR (dyn·s·cm ⁻⁵)	CI (L/min/m ²)
58	35	34	44	46	35	4	594	2.75
65	51	24	50	35	43	6	566	2.69
58	46	22	50	38	38	2	1,080	1.79
61	39	21	46	44	61	11	941	2.38

Abbreviations: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CI, cardiac index; DLco, diffusing capacity for carbon dioxide; FEV₁, post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 second; mPAP, mean pulmonary artery pressure; NS, not significant; PaO₂, partial pressure of arterial oxygen; PaCO₂, partial pressure of arterial carbon dioxide; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; pred, predicted; PVR, pulmonary vascular resistance.

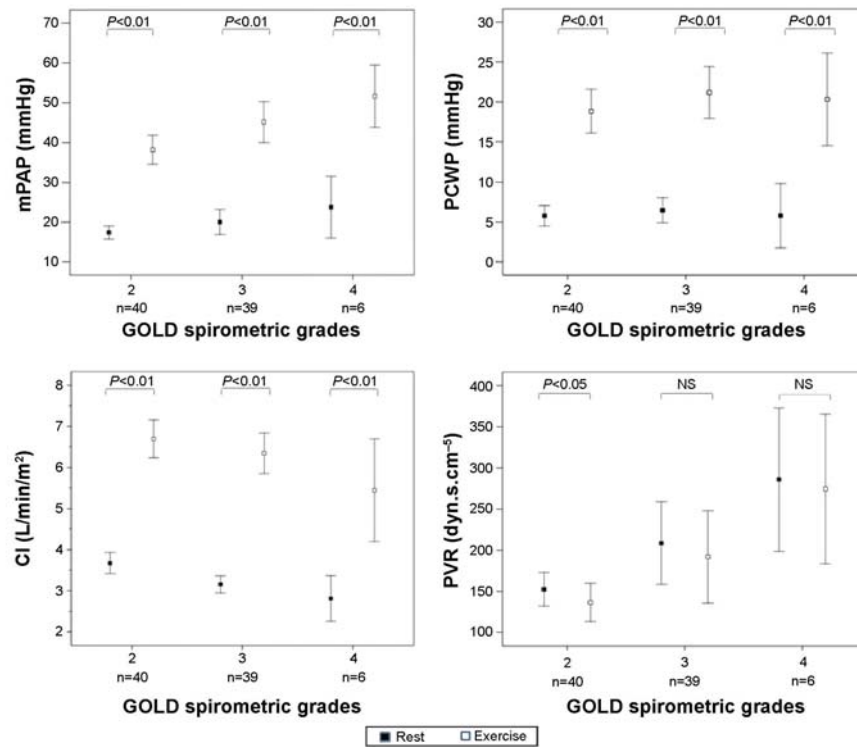


Figure 1 Changes from rest to peak exercise in the hemodynamic variables in 85 patients who underwent exercise testing, grouped according GOLD stage. **Note:** P-value differences from rest to exercise (paired t-tests). **Abbreviations:** CI, cardiac index; GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease; mPAP, mean pulmonary artery pressure; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; NS, not significant.

Table 4 Pulmonary hemodynamics during submaximal exercise in patients grouped to the GOLD spirometric grades (n=85)

	All	GOLD grade			ANOVA P-value
		2	3	4	
Hemodynamics during exercise, N	85	40	39	6	
mPAP (mmHg)	42±14	38±11	45±15	52±7	0.019
PCWP (mmHg)	20±9	19±9	21±10	20±6	NS
CO (L/min/m ²)	11.8±2.8	12.2±2.8	11.7±2.8	9.5±2.2	NS
CI (L/min/m ²)	6.5±1.5	6.7±1.5	6.3±1.5	5.4±1.1	NS
TPR (dyn·s·cm ⁻⁵)	315±174	265±105	345±215	454±146*	0.014
PVR (dyn·s·cm ⁻⁵)	171±134	136±72	191±173	274±86	0.02
TPG (mmHg)	22±11	19±8	24±13	31±7*	0.02
ΔmPAP/ΔCO (mmHg/L/min)	4.8±3.7	4.1±2.2	5.4±4.8	6.4±2.7	
Abnormal mPAP ^a , n (%)	29 (34)	8 (20)	17 (46)	4 (67)	
ΔmPAP/ΔCO >3, n (%)	60 (71)	28 (70)	26 (67)	6 (100)	

Notes: Data are presented as mean ± standard deviation. ^amPAP: <50 years, >30 mmHg; ≥50 years, >46 mmHg. According to Kovacs et al.²⁴ Significant differences within each variable are indicated as: *different from GOLD grade 2. **Abbreviations:** GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Δ, change; ANOVA, analysis of variance; CI, cardiac index; CO, cardiac output; mPAP, mean pulmonary artery pressure; NS, not significant; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; TPG, transpulmonary pressure gradient; TPR, total pulmonary resistance.

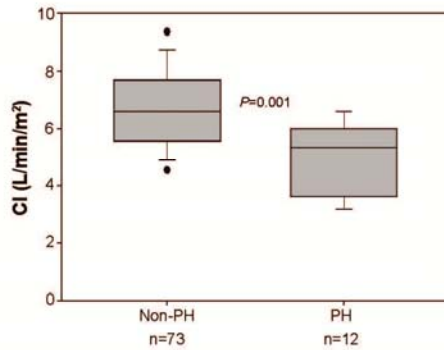


Figure 2 Cardiac index during exercise in patients with and without pulmonary hypertension (n=85).

Note: P-value indicates comparison between PH and non-PH (Mann-Whitney U-test).

Abbreviations: CI, cardiac index; PH, pulmonary hypertension.

severity.^{1,31} In the whole cohort, both resting PCWP and RAP were within normal limits. The prevalence of patients with severe PH (2.8%) in our study is comparable with other reported series.^{6,7,9} Likewise, patients with severe PH showed less severe airflow limitation, more severe arterial hypoxemia, and lower DLco than patients with moderate PH. It is important to identify these patients with predominant vascular involvement since they represent a clinically distinct phenotype within the COPD population that carries poor prognosis.^{6,9,32}

The exercise-induced increase in mPAP was interpreted according to the increase in CO as proposed by recent reports.^{14,25} The latter proposal is based on the concept that during exercise, the pulmonary microcirculation is progressively recruited under physiological conditions, resulting in the maintenance of relatively low arterial pressure despite increasing flow.³³ The abnormal increase in mPAP during exercise in COPD patients has been documented in different studies.^{12,14,16,34} In spite of the fact that there is no current

definition of exercise-induced PH, we observed that 71% of the patients developed a “hypertensive response”, defined on the basis of pressure/flow relationships. Such an abnormal vascular response was noticed even in moderate grades of COPD severity, whereas it was present in all GOLD 4 patients. The clinical significance of the increased PAP during exercise remains to be established. Conceivably, it could limit exercise capacity. In fact, an increased mPAP has been associated with poor results in the 6 minutes walking test.^{5,10} Furthermore, a PAP threshold >30 mmHg during exercise is a strong predictor for the development of PH in the long-term.¹² We also found that PVR does not decrease during exercise in GOLD grades 3 and 4, in contrast with what occurs in healthy subjects.³⁵ This fall in PVR during exercise is explained by the distensibility of resistive pulmonary vessels. Reduced pulmonary artery compliance observed in COPD might explain this response.¹⁴ Furthermore, CI during exercise was lower in patients with associated PH. Although ventilatory impairment is the main factor limiting exercise tolerance in COPD, it cannot be disregarded that hemodynamic alterations may also contribute to exercise intolerance. Indeed, Boerrigter et al¹⁵ reported a distinctive exercise pattern in COPD patients with severe PH (mPAP >40 mmHg). Although in our study the limited number of patients with severe PH precluded an analysis in this subset of patients, the finding of lower CI values during exercise in patients with PH concurs with the findings by Boerrigter et al.¹⁵

Pulmonary gas exchange impairment was associated with the presence of PH. However, the fact that patients without arterial hypoxemia also had PH in our cohort underlines the concept that the genesis of PH is complex and multifactorial.³⁶ The weak correlation in COPD between PH and lung function measurements has been largely known and fits with our results.^{7,11,34} This makes it difficult in daily clinical practice to use predictive models to identify patients with pretest probability of presenting PH. Skjørtén et al¹⁷ suggested that PaO₂ values at rest and peak exercise below 71 mmHg and 64 mmHg, respectively, indicate the need for further evaluation of coexisting PH. In our study, we failed to find an adequate model with functional variables that could help to predict the presence of PH.

Our investigation has some limitations. First, there is the possibility that selection bias might have influenced the significance of our findings due to its retrospective, single-center, and observational design. However, because the purpose of the study was to describe PH and hemodynamic characteristics in COPD patients with different grades of

Table 5 Arterial blood gas profile at rest and during exercise in 85 patients with or without pulmonary hypertension

	No PH (n=73)	PH (n=12)	P-value
PaO ₂ (mmHg)	76±8	65±14	0.020
PaO ₂ exercise (mmHg)	74±12	54±11	0.001
PaCO ₂ (mmHg)	38±4	44±6	0.006
PaCO ₂ exercise (mmHg)	41±8	47±6	0.004

Note: Data are presented as mean ± standard deviation.

Abbreviations: PaCO₂, partial pressure of arterial carbon dioxide; PaO₂, partial pressure of arterial oxygen; PH, pulmonary hypertension.

Table 6 Univariate and multivariate logistic regression analysis of variables associated with pulmonary hypertension

Independent variable	Univariate analysis		Multivariate analysis*	
	OR (CI 95%)	P-value	OR (95% confidence interval)	P-value
PaO ₂ (mmHg)	0.92 (0.89–0.96)	<0.001	0.92 (0.88–0.97)	0.001
DLco (mmHg)	0.86 (0.78–0.94)	0.002		
PaCO ₂ (mmHg)	1.07 (1.01–1.15)	0.025		
IC (% predicted)	0.97 (0.94–0.99)	0.028		
FEV ₁ (% predicted)	0.96 (0.93–0.99)	0.026		

Note: *From forward stepwise procedure.

Abbreviations: DLco, diffusing capacity for carbon dioxide; FEV₁, post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 second; IC, inspiratory capacity; OR, odds ratio; PaCO₂, partial pressure of arterial carbon dioxide; PaO₂, partial pressure of arterial oxygen.

airflow limitation, we believe that the population addresses the needs of the research question. Secondly, since there were no patients with mild airflow limitation (GOLD grade 1) in the study, our findings may not be extensively applicable to this population. Thirdly, the number of women included was small, such that our observations may not be generalized to all individuals with COPD. This sex bias is due to the lower prevalence of COPD in women than in men in our country and the underdiagnoses of COPD in women.^{38,39} Finally, we do not exclude that previous oxygen therapy or vasodilator treatment in these patients could influence the hemodynamic measurements.

Conclusion

In summary, the present study that analyzed a representative cohort of COPD patients with varying degrees of airflow limitation severity by means of right-heart catheterization shows that PH at rest is uncommon in patients with moderate airflow limitation but has a similar prevalence to patients with severe and very-severe airflow obstruction from other studies, highlighting that airflow limitation is a poor predictor of PH occurrence. In advanced COPD, the coexistence of pulmonary gas exchange impairment is of great influence on the development of PH. In contrast, an abnormal vascular response to exercise was observed in the majority of patients, even in those with mild airflow limitation, highlighting the notion that pulmonary vascular derangement is an early event in the natural history of COPD. Progression of these abnormalities may lead to the development of PH that restrains the increase of CO during exercise, which might contribute to limiting exercise tolerance.

Acknowledgments

The authors would like to thank to Dr Ignasi Garcia-Olivé and Dr Diego Rodriguez for their assistance in the statistical analysis. This paper was supported by grants from the Societat Catalana de Pneumologia, Sociedad Española

de Neumología y Cirugía Torácica and Instituto de Salud Carlos III (EC07/90049).

Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

References

- Barberà JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;21(5):892–905.
- Hooper MM, Barberà JA, Chamick RN, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1 Suppl):S85–S96.
- Seeger W, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D109–D116.
- Oswald-Mammosser M, Apprill M, Bachez P, Ehrhart M, Weitzenblum E. Pulmonary hemodynamics in chronic obstructive pulmonary disease of the emphysematous type. *Respiration*. 1991;58(5–6):304–310.
- Sims MW, Margolis DJ, Localio AR, Panettieri RA, Kawut SM, Christie JD. Impact of pulmonary artery pressure on exercise function in severe COPD. *Chest*. 2009;136(2):412–419.
- Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest*. 2005;127(5):1531–1536.
- Scharf SM, Iqbal M, Keller C, et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(3):314–322.
- Doi M, Nakano K, Hiramoto T, Kohno N. Significance of pulmonary artery pressure in emphysema patients with mild-to-moderate hypoxemia. *Respir Med*. 2003;97(8):915–920.
- Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(2):189–194.
- Cuttica MJ, Kalhan R, Shlobin OA, et al. Categorization and impact of pulmonary hypertension in patients with advanced COPD. *Respir Med*. 2010;104(12):1877–1882.
- Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, et al. Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(4):373–380.
- Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, et al. "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(2):219–224.
- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(6):532–555.
- Hilde JM, Skjorten I, Hansteen V, et al. Haemodynamic responses to exercise in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2013;41(5):1031–1041.

15. Boerrigter BG, Bogaard HJ, Trip P, et al. Ventilatory and cardiocirculatory exercise profiles in COPD: the role of pulmonary hypertension. *Chest*. 2012;142(5):1166–1174.
16. Pymaert C, Lamotte M, Naeije R. Aerobic exercise capacity in COPD patients with and without pulmonary hypertension. *Respir Med*. 2010;104(1):121–126.
17. Barberà JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodríguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 1996;347(8999):436–440.
18. Roger N, Barberà JA, Roca J, Rovira I, Gómez FP, Rodríguez-Roisin R. Nitric oxide inhalation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(3 Pt 1):800–806.
19. Agustí AG, Barberà JA, Roca J, Wagner PD, Guitart R, Rodríguez-Roisin R. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1990;97(2):268–275.
20. Ribas J, Díaz O, Barberà JA, et al. Invasive exercise testing in the evaluation of patients at high-risk for lung resection. *Eur Respir J*. 1998;12(6):1429–1435.
21. Ribas J, Jiménez MJ, Barberà JA, et al. Gas exchange and pulmonary hemodynamics during lung resection in patients at increased risk: relationship with preoperative exercise testing. *Chest*. 2001;120(5):852–859.
22. Peinado VI, Gómez FP, Barberà JA, et al. Pulmonary vascular abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease undergoing lung transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(12):1262–1269.
23. Blanco I, Gimeno E, Muñoz PA, et al. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(3):270–278.
24. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):347–365.
25. Saggat R, Lewis GD, Systrom DM, Champion HC, Naeije R, Saggat R. Pulmonary vascular response to exercise: a haemodynamic observation. *Eur Respir J*. 2012;39(2):231–234.
26. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009;34(4):888–894.
27. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*. 2005;26(1):153–161.
28. Roca J, Sanchis J, Agustí-Vidal A, et al. Spirometric reference values for a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1986;22(3):217–224.
29. Roca J, Rodríguez-Roisin R, Cobo E, Burgos F, Perez J, Clausen JL. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity prediction equations from a Mediterranean population. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141(4 Pt 1):1026–1032.
30. Nelson LD, Rutherford EJ. Principles of hemodynamic monitoring. In: Pinsky MR, Dhainaut JF, editors. *Pathophysiologic Foundations of Critical Care*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1993:3–22.
31. Barberà JA. The pulmonary vasculature of COPD. In: Rennard SI, Rodríguez-Roisin R, Huchon G, Roche N, editors. *Clinical management of chronic obstructive lung disease*. 2nd ed. New York: Informa Healthcare; 2008:189–205.
32. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J*. 2013;41(6):1292–1301.
33. Lau EM, Manes A, Celemajer DS, Galis N. Early detection of pulmonary vascular disease in pulmonary arterial hypertension: time to move forward. *Eur Heart J*. 2011;32(20):2489–2498.
34. Christensen CC, Ryg MS, Edvardsen A, Skjongsberg OH. Relationship between exercise desaturation and pulmonary haemodynamics in COPD patients. *Eur Respir J*. 2004;24(4):580–586.
35. Kovacs G, Olschewski A, Berghold A, Olschewski H. Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. 2012;39(2):319–328.
36. Peinado VI, Pizarro S, Barberà JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest*. 2008;134(4):808–814.
37. Skjorten I, Hilde JM, Melsom MN, Hansteen V, Steine K, Humerfelt S. Pulmonary artery pressure and PaO₂ in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2013;107(8):1271–1279.
38. Miravittles M, Soriano JB, García-Río R, et al. Prevalence of COPD in Spain: Impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64(10):863–868.
39. Ancochea J, Miravittles M, García-Río F, et al. Underdiagnoses of chronic obstructive pulmonary disease in women: quantification of the problem, determinants and proposals for action. *Arch Bronconeumol*. 2013;49(6):223–229. English, Spanish.

International Journal of COPD

Publish your work in this journal

The International Journal of COPD is an international, peer-reviewed journal of therapeutics and pharmacology focusing on concise rapid reporting of clinical studies and reviews in COPD. Special focus is given to the pathophysiological processes underlying the disease, intervention programs, patient focused education, and self management protocols.

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/international-journal-of-chronic-obstructive-pulmonary-disease-journal>

Dovepress

This journal is indexed on PubMed Central, MedLine and CAS. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Pulmonary hemodynamic profile in chronic obstructive pulmonary disease [Corrigendum]

Portillo K, Torralba Y, Blanco I, et al. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2015;10:1313–1320.

On page 1319, Acknowledgments section, missing acknowledgment, need to add: This work was performed as part of the doctoral program in Internal Medicine at the Universitat Autònoma de Barcelona.

AUTHOR
PROOF
COPY
Not for
publication

International Journal of COPD

Dovepress

Publish your work in this journal

The International Journal of COPD is an international, peer-reviewed journal of therapeutics and pharmacology focusing on concise rapid reporting of clinical studies and reviews in COPD. Special focus is given to the pathophysiological processes underlying the disease, intervention programs, patient focused education, and self management protocols.

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/international-journal-of-chronic-obstructive-pulmonary-disease-journal>

This journal is indexed on PubMed Central, MedLine and CAS. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

submit your manuscript | www.dovepress.com

Dovepress

76102

International Journal of COPD 2015:10 |



© 2015 Portillo et al. This work is published by Dove Medical Press Limited, and licensed under Creative Commons Attribution – Non Commercial (unported, v3.0) license. The full terms of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>. Non-commercial uses of the work are permitted without any further permission from Dove Medical Press Limited, provided the work is properly attributed. Permissions beyond the scope of the license are administered by Dove Medical Press Limited. Information on how to request permission may be found at <http://www.dovepress.com/permissions.php>

Metodología

Se realizó un análisis retrospectivo que incluyó datos de 139 pacientes con EPOC a quienes se practicó cateterismo cardíaco derecho en nuestro laboratorio de función pulmonar. Todos los pacientes estaban en estabilidad clínica (es decir, por lo menos 3 meses a partir de la última exacerbación de la EPOC), sin insuficiencia cardíaca u otra enfermedad respiratoria crónica coexistente. Se recogieron los datos antropométricos y de función pulmonar. El estudio hemodinámico se realizó mediante catéter de Swan-Ganz. La presión auricular derecha, la PAP y la PAOP se midieron al final de la espiración. El gasto cardíaco (GC) se midió por termodilución y se expresó por la media de tres mediciones. Antes de la cateterización, la máxima carga de trabajo que los pacientes podían tolerar se determinó mediante una prueba de ejercicio incremental en cicloergómetro en 85 sujetos. La carga de trabajo se incrementó con una rampa de 5-10 vatios cada minuto hasta que se alcanzó la carga máxima limitada por síntomas. Las mediciones hemodinámicas y de intercambio de gases se realizaron en la posición semisentada en una carga de trabajo equivalente a 60% de la carga de trabajo máxima tolerada en el test incremental anterior. La HP pulmonar fue definida cuando el valor de la PAPm era ≥ 25 mmHg y el de la PAOP era <15 mmHg. La HP inducida por el ejercicio fue definida cuando la ratio Δ PAPm/ Δ gasto cardíaco era > 3 mmHg/L/min.

Resumen de resultados

Se incluyeron en el estudio 139 pacientes (134 hombres, 5 mujeres) con una edad media de 63 ± 8 años. La media de FEV₁ post-broncodilatador fue del $41\% \pm 16\%$ del predicho; la PaO₂ fue de 69 ± 12 mmHg; la presión arterial de dióxido de carbono (PaCO₂) fue de 40 ± 6 ; y la diferencia alveolo-arterial de oxígeno fue de 32 ± 10 mmHg. 37 pacientes estaban bajo oxigenoterapia continua domiciliaria. Las características clínicas y funcionales de la población se resumen en la tabla 1 del artículo.

La prevalencia de HP estuvo presente en 25 pacientes (18%). De acuerdo con la nueva clasificación GOLD, la prevalencia de HP fue de 3 (7%) en el grado 2, 14 en el grado 3 (25%) y 8 (22%) en el grado 4. Cuatro pacientes (2.8%) presentaron HP grave (PAPm ≥ 35 mmHg). La PaO₂ fue la variable que se asoció significativamente con la presencia de

HP ($r=0.29$, $p<0.001$). La PAPm se incrementó significativamente durante el ejercicio en 60 pacientes (71%) del grupo de ejercicio, con similar prevalencia en GOLD 2 y 3 pero en el 100% de los pacientes GOLD 4. El índice cardíaco (IC) durante el ejercicio fue menor en los pacientes con HP: 5.0 ± 1.2 vs. 6.7 ± 1.4 ($p=0.001$).

DISCUSIÓN

Discusión

Tanto la comorbilidad cardiovascular como la HP son dos complicaciones que influyen de forma relevante en la historia natural de la EPOC. Ambas dificultan el tratamiento, empeoran el curso clínico y afectan la supervivencia de los pacientes. Nuestro primer estudio aporta valiosa información al describir las anomalías ecocardiográficas en una amplia cohorte de pacientes con EPOC con diferente afectación espirométrica, pero en un punto muy importante de la historia natural de la enfermedad, como es la primera exacerbación que requiere hospitalización. En el segundo estudio, se explora la prevalencia de la HP evaluada mediante cateterismo cardíaco derecho. La caracterización hemodinámica en pacientes con diferentes grados de afectación funcional en reposo y sobre todo en esfuerzo es de gran utilidad para conocer la prevalencia de las alteraciones de la circulación pulmonar en la EPOC y su influencia en el ejercicio.

Alteraciones ecocardiográficas en la EPOC

Nuestro estudio, pone de manifiesto los siguientes hallazgos principales: 1) la prevalencia de alteraciones ecocardiográficas en estos pacientes fue elevada, del 64%; 2) aunque las alteraciones más frecuentemente descritas fueron la HP (19%) y la hipertrofia del VD (30%), se observó una frecuencia elevada, no anticipada, de alteraciones en el corazón izquierdo (27%), muchas de ellas con presentación subclínica; 3) las alteraciones no estuvieron asociadas con la gravedad de la enfermedad; y 4) la prevalencia de estas alteraciones siguió siendo elevada (63%) tras ajustarla por los FRCV.

Corazón izquierdo

En la cohorte analizada, se observó una alta frecuencia de alteraciones morfológicas y funcionales del corazón izquierdo. La hipertrofia del VI estuvo presente en casi un 30% de las lecturas válidas. La importancia de este hallazgo radica en que la hipertrofia del VI es un reconocido factor de riesgo para el desarrollo de eventos cardiovasculares, y el tratamiento para prevenirla ha demostrado reducir en gran medida la morbi-mortalidad cardiovascular¹³⁰⁻¹³¹. Se considera a la hipertrofia del VI como un factor arritmogénico y que puede condicionar la aparición ulterior de disfunción ventricular, tanto diastólica como sistólica, dilatación y fibrilación auricular (FA). Además, esta

alteración reduce la reserva coronaria aumentando el riesgo de cardiopatía isquémica. Por lo tanto, controlar en lo posible el remodelado ventricular se ha convertido en una de las dianas terapéuticas en el manejo de enfermedades crónicas donde la hipertrofia del VI es prevalente, como por ejemplo la diabetes mellitus y la insuficiencia renal crónica¹³².

El aumento del volumen de la aurícula izquierda (AI) fue también un hallazgo frecuente en nuestra serie. Esta alteración es considerada un marcador morfológico de presiones de llenado diastólicas crónicamente aumentadas, que puede conllevar al desarrollo de FA permanente. Además, es un factor predictor de mortalidad¹³³.

El porcentaje de disfunción diastólica observado en nuestro estudio, fue elevado (62%), aunque sólo un 12% de los pacientes presentaban formas moderadas o graves. La frecuencia de esta alteración del llenado ventricular, presenta amplia variabilidad en diferentes series, siendo reportada hasta en 90% en pacientes con EPOC con grave limitación al flujo aéreo³⁶. El patrón frecuentemente descrito es el patrón de relajación lenta que se caracteriza entre otros parámetros por una onda E reducida (por disminución de la velocidad de relajación de las fibras miocárdicas) y una onda A (de contracción auricular) aumentada con una relación E/A < 1¹⁰². Esta alteración del llenado ventricular puede constituir una complicación importante en los pacientes con FA,- arritmia muy prevalente en la EPOC-, tanto por pérdida de la sístole atrial como por acortamiento en el periodo de llenado²⁸. También ha sido asociada a peor tolerancia al ejercicio y a una reducción de la actividad física^{14,103}.

La prevalencia de disfunción sistólica del VI (DSVI) fue de 13.3%. Vale la pena destacar, que en nuestro grupo de pacientes con DSVI casi un 30% presentaban alteraciones de la contractilidad ventricular, lo cual sugiere que la cardiopatía isquémica (CI) pudiera haber actuado como mecanismo subyacente, sin embargo, esta condición sólo había sido diagnosticada previamente en un tercio de los pacientes. Este dato, refleja el infradiagnóstico de la CI en la EPOC y de que esta asociación puede presentarse de manera subclínica.

Corazón derecho

La hipertrofia del VD fue la alteración que se observó con mayor frecuencia en nuestra cohorte (30%). Tanto este trastorno, como la disfunción del VD se encuentran estrechamente relacionados con la presencia de HP. Sin embargo, también se han

reportado estas alteraciones en estadios precoces de la enfermedad en pacientes normoxémicos y con ausencia de HP en reposo^{93,94}. Existen estudios que demuestran que los parámetros morfológicos y funcionales como el índice de diámetro telediastólico del VD y la velocidad de llenado tardío, son factores independientes de supervivencia y se relacionan con la intolerancia al ejercicio⁹⁵⁻⁹⁹.

La regurgitación tricuspídea, necesaria para la estimación de la presión sistólica de la arteria pulmonar, no siempre está presente en los pacientes con EPOC. En nuestra serie, se pudo valorar en un 62% de los casos, la cual se encuentra entre los mejores rangos reportados en la literatura. La prevalencia de HP encontrada fue de 19%, siendo mayor en pacientes con enfermedad grave y muy grave comparado con pacientes leves y moderados. La magnitud de la HP fue moderada en la mayoría de los casos y sólo en el 3% de los pacientes la velocidad de regurgitación transtricuspídea superaba los $3.4 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ cifra en la cual se sitúa a los pacientes con HP grave, cuya frecuencia es similar a la descrita en otras series^{52,53,125}.

El resto de alteraciones ecocardiográficas descritas no se relacionaron con la gravedad de la enfermedad. Tampoco encontramos relación de las mismas con el TM6M ni con la calidad de vida medida por el cuestionario de Saint George ni con el tratamiento broncodilatador. Estos últimos hallazgos podrían explicarse por el diseño transversal del estudio. La posible influencia de estas alteraciones en diversos parámetros clínicos y funcionales podría ser mejor valorada en el estudio de seguimiento a los 3 años.

Finalmente, dada la alta prevalencia de anomalías cardíacas encontradas, nos cuestionamos si este hecho estaba relacionado con la presencia de los FRCV más comunes exceptuando el tabaquismo (historia de cardiopatía previa, HTA, DM o dislipemia). Tras el ajuste de los mismos, no se evidenciaron diferencias significativas entre los grupos, persistiendo una alta frecuencia de alteraciones en el grupo sin FRCV. Este hallazgo, sugiere que la EPOC *per se* podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de trastornos cardíacos. En este aspecto, la información publicada es muy limitada^{7,134}. Los resultados de nuestro estudio podría aportar evidencia al respecto y reafirmar la mayor vulnerabilidad que tienen los pacientes con EPOC de sufrir trastornos cardiovasculares. Así mismo, abre la puerta a nuevas investigaciones sobre la influencia de las alteraciones cardíacas sobre las exacerbaciones en estos pacientes. Aunque el tabaquismo podría explicar una parte de esta asociación, existe evidencia

creciente que la EPOC puede inducir daño vascular por mecanismos independientes del humo del tabaco y afectar de diferentes maneras la función y morfología ventricular⁸⁻¹⁷.

Nuestro trabajo, cuenta con una de las series más amplias de pacientes con EPOC estudiadas mediante ecocardiografía publicadas hasta la fecha. La cohorte se compone de pacientes adecuadamente categorizados, procedentes de 9 hospitales terciarios de 3 comunidades autónomas por lo cual los hallazgos podrían extrapolarse a otras poblaciones. La medición ecocardiográfica fue protocolizada previamente, analizando los datos de forma centralizada por 2 ecocardiografistas experimentados. El hecho de que la población seleccionada haya sido reclutada en el momento de su primera exacerbación es otro valor añadido, dado que presumiblemente, el tiempo de evolución de la enfermedad es considerable y susceptible de ser modificado¹³⁵. En el contexto de la morbilidad cardiovascular en la EPOC, existe evidencia científica de que el riesgo de una complicación cardiovascular, particularmente la de un infarto miocárdico aumenta después de un episodio de exacerbación de EPOC¹³⁶⁻¹³⁸. Por tanto, la identificación temprana de los FRCV, de las comorbilidades y el tratamiento de las mismas se han convertido en una prioridad en el manejo de estos pacientes^{3,139}. Vale la pena señalar que en base a la cohorte de este estudio, Garcia-Aymerich et al.¹⁸ identificaron y validaron tres fenotipos en EPOC clínicamente relevantes. El subgrupo de pacientes que presentaron más alteraciones ecocardiográficas (denominado “subtipo sistémico”) se caracterizó por menor obstrucción al flujo aéreo, mayor prevalencia de obesidad y mayor inflamación en comparación con los otros 2 grupos. En estos pacientes se demostró un riesgo significativamente más elevado de hospitalizaciones debido a causas cardiovasculares (hazard ratio *HR* 2.87, *p*=0.014). Dada la alta prevalencia de alteraciones biventriculares encontradas en nuestro estudio, se sustenta la posible utilidad de la identificación de un fenotipo “cardiovascular” de la EPOC que cursaría con diferente pronóstico.

En conclusión, los resultados de este estudio multicéntrico, realizado en una amplia cohorte de pacientes demuestra que los trastornos cardíacos son altamente prevalentes en los pacientes con EPOC, incluso en los que no presentan FRCV excepto el tabaquismo. La alta prevalencia de alteraciones de corazón izquierdo no

relacionadas con la gravedad de la enfermedad es un hallazgo importante, que aboga por la introducción de estrategias diagnósticas que ayuden a detectar alteraciones cardíacas subclínicas en estos pacientes, ya que posiblemente influirían en la evolución y en el pronóstico de la enfermedad.

Perfil hemodinámico pulmonar en la EPOC

Los principales resultados de nuestro segundo estudio son los siguientes: 1) la prevalencia de la HP en nuestra serie es de 18%; 2) la prevalencia en los pacientes con grados de severidad GOLD 3 y 4 fue similar; 3) Se observó un aumento anormal de la PAPm con el ejercicio, incluso en pacientes con obstrucción moderada al flujo aéreo; y 4) el índice cardíaco en esfuerzo fue significativamente menor en los pacientes con HP. La HP tiene una reconocida importancia pronóstica en la EPOC, no solo en relación con la supervivencia, sino que también se ha asociado con una peor evolución clínica, mayor riesgo de exacerbaciones y un mayor consumo de recursos sanitarios⁴⁰. Pese a ello, su prevalencia estimada a través de métodos diagnósticos fiables como el cateterismo cardíaco derecho es desconocida.

Nuestro estudio, comprende una serie amplia de pacientes con un rango de gravedad de moderado a muy grave de acuerdo a la actual clasificación espirométrica de la GOLD, lo cual aporta una información aproximada sobre la prevalencia real de la HP en estos pacientes. La prevalencia encontrada coincide con la descrita en nuestro primer estudio medida a través de ecocardiografía. Por el contrario, muestra una prevalencia menor que la comunicada por Hilde et al.⁵⁵ (27%) en 98 pacientes con EPOC con moderada a muy grave obstrucción al flujo aéreo. Vale la pena destacar, que en nuestro estudio, la prevalencia observada en el grado 3 y 4 fue similar, en contraste con el mencionado estudio. Esta discrepancia puede ser debida a que el nuestro es el primer trabajo que utiliza la actual clasificación espirométrica de GOLD. En la misma, se ha suprimido el criterio de incluir la insuficiencia respiratoria para categorizar a los pacientes con GOLD 4. Esto pone de manifiesto que en estos “nuevos grados” la presencia de HP no guarda relación con la gravedad de la obstrucción sino con el deterioro del intercambio gaseoso y evidencia de forma indirecta la débil relación entre el FEV₁ y la PAPm.

En cuanto a la magnitud de la HP observamos que la elevación de la PAPm es de moderada intensidad, y que otros parámetros hemodinámicos como la presión de la aurícula derecha, la presión de oclusión arterial pulmonar y el gasto cardíaco se encontraban dentro del rango de normalidad en condiciones basales. Se identificaron 4 pacientes con HP grave (antiguamente denominada HP desproporcionada). Tanto la frecuencia (2.8%) de este trastorno, como sus características funcionales (moderada obstrucción al flujo aéreo, grave reducción de la DL_{CO}, hipoxemia e hipocapnia) también coinciden con lo descrito en la literatura^{52,53,125}. Este hallazgo, pone de relieve que también dentro de la HP en la EPOC pueden existir varias formas de presentación. La importancia de reconocer este “fenotipo vascular” radica en su peor pronóstico y la posibilidad de un potencial beneficio con terapia específica.

Otra aportación de nuestro estudio son los datos hemodinámicos obtenidos en esfuerzo. La PECP tiene la capacidad de poner de manifiesto alteraciones de la circulación pulmonar que no son evidentes en reposo. Nuestra serie, es una de las más amplias publicadas en este aspecto. Actualmente, ha sido abandonado el concepto de HP en esfuerzo y la respuesta de la PAPm inducido por el ejercicio se interpreta en relación con el aumento del gasto cardíaco, tomando como valor de referencia 3 mmHg/L/min^{55,128}.

El incremento anormal de la PAPm durante el ejercicio se identificó en casi el 70% de nuestros pacientes. Esta respuesta vascular anómala se observó incluso en los grados moderados de gravedad de la EPOC, mientras que estaba presente en todos los pacientes categorizados como GOLD 4.

También observamos que la RVP no disminuye durante el ejercicio en los pacientes con EPOC GOLD 3 y 4, en contraste con lo que ocurre en sujetos sanos¹⁴⁰. La reducción de la distensibilidad de la arteria pulmonar descrita en la EPOC podría explicar esta respuesta⁵⁵.

La influencia de la HP sobre la capacidad de esfuerzo en los pacientes con EPOC es objeto de controversia. Es conocido, que un valor de PAPm durante el ejercicio por encima de 30 mmHg es un fuerte predictor para el desarrollo de HP en el largo plazo⁵¹. Existen pocos estudios hemodinámicos disponibles que aborden este aspecto y además los mismos presentan resultados dispares. Nuestro estudio cuenta con una de las series más amplias estudiadas durante el esfuerzo.

La limitación ventilatoria se erige como principal causa de intolerancia al esfuerzo en la EPOC. Sin embargo, una respuesta hemodinámica anormal como potencial mecanismo que contribuye a la limitación al ejercicio en estos pacientes, ha sido también reportada. Boerrigter et al.⁶⁰ demostraron que la limitación circulatoria medida por parámetros de PECP era observada sólo en el subgrupo de pacientes con EPOC con HP grave. En contraste, en otros estudios como los de Sims et al.⁵⁶ y Cuttica et al.⁵⁷ en pacientes con enfermedad grave la presencia de HP moderada se asoció a una reducción significativa en el TM6M. La principal limitación de estos dos últimos trabajos es que fueron realizados en pacientes candidatos a trasplante pulmonar, por lo cual estos hallazgos pueden no ser generalizables a los pacientes menos graves. El haber observado en nuestro estudio un índice cardíaco en ejercicio significativamente menor en los pacientes con HP sugiere que este trastorno si puede afectar la tolerancia al ejercicio en la EPOC.

La débil correlación existente entre la PAPm y los parámetros de función pulmonar en la EPOC ha sido descrita previamente y se ajusta con nuestros resultados. Este hecho hace difícil en la práctica clínica diaria el uso de modelos predictivos para identificar a los pacientes con probabilidad pretest de presentar HP. Skjørten et al.¹⁴¹ propusieron que un valor de PaO₂ en reposo y en ejercicio máximo por debajo de 71 mmHg y 64 mmHg, respectivamente, indica la necesidad de realizar pruebas complementarias adicionales para descartar HP coexistente. En nuestro estudio no hemos podido encontrar un modelo con variables funcionales que ayudara a predecir la presencia de HP y la PaO₂ fue la única variable asociada a la presencia de HP en el análisis multivariado.

La principal limitación de nuestro estudio es su diseño retrospectivo y que ha sido realizado en un solo centro. Sin embargo, dado que el principal objetivo era describir la prevalencia y las características hemodinámicas en un grupo de EPOC con diferente gravedad espirométrica, creemos que la metodología seleccionada era coherente para responder a la pregunta de la investigación. También, hay un número reducido de mujeres incluidas de tal manera que, nuestras observaciones no pueden generalizarse a todos los individuos con EPOC. Este sesgo de género se debe a la menor prevalencia de la EPOC en mujeres que en hombres en España y al infradiagnóstico de EPOC en las mujeres¹⁴²⁻¹⁴³.

En resumen, el presente estudio que analizó una cohorte representativa de pacientes con EPOC con diferentes grados de obstrucción al flujo aéreo mediante cateterismo cardíaco derecho demuestra que la prevalencia de la HP es de 18%, con una baja frecuencia en la EPOC grado GOLD 2 y con una prevalencia similar en los grados GOLD 3 y 4 de acuerdo con la actual clasificación espirométrica. En contraste, se observó una respuesta vascular anormal al ejercicio en la mayoría de los pacientes, incluso en aquellos con obstrucción moderada, lo cual respalda el concepto de que las alteraciones en el lecho pulmonar son un evento temprano en la historia natural de la EPOC. La progresión de estas anomalías puede conducir al desarrollo de HP y limitar el aumento del gasto cardíaco durante el ejercicio, hecho que puede influir sobre la tolerancia al ejercicio en estos pacientes.

CONCLUSIONES

Conclusiones

En base a los resultados de los dos estudios que componen la presente tesis doctoral, establecemos a las siguientes conclusiones:

1. Los pacientes con EPOC presentan una alta prevalencia de alteraciones ecocardiográficas observadas luego de su primer episodio de exacerbación grave (64%), siendo las alteraciones del corazón derecho (HP e hipertrofia del VD) las más frecuentes (19% y 30%, respectivamente). Sin embargo, también se evidenció un porcentaje alto y no esperado de alteraciones morfológicas y funcionales del corazón izquierdo. En concreto, la HVI y de la AI se identificaron en un tercio de los pacientes. La disfunción ventricular diastólica estuvo presente en un 13% y la sistólica en un 12%.
2. En el grupo de pacientes con disfunción ventricular sistólica, se observó alteraciones de la contractilidad de la pared casi en un 30%. En solo un tercio de ellos constaba el antecedente de cardiopatía conocida, lo cual sugiere que es frecuente la presentación subclínica y/o el infradiagnóstico de cardiopatía isquémica previa.
3. Estas alteraciones no estuvieron relacionadas con la gravedad espirométrica de la EPOC. Tampoco encontramos ninguna correlación de las mismas con el 6MWT, calidad de vida o tratamiento broncodilatador.
4. Tras el ajuste de los FRCV a excepción del tabaquismo, las alteraciones ecocardiográficas encontradas siguieron siendo muy prevalentes en esta cohorte (63%) lo cual sugiere que la EPOC puede tener un efecto independiente como factor de riesgo cardiovascular.
5. Utilizando la nueva clasificación espirométrica de la GOLD, la prevalencia de HP en nuestra serie fue del 18%, siendo baja en el grado 2 (7%) y similar en los grados 3 y 4 (25% y 22% respectivamente), lo cual indica que la HP es una complicación frecuente en la EPOC cuando el FEV₁ es menor de 50%.
6. La prevalencia encontrada está en consonancia con la prevalencia de HP estimada por ecocardiografía en nuestro primer estudio. La PaO₂ fue la única variable funcional asociada a la presencia de HP en el análisis multivariado. Estos datos reflejan que la PAPm guarda una relación más estrecha con el intercambio gaseoso que con la obstrucción del flujo aéreo.

7. La magnitud de HP en la EPOC es moderada, siendo la prevalencia de HP grave baja (2.8%).
8. Se observó un incremento significativo de la PAPm durante el esfuerzo en casi un 70% de los pacientes incluso en el grado 2, lo cual respalda que las alteraciones en la vasculatura pulmonar se inician de forma temprana en la historia natural de la enfermedad. También, se puede afirmar que la PECP es útil para demostrar alteraciones hemodinámicas que no son evidentes en reposo.
9. El índice cardíaco durante el ejercicio fue significativamente menor en los pacientes con HP. Este hallazgo sugiere que la HP puede ser un factor añadido a la limitación ventilatoria que determina la capacidad de ejercicio en la EPOC.

BIBLIOGRAFIA

Bibliografía

1. Man JP, Sin DD, Ignaszewski A, Man SF. The complex relationship between ischemic heart disease and COPD exacerbations *Chest*. 2012;141:837-8.
2. Berry CE, Wise RA. Mortality in COPD: causes, risk factors, and prevention. *COPD* 2010;7:375-82.
3. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187:347-65.
4. Ekstrom MP, Wagner P, Strom KE. Trends in cause-specific mortality in oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1032-6.
5. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:775-89.
6. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Pauvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnoses COPD and asthma in primary care. *Chest*. 2005;128: 2099–107.
7. Finkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:337–49.
8. Sinden NJ, Stockley RA. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of 'overspill' of inflammatory mediators from the lungs? Review of the evidence. *Thorax* 2010;65:930-6.
9. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, MacNeeW, Tal-Singer R, Miller BE, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD:A novel phenotype. *PLoS One*. 2012;7:e37483.
10. Peinado VI, Barbera JA, Ramirez J, Gomez FP, Roca J, Jover L, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol*. 1998;274 6 Pt 1:L908–13.

11. Maclay JD, McAllister DA, Johnston S, Raftis J, McGuinness C, Deans A, et al. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD. *Thorax*. 2011;66: 769–74.
12. Mills NL, Miller JJ, Anand A, Robinson SD, Frazer GA, Anderson D, et al. Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A mechanism for increased cardiovascular risk. *Thorax*. 2008; 63:306–11.
13. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, Carr JJ, Enright PL, Hoffman EA, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med*. 2010;362: 217–27.
14. Watz H, Waschki B, Meyer T, Kretschmar G, Kirsten A, Claussen M, et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: Role of hyperinflation. *Chest*. 2010; 138:32–8.
15. Andreas S, Anker SD, Scanlon PD, Somers VK. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. *Chest*. 2005;128:3618–25.
16. Churg A, Zhou S, Wright JL. Matrix metalloproteases in COPD. *Eur Respir J*. 2012;39:197–209.
17. Savale L, Chaouat A, Bastuji-Garin S, Marcos E, Boyer L, Maitre B, et al. Shortened telomeres in circulating leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179:566–71.
18. Garcia-Aymerich J, Gomez FP, Benet M, Farrero E, Basagaña X, Gayete, et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax*. 2011; 66:430–7.
19. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, van Empel VP, Bruijnzeel PL, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187: 728–35.
20. Burgel PR, Paillasseur JL, Peene B, Dusser D, Roche N, Coolen, et al. Two distinct chronic obstructive pulmonary disease (COPD) phenotypes are associated with high risk of mortality. *PLoS One*. 2012; 7:e51048.
21. Caviedes I, Uriarte P. Fisiopatología del ventrículo derecho. *Rev Chil Enf Respir* 2009; 25:170-181.

22. Schena M, Clini E, Errera D, Quadri A. Echo-Doppler evaluation of left ventricular impairment in chronic cor pulmonale. *Chest*. 1996;109:1446–51.
23. Tutar E, Kaya A, Gulec S, Ertas F, Erol C, Ozdemir O, et al. Echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function in chronic cor pulmonale. *Am J Cardiol*. 1999;83:1414–7.
24. Boussuges A, Pinet C, Molenat F, Burnet H, Ambrosi P, Badier M, et al. Left atrial and ventricular filling in chronic obstructive pulmonary disease. An echocardiographic and Doppler study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:670–5.
25. Ozer N, Tokgozulu L, Coplu L, Kes S. Echocardiographic evaluation of left and right ventricular diastolic function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2001;14:557–61.
26. Yilmaz R, Gencer M, Ceylan E, Impact Demirbag R. Impact of chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension on both left ventricular systolic and diastolic performance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:873–81.
27. Suchon E, Tracz W, Podolec P, Pieculewicz M, Płazak W, Prokop A, et al. Evaluation of left ventricular function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pol Arch Med Wewn*. 2007;117:26–30.
28. Funk GC, Lang I, Schenk P, Valipour A, Hartl S, Burghuber OC. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with COPD in the presence and absence of elevated pulmonary arterial pressure. *Chest*. 2008;133:1354–9.
29. Acikel M, Kose N, Aribas A, Kaynar H, Sevimli S, Gurlertop Y, et al. The effect of pulmonary hypertension on left ventricular diastolic function in chronic obstructive lung disease: A tissue Doppler imaging and right cardiac catheterization study. *Clin Cardiol*. 2010;33:E13–8.
30. Sabit R, Bolton CE, Fraser AG, Edwards JM, Edwards PH, Ionescu AA, et al. Subclinical left and right ventricular dysfunction in patients with COPD. *Respir Med*. 2010;104:1171–8.
31. Flu WJ, van Gestel YR, van Kuijk JP, Hoeks SE, Kuiper R, Verhagen HJ, et al. Coexistence of COPD and left ventricular dysfunction in vascular surgery patients. *Respir Med*. 2010;104:690–6.

32. Gupta NK, Agrawal RK, Srivastav AB, Ved ML. Echocardiographic evaluation of heart in chronic obstructive pulmonary disease patient and its co-relation with the severity of disease. *Lung India*. 2011;28:105–9.
33. Malerba M, Ragnoli B, Salameh M, Sennino G, Sorlini ML, Radaeli A, et al. Subclinical left ventricular diastolic dysfunction in early stage of chronic obstructive pulmonary disease. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2011;25:443–51.
34. Bhattacharyya P, Acharjee D, Ray SN, Sharma RK, Tiwari P, Paul R, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in COPD may manifest myocardial ischemia. *COPD*. 2012;9:305–9.
35. Macchia A, Rodriguez Moncalvo JJ, Kleinert M, Comignani PD, Gimeno G, Arakaki D, et al. Unrecognized ventricular dysfunction in COPD. *Eur Respir J*. 2012;39:51-8.
36. López-Sánchez M, Muñoz-Esquerre M, Huertas D, Gonzalez-Costello J, Ribas J, Manresa F, et al. High prevalence of left ventricle diastolic dysfunction in severe COPD associated with a low exercise capacity: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2013;8:e68034.
37. Caram LM, Ferrari R, Naves CR, Tanni SE, Coelho LS, Zanati SG, et al. Association between left ventricular diastolic dysfunction and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68: 772–6.
38. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, Sachs AP, Kirkels JH, Lammers JW, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J*. 2005;18: 1887–94.
39. Boudestein LC, Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JW, Hoes AW. The impact of concurrent heart failure on prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Heart Fail*. 2009;11: 1182–8.
40. Barberà JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003; 21: 892-905.
41. Santos S, Peinado VI, Ramírez J, Melgosa T, Roca J, Rodriguez-Roisin R, et al. Characterization of pulmonary vascular remodelling in smokers and patients with mild COPD. *Eur Respir J*. 2002;19: 632-8.

42. Peinado VI, Barbera JA, Abate P, Ramírez J, Roca J, Santos S et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159 (5 Pt 1): 1605-11.
43. Santos S, Peinado VI, Ramirez J, Morales-Blanhir J, Bastos R, Roca J, et al. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in pulmonary arteries of smokers and patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1250-6.
44. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS, Zisman DA, Blumenthal NP, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167: 735-740.
45. Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, Hassoun PM, Minai OA, Scharf SM, et al. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J*. 2007;30:914-21.
46. Burrows B, Kettel LJ, Niden AH, Rabinowitz M, Diener CF. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med*. 1972; 286:912-8.
47. Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, Mirhom R, Rasaholinjanahary J, Ehrhart M. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981; 36: 752-8.
48. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Hirth C, Roegel E. Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 993-8.
49. Oswald-Mammosser M, Apprill M, Bachez P, Ehrhart M, Weitzenblum E. Pulmonary hemodynamics in chronic obstructive pulmonary disease of the emphysematous type. *Respiration*. 1991; 58:304-10.
50. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy: importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995; 107: 1193-8.

51. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, Chaouat A, Aykut A, Ducloné A, et al. “Natural history” of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 219–24.
52. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Lévy A, Marrash-Chahla R, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest*. 2005; 127:1531-6.
53. Scharf SM, Iqbal M, Keller C, Criner G, Lee S, Fessle HE. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 314–22.
54. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30:2493-537.
55. Hilde JM, Skjørten I, Hansteen V, Melsom MN, Hisdal J, Humerfelt S, et al. Haemodynamic responses to exercise in patients with COPD. *Eur Respir J* 2013; 41: 1031–1041.
56. Sims MW, Margolis DJ, Localio AR, Panettieri RA, Kawut SM, Christie JD. Impact of pulmonary artery pressure on exercise function in severe COPD. *Chest* 2009; 136:412–419.
57. Cuttica MJ, Kalhan R, Shlobin OA, Ahmad S, Gladwin M, Machado R, et al. Categorization and impact of pulmonary hypertension in patients with advanced COPD. *Respir Med* 2010; 104:1877–1882.
58. Thirapatarapong W, Armstrong HF, Bartels MN. Comparing Cardiopulmonary Exercise Testing in Severe COPD Patients with and without Pulmonary Hypertension. *Heart Lung Circ*. 2014;23:833-40.
59. Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, Mortensen J, Nielsen-Kudsk JE, Bendstrup E, et al. Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant*. 2012; 31: 373-80.

60. Boerrigter BG, Bogaard HJ, Trip P, Groepenhoff H, Rietema H, Holverda S, et al. Ventilatory and cardiocirculatory exercise profiles in COPD: the role of pulmonary hypertension. *Chest*. 2012; 142:1166-74.
61. Pynnaert C, Lamotte M, Naeije R. Aerobic exercise capacity in COPD patients with and without pulmonary hypertension. *Respir Med* 2010; 104:121–126.
62. Tkáč J, Man SF, Sin DD. Systemic consequences of COPD. *Ther Adv Respir Dis*. 2007;1:47-59.
63. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, Hart CL, Gillis CR, Hawthorne VM. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ*. 1996; 313:711-5.
64. 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;107:1514-9.
65. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E, Jr., She D. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol* 2006;16:63-70.
66. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:333–339.
67. Johnston AK, Mannino DM, Hagan GW, Davis KJ, Kiri VA. Relationship between lung function impairment and incidence or recurrence of cardiovascular events in a middle-aged cohort. *Thorax* 2008,63:599–605.
68. 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 ;186:155-61.
69. Agustí 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.
70. De Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-González Moro JM, Bellón-Cano JM, Ancochea-Bermúdez J, et al. Asociación de factores de riesgo

- cardiovascular y EPOC. Resultados de un estudio epidemiológico (estudio ARCE). *Arch Bronconeumol*. 2008; 44:233–8.
71. Wouters E. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005; 2:26-33.
72. Hurst JR, Perera WR, Wilkinson TM, Donaldson GC, Wedzicha JA. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173: 71-8.
73. Larsen KO, Sjaastad I, Svindland A, Krobert KA, Skjønsberg OH, Christensen G. Alveolar hypoxia induces left ventricular diastolic dysfunction and reduces phosphorylation of phospholamban in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006; 291:507–16.
74. Lattimore J-DL, Wilcox I, Nakhla S, Langenfeld M, Jessup W, Celermajer DS. Repetitive hypoxia increases lipid loading in human macrophages—a potentially atherogenic effect. *Atherosclerosis*. 2005; 179:255–9.
75. Barberà JA, Peinado VI, Santos S, Ramirez J, Roca J, Rodriguez-Roisin R. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in pulmonary arteries of smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 ;164:709-13.
76. Patel AR, Hurst JR. Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art. *Expert Rev Respir Med*. 2011 ;5:647-62.
77. Maclay JD, MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: Mechanisms. *Chest*. 2013;143:798–807.
78. Müllerova H, Agustí A, Erqou S, Mapel DW. Cardiovascular comorbidity in COPD: Systematic literature review. *Chest*. 2013;144: 1163–78.
79. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest*. 2005;128:2068–75.
80. Mapel DW, Dedrick D, Davis K. Trends and cardiovascular co-morbidities of COPD patients in the Veterans Administration Medical System, 1991-1999. *COPD*. 2005;2:35–41.
81. Lacasse M, Maltais F, Poirier P, Lacasse Y, Marquis K, Jobin J, et al. Post-exercise heart rate recovery and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2005 ;99:877-86.

82. Badimón L, Martínez-González J. Disfunción endotelial Rev Esp Cardiol Supl. 2006;6(A):21-30.
83. Peinado VI, Santos S, Ramirez J, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Barberà JA. Response to hypoxia of pulmonary arteries in COPD: an in vitro study. Eur Respir J 2002; 20: 332-8.
84. Eickhoff P, Valipour A, Kiss D, Schreder M, Cekici L, Geyer K, et al. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2008;178: 1211–1218.
85. McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, Mair G, Miller J, Anderson D et al. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 176: 1208–1214.
86. Jorgensen K, Muller MF, Nel J, Upton RN, Houltz E, Ricksten SE. Reduced intrathoracic blood volume and left and right ventricular dimensions in patients with severe emphysema: An MRI study. Chest. 2007; 131:1050–7.
87. Jorgensen K, Houltz E, Westfelt U, Ricksten SE. Left ventricular performance and dimensions in patients with severe emphysema. Anesth Analg. 2007;104:887–92.
88. Jorgensen K, Houltz E, Westfelt U, Nilsson F, Schersten H, Ricksten SE. Effects of lung volume reduction surgery on left ventricular diastolic filling and dimensions in patients with severe emphysema. Chest. 2003;124:1863–70.
89. Grau M, Barr RG, Lima JA, Hoffman EA, Bluemke DA, Carr JJ, et al. Percent emphysema and right ventricular structure and function: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis-Lung and Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis-Right Ventricle Studies. Chest. 2013 ;144:136-44.
90. Vonk-Noordegraaf A. The shrinking heart in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2010; 362:267–8.
91. Kohama A, Tanouchi J, Hori M, Kitabatake A, Kamada T. Pathologic involvement of the left ventricle in chronic cor pulmonale. Chest. 1990;98:794–800.

92. Pietra GG. Pathology of the pulmonary vasculature and heart. En: Cherniak NS (ed). Chronic obstructive pulmonary disease. Philadelphia, W.B.Saunders 1991;21-26.
93. Vonk-Noordegraaf A, Marcus JT, Holverda S, Roseboom B, Postmus PE. Early changes of cardiac structure and function in COPD patients with mild hypoxemia. *Chest*. 2005;127:1898-903.
94. Hilde JM, Skjørten I, Grøtta OJ, Hansteen V, Melsom MN, Hisdal J, et al. Right ventricular dysfunction and remodeling in chronic obstructive pulmonary disease without pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 ;62:1103-11.
95. Rubin LJ. Cor pulmonale revisited. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62: 1112-3.
96. Burgess MI, Mogulkoc N, Bright-Thomas RJ, Bishop P, Egan JJ, Ray SG. Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15 : 633-9.
97. Cuttica MJ, Shah SJ, Rosenberg SR, Orr R, Beussink L, Dematte JE, et al. Right heart structural changes are independently associated with exercise capacity in non-severe COPD. *PLoS One*. 2011;6:e29069.
98. Incalzi RA, Fuso L, De Rosa M, Di Napoli A, Basso S, Pagliari G et al. Electrocardiographic signs of chronic cor pulmonale: a negative prognostic finding in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 1999; 99:1600-5.
99. Selimovic N, Andersson B, Bech-Hanssen O, Lomsky M, Riise GC, Rundqvist B. Right ventricular ejection fraction during exercise as a predictor of mortality in patients awaiting lung transplantation: a cohort study. *BMJ Open*. 2013 8;3(4).
100. Smith BM, Kawut SM, Bluemke DA, Basner RC, Gomes AS, Hoffman E, et al. Pulmonary hyperinflation and left ventricular mass: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis COPD Study. *Circulation*. 2013;127:1503–11.
101. Anderson WJ, Lipworth BJ, Rekhraj S, Struthers AD, George J. Left ventricular hypertrophy in COPD without hypoxemia: The elephant in the room. *Chest*. 2013;143:91–7.
102. García MJ. Diagnóstico y guía terapéutica de la insuficiencia cardíaca diastólica. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:396–406.

103. Watz H, Waschki B, Boehme C, Claussen M, Meyer T, Magnussen H, et al. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: A cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:743–51.
104. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica 2012. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:938–59.
105. Rutten FH. Diagnosis and management of heart failure in COPD. *Eur Respir Monogr*. 2013;59:50–63.
106. Kwon BJ, Kim DB, Jang SW, Yoo KD, Moon KW, Shim BJ, et al. Prognosis of heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction and coexistent chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:1339–44.
107. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:649–56.
108. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:998–1005.
109. Barbera JA. Patología del corazón de origen extracardíaco (IV). Hipertensión pulmonar en las enfermedades respiratorias crónicas. *Rev Esp Cardiol*. 1998;51:56-8.
110. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 158-64.
111. Wells JM, Washko GR, Han MK, Abbas N, Nath H, Marmay AJ, et al. for the COPD Gene Investigators and ECLIPSE Study Investigators. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012;367:913-921.

112. Doi M, Nakano K, Hiramoto T, Kohno N. Significance of pulmonary artery pressure in emphysema patients with mild-to-moderate hypoxemia. *Respir Med.* 2003; 97: 915-20.
113. Minai OA, Fessler H, Stoller JK, Criner GJ, Scharf SM, Meli Y, et al. Clinical characteristics and prediction of pulmonary hypertension in severe emphysema. *Respir Med.* 2014;108:482-90.
114. Peinado VI, Pizarro S, Barberà JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest.* 2008;134:808-14.
115. Terzano C, Romani S, Gaudio C, Pelliccia F, Serao M, Vitarelli A. Right Heart Functional Changes in the Acute, Hypercapnic Exacerbations of COPD. *Biomed Res Int.* 2014;2014: 2014:596051.
116. Sakao S, Voelkel NF, Tatsumi K. The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. *Eur Respir Rev.* 2014 ;23:350-355.
117. Blanco I, Barbera JA. Hipertension pulmonar asociada a enfermedades respiratorias. En: Barbera JA editor: Hipertensión pulmonar. *Neumología y salud.* Pp:107-131.
118. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1985;131:493-498.
119. Greyson CR. Ventrículo derecho y circulación pulmonar: conceptos básicos. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:81-95.
120. Christensen CC, Ryg MS, Edvardsen A, Skjønsberg OH. Relationship between exercise desaturation and pulmonary haemodynamics in COPD patients. *Eur Respir J.* 2004; 24:580-6.
121. Dinh-Xuan AT, Higenbottam T, Clelland C, Pepke-Zaba J, Cremona G, Butt AY et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1539-47.

122. Barberà JA. The pulmonary vasculature of COPD. In: S.I. Rennard, R. Rodríguez-Roisin, G. Huchon and N. Roche, Eds. Clinical management of chronic obstructive lung disease. 2nd Edition. Editorial: Ergon. 2008.
123. Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, Fadel E, Fuhrman C, Bugnet AS, et al. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 108: 1839–1844.
124. Kanazawa H, Okamoto T, Hirata K, Yoshikawa J. Deletion polymorphisms in the angiotensin converting enzyme gene are associated with pulmonary hypertension evoked by exercise challenge in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1235–1238.
125. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducloné A, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:189–94.
126. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Swift A, Rajaram S, Davies C, et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J*. 2013 ;41:1292-301.
127. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34: 888–894.
128. Saggar R, Lewis GD, Systrom DM, Champion HC, Naeije R, Saggar R. Pulmonary vascular response to exercise: a haemodynamic observation. *Eur Respir J*. 2012;39:231–234.
129. Lau EM, Manes A, Celermajer DS, Galiè N. Early detection of pulmonary vascular disease in pulmonary arterial hypertension: time to move forward. *Eur Heart J*. 2011;32:2489-98.
130. Kjeldsen SE, Devereux RB, Hille DA, Lyle PA, Dahlöf B, Julius S, et al. Predictors of cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: The Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study. *Blood Press*. 2009;18:348–61.
131. Castelló Brescane R. La importancia pronóstica de la geometría ventricular izquierda: ¿fantasía o realidad? *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:235–8.

132. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA*. 2004;292:2343-9.
133. Douglas P. The left atrium: a biomarker of chronic diastolic dysfunction and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 1206-7.
134. de Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodriguez-Gonzalez Moro JM, Frances JF, Lozano PV, Bellón-Cano JM; CONSISTE study group. Chronic obstructive pulmonary disease as a cardiovascular risk factor. Results of a case-control study (CONSISTE study). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:679-86.
135. Garcia-Aymerich J, Gómez FP, Antó JM. Caracterización fenotípica y evolución de la EPOC en el estudio PAC-COPD: diseño y metodología. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:4-11.
136. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: A comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax*. 2010;65:956–62.
137. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*. 2010;137: 1091–7.
138. McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, et al. Diagnosis of myocardial infarction following hospitalisation for exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2012; 39: 1097–1103.
139. Almagro P, Cabrera FJ, Diez J, Boixeda R, Alonso Ortiz MB, Murio C, et al. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: the EPOC en Servicios de medicina interna (ESMI) study. *Chest*. 2012 ;142:1126-33.
140. Kovacs G, Olschewski A, Berghold A, Olschewski H. Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. 2012;39:319–328.

141. Skjørten I, Hilde JM, Melsom MN, Hansteen V, Steine K, Humerfelt S. Pulmonary artery pressure and PaO₂ in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2013 ;107:1271-9.
142. Miravittles M, Soriano JB, Garcia-Rio R, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax.* 2009; 64:863-8.
143. Ancochea J, Miravittles M, García-Río F, Muñoz L, Sánchez G, Sobradillo V, et al. Underdiagnoses of COPD in women: quantification of the problem, determinants and proposals for action. *Arch Bronconeumol.* 2013; 49:223-9.

PUBLICACIONES RELACIONADAS



EDITORIAL

COPD: CardiOPulmonary Disease?

Steven M. Kawut

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is defined by the presence of airflow limitation which is not fully reversible, but COPD encompasses numerous phenotypes [1]. Phenotypes are the products of genetic and environmental interactions, with “environment” being broadly defined. The systematic measurement and analysis of clinical and other qualitative and quantitative traits may refine COPD phenotypes, features of which may be shared between different disease states [2, 3]. HAN *et al.* [4] have defined clinical phenotypes in COPD as “a single or combination of disease attributes that describe differences between individuals with COPD as they relate to clinically meaningful outcomes (symptoms, exacerbations, response to therapy, rate of disease progression, or death).” Identification of such phenotypes would not only facilitate outcome prediction and “personalised” treatment, but also improve the understanding of critical biological and mechanistic disease pathways. The systemic impact of COPD has led to consideration of extrapulmonary disease manifestations in recent efforts to construct these phenotypes.

This issue of the *European Respiratory Journal* contains one of two recent studies that focus on cardiovascular phenotyping in COPD [5, 6]. HURDMAN *et al.* [5] have carefully evaluated the phenotype of severe pulmonary hypertension (PH) (mean pulmonary artery pressure ≥ 40 mmHg) in COPD (PH-COPD) in comparison to the mild-moderate PH phenotype in a prospective cohort of patients referred to a specialty centre over almost a decade [7]. Echocardiography, spirometry and lung computed tomography (CT) imaging were performed with standardised interpretation. 59 patients with severe PH-COPD were compared to 42 patients with mild-moderate PH-COPD, with complete follow-up in all. Patients with severe PH-COPD had worse oxygenation and a lower diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO), but higher forced expiratory volume in 1 s (FEV₁), forced vital capacity (FVC), and FEV₁/FVC ratio compared to those with mild-moderate PH-COPD. Patients with severe PH-COPD had higher right atrial pressure, lower cardiac index, higher pulmonary vascular resistance, and more limited exercise capacity. Interestingly, there were no differences in CT measures of emphysema or fibrosis between the groups. Most of those with

severe PH-COPD received targeted therapy for pulmonary arterial hypertension (PAH), but this group still had an increased risk of death. These data suggest that significant PH in the setting of COPD is a distinct phenotype, evidenced by more mild airflow obstruction (albeit with worse gas exchange) and worse outcomes. While it is unlikely that pulmonary artery pressure or other parameters are sufficiently discriminating to make definitive outcome predictions at the bedside, patients with severe PH-COPD (accompanied by lower cardiac index and DLCO) clearly do have a shorter survival.

Pigeonholing this syndrome is a challenge. Is the pronounced pulmonary vascular dysfunction in a subset of patients an extreme on the spectrum of the usual vascular response to local hypoxia, parenchymal destruction, and inflammation in COPD? Is the severe PH-COPD phenotype attributable to concomitant cardiopulmonary disease, such as sleep-disordered breathing? Or, is this phenotype more closely related to PAH, which is traditionally diagnosed only in the absence of significant parenchymal lung disease? Could emphysema, its sequelae, or smoking actually trigger PAH?

Some of these possibilities do not fit neatly into the World Health Organization (WHO) clinical categories of PH, which guide scientific investigations, patient management and clinical trials, and have led to the approval of effective therapies (at least for some of the WHO PH categories) [8]. Patients with severe PH-COPD had greatly elevated pulmonary vascular resistance but a cardiac index that was relatively preserved compared to that of PAH patients at diagnosis. Studies have shown a circulatory limitation to exercise in severe PH-COPD, which is distinct from the ventilatory limitation seen in patients with mild-moderate PH-COPD [9]. Interrogation of these phenotypic features that cross the “usual” categorisations of PH may be informative in terms of mechanism and clinical approach, potentially grouping together types of PH which are currently neither considered of similar origin nor are thought to share common manifestations, treatments and outcomes. In this way, severe PH-COPD may indeed be more closely “related” to PAH than to COPD without PH or mild-moderate PH-COPD.

Prior cohort studies of patients with COPD suggest that about 1% of COPD patients have severe PH-COPD [10], which affected only 59 patients being referred to this centre over almost a decade (compared to 600 patients with PAH seen during the same period). That only 42 patients with mild-moderate PH-COPD (which is relatively common) were seen during the same period suggests a role for selective referral. It is possible that primary physicians were less likely to refer

Pulmonary, Allergy and Critical Care Division, Penn Cardiovascular Institute, Center for Clinical Epidemiology and Biostatistics, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA.

CORRESPONDENCE: S.M. Kawut, Pulmonary, Allergy and Critical Care Division, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, 423 Guardian Dr., Philadelphia, PA, USA. E-mail: kawut@upenn.edu

patients with severe PH in the setting of COPD (or mild-moderate PH-COPD) than to refer those with apparent PAH, because of the assumption of limited therapeutic options for the group with COPD. The authors are careful to not draw inferences about incidence or prevalence of severe PH-COPD from their data; however, this appears to be a very rare phenotype, posing challenges to performing clinical trials solely in this population.

Importantly, the vast majority of patients with PH in COPD do not manifest this phenotype and do not respond to PH therapies. Previous trials of PAH medications in COPD, with or without PH, have not only shown ineffectiveness, but have also suggested potential harm in some cases [11–14]. For most patients with PH-COPD, treatment with PAH drugs is simply not indicated. Whether these therapies may be effective in the very small subset of patients with severe PH-COPD is unknown, but they have been used in clinical practice.

The study by FREIXA *et al.* [6] focuses on right and left heart abnormalities visualised on transthoracic echocardiography in patients previously hospitalised for their first COPD exacerbation. Ischaemic cardiovascular disease and heart failure are important causes of death in patients with COPD, and acute ischaemic events are frequent in the setting of COPD exacerbations [15]. Cardiac dysfunction in COPD is often unrecognised and may be attributable to smoking and mechanistic pathways which are common to heart and lung diseases, including inflammation [16].

This research has several strengths, including a prospective design with performance of standardised assessments and centralised interpretation of echocardiography, what appears to be a generalisable study sample (at least to the local source population), and attention to quality assurance and quality control [17]. The investigators found a relatively high prevalence of left ventricular abnormalities, most commonly diastolic dysfunction. Right ventricular dilation was frequent, as was right ventricular diastolic dysfunction. Most left ventricular abnormalities were not associated with the severity of COPD, quality of life, or 6-min walking distance. Cluster analysis in this cohort suggested that the presence of cardiovascular disease (physician-diagnosed myocardial infarction or congestive heart failure) distinguished a phenotype of COPD characterised by higher fat-free mass, more inflammation, less lung dysfunction, higher lung density and more airways disease, and with a greater risk of cardiovascular and COPD admissions [18]. Another study of COPD phenotypes identified a subset of patients with more ischaemic heart disease and diabetes, more moderate airflow limitation, more bronchial thickening, and less alveolar destruction, but increased mortality [19]. Other investigators have shown similarly distinct “cardiac” COPD phenotypes associated with worse outcomes [20, 21].

The impact of pulmonary pathophysiology on cardiac structure and function is not surprising, considering the intertwining of the heart and lungs, and their juxtaposition in “close quarters” with continuously changing intravascular and intrathoracic pressures. The cardiovascular consequences of COPD may have a variety of mechanisms, including increased intrathoracic pressure, inflammation, hypoxaemia, or increased

right ventricular and left ventricular afterload, and may interact with other environmental factors, such as smoking status [22, 23]. Alternatively, the cardiovascular role in determining the risk of seemingly “lung-specific” outcomes in COPD (e.g. exacerbations) cannot be underestimated [24, 25].

This study suggests a common prevalence of biventricular abnormalities in COPD and highlights the possible usefulness of identifying a distinct COPD phenotype; however, there are some caveats. There were substantial missing data for many of the echocardiographic variables, which is not surprising considering the challenges that lung disease poses for adequate image windows. Almost 20% of the cohort was missing left atrial diameters, one-third was missing right ventricular diameters, and only approximately half had detected tricuspid regurgitation. Importantly, it is possible that the missingness may have depended on body habitus or severity of lung disease, making for possible differential information bias. These results demonstrate the difficulty of using transthoracic echocardiography in patients with COPD, even in this carefully designed and standardised protocol. Alternative cardiac measures, such as magnetic resonance imaging and CT, overcome these challenges, but pose other barriers in large multicentre studies.

Patients with cardiac disease (even if unbeknownst to the admitting physicians) may have been more likely to be hospitalised for their COPD exacerbation (rather than just receiving outpatient treatment), compared to patients without cardiac manifestations. Cardiac dysfunction might have even contributed to meeting the definition of an exacerbation. Therefore, inclusion in the cohort itself may have been predetermined by the existence of cardiac abnormalities, leading to selection bias and possible overestimates of the burden of cardiac dysfunction in the larger population. In addition, abnormal findings on echocardiography may have unclear clinical and therapeutic relevance. Therefore, the routine use of echocardiography in patients admitted with a COPD exacerbation does not have a known definitive benefit, making this strategy ideal for investigation in randomised clinical trials focused on clinical outcomes.

These two studies have identified potentially important cardiovascular contributions to COPD morbidity and mortality. Recent research has shown that heart failure, coronary artery disease and PH play prominent roles in the COPD “comorbidome”, and may lead to an increased risk of death [26]. Future observational and interventional studies should incorporate measures of these important cardiovascular phenotypes, target patients with “high-risk” phenotypes, and test novel therapeutics which treat cardiovascular disease to impact on outcomes in COPD.

STATEMENT OF INTEREST

Conflict of interest information can be found alongside the online version of this article at www.erj.ersjournals.com

REFERENCES

- 1 Freimer N, Sabatti C. The human genome project. *Nat Genet* 2003; 34: 15–21.
- 2 Hegele RA, Oshima J. Phenomics and lamins: from disease to therapy. *Exp Cell Res* 2007; 313: 2134–2143.

S.M. KAWUT

EDITORIAL: PULMONARY VASCULAR DISEASE

- 3 Lanktree MB, Hassell RG, Lahiry P, et al. Phenomics: expanding the role of clinical evaluation in genomic studies. *J Investig Med* 2010; 58: 700–706.
- 4 Han MK, Agusti A, Calverley PM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 598–604.
- 5 Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J* 2013; 41: 1292–1301.
- 6 Freixa X, Portillo K, Paré C, et al. Echocardiographic abnormalities in patients with COPD at their first hospital admission. *Eur Respir J* 2013; 41: 784–791.
- 7 Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. ASPIRE registry: Assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. *Eur Respir J* 2012; 39: 945–955.
- 8 Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: Suppl. 1, S43–S54.
- 9 Boerrigter BG, Bogaard HJ, Trip P, et al. Ventilatory and cardiocirculatory exercise profiles in COPD: the role of pulmonary hypertension. *Chest* 2012; 142: 1166–1174.
- 10 Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 189–194.
- 11 Boeck L, Tamm M, Grendelmeier P, et al. Acute effects of aerosolized iloprost in COPD related pulmonary hypertension: a randomized controlled crossover trial. *PloS One* 2012; 7: e52248.
- 12 Lederer DJ, Bartels MN, Schluger NW, et al. Sildenafil for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *COPD* 2012; 9: 268–275.
- 13 Rietema H, Holverda S, Bogaard HJ, et al. Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity. *Eur Respir J* 2008; 31: 759–764.
- 14 Stolz D, Rasch H, Linka A, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 619–628.
- 15 McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, et al. Diagnosis of myocardial infarction following hospitalisation for exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2012; 39: 1097–1103.
- 16 Macchia A, Rodriguez Moncalvo JJ, Kleinert M, et al. Unrecognised ventricular dysfunction in COPD. *Eur Respir J* 2012; 39: 51–58.
- 17 Balcells E, Antó JM, Gea J, et al. Characteristics of patients admitted for the first time for COPD exacerbation. *Respir Med* 2009; 103: 1293–1302.
- 18 Garcia-Aymerich J, Gómez FP, Benet M, et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax* 2011; 66: 430–437.
- 19 Burgel PR, Paillasseur JL, Peene B, et al. Two distinct chronic obstructive pulmonary disease (COPD) phenotypes are associated with high risk of mortality. *PloS One* 2012; 7: e51048.
- 20 Burgel PR, Paillasseur JL, Caillaud D, et al. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses. *Eur Respir J* 2010; 36: 531–539.
- 21 Burgel PR, Roche N, Paillasseur JL, et al. Clinical COPD phenotypes identified by cluster analysis: validation with mortality. *Eur Respir J* 2012; 40: 495–496.
- 22 Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med* 2010; 362: 217–227.
- 23 Grau M, Barr R, Lima JA, et al. Percent emphysema and right ventricular structure and function: the MESA Lung and MESA-RV Studies. *Chest* 2013 [In press DOI: 10.1378/chest.12-1779].
- 24 Kessler R, Faller M, Fourgaut G, et al. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 158–164.
- 25 Wells JM, Washko GR, Han MK, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012; 367: 913–921.
- 26 Divo M, Cote C, de Torres JP, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 155–161.



Revisión

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y ventrículo izquierdo

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

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de febrero de 2014

Aceptado el 17 de marzo de 2014

On-line el 9 de mayo de 2014

Palabras clave:

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Ventrículo izquierdo

Disfunción ventricular izquierda

RESUMEN

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

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

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

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

Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Left Ventricle

ABSTRACT

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

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

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

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

Keywords:

Chronic obstructive pulmonary disease

Left ventricle

Left ventricular dysfunction

Introducción

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

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

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: kariso@yaho.es, kariso@movistar.net (K. Portillo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2014.03.012>

0300-2896/© 2014 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.LU. Todos los derechos reservados.

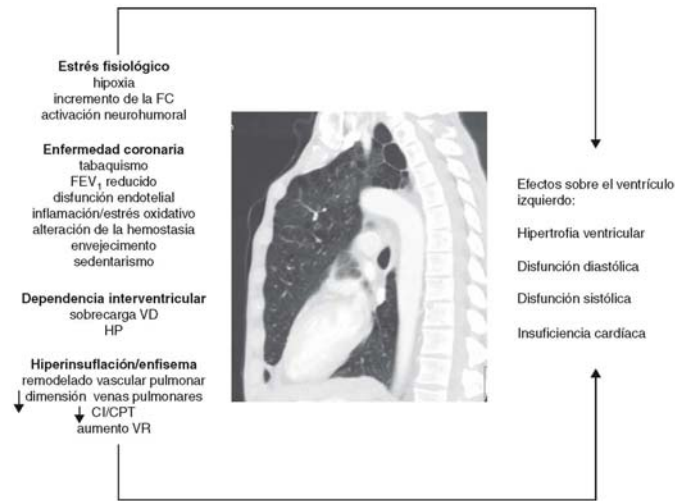


Figura 1. Figura que resume los mecanismos fisiopatológicos involucrados y sus efectos sobre el ventrículo izquierdo en la EPOC. CI/CPT: ratio entre la capacidad inspiratoria y la capacidad pulmonar total; FC: frecuencia cardíaca; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; HP: hipertensión pulmonar; VD: ventrículo derecho; VR: volumen residual.

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

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

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

Mecanismos implicados

Estrés fisiológico

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

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

Enfermedad coronaria

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

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

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

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

puntúa la complejidad de la EC mediante angiografía y que ayuda a decidir el método óptimo de revascularización en pacientes con EC compleja³⁹.

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

Dependencia interventricular

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

Hiperinsuflación y enfisema

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

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

Barr et al.¹⁰ aportan una sólida evidencia acerca del efecto del enfisema sobre el llenado ventricular mediante el estudio MESA, un extenso estudio poblacional en pacientes sin FRCV. La presencia de enfisema detectada por tomografía computarizada (TC) y de obstrucción al flujo aéreo se correlacionó de forma lineal e inversa con la reducción en el volumen telediastólico del VI, el volumen sistólico y el gasto cardíaco medido a través de resonancia magnética (RM). Estas asociaciones fueron de mayor magnitud entre los fumadores activos que entre los exfumadores y aquellos que nunca habían fumado. Estos datos indican que incluso en fases tempranas de la EPOC se afectan el volumen sistólico y el tamaño del VI¹⁰. En otros 2 trabajos procedentes del estudio MESA, Smith et al.⁴⁷ describen una asociación entre 2 parámetros de hiperinsuflación pulmonar (volumen residual y el ratio entre el volumen residual

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

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

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

Hipertrofia del ventrículo izquierdo

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

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

Disfunción ventricular diastólica

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

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

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

Primer autor/año	n/controles	Población	Edad media	FEV ₁ (%pred); PO ₂ (mmHg); SpO ₂ (%)	FRCV excluidos	Resultados principales	Comentarios
Schena et al., 1996 ⁵³	30	IRC, cor pulmonale, HP	62	FEV ₁ 37; PO ₂ 51	IM, angina, HTA, valvulopatía, miocardiopatía	Correlación entre PAPm/índices de área y de excentricidad diastólica y sistólica del VI y con ratio E/A < E, > A, < E/A, > RTI	Sobrecarga de presión de VD induce alteración en el llenado del VI a pesar de fase sistólica normal
Tutar et al., 1999 ⁵⁴	40/20	Cor pulmonale	60	FEV ₁ 35; PO ₂ 47	HTA, EC, valvulopatía		Relación con PAPS: E/A ratio y RTI
Boussogues et al., 2000 ⁵⁵	34/20	EPOC estable	60	FEV ₁ 42; PO ₂ 54	HTA, cardiopatía isquémica, valvulopatía	< E, > A, < E/A ratio Frente a controles (76 vs. 35%) > FC	PAPS correlacionado con FC, RTI y DTVI
Ozer et al., 2001 ⁵⁶	48/59	Grupo 1: 25 (con HP) Grupo 2: 23 (sin HP)	57/55	Grupo 1: FEV ₁ 39; PO ₂ 45 Grupo 2: FEV ₁ 45; PO ₂ 59	Cardiopatía, valvulopatía	Mayor contribución de la contracción A1 al llenado VI (44% vs. 38%) EPOC con HP: > RTI < Em/Am < velocidad de propagación de flujo	
Rutten et al., 2005 ⁷⁵	405	EPOC estable	73	FEV ₁ /FVC 64%	No	10,2% ICFEP 10,3% ICFER	Prevalencia de 4 de IC en EPOC comparada con datos de población > 65 años
Yilmaz et al., 2005 ⁷⁷	44/20	Grupo 1: 24 (sin HP) Grupo 2: 20 (con HP)	64/65	Grupo 1: FEV ₁ 50; PO ₂ 76 Grupo 2: FEV ₁ 42; PO ₂ 67	HTA, cardiopatía, valvulopatía, IC	Índice de Tei > en grupo con HP	DVI a pesar de FEV ₁ normal
Suchon et al., 2007 ⁷⁸	35/25		62	FEV ₁ 40; PO ₂ 71	HTA, DM, cardiopatía	< E/A < Em Am > RTI	Correlación presión sistólica de VD con E/A; Em/Am y RTI
Funk et al., 2008 ⁸⁹	22/22		59	FEV ₁ (L) 1,8; PO ₂ 71	HTA, DM, alcoholismo, valvulopatía, EC, cardiopatía isquémica, FA, HVI	< E, > A, < E/A incluso sin presencia de HP por cateterismo derecho	Correlación E/A ratio con PAPm
Acikel et al., 2010 ⁹⁰	47/20	Grupo 1: 25 (sin HP) Grupo 2: 22 (con HP)	61/58	Grupo 1: FEV ₁ 52; PO ₂ 61 Grupo 2: FEV ₁ 40; PO ₂ 56	HTA, valvulopatía, FA, cardiopatía, bloqueo de rama	< E, > A, < E/A > RTI < Em, < Em/Am	E/A < 1; Em < 8 cm/s en grupo con HP
Sabit et al., 2010 ⁹¹	36/14		66	FEV ₁ 57	Historia previa de cardiopatía	La media de deformación miocárdica (strain) y la tasa de deformación (strain rate) fue menor que en el grupo control, p < 0,05. > RTI	Relación del RTI con onda de pulso aórtica
Flu et al., 2010 ⁹²	1.005 pacientes candidatos a cirugía vascular	367	70		No	DVI subclínica: 47% DSVI (FEV ₁ < 50%); 25% Insuficiencia cardíaca: 14%	Los pacientes con DVI tuvieron mayor mortalidad por cualquier causa en comparación con aquellos sin DVI a los 2 años de seguimiento
Watz et al., 2010 ¹¹	138	GOLD I-IV	63	FEV ₁ 56; PO ₂ 69	EC, FA, FEV ₁ < 50%	Pacientes con IC/TLC < 0,25 menor llenado ventricular que aquellos con IC/TLC > 0,25	Riesgo de DVI EPOC leve: OR 1,6 (IC del 95%, 1,1-2,3) EPOC moderado/grave OR = 1,7 (IC del 95%, 1,2-2,4)
Gupta et al., 2011 ⁹³	40	GOLD I-IV				Correlación inversa de IC/TLC con tamaño de cámaras cardíacas	La alteración del llenado ventricular se asoció a una reducción del TM6M
						DTVI tiene correlación directa con gravedad de FEV ₁	IC/TLC predictor de tamaño de cámaras cardíacas en análisis multivariado
						7,5% DSVI 47,5% DDVI HVI 22,5% A > E	Relación de DVI con gravedad del FEV ₁

Tabla 1 (continuación)

Primer autor/año	n/controles	Población	Edad media	FEV ₁ (%pred); PO ₂ (mmHg); SpO ₂ (%)	FRCV excluidos	Resultados principales	Comentarios
Malerba et al., 2011 ⁶⁴	55/40	GOLD I-IV	59/56	FEV ₁ 59; PO ₂ 87	HTA, DM, cardiopatía, SAHOS	< E/A ratio, > RTI; > EDT Prevalencia de DDVI 70,9% en EPOC vs. 27,5% en controles DDVI 59,26%	FEV ₁ % e IC/TLC < 0,25 correlación directa con E/A ratio
Bhattacharyya et al., 2012 ⁶⁵	21	GOLD I-IV	63	FEV ₁ 25	CI, HTA, DM, hipotiroidismo		Se realizó imagen de perfusión miocárdica en pacientes con DDVI y 50% mostraron defectos de perfusión reversibles en cara inferior VI
Macchia et al., 2012 ⁶⁶	218	GOLD I-IV	70	FEV ₁ 39	No	13,7 DSVI 3,2 DDVI	Pacientes con DVI presentaron una tendencia a la mortalidad con HR 2,34 (IC del 95%, 0,99-5,54; p = 0,053) a los 2 años de seguimiento
Freika et al., 2013 ⁶⁷	342	GOLD I-IV	68	FEV ₁ 52; PO ₂ 74	Historia previa de cardiopatía grave	HVI 6% DSVI 13% DDVI 12%	27% alteraciones del VI al excluir FRCV. Las alteraciones no tuvieron relación con el FEV ₁
Andreson et al., 2013 ⁶⁹	93/34		68	FEV ₁ 70; SpO ₂ : 97	Excluido HTA mediante monitorización 24 h	La masa del VI en EPOC fue mayor que en controles (p = 0,17)	Mayor prevalencia de HVI en EPOC (30%) que en grupo control (20%) Mayor prevalencia en mujer: (43,2% vs. 21,4%)
Lopez-Sanchez et al., 2013 ⁶⁸	71	GOLD III	66	FEV ₁ 38,5; PO ₂ 68	EC, valvulopatía, arteriopatía periférica, FA, índice de Charlson > 5	DDVI 90%	Menor E/A ratio asociado con TM6 M y PO ₂
Caram et al., 2013 ⁶⁹	50	GOLD I-IV	67	FEV ₁ 57; SpO ₂ 93	SAHOS, cardiopatía isquémica, DM, IC	DDVI 88%	EPOC I-II presentaron mayores alteraciones de la contractilidad ventricular (p < 0,05) DDVI asociado a gravedad del FEV ₁
Schoos et al., 2013 ⁷⁰	90	GOLD I-IV	69	FEV ₁ /SpO ₂ I: 85/95 II: 58/96 III: 40/95 IV: 26/93	Cardiopatía Antecedentes de enfermedad cardiovascular	DDVI 66% El volumen de eyección del VI y la función diastólica se correlacionaron inversamente con el valor del FEV ₁ , mientras que la FC presentó una relación directa (> FC, menor FEV ₁)	La deformación miocárdica global del VI se asoció a mortalidad en modelo multivariado

A: onda de contracción auricular en el flujo Doppler mitral; AI: aurícula izquierda; Am: velocidad diastólica del miocardio obtenida por Doppler tisular durante la contracción auricular; CI: cardiopatía isquémica; DDVI: disfunción diastólica ventricular izquierda; DM: diabetes mellitus; DSVI: disfunción sistólica ventricular izquierda; DTVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DVI: disfunción ventricular izquierda; E: onda de llenado protodiastólico en el flujo Doppler mitral; EC: enfermedad coronaria; EDT: tiempo de desaceleración de la onda de llenado ventricular temprano; Em: velocidad diastólica del miocardio obtenida por Doppler tisular durante el llenado precoz; E/A: ratio entre la onda E y la onda A en flujo Doppler mitral; Em/Am: ratio entre la onda Em y la onda Am; FA: fibrilación auricular; FC: frecuencia cardíaca; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HP: hipertensión pulmonar; HR: hazard ratio; HTA: hipertensión arterial sistémica; HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; IC/TLC: ratio entre la capacidad inspiratoria y la capacidad pulmonar total; ICPEP: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; ICFER: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; IM: infarto de miocardio; IRC: insuficiencia respiratoria crónica; OR: odds ratio; PAPm: presión media de arteria pulmonar; PAPS: presión sistólica de arteria pulmonar; PO₂: presión arterial de oxígeno; RTI: relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo; SAHOS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño; SpO₂: saturación arterial de oxígeno; TM6 M: test de la marcha de 6 min; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

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

EPOC—, tanto por pérdida de la sístole auricular como por acortamiento en el período de llenado⁶⁹.

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

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

Tabla 2
Aplicación del Doppler en el diagnóstico de la disfunción diastólica y parámetros observados en el patrón de relajación lenta

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

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

Modificada de García et al.⁴⁰

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

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

Disfunción ventricular sistólica

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

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

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

Insuficiencia cardíaca

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

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

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

En sentido inverso, la EPOC representa una comorbilidad frecuente en pacientes con IC, describiéndose hasta en un tercio de estos pacientes⁷⁸. Se ha señalado que la EPOC actúa como una comorbilidad que imprime peor pronóstico en la IC y que las exacerbaciones de la EPOC están reconocidas como factores causales y/o precipitantes de IC aguda⁷². En un estudio en donde se comparaba el impacto en el pronóstico de diferentes comorbilidades en 2.843 pacientes diagnosticados de ICFEP y 6.599 con ICFER, la EPOC fue la única comorbilidad que actuó con variable independiente de la mortalidad para ambos grupos⁷⁹. Llama la atención que, a pesar del peso de la EPOC como comorbilidad en la IC, en las últimas guías de IC no se incluya la realización de la espirometría dentro del conjunto de pruebas complementarias recomendadas en el manejo de esta entidad.

Conclusiones

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

Conflicto de intereses

Los autores no presentan ninguno.

Agradecimientos

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

Bibliografía

- Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009;33:1165-85.
- Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Pauvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnoses COPD and asthma in primary care. *Chest*. 2005;128:2099-107.
- Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2:8-11.
- Finkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:337-49.

5. De Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-González Moro JM, Bellón-Cano JM, Ancochea-Bermúdez J, Calle-Rubio M, et al. Asociación de factores de riesgo cardiovascular y EPOC. Resultados de un estudio epidemiológico (estudio ARCE). Arch Bronconeumol. 2008;44:233-8.
6. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: A novel phenotype. PLoS One. 2012;7:e37483.
7. Peinado VI, Barbera JA, Ramirez J, Gomez FP, Roca J, Jover L, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. Am J Physiol. 1998;274 Pt 1:1908-13.
8. Maclay JD, McAllister DA, Johnston S, Raftis J, McGuinness C, Deans A, et al. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD. Thorax. 2011;66:769-74.
9. Mills NL, Miller JJ, Anand A, Robinson SD, Frazer GA, Anderson D, et al. Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A mechanism for increased cardiovascular risk. Thorax. 2008;63:306-11.
10. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, Carr JJ, Enright PL, Hoffman EA, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. N Engl J Med. 2010;362:217-27.
11. Watz H, Waschki B, Meyer T, Kretschmar G, Kirsten A, Claussen M, et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: Role of hyperinflation. Chest. 2010;138:32-8.
12. Andreas S, Anker SD, Scanlon PD, Somers VK. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. Chest. 2005;128:3618-25.
13. Churg A, Zhou S, Wright JL. Matrix metalloproteinases in COPD. Eur Respir J. 2012;39:197-209.
14. Savale L, Chauvat A, Bastuji-Garin S, Marcos E, Boyer L, Maitre B, et al. Shortened telomeres in circulating leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2009;179:566-71.
15. Garcia-Aymerich J, Gomez FP, Benet M, Ferrero E, Basagaña X, Gayete E, et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. Thorax. 2011;66:430-7.
16. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, van Empel VP, Bruijnzeel PL, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187:728-35.
17. Burgel PR, Paillasseur JL, Peene B, Dusser D, Roche N, Coolen J, et al. Two distinct chronic obstructive pulmonary disease (COPD) phenotypes are associated with high risk of mortality. PLoS One. 2012;7:e51048.
18. Kohama A, Tanouchi J, Hori M, Kitabatake A, Kamada T. Pathologic involvement of the left ventricle in chronic cor pulmonale. Chest. 1990;98:794-800.
19. Larsen KO, Sjaastad I, Svinland A, Krobert KA, Skjonesberg OH, Christensen G. Alveolar hypoxia induces left ventricular diastolic dysfunction and reduces phosphorylation of phospholamban in mice. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2006;291:507-16.
20. Thomson AJ, Drummond G, Waring WS, Webb DJ, Maxwell SR. Effects of short-term isocapnic hyperoxia and hypoxia on cardiovascular function. J Appl Physiol. 2006;101:809-16.
21. Lattinore J-DL, Wilcox I, Nakhla S, Langenfeld M, Jessup W, Celermajer DS. Repetitive hypoxia increases lipid loading in human macrophages—a potentially atherogenic effect. Atherosclerosis. 2005;179:255-9.
22. Heindl S, Lehnert M, Criele CP, Hasenfuss G, Andreas S. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:597-601.
23. Maclay JD, MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: Mechanisms. Chest. 2013;143:798-807.
24. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: A population-based study and a systematic review of the literature. Chest. 2005;127:1952-9.
25. Feary JR, Rodriguez LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: A comprehensive analysis using data from primary care. Thorax. 2010;65:956-62.
26. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. Chest. 2010;137:1091-7.
27. Iwamoto H, Yokoyama A, Kitahara Y, Ishikawa N, Haruta Y, Yamane K, et al. Airflow limitation in smokers is associated with subclinical atherosclerosis. Am J Respir Crit Care Med. 2009;179:35-40.
28. Barr RG, Ahmed FS, Carr JJ, Hoffman EA, Jiang R, Kawut SM, et al. Subclinical atherosclerosis, airflow obstruction and emphysema: The MESA Lung Study. Eur Respir J. 2012;39:846-54.
29. Garcia MM, Rodrigues MG, Reis Neto JA, Correia LC. Atherosclerosis subclínica y función diastólica. Arq Bras Cardiol. 2010;95:473-9.
30. Thomashow MA, Shimo D, Parikh MA, Hoffman EA, Vogel-Claussen J, Hueper K, et al. Endothelial microparticles in mild COPD and emphysema: The MESA COPD study. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188:60-8.
31. Lahousse L, van den Bouwhuysen OJA, Loth DW, Joos GF, Hofman A, Witteman JCM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and lipid core carotid artery plaques in the elderly: The Rotterdam study. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187:58-64.
32. Müllerova H, Agustí A, Erqou S, Mapel DW. Cardiovascular comorbidity in COPD: Systematic literature review. Chest. 2013;144:1163-78.
33. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. Chest. 2005;128:2068-75.
34. Mapel DW, Dedrick D, Davis K. Trends and cardiovascular co-morbidities of COPD patients in the Veterans Administration Medical System, 1991-1999. COPD. 2005;2:35-41.
35. Kurkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Stang MR, Jones JK, She D, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. Ann Epidemiol. 2006;16:63-70.
36. Selvaraj C, Gurm H, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Chronic obstructive pulmonary disease as a predictor of mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol. 2005;96:756-9.
37. Enriquez JR, Parikh SV, Selzer F, Jacobs AK, Marroquin O, Mulukutla S. Increased adverse events after percutaneous coronary intervention in patients with COPD: Insights from the national heart, lung, and blood institute dynamic registry. Chest. 2011;140:604-10.
38. Sá MP, Soares EF, Santos CA, Figueiredo OJ, Lima RO, Escobar RR, et al. EuroSCORE and mortality in coronary artery bypass graft surgery at Pernambuco Cardiology Emergency Medical Services (Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco). Rev Bras Cir Cardiovasc. 2010;25:474-82.
39. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: Development and validation of SYNTAX score II. Lancet. 2013;38:639-50.
40. García MJ. Diagnóstico y guía terapéutica de la insuficiencia cardíaca diastólica. Rev Esp Cardiol. 2003;56:396-406.
41. Vonk-Noordegraaf A, Marcus JT, Holwerda S, Roseboom B, Postmus PE. Early changes of cardiac structure and function in COPD patients with mild hypoxemia. Chest. 2005;127:1898-903.
42. Bouzas B. Ventrículo derecho pulmonar y sistémico. Rev Esp Cardiol Supl. 2009;9(E):23-9.
43. Jorgensen K, Muller MF, Nel J, Upton RN, Houtz E, Ricksten SE. Reduced intrathoracic blood volume and left and right ventricular dimensions in patients with severe emphysema: An MRI study. Chest. 2007;131:1050-7.
44. Jorgensen K, Houtz E, Westfelt U, Ricksten SE. Left ventricular performance and dimensions in patients with severe emphysema. Anesth Analg. 2007;104:887-92.
45. Jorgensen K, Houtz E, Westfelt U, Nilsson F, Schersten H, Ricksten SE. Effects of lung volume reduction surgery on left ventricular diastolic filling and dimensions in patients with severe emphysema. Chest. 2003;124:1863-70.
46. Vonk-Noordegraaf A. The shrinking heart in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2010;362:267-8.
47. Smith BM, Kawut SM, Bluemke DA, Basner RC, Gomes AS, Hoffman E, et al. Pulmonary hyperinflation and left ventricular mass: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis COPD Study. Circulation. 2013;127:1503-11.
48. Smith BM, Prince MR, Hoffman EA, Bluemke DA, Liu CY, Rabinowitz D, et al. Impaired left ventricular filling in COPD and emphysema: Is it the heart or the lungs? The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis COPD Study. Chest. 2013;144:1143-51.
49. Anderson WJ, Lipworth BJ, Rehring S, Struthers AD, George J. Left ventricular hypertrophy in COPD without hypoxemia: The elephant in the room. Chest. 2013;143:91-7.
50. Kjeldsen SE, Devereux RB, Hille DA, Lyle PA, Dahlöf B, Julius S, et al. Predictors of cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: The Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study. Blood Press. 2009;18:348-61.
51. Castelló Brescane R. La importancia pronóstica de la geometría ventricular izquierda: ¿fantasía o realidad? Rev Esp Cardiol. 2009;62:235-8.
52. García MJ. Left ventricular filling. Heart Fail Clin. 2008;4:47-56.
53. Schena M, Cini E, Errera D, Quadri A. Echo-Doppler evaluation of left ventricular impairment in chronic cor pulmonale. Chest. 1996;109:1446-51.
54. Tutar E, Kaya A, Gulce S, Ertaş F, Erol C, Ozdemir O, et al. Echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function in chronic cor pulmonale. Am J Cardiol. 1999;83:1414-7.
55. Boussuges A, Pinet C, Molénat F, Burnet H, Ambrosi P, Badier M, et al. Left atrial and ventricular filling in chronic obstructive pulmonary disease. An echocardiographic and Doppler study. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:670-5.
56. Özer N, Tokgozulu L, Coplu L, Kes S. Echocardiographic evaluation of left and right ventricular diastolic function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Am Soc Echocardiogr. 2001;14:557-61.
57. Yilmaz R, Gencer M, Ceylan E. Impact of chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension on both left ventricular systolic and diastolic performance. J Am Soc Echocardiogr. 2005;18:873-81.
58. Suchofi E, Tracz W, Podolec P, Pieculewicz M, Plazak W, Prokop A, et al. Evaluation of left ventricular function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Pol Arch Med Wewn. 2007;117:26-30.
59. Funk GC, Lang I, Schenk P, Valipour A, Hartl S, Burghuber OC. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with COPD in the presence and absence of elevated pulmonary arterial pressure. Chest. 2008;133:1354-9.
60. Acikel M, Kose N, Aribas A, Kaynar H, Sevimli S, Gurlertop Y, et al. The effect of pulmonary hypertension on left ventricular diastolic function in chronic obstructive lung disease: A tissue Doppler imaging and right cardiac catheterization study. Clin Cardiol. 2010;33:E13-8.
61. Sabit R, Bolton CE, Fraser AC, Edwards JM, Edwards PH, Ionescu AA, et al. Subclinical left and right ventricular dysfunction in patients with COPD. Respir Med. 2010;104:1171-8.

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

*“Tal vez parece que me pierdo en el camino,
pero me guía la intuición.
Nada me importa más que hacer el recorrido,
más que saber a dónde voy”*

Gustavo Cerati.