

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Asociación de la enfermedad cardiovascular con la enfermedad respiratoria



Paul Carter, MBChB,^{a,b} Jakub Lagan, LEKARZ,^{c,d} Christien Fortune, MBChB,^c Deepak L. Bhatt, MD, MPH,^e Jørgen Vestbo, DRMEDSCI,^{d,f} Robert Niven, MBChB,^{d,f} Nazia Chaudhuri, MBChB, PHD,^{d,f} Erik B. Schelbert, MD, MS,^{g,h,i} Rahul Potluri, MBChB,^a Christopher A. Miller, MBChB, PHD^{c,d,j}

RESUMEN

ANTECEDENTES La relación entre las enfermedades respiratorias y cada enfermedad cardiovascular específica, así como las repercusiones que tienen las enfermedades cardiovasculares en la mortalidad de los pacientes con enfermedades respiratorias, son cuestiones que no están claras.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue determinar la relación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el asma y la neumopatía intersticial (NPI) con enfermedades cardiovasculares específicas y evaluar la repercusión de cada enfermedad cardiovascular en la mortalidad por cualquier causa en pacientes con trastornos respiratorios.

MÉTODOS Los autores llevaron a cabo un estudio de cohortes de todos los pacientes ingresados en 7 hospitales del *National Health Service* situados en el Noroeste de Inglaterra, entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de marzo de 2013, con los diagnósticos respiratorios de interés, así como de grupos de controles emparejados por edad y sexo.

RESULTADOS Se incluyó en el estudio a un total de 31.646 pacientes con EPOC, 60.424 pacientes con asma y 1662 pacientes con NPI. Los grupos de control los formaron 158.230, 302.120 y 8310 pacientes, respectivamente (seguimiento total de 2.968.182 años-paciente). La EPOC mostró una asociación independiente con la cardiopatía isquémica (CI), la insuficiencia cardiaca (IC), la fibrilación auricular y la enfermedad vascular periférica, todas las cuales se asociaban a la mortalidad por cualquier causa (por ejemplo, *odds ratio* para la asociación de la EPOC con la IC: 2,18 [intervalo de confianza (IC) del 95%: 2,08 a 2,26]; *hazard ratio* para la contribución de la IC a la mortalidad en la EPOC: 1,65 [IC del 95%: 1,61 a 1,68]). El asma mostró una asociación independiente con la CI, y la presencia de múltiples enfermedades cardiovasculares contribuía a la mortalidad (por ejemplo, IC *hazard ratio*: 1,81 [IC del 95%: 1,75 a 1,87]). La NPI mostró una asociación independiente con la CI y la IC, y estas dos enfermedades se asociaron a la mortalidad. Los pacientes con enfermedades pulmonares tuvieron una menor probabilidad de ser tratados con una revascularización coronaria.

CONCLUSIONES La enfermedad pulmonar presenta una asociación independiente con las enfermedades cardiovasculares, en especial la CI y la IC, que contribuyen de manera significativa a producir la mortalidad por cualquier causa. Sin embargo, en los pacientes con una enfermedad pulmonar es menos probable que se realice una revascularización coronaria. (J Am Coll Cardiol 2019;73:2166-77) © 2019 American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor en Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster.

Del ^aACALM Study Unit en colaboración con Aston Medical School, Aston University, Birmingham, Reino Unido; ^bCambridge Cardiovascular Epidemiology Unit, University of Cambridge, Cambridge, Reino Unido; ^cDivision of Cardiovascular Sciences, School of Medical Sciences, Faculty of Biology, Medicine and Health, Manchester Academic Health Science Centre, University of Manchester, Manchester, Reino Unido; ^dManchester University NHS Foundation Trust, Wythenshawe Hospital, Manchester, Reino Unido; ^eBrigham and Women's Hospital Heart & Vascular Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; ^fDivision of Infection, Immunity and Respiratory Medicine, School of Biological Sciences, Faculty of Biology, Medicine and

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****FA** = fibrilación auricular**CABG** = cirugía de bypass arterial coronario**EPOC** = enfermedad pulmonar obstructiva crónica**IC** = insuficiencia cardíaca**HR** = hazard ratio**CIE-10** = Clasificación Internacional de Enfermedades - 10ª Edición**CI** = cardiopatía isquémica**NPI** = neumopatía intersticial**NHS** = National Health Service**OPCS-4** = Oficina de Censos Poblacionales y Clasificación de Encuestas de Intervenciones y Procedimientos-4**OR** = odds ratio**ICP** = intervención coronaria percutánea**EVP** = enfermedad vascular periférica

La coexistencia de una enfermedad respiratoria y una enfermedad cardiovascular es frecuente. Aunque hay factores de riesgo comunes que son frecuentes, se ha puesto claramente de manifiesto que la asociación entre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la enfermedad cardiovascular es independiente de estos factores de riesgo; de hecho, la relación entre la gravedad de la obstrucción de las vías aéreas y la prevalencia y mortalidad por enfermedades cardiovasculares está claramente establecida en la actualidad (1, 2).

Las relaciones entre el asma, que se caracteriza por una obstrucción variable de las vías aéreas, o la neumopatía intersticial (NPI), en la que hay una afectación restrictiva de la función pulmonar, con la enfermedad cardiovascular no están tan bien definidas. Además, no se ha caracterizado bien todavía la asociación entre las enfermedades respiratorias y cada una de

las enfermedades cardiovasculares, que constituyen una amplia gama de trastornos con mecanismos y manifestaciones diferentes. Además, aunque existen datos amplios que indican que las enfermedades pulmonares, y en particular la EPOC (3, 4), tienen un efecto adverso en el pronóstico de los pacientes con enfermedades cardiovasculares, son pocos los estudios en los que se ha investigado la repercusión de cada enfermedad cardiovascular específica en la mortalidad de los pacientes con enfermedades pulmonares.

El objetivo de este estudio fue investigar la asociación de la EPOC, el asma y la NPI con enfermedades cardiovasculares específicas, y evaluar la repercusión de cada enfermedad cardiovascular en la mortalidad por cualquier causa

en estos trastornos pulmonares, utilizando para ello una cohorte amplia de pacientes ingresados en hospitales del *National Health Service* (NHS) del Noroeste de Inglaterra (Reino Unido), a lo largo de un período de 13 años.

MÉTODOS**ORÍGENES DE LOS DATOS Y POBLACIÓN EN ESTUDIO**

La población del estudio la formaron todos los pacientes ingresados en 7 hospitales del NHS del Noroeste de Inglaterra como mínimo en una ocasión entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de marzo de 2013. Se obtuvieron los datos de alta anonimizados, que incluían los diagnósticos, las comorbilidades y las intervenciones realizadas, a través del registro de análisis de actividad hospitalaria informatizado de la Autoridad Sanitaria Local del NHS. A continuación se aplicó el protocolo del estudio ACALM (*Algorithm for Comorbidities, Associations, Length of stay, and Mortality*) para transferir esos datos brutos a una base de datos de investigación analizable. El protocolo ACALM utiliza el concepto de amalgama de los datos obtenidos de manera ordinaria y propone el concepto de utilizar *big data* en la investigación médica, y se ha descrito ya anteriormente en numerosas publicaciones (5-7). El protocolo ACALM elimina la posibilidad de que los pacientes se contabilicen dos veces. Se utilizan los datos del primer ingreso en los pacientes que han tenido múltiples ingresos.

Los 3 grupos de estudio los formaron todos los pacientes adultos (edad ≥ 18 años) con un diagnóstico de EPOC, asma y NPI, respectivamente. Se identificó a los pacientes con el empleo de los sistemas de codificación de la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª edición (CIE-10) y de la Oficina de Censos Poblacionales y Clasificación de Encuestas de Intervenciones y Procedi-

Health, Manchester Academic Health Science Centre, University of Manchester, Manchester, Reino Unido; [#]Department of Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania; ^hUPMC Cardiovascular Magnetic Resonance Center, Heart and Vascular Institute, Pittsburgh, Pennsylvania; ⁱClinical and Translational Science Institute, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania; and the ^jWellcome Centre for Cell-Matrix Research, Division of Cell-Matrix Biology & Regenerative Medicine, School of Biology, Faculty of Biology, Medicine & Health, Manchester Academic Health Science Centre, University of Manchester, Manchester, Reino Unido. El Dr. Lagan recibe financiación mediante una Beca de Formación en Investigación Clínica de la *British Heart Foundation* (FA/17/47/32805). El Prof. Vestbo cuenta con el apoyo del *Manchester Biomedical Research Centre* del *National Institute for Health Research*. El Dr. Miller recibe financiación mediante un Premio de Científico Clínico (CS-2015-15-003) del *National Institute for Health Research*. Las opiniones expresadas en esta publicación son las de los autores y no necesariamente las del *National Health Service*, el *National Institute for Health Research* o el Departamento de Salud. El Dr. Bhatt ha formado parte de consejos asesores de Cardax, Elsevier Practice Update Cardiology, Medscape Cardiology y Regado Biosciences; ha formado parte del Consejo de Dirección del Boston VA Research Institute, la Society of Cardiovascular Patient Care y Tobesoft; ha sido Presidente del comité de supervisión de la calidad de la American Heart Association; ha formado parte de Comités de Vigilancia de Datos del Baim Institute for Clinical Research (anteriormente Harvard Clinical Research Institute, para el ensayo PORTICO, financiado por St. Jude Medical, actualmente Abbott), la Cleveland Clinic, el Duke Clinical Research Institute, la Mayo Clinic, la Mount Sinai School of Medicine (para el ensayo ENVISAGE, financiado por Daiichi-Sankyo) y el Population Health Research Institute; ha recibido honorarios de la American College of Cardiology (editor asociado sénior, Ensayos Clínicos y Noticias, ACC.org; vicepresidente del comité de acreditación de ACC), el Baim Institute for Clinical Research (anteriormente Harvard Clinical Research Institute; comité de dirección del ensayo clínico RE-DUAL PCI, financiado por Boehringer Ingelheim), Belvoir Publications (Editor jefe de Harvard Heart Letter), el Duke Clinical Research Institute (comités de dirección de ensayos clínicos), HMP Global (Editor jefe de Journal of Invasive

mientos (OPCS-4). En el apéndice *online* se presentan los datos correspondientes a un grupo de estudio adicional con solapamiento de asma-EPOC.

Se definieron grupos de control emparejados por edad y sexo para cada uno de los 3 grupos de estudio, de manera independiente de la población principal del estudio. Se utilizó el programa informático SPSS versión 21.0 (IBM, Armonk, Nueva York [Estados Unidos]) para seleccionar de manera aleatoria a pacientes sin los diagnósticos de EPOC, asma o NPI. Para definir los grupos de control se realizó un emparejamiento por sexo y deciles de edad en cada grupo de estudio. Se seleccionaron pacientes para obtener grupos de control 5 veces superiores a los correspondientes grupos de estudio.

PARÁMETROS DE VALORACIÓN Se identificaron las enfermedades cardiovasculares (hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2, cardiopatía isquémica [CI], insuficiencia cardíaca [IC], fibrilación auricular, enfermedad vascular periférica [EVP], o enfermedad cerebrovascular) y las intervenciones cardíacas (intervención coronaria percutánea [ICP] o cirugía de bypass arterial coronario [CABG]) con el empleo de los códigos de CIE-10 y de OPCS-4 como parte del protocolo del estudio ACALM. Se identificaron, además, los diagnósticos de los demás trastornos que constituyen las 10 causas de muerte más frecuentes en el Reino Unido aparte de las enfermedades cardiovasculares y la EPOC (es decir, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, neumonía, enfermedad renal crónica y demencia) con el empleo de los códigos de CIE-10 y OPCS-4. Se dispuso de datos relativos a los diagnósticos de enfermedad respiratoria, enfermedad cardiovascular y otras causas frecuentes de muerte, así como de los datos de edad, sexo y origen étnico, de todos los pacientes.

El algoritmo ACALM capta la información sobre el consumo de tabaco a partir de los códigos de la CIE-10; sin embargo, el registro del análisis de actividad hospitalaria del NHS suele registrar el tabaquismo con el empleo de un campo demográfico aparte. Por consiguiente, el consumo de tabaco se infravalora de manera sustancial en el algoritmo ACALM. Presentamos los datos de consumo de tabaco; sin embargo, este parámetro se ha excluido de los análisis de regresión en el artículo principal. Se presenta un análisis de regresión multivariable que incluye el consumo de tabaco en el apéndice *online*.

La supervivencia de los pacientes al final del periodo de estudio (31 de marzo de 2013) se determinó mediante una vinculación con los registros de *National Health Tracing Services (NHS Strategic Tracing Service)*, que emplea datos de la Oficina Nacional de Estadística del Reino Unido. Se dispuso de la información de supervivencia de todos los pacientes.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO Se compararon los datos nominales de las características iniciales, incluida la prevalencia de enfermedades cardiovasculares sin ajustar, de cada grupo de enfermedad respiratoria con su respectivo grupo de control, utilizando pruebas de χ^2 . Las variables continuas se compararon con el empleo de pruebas de *t* de Student. Para determinar la relación entre cada trastorno respiratorio y la enfermedad cardiovascular, se utilizó una regresión logística para calcular los valores de *odds ratio* (OR) y los intervalos de confianza (IC) del 95%. En los modelos multivariados se incluyeron ajustes respecto a edad, sexo, grupo étnico y enfermedades cardiovasculares, intervenciones cardíacas y las causas frecuentes de muerte antes indicadas. Con objeto de determinar la relación entre la enfermedad cardiovascular y la muerte en cada trastorno respiratorio, se utiliza-

Cardiology), el Journal of the American College of Cardiology (editor jefe; editor asociado), el Population Health Research Institute (para el comité de operaciones del COMPASS, comité de publicaciones, comité de dirección y codirector nacional de EE. UU., financiado por Bayer), Slack Publications (editor médico jefe, *Cardiology Today's Intervention*) y la Society of Cardiovascular Patient Care (secretario/tesorero) y WebMD (comité directivo de formación médica continuada); ha tenido otras relaciones con Clinical Cardiology (editor adjunto), el comité de dirección del Registro NCDR-ACTION (presidente), y el Comité de Investigación y Publicaciones de VA CART (presidente); ha recibido financiación para investigación de Abbott, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Chiesi, Eisai, Ethicon, Forest Laboratories, Idorsia, Ironwood, Ischemix, Lilly, Medtronic, PhaseBio, Pfizer, Regeneron, Roche, Sanofi, Synaptic y The Medicines Company; ha recibido pagos por derechos de autor de Elsevier (editor, *Cardiovascular Intervention: A Companion to Braunwald's Heart Disease*); ha sido coinvestigador de centro de Biotronik, Boston Scientific, St. Jude Medical (actualmente Abbott), y Svelte; ha sido miembro del consejo del American College of Cardiology; y ha realizado investigación no financiada para FlowCo, Merck, Novo Nordisk, PLx Pharma y Takeda. El Prof. Vestbo ha sido consultor del programa de fase 2 y 3 en EPOC; y ha recibido pagos por conferencias, incluida la pertenencia al panel de conferenciantes de GlaxoSmithKline, Chiesi Pharmaceuticals, Boehringer Ingelheim, Novartis y AstraZeneca. La Dra. Chaudhuri ha formado parte de un consejo asesor de Roche; y ha recibido subvenciones de investigación y ayudas para formación y viajes de Roche y Boehringer Ingelheim. El Dr. Schellbert ha formado parte de consejos asesores de Bayer y Merck; y ha recibido materiales para investigación de Bracco Diagnostics. El Dr. Miller ha recibido subvenciones de investigación de Guerbet y Roche. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Original recibido el 30 de julio de 2018; original revisado recibido el 8 de octubre de 2018, aceptado el 5 de noviembre de 2018.

ron modelos de regresión de Cox multivariantes para calcular los valores de *hazard ratio* (HR) y el IC del 95%, ajustados para la edad, el sexo, el grupo étnico y las demás enfermedades cardiovasculares, intervenciones cardíacas y causas frecuentes de muerte antes indicadas. Se utilizaron curvas de Kaplan-Meier para ilustrar la repercusión de las enfermedades cardiovasculares en la supervivencia. Todos los valores de *p* fueron bilaterales y se consideró significativo un nivel de $p < 0,05$. Los análisis se realizaron con el programa informático SPSS versión 21.0.

RESULTADOS

POBLACIÓN EN ESTUDIO Entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de marzo de 2013, un total de 1.220.024 pacientes fueron ingresados en los 7 hospitales incluidos en el estudio. De estos pacientes, 31.646 (2,59%) tenían una EPOC, 60.424 (4,95%) tenían asma y 1662 (0,14%) tenían NPI en la situación inicial. Los grupos de control los

formaron 158.230 pacientes, 302.120 pacientes y 8310 pacientes para los grupos de EPOC, asma y NPI, respectivamente. En la **tabla 1** se presentan las características iniciales de los pacientes con cada trastorno respiratorio y de sus correspondientes controles emparejados. La media de seguimiento fue de $5,2 \pm 3,6$ años (2.968.182 años-paciente).

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

La prevalencia de enfermedades cardiovasculares, sin ajustar, fue mayor en los pacientes con EPOC que en los controles, en la situación inicial (**tabla 1**). Las tasas de neumonía y de cáncer de pulmón fueron también mayores.

En un análisis multivariable (**tabla 2**), la EPOC mostró una asociación independiente con la CI (OR: 1,74; IC del 95%: 1,69 a 1,80), IC (OR: 2,17; IC del 95%: 2,08 a 2,26), fibrilación auricular (FA) (OR: 1,39; IC del 95%: 1,34 a 1,44) y EVP (OR: 1,85; IC del 95%: 1,74 a 2,00). La EPOC no mostró una asociación independiente con la enfermedad cerebrovascular (OR: 0,97; IC del 95%: 0,92 a 1,03).

TABLA 1 Características iniciales en los pacientes con cada enfermedad respiratoria y los correspondientes controles emparejados

	EPOC			Asma			NPI		
	Control (n = 158.230)	EPOC (n = 31.646)	Valor de p	Control (n = 302.120)	Asma (n = 60.424)	Valor de p	Control (n = 8310)	Fibrosis (n = 1662)	Valor de p
Características demográficas									
Edad, años	70,0 ± 12,0	70,3 ± 12,0		48,6 ± 20,0	48,5 ± 20,0		71,3 ± 12,0	71,5 ± 12,0	
Hombres	80.710 (51,0)	16.142 (51,0)		110.860 (36,7)	22.172 (36,7)		4715 (56,7)	943 (56,7)	
Grupo étnico									
Caucásicos	133.209 (84,2)	28.527 (90,1)		231.451 (76,6)	47.828 (79,2)		7057 (84,9)	1427 (85,9)	
Originarios de sur de Asia	6082 (3,8)	555 (1,8)		24.604 (8,1)	5343 (8,8)		304 (3,7)	113 (6,8)	
Afrocaribeños	2383 (1,5)	175 (0,6)		9208 (3,0)	1520 (2,5)		116 (1,4)	17 (1,0)	
Otros	2828 (1,8)	292 (0,9)		11.273 (3,7)	1870 (3,1)		135 (1,7)	15 (0,9)	
Desconocido	13.728 (8,7)	2.097 (6,6)		25.584 (8,5)	3863 (6,4)		698 (8,4)	90 (5,4)	
Enfermedad cardiovascular									
Hipertensión	53.396 (33,7)	11.992 (37,9)	< 0,001	50.243 (16,6)	14.752 (24,4)	< 0,001	2840 (34,2)	575 (34,6)	0,741
Hiperlipidemia	15.855 (10,0)	3051 (9,6)	0,040	16.181 (5,4)	4.478 (7,4)	< 0,001	799 (9,6)	150 (9,0)	0,455
DMT1	2253 (1,4)	340 (1,1)	< 0,001	3287 (1,1)	875 (1,4)	< 0,001	108 (1,3)	17 (1,0)	0,355
DMT2	20.655 (13,1)	4879 (15,4)	< 0,001	20.105 (6,7)	5945 (9,8)	< 0,001	1133 (13,6)	281 (16,9)	< 0,001
CI	28.380 (17,9)	9188 (29,0)	< 0,001	24.149 (8,0)	7291 (12,1)	< 0,001	1526 (18,4)	452 (27,2)	< 0,001
Insuficiencia cardíaca	10.076 (6,4)	5449 (17,2)	< 0,001	7617 (2,5)	1879 (3,1)	< 0,001	560 (6,7)	295 (17,7)	< 0,001
FA	15.123 (9,6)	5.444 (17,2)	< 0,001	11.106 (3,7)	2504 (4,1)	< 0,001	896 (10,8)	263 (15,8)	< 0,001
ERC	6275 (4,0)	2290 (7,2)	< 0,001	4653 (1,5)	925 (1,5)	0,866	357 (4,3)	149 (9,0)	< 0,001
Enfermedad cerebrovascular	8304 (5,2)	1932 (6,1)	< 0,001	6563 (2,2)	1119 (1,9)	< 0,001	512 (6,2)	79 (4,8)	0,026
EVP	3750 (2,4)	1714 (5,4)	< 0,001	3.010 (1,0)	617 (1,0)	0,576	204 (2,5)	52 (3,1)	0,113
ICP	3619 (2,3)	418 (1,3)	< 0,001	3843 (1,3)	829 (1,4)	0,047	180 (2,2)	16 (1,0)	0,001
CABG	2153 (1,4)	236 (0,7)	< 0,001	1859 (0,6)	360 (0,6)	0,574	113 (1,4)	12 (0,7)	0,033
Otra enfermedad									
Neumonía	6957 (4,4)	4870 (15,4)	< 0,001	5818 (1,9)	1619 (2,7)	< 0,001	422 (5,1)	316 (19,0)	< 0,001
Demencia	7157 (4,5)	1615 (5,1)	< 0,001	4671 (1,5)	615 (1,0)	< 0,001	430 (5,2)	83 (5,0)	0,761
Cáncer de mama	2509 (1,6)	543 (1,7)	0,093	3532 (1,2)	677 (1,1)	0,308	122 (1,5)	34 (2,0)	0,083
Cáncer de pulmón	2676 (1,7)	1844 (5,8)	< 0,001	2210 (0,7)	399 (0,7)	0,059	133 (1,6)	83 (5,0)	< 0,001
Cáncer de colon	1059 (0,7)	195 (0,6)	0,287	871 (0,3)	129 (0,2)	0,001	57 (0,7)	7 (0,4)	0,217

Los valores corresponden a media ± DE o n (%).

FA = fibrilación auricular; CABG = cirugía de bypass arterial coronario; ERC = enfermedad renal crónica; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CI = cardiopatía isquémica; NPI = neumopatía intersticial; ICP = intervención coronaria percutánea; EVP = enfermedad vascular periférica; DMT1 = diabetes mellitus tipo 1; DMT2 = diabetes mellitus tipo 2.

TABLA 2 Asociación con ajuste multivariable de las enfermedades cardiovasculares con cada enfermedad respiratoria

	EPOC		Asma		NPI	
	Odds ratio (IC del 95%)	Valor de p	Odds ratio (IC del 95%)	Valor de p	Odds ratio (IC del 95%)	Valor de p
Hipertensión	1,089 (1,059-1,120)	< 0,001	1,656 (1,614-1,698)	< 0,001	0,950 (0,840-1,075)	0,417
Hiperlipidemia	0,876 (0,837-0,917)	< 0,001	1,053 (1,013-1,094)	0,009	0,929 (0,758-1,138)	0,475
DMT1	0,662 (0,587-0,746)	< 0,001	1,055 (0,976-1,139)	0,176	0,709 (0,415-1,211)	0,209
DMT2	1,034 (0,997-1,073)	0,074	1,295 (1,253-1,339)	< 0,001	1,195 (1,024-1,395)	0,024
CI	1,742 (1,688-1,797)	< 0,001	1,483 (1,435-1,533)	< 0,001	1,571 (1,367-1,805)	< 0,001
Insuficiencia cardíaca	2,167 (2,081-2,255)	< 0,001	1,057 (0,999-1,117)	0,053	2,234 (1,878-2,657)	< 0,001
FA	1,391 (1,339-1,444)	< 0,001	1,016 (0,969-1,066)	0,505	1,100 (0,930-1,302)	0,267
ERC	1,229 (1,164-1,298)	< 0,001	0,828 (0,769-0,892)	< 0,001	1,586 (1,276-1,971)	< 0,001
Cerebrovascular	0,973 (0,921-1,027)	0,316	0,767 (0,718-0,819)	< 0,001	0,606 (0,468-0,784)	< 0,001
EVP	1,849 (1,737-1,969)	< 0,001	0,792 (0,724-0,866)	< 0,001	1,088 (0,781-1,516)	0,617
ICP	0,484 (0,435-0,538)	< 0,001	0,753 (0,696-0,816)	< 0,001	0,418 (0,246-0,708)	0,001
CABG	0,422 (0,366-0,485)	< 0,001	0,597 (0,531-0,672)	< 0,001	0,469 (0,252-0,872)	0,017

IC = intervalo de confianza; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

Durante el periodo de seguimiento del estudio fallecieron 16.812 pacientes (53,1%) con EPOC, en comparación con 46.873 (29,6%) controles emparejados ($p < 0,001$). En la regresión de Cox multivariable, la CI (HR: 1,03; IC del 95%: 1,01 a 1,05), la IC (HR: 1,65; IC del 95%: 1,61 a 1,68), la FA (HR: 1,08; IC del 95%: 1,06 a 1,10), la enfermedad cerebrovascular (HR: 1,84; IC del 95%: 1,80 a 1,89) y EVP (HR: 1,32; IC del 95%: 1,27 a 1,37) mostraron una asociación independiente con la mortalidad en los pacientes con EPOC (**tabla 3, figura 1**).

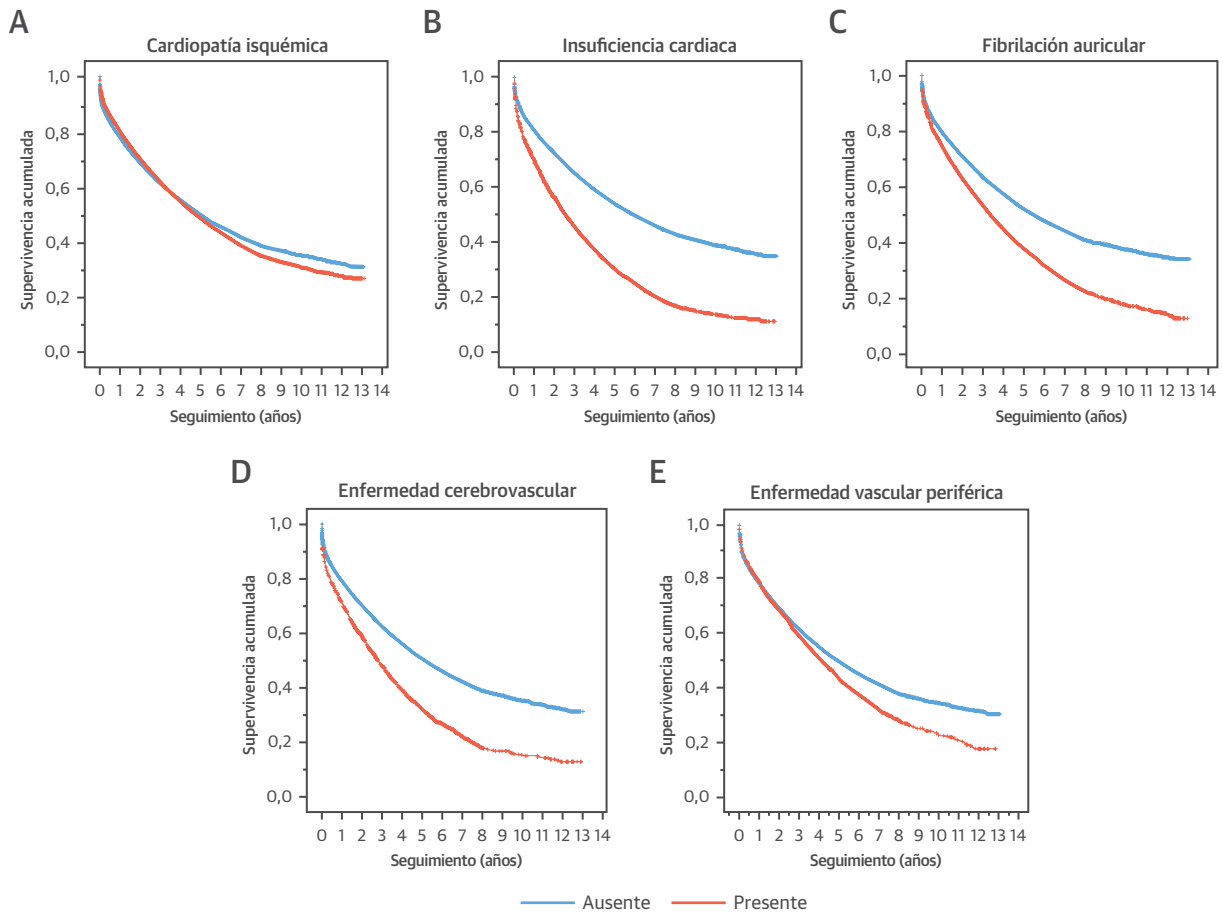
A pesar de la mayor prevalencia de la CI, en los pacientes con EPOC fue menos probable que se realizara una revascularización coronaria, tanto mediante ICP (OR: 0,48; IC del 95%: 0,44 a 0,54) como mediante CABG (OR: 0,42; IC del 95%: 0,36 a 0,49), pero la revascularización coronaria se asoció a una tasa de mortalidad inferior (ICP HR: 0,35; IC del 95%: 0,32 a 0,39; CABG HR: 0,52; IC del 95%: 0,46 a 0,58).

ASMA En la situación inicial, la prevalencia sin ajustar de la hipertensión, la hiperlipidemia, la diabetes tipo 2, la

TABLA 3 Modelos de regresión de Cox multivariables de la contribución de las enfermedades cardiovasculares a la mortalidad en los pacientes con cada enfermedad respiratoria

	EPOC				Asma				NPI			
	N	Muertes	HR (IC del 95%)	Valor de p	N	Muertes	HR (IC del 95%)	Valor de p	N	Muertes	HR (IC del 95%)	Valor de p
Total	31.646	16.812 (53,1)			60.424	6649 (11,0)			1662	1149 (69,1)		
Hipertensión	11.992	5698 (47,5)	0,763 (0,750-0,776)	< 0,001	14.752	2671 (18,1)	0,790 (0,773-0,807)	< 0,001	575	407 (70,8)	0,775 (0,723-0,830)	< 0,001
Hiperlipidemia	3051	972 (31,9)	0,613 (0,592-0,635)	< 0,001	4478	487 (10,9)	0,614 (0,589-0,641)	< 0,001	150	83 (55,3)	0,619 (0,538-0,712)	< 0,001
DMT1	340	192 (56,5)	1,346 (1,265-1,433)	< 0,001	875	197 (22,5)	1,612 (1,510-1,720)	< 0,001	17	10 (58,8)	1,282 (0,969-1,695)	0,082
DMT2	4879	2546 (52,2)	1,132 (1,107-1,157)	< 0,001	5945	1290 (21,7)	1,252 (1,218-1,286)	< 0,001	281	192 (68,3)	1,145 (1,049-1,250)	0,003
CI	9188	5226 (56,9)	1,029 (1,009-1,050)	0,004	7291	1802 (24,7)	1,039 (1,013-1,067)	0,003	452	335 (74,1)	1,098 (1,016-1,187)	0,018
Insuficiencia cardíaca	5449	4219 (77,4)	1,645 (1,608-1,684)	< 0,001	1879	1005 (53,5)	1,808 (1,752-1,866)	< 0,001	295	241 (81,7)	1,588 (1,448-1,742)	< 0,001
FA	5444	3785 (69,5)	1,080 (1,057-1,103)	< 0,001	2504	940 (37,5)	1,070 (1,039-1,103)	< 0,001	263	207 (78,7)	1,053 (0,966-1,148)	0,239
ERC	2290	1632 (71,3)	1,314 (1,277-1,352)	< 0,001	925	445 (48,1)	1,553 (1,494-1,613)	< 0,001	149	114 (76,5)	1,183 (1,053-1,328)	0,005
Cerebrovascular	1932	1445 (74,8)	1,843 (1,796-1,891)	< 0,001	1119	550 (49,2)	2,098 (2,031-2,168)	< 0,001	79	63 (79,7)	1,886 (1,702-2,090)	< 0,001
EVP	1714	1079 (63,0)	1,320 (1,271-1,371)	< 0,001	617	213 (34,5)	1,394 (1,322-1,470)	< 0,001	52	32 (61,5)	1,269 (1,072-1,503)	0,006
ICP	418	52 (12,4)	0,353 (0,317-0,394)	< 0,001	829	54 (6,5)	0,414 (0,367-0,466)	< 0,001	16	5 (31,3)	0,427 (0,276-0,659)	< 0,001
CABG	236	37 (15,7)	0,516 (0,461-0,579)	< 0,001	360	28 (7,8)	0,573 (0,503-0,653)	< 0,001	12	3 (25)	0,425 (0,259-0,700)	0,001

Los valores se indican en forma de n o n (%), salvo que se indique lo contrario.
HR = hazard ratio; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

FIGURA 1 Repercusión de las enfermedades cardiovasculares en la mortalidad por cualquier causa en la EPOC

Entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de marzo de 2013, un total de 31.646 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) fueron ingresados en 7 hospitales del *National Health Service* del Noroeste de Inglaterra. Durante el seguimiento de $5,2 \pm 3,6$ años, fallecieron 16.812 pacientes (53,1%). Se utilizan curvas de supervivencia acumulada de Kaplan-Meier para ilustrar las repercusiones de (A) la cardiopatía isquémica, (B) la insuficiencia cardíaca, (C) la fibrilación auricular, (D) la enfermedad cerebrovascular y (E) la enfermedad vascular periférica en la supervivencia. En el análisis multivariable, la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca, la fibrilación auricular y la enfermedad vascular periférica mostraron una asociación independiente con la mortalidad.

CI, la IC y la FA fue mayor en los pacientes con asma que en los pacientes de control (**tabla 1**). La tasa de neumonía fue también superior.

En un análisis multivariable (**tabla 2**), el asma mostró una asociación independiente con la CI (OR: 1,48; IC del 95%: 1,44 a 1,53). El asma no mostró una asociación independiente con la IC (OR: 1,06; IC del 95%: 1,00 a 1,12) ni con la FA (OR: 1,02; IC del 95%: 0,97 a 1,07) y se asoció a unas tasas inferiores de enfermedad cerebrovascular (OR: 0,77; IC del 95%: 0,72 a 0,82) y de EVP (OR: 0,79; IC del 95%: 0,72 a 0,87).

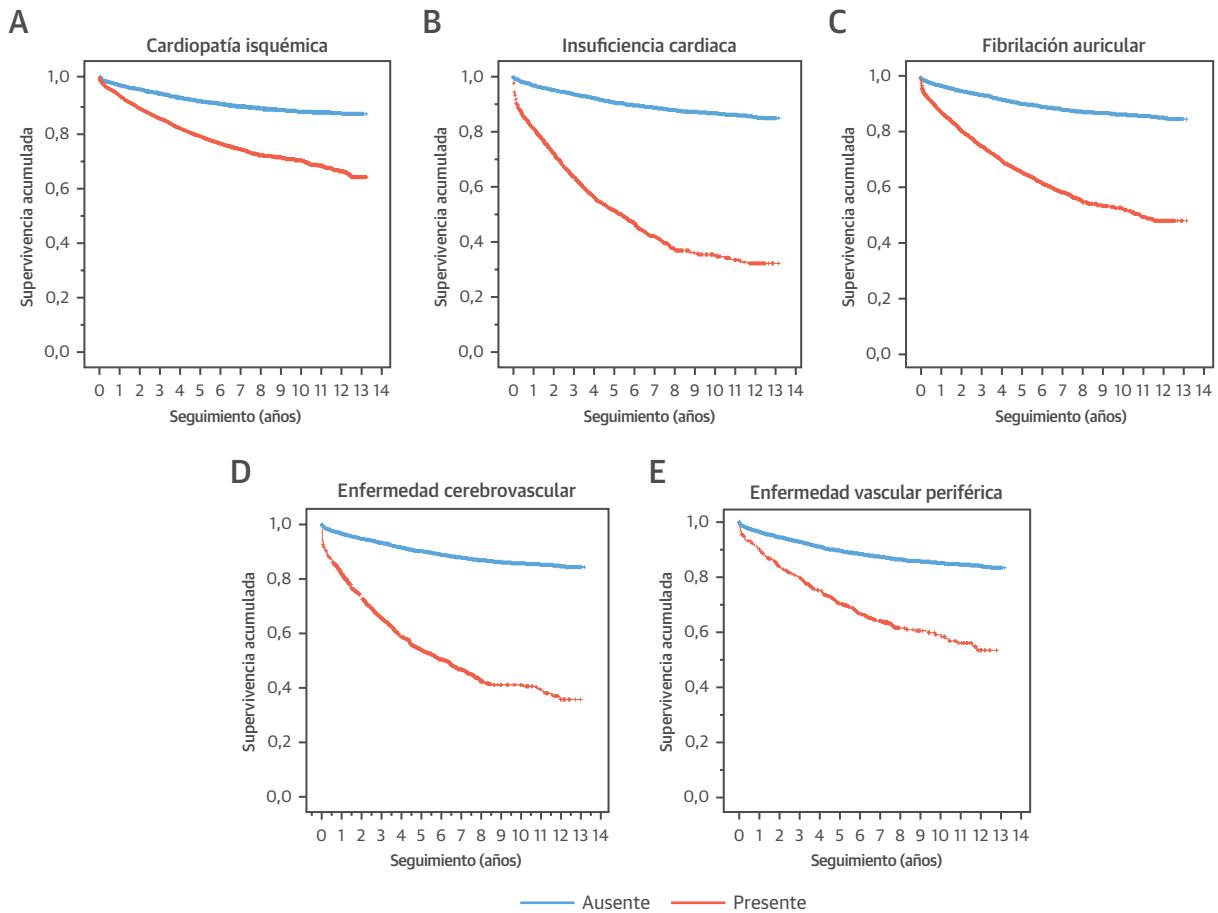
Durante el periodo de seguimiento del estudio fallecieron 6649 pacientes (11,0%) con asma, en comparación con 36.624 (12,1%) controles emparejados ($p < 0,001$). En la regresión de Cox multivariable, la CI (HR: 1,04; IC del 95%: 1,01 a 1,07), la IC (HR: 1,81; IC del

95%: 1,75 a 1,87), la FA (HR: 1,07; IC del 95%: 1,04 a 1,10), la enfermedad cerebrovascular (HR: 2,10; IC del 95%: 2,03 a 2,17) y la EVP (HR: 1,39; IC del 95%: 1,32 a 1,47) mostraron una asociación independiente con la mortalidad en los pacientes con asma (**tabla 3, figura 2**).

A pesar de la mayor prevalencia de la CI, en los pacientes con asma fue menos probable que se realizara una revascularización coronaria, tanto mediante ICP (OR: 0,75; IC del 95%: 0,70 a 0,82) como mediante CABG (OR: 0,60; IC del 95%: 0,53 a 0,67), pero la revascularización coronaria se asoció a una tasa de mortalidad inferior (ICP HR: 0,41; IC del 95%: 0,37 a 0,47; CABG HR: 0,57; IC del 95%: 0,50 a 0,65).

NEUMOPATÍA INTERSTICIAL En la situación inicial, la prevalencia sin ajustar de la diabetes tipo 2, la CI, la IC y la FA fue mayor en los pacientes con NPI que en los pa-

FIGURA 2 Repercusión de las enfermedades cardiovasculares en la mortalidad por cualquier causa en el asma



Entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de marzo de 2013, un total de 60.424 pacientes con asma fueron ingresados en 7 hospitales del *National Health Service* del Noroeste de Inglaterra. Durante el seguimiento de $5,2 \pm 3,6$ años, fallecieron 6649 pacientes (11,0%). Se utilizan curvas de supervivencia acumulada de Kaplan-Meier para ilustrar las repercusiones de (A) la cardiopatía isquémica, (B) la insuficiencia cardiaca, (C) la fibrilación auricular, (D) la enfermedad cerebrovascular y (E) la enfermedad vascular periférica en la supervivencia. En el análisis multivariable, la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardiaca mostraron una asociación independiente con la mortalidad.

cientes de control (tabla 1). Las tasas de neumonía y de cáncer de pulmón fueron también mayores.

En un análisis multivariable (tabla 2), la NPI mostró una asociación independiente con la CI (OR: 1,57; IC: 1,37 a 1,81) y la IC (OR: 2,23; IC del 95%: 1,88 a 2,66). La NPI no mostró una asociación independiente con la FA (OR: 1,10; IC del 95%: 0,93 a 1,30) ni con la EVP (OR: 1,09; IC del 95%: 0,78 a 1,52). La NPI se asoció a unas tasas inferiores de enfermedad cerebrovascular (OR: 0,61; IC del 95%: 0,47 a 0,78).

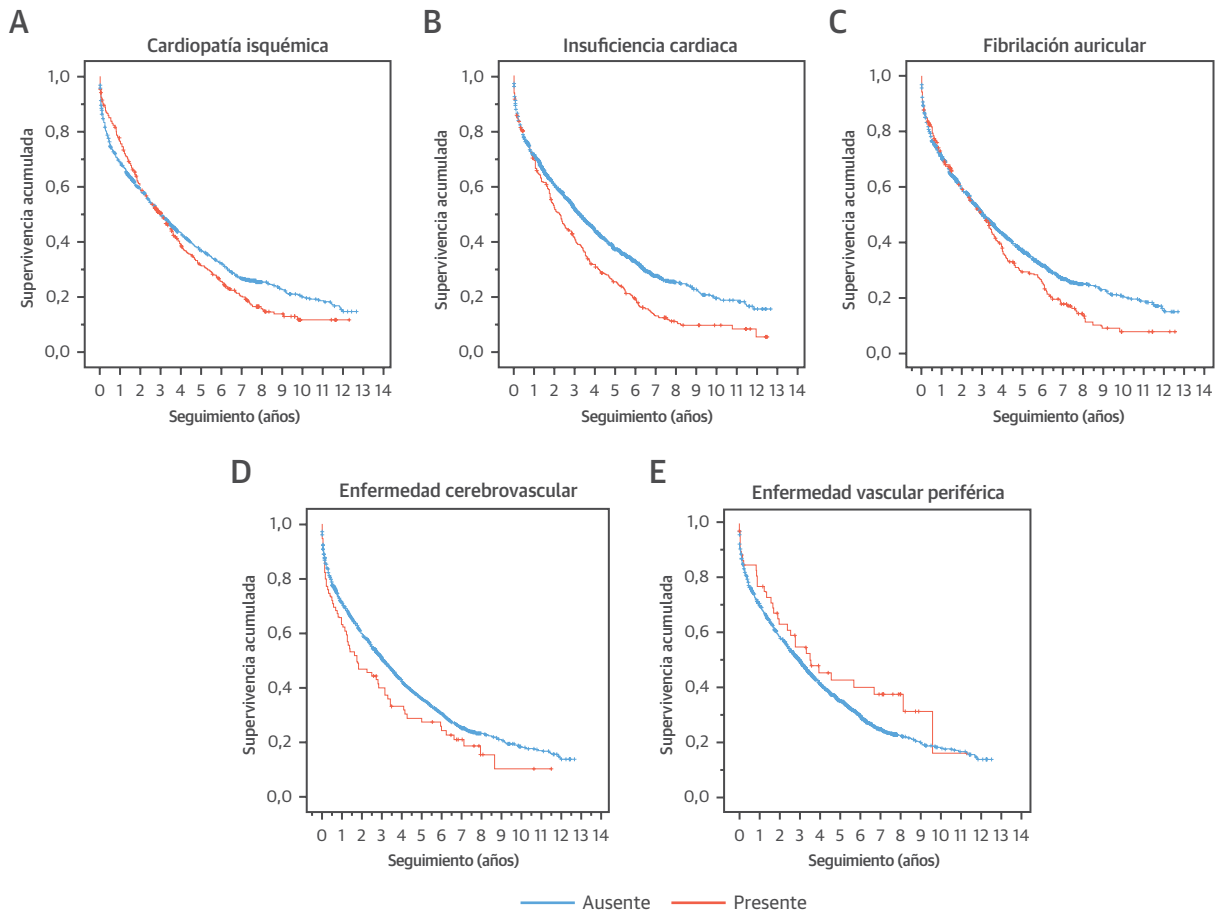
Durante el periodo de seguimiento del estudio fallecieron 1149 pacientes (69,1%) con NPI, en comparación con 2737 (32,9%) controles emparejados ($p < 0,001$). En la regresión de Cox multivariable, la CI (HR: 1,10; IC del 95%: 1,02 a 1,19), la IC (HR: 1,59; IC del 95%: 1,45 a 1,74), la enfermedad cerebrovascular (HR: 1,89; IC del 95%: 1,70 a 2,09) y la EVP (HR: 1,27; IC del 95%: 1,07 a

1,50) mostraron una asociación independiente con la mortalidad en los pacientes con NPI (tabla 3, figura 3).

A pesar de la mayor prevalencia de la CI, en los pacientes con NPI fue menos probable que se realizara una revascularización coronaria, tanto mediante ICP (OR: 0,42; IC del 95%: 0,25 a 0,71) como mediante CABG (OR: 0,47; IC del 95%: 0,25 a 0,87), pero la revascularización coronaria se asoció a una tasa de mortalidad inferior (ICP HR: 0,43; IC del 95%: 0,28 a 0,66; CABG HR: 0,43; IC del 95%: 0,26 a 0,70).

SOLAPAMIENTO ASMA-EPOC Los resultados se presentan en el apéndice online y en las tablas online 1 a 3.

TABAQUISMO Se registró la presencia de tabaquismo en un 9,2% de los pacientes con EPOC en comparación con el 1,8% de la población de control con EPOC (5,11 veces superior). En los pacientes con asma, el tabaquismo fue del

FIGURA 3 Repercusión de las enfermedades cardiovasculares en la mortalidad por cualquier causa en la NPI

Entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de marzo de 2013, un total de 1.662 pacientes con neumoopatía intersticial (NPI) fueron ingresados en 7 hospitales del *National Health Service* del Noroeste de Inglaterra. Durante el seguimiento de $5,2 \pm 3,6$ años, fallecieron 1149 pacientes (69,1%). Se utilizan curvas de supervivencia acumulada de Kaplan-Meier para ilustrar las repercusiones de (A) la cardiopatía isquémica, (B) la insuficiencia cardiaca, (C) la fibrilación auricular, (D) la enfermedad cerebrovascular y (E) la enfermedad vascular periférica en la supervivencia. En el análisis multivariable, la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardiaca mostraron una asociación independiente con la mortalidad.

5%, en comparación con el 2,7% en el grupo de control para el asma (1,85 veces superior), y en los pacientes con NPI, el tabaquismo fue del 2,8% en comparación con el 1,5% en el grupo de control para la NPI (1,86 veces superior). En el [apéndice online](#) y en la [tabla 4 online](#) se presentan, con un ajuste multivariable, las asociaciones de las enfermedades cardiovasculares con cada enfermedad respiratoria, incluido un ajuste respecto al tabaquismo.

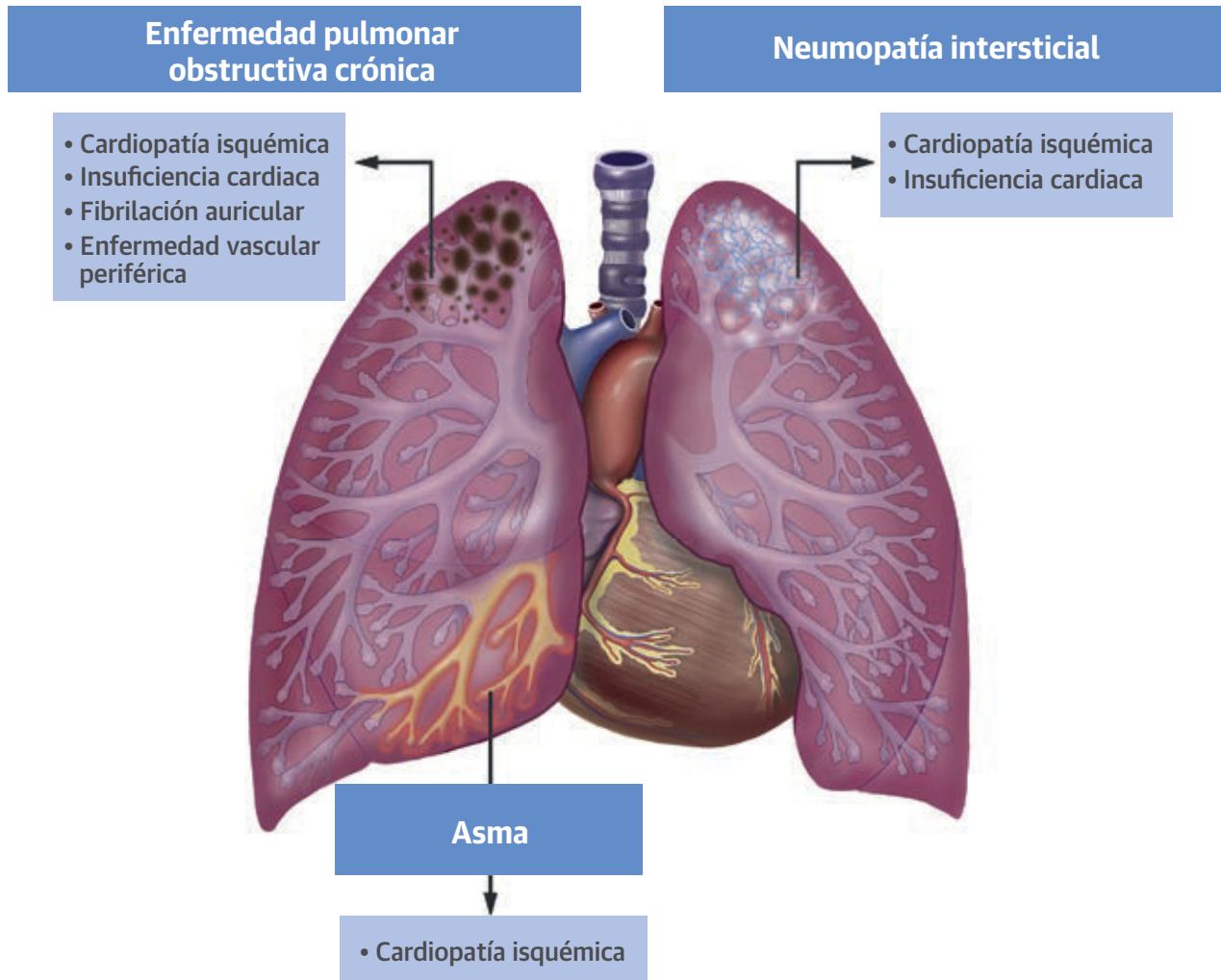
DISCUSIÓN

En este estudio, observamos que la EPOC, el asma y la NPI muestran una asociación intensa e independiente con las enfermedades cardiovasculares ([ilustración central](#)). Además, las enfermedades cardiovasculares mostraron una asociación independiente y a menudo intensa

con la mortalidad por cualquier causa en los pacientes con enfermedades pulmonares. A pesar de estas observaciones, la revascularización coronaria era menos probable en los pacientes con EPOC, asma y NPI que en los pacientes sin esos trastornos pulmonares. Los puntos fuertes de este estudio son su diseño prospectivo, el gran tamaño de la muestra, la duración del seguimiento y el hecho de que los datos relativos a la supervivencia o muerte de los pacientes fueran completos. Utilizamos la mortalidad por cualquier causa ya que la notificación de las muertes es con frecuencia inexacta en los trastornos pulmonares (8).

La asociación entre la NPI y la CI observada en nuestro estudio, que es con mucho el más grande en el que se ha investigado esa relación, es coherente con los resultados presentados en otros estudios previos de menor ta-

ILUSTRACIÓN CENTRAL Enfermedades cardiovasculares asociadas a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el asma y la neumopatía intersticial



Carter, P. *et al.* J Am Coll Cardiol. 2019;73(17):2166-77.

En el análisis multivariable, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) mostró una asociación independiente con la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca, la fibrilación auricular y la enfermedad vascular periférica; el asma mostró una asociación independiente con la cardiopatía isquémica; y la neumopatía intersticial (NPI) mostró una asociación independiente con la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca.

maño (9, 10). Es importante señalar que, hasta donde nosotros sabemos, nuestro estudio es el primero en el que se muestra que la NPI se asocia de manera independiente a la mortalidad por cualquier causa en los pacientes con NPI. Se han observado tasas de IC sin ajustar superiores en los pacientes con NPI en comparación con los pacientes sin este trastorno (11), pero nuestro estudio es el primero que muestra una asociación independiente entre la NPI y la IC y, además, es también el primero en el que se observa que la IC se asocia de manera independiente a la mortalidad por cualquier causa en la NPI, con un aumento asociado del riesgo de 1,6 veces. Observamos que la NPI no mostraba una asociación inde-

pendiente con la FA, lo cual concuerda también con lo indicado por un estudio anterior más pequeño publicado por Hubbard *et al.* (10), y determinamos también por primera vez que la FA no tenía una contribución significativa en la mortalidad en los pacientes con NPI. En el primer estudio que se ha realizado para investigar la relación entre la NPI y la EVP, observamos que la NPI no se asociaba a la EVP.

La asociación entre el asma y la CI observada en nuestro estudio es coherente con lo indicado por metanálisis recientes (12, 13). Sin embargo, nuestro estudio es el primero que pone de manifiesto que la CI se asocia de manera independiente a la mortalidad por cualquier causa en

los pacientes con asma, a pesar de que esta asociación fuera relativamente pequeña. A diferencia de lo observado en el estudio de Iribarren *et al.* (14), nosotros no encontramos una asociación independiente entre el asma y la IC, si bien la tasa de IC en nuestras cohortes de asma y de controles del asma fue 3,3 veces mayor que la del estudio de Iribarren *et al.* (14). Sí observamos, en cambio, que la IC comportaba un elevado aumento del riesgo de muerte. La relación entre el asma y la enfermedad cerebrovascular ha sido poco uniforme en los estudios previos, y nosotros observamos que los pacientes con asma tenían unas tasas de enfermedad cerebrovascular inferiores a las de los pacientes no asmáticos, tras un ajuste multivariable (14, 15). Nuestro estudio es, con mucho, el más grande en el que se ha investigado la relación entre el asma y la EVP y entre el asma y la FA, así como el primero en el que se ha investigado su contribución a la mortalidad, y los resultados indican que el asma no se asocia de manera independiente con ninguno de los dos trastornos, pero que ambos tienen una contribución significativa en la mortalidad por cualquier causa.

La prevalencia sin ajustar y el riesgo ajustado de CI y de IC en los pacientes con EPOC de nuestro estudio es coherente con lo indicado en una reciente revisión sistemática (16). La cantidad de datos existentes es sustancialmente inferior por lo que respecta a la relación entre la EPOC y la EVP y entre la EPOC y la FA, pero las asociaciones independientes tanto con la EVP como con la FA observadas en nuestro estudio concuerdan con las observaciones de estudios anteriores más pequeños (17, 18). Se ha observado una relación variable entre la EPOC y la enfermedad cerebrovascular en los diversos estudios publicados, y nosotros no encontramos una asociación independiente (17, 19, 20).

Nuestros resultados por lo que respecta a la repercusión de la CI y la IC en la mortalidad de los pacientes con EPOC son coherentes con los de Sidney *et al* (21), que observaron que el infarto de miocardio y la IC mostraban una asociación independiente con la mortalidad por cualquier causa en los pacientes con EPOC, aunque Sidney *et al* no aplicaron un ajuste respecto a otras causas de muerte, y en nuestro estudio el seguimiento fue considerablemente más prolongado. Nuestro estudio es el primero en el que se ha investigado la repercusión de la FA y la EVP en la mortalidad por cualquier causa en la EPOC, y hemos observado que la FA y la EVP se asocian a un riesgo de muerte 1,1 y 1,3 veces superior, respectivamente.

La prevalencia descrita del tabaquismo en la población adulta del Reino Unido es del 17,2% (22). Así pues, aunque pudimos identificar diferencias en el consumo de tabaco en los pacientes con EPOC, asma y NPI en comparación con sus respectivos grupos de control, hubo una infravaloración sustancial del tabaquismo, cuya razón se describe en el apartado de métodos. En datos recientes

del Reino Unido se ha observado que el 89,4% de los pacientes con EPOC tienen un consumo actual o antecedentes previos de consumo de tabaco, lo cual es 5,2 veces superior a la cifra de prevalencia en la población (23). Esto es muy similar a la diferencia de tabaquismo (5,1 veces superior) entre el grupo de EPOC y el grupo de control para la EPOC de nuestro estudio. Se observan resultados similares en los grupos de asma y de NPI. En consecuencia, la infranotificación del tabaquismo en nuestro estudio parece ser uniforme en toda la población del estudio y no un hecho específico de una determinada enfermedad. No obstante, las asociaciones observadas entre las enfermedades pulmonares y las enfermedades cardiovasculares persistieron tras el ajuste respecto al tabaquismo.

El riesgo y la repercusión de la IC en la enfermedad pulmonar fueron especialmente altos y son independientes del aumento del riesgo de CI. La inflamación del miocardio aparecida como parte de la inflamación sistémica, con posterior fibrosis miocárdica intersticial, que conduce a su vez a una disfunción mecánica, eléctrica y vasomotora del miocardio, constituye una hipótesis fisiopatológica ampliamente aceptada (24). Los biomarcadores inflamatorios circulantes muestran una asociación intensa con la IC en la EPOC (25). Se observa una lesión miocárdica (nivel de troponina elevado) en la EPOC estable crónica, y su magnitud viene dada por la inflamación inmunitaria (26); y los biomarcadores inflamatorios muestran una asociación independiente con los niveles de péptido natriurético (27). López-Sánchez *et al* (28) observaron que los pacientes con EPOC y disfunción ventricular izquierda diastólica tenían unos niveles de biomarcadores circulantes de la inflamación y la fibrosis significativamente superiores a los de los pacientes con EPOC que no presentaban disfunción diastólica; y los biomarcadores de remodelado del colágeno se asocian a un aumento de la mortalidad (29). Tiene interés señalar que el tratamiento antiinflamatorio dirigido puede reducir los eventos cardiovasculares y la incidencia de cáncer de pulmón (30). Sin embargo, la relación entre la enfermedad pulmonar, la inflamación y la IC es poco uniforme, y se han propuesto mecanismos extrínsecos al miocardio, como la reducción de la precarga ventricular izquierda secundaria a la disfunción pulmonar, el aumento de la poscarga a causa de la rigidez arterial y la disfunción del sistema autónomo (27, 31). Concretamente, las agudizaciones de la EPOC se asocian a un aumento de la rigidez arterial, y las agudizaciones frecuentes se asocian a una elevación crónica de la rigidez arterial, posiblemente a través de una pérdida de tejido conjuntivo elástico (27).

El papel de la inflamación en la NPI es menos claro. No obstante, tras la lesión inicial, muchos de los mecanismos fibróticos moleculares (por ejemplo, factor de crecimiento transformador β , angiotensina II, endotelina-1, cinasa

de regulación extracelular 1/2 y metaloproteinasas de matriz) y celulares (proliferación y transdiferenciación de los fibroblastos, secreción de colágeno) son comunes para el tejido pulmonar y para el miocárdico (32). En la NPI se observa una disfunción diastólica y es posible que la fibrosis miocárdica contribuya a explicar la asociación entre la NPI y la IC, aunque esto es algo que requerirá una mayor investigación (33). La naturaleza de la IC asociada a la enfermedad pulmonar (es decir, con fracción de eyección reducida o conservada) continúa sin estar bien caracterizada.

Se han propuesto múltiples mecanismos para explicar la relación entre la enfermedad pulmonar y la CI. En el proceso patológico de la EPOC se observa de manera temprana una aterosclerosis subclínica, y ello se asocia a los marcadores de la inflamación sistémica en sangre circulante (34). Se observa un deterioro de la vasodilatación dependiente e independiente del endotelio en los pacientes con EPOC sin enfermedad cardiovascular, y su gravedad está relacionada con la inflamación sistémica (35). Vijayakumar *et al.* (36) demostraron un aumento de la inflamación arterial en los pacientes con asma mediante el empleo de la tomografía de emisión de positrones con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa, que continuó siendo significativo tras un ajuste respecto a los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, y que estaba relacionado con la gravedad de la obstrucción del flujo aéreo. El fibrinógeno plasmático presenta una elevación crónica en la EPOC y aumenta aún más durante las agudizaciones; el asma se asocia a una activación plaquetaria; y en la NPI se observa una inhibición de la fibrinólisis y una activación de la cascada de la coagulación (37). No obstante, el diseño y el tamaño de nuestro estudio permiten investigar de manera simultánea la relación entre una enfermedad pulmonar y otras enfermedades vasculares (periféricas y cerebrales), y ello ha puesto de manifiesto que, aunque hay una asociación uniforme entre los trastornos pulmonares estudiados y la CI, la asociación con otras enfermedades vasculares es poco uniforme o inexistente. Esto sugiere que si hay un proceso sistémico subyacente, puede existir un efecto diferente en función de la ubicación del trastorno vascular.

A pesar de la asociación con la CI y de su repercusión en la evolución clínica, los pacientes con las enfermedades pulmonares estudiadas tenían una menor probabilidad de ser tratados con una revascularización coronaria que los pacientes sin enfermedad pulmonar. Generalmente, los pacientes con un trastorno pulmonar están infrarrepresentados en los ensayos, y es posible que las guías se consideren menos válidas en este grupo (38). La elevación de las troponinas puede atribuirse a una disminución del aporte de oxígeno (infarto de miocardio de tipo 2) más que a un proceso patológico que afecta a las arterias coronarias (tipo 1), si bien con un riesgo asociado similar. Los

pacientes con EPOC tienen una mortalidad intrahospitalaria superior y unas tasas más elevadas de eventos adversos cardiacos tras la ICP, y presentan tasas superiores de infecciones pulmonares posoperatorias y una mayor duración de la hospitalización tras la CABG, en comparación con los pacientes sin EPOC (39). Tal vez como reflejo de estos datos, en nuestro estudio, los pacientes a los que se practicó una revascularización fueron en general de menor edad y tuvieron menos comorbilidades ([apéndice online, tabla 5 online](#)). Aunque la puntuación SYNTAX II generalmente es favorable a la ICP más que a la CABG en los pacientes con EPOC, nosotros observamos unas tasas igualmente bajas de ambos tratamientos (40).

Ha habido un largo debate acerca de la seguridad de los fármacos agonistas beta en especial los de acción prolongada en el asma (41), y la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos añadió en 2006 un recuadro negro de advertencia en estos medicamentos. La *Food and Drug Administration* exigió la realización de estudios de farmacovigilancia poscomercialización para evaluar este riesgo, y tras la obtención de los resultados de 4 estudios con un total de 41.297 pacientes, en diciembre de 2017 se retiró el recuadro negro de advertencia (42). En la EPOC ha habido también cierta preocupación respecto al uso del tratamiento inhalatorio de agonistas beta de acción prolongada y de anticolinérgicos de acción prolongada. La preocupación relativa a los agonistas beta se terminó con el ensayo SUMMIT (*Study to Understand Mortality and Morbidity*) (43, 44), y el ensayo TIOSPIR (*TIOtropium Safety and Performance In Respimat*) no pudo reproducir el riesgo de muerte cardiovascular (45) sugerido por un metanálisis previo (46).

LIMITACIONES DEL ESTUDIO El estudio tiene la limitación de un diseño de cohorte observacional. Puede haber factores de confusión residuales, en especial el de la infranotificación del tabaquismo, como se ha comentado, aunque se realizó un ajuste multivariable que incluyó el consumo de tabaco. Los diagnósticos cardiovasculares y respiratorios se basan en la codificación de la enfermedad realizada en cada uno de los hospitales incluidos, si bien esos datos se determinan mediante los diagnósticos realizados por los médicos encargados del tratamiento y son los utilizados por los hospitales y por el NHS para fines operativos (por ejemplo, reembolso y evaluación del rendimiento). Nuestros datos se limitan a pacientes hospitalizados, mientras que la mayor parte de las agudizaciones de la EPOC y el asma se tratan en un ámbito ambulatorio; así pues, es probable que nuestros resultados se deban más a pacientes con una enfermedad pulmonar más avanzada. No se dispuso de datos relativos al tratamiento antihipertensivo, hipolipemiente y de abandono del tabaco, ni de tipo de IC (es decir, con fracción de eyección conservada o reducida).

CONCLUSIONES

En un estudio de cohorte grande, observamos que la EPOC, el asma y la NPI mostraban una asociación independiente con las enfermedades cardiovasculares y que estas se asociaban de modo independiente a la mortalidad por cualquier causa en estos trastornos pulmonares. A pesar de estas observaciones, la revascularización coronaria era menos probable en los pacientes con EPOC, asma y NPI que en los pacientes sin esos trastornos pulmonares.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Christopher A. Miller, Division of Cardiovascular Sciences, School of Medical Sciences, Faculty of Biology, Medicine and Health, Manchester Academic Health Science Centre, University of Manchester, Oxford Road, Manchester M13 9PL, Reino Unido. Correo electrónico: Christopher.Miller@manchester.ac.uk. Twitter: @OfficialUoM, @DLBHATTMD.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

BASADA EN SISTEMAS: En los pacientes con enfermedades pulmonares crónicas como la EPOC, la neumopatía intersticial y el asma, la enfermedad cardiovascular concomitante se asocia de manera independiente a la mortalidad por cualquier causa. Aún así, los pacientes con una enfermedad pulmonar tienen una menor probabilidad de ser tratados con una revascularización coronaria.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios nuevos estudios para establecer los mecanismos fisiopatológicos que subyacen en la relación entre la enfermedad respiratoria y la enfermedad cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

- Lange P, Mogelvang R, Marott JL, Vestbo J, Jensen JS. Cardiovascular morbidity in COPD. *COPD* 2010;7:5-10.
- Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality. *Chest* 2005;127:1952-9.
- Ather S, Chan W, Bozkurt B, et al. Impact of non-cardiac 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.
- Rothnie KJ, Smeeth L, Herrett E, et al. Closing the mortality gap after a myocardial infarction in people with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Heart* 2015;101:1103-10.
- Potluri R, Baig M, Mavi JS, et al. The role of angioplasty in patients with acute coronary syndrome and previous coronary artery bypass grafting. *Int J Cardiol* 2014;176:760-3.
- Uppal H, Chandran S, Potluri R. Risk factors for mortality in Down syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2015;59:873-81.
- Carter P, Reynolds J, Carter A, et al. The impact of psychiatric comorbidities on the length of hospital stay in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2016;207:292-6.
- Jensen HH, Godtfredsen NS, Lange P, Vestbo J. Potential misclassification of causes of death from COPD. *Eur Respir J* 2006;28:781-5.
- Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur Respir J* 2015;46:1113-30.
- Hubbard RB, Smith C, Le Jeune I, Gribbin J, Fogarty AW. The association between idiopathic pulmonary fibrosis and vascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1257-61.
- Collard HR, Ward AJ, Lanes S, et al. Burden of illness in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Med Economic* 2012;15:829-35.
- Liu H, Fu Y, Wang K. Asthma and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:689-95.
- Wang L, Gao S, Yu M, Sheng Z, Tan W. Association of asthma with coronary heart disease: a meta analysis of 11 trials. *PLoS One* 2017;12: e0179335.
- Iribarren C, Tolstykh IV, Miller MK, Sobel E, Eisner MD. Adult asthma and risk of coronary heart disease, cerebrovascular disease, and heart failure. *Am J Epidemiol* 2012;176:1014-24.
- Tattersall MC, Guo M, Korcarz CE, et al. Asthma predicts cardiovascular disease events. *Arterioscler Thromb Vac Biol* 2015;35:1520-5.
- Müllerova H, Agustí A, Erqou S, Mapel DW. Cardiovascular comorbidity in COPD. *Chest* 2013; 144:1163-78.
- Finkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *COPD* 2009;4:337-49.
- Baty F, Putora PM, Isenring B, Blum T, Brutsche M. Comorbidities and burden of COPD. *PLoS One* 2013;8:e63285.
- 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. *Thorax* 2010;65:956-62.
- Allen NB, Holford TR, Bracken MB, et al. Geographic variation in one-year recurrent ischemic stroke rates for elderly Medicare beneficiaries in the USA. *Neuroepidemiology* 2010;34: 123-9.
- Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP, et al. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality. *Chest* 2005;128:2068-75.
- Office for National Statistics. Adult Smoking Habits in the UK: 2015. March 2017. Available at: <http://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/healthandlifeexpectancies/bulletins/adultsmokinghabitsin-greatbritain/2015>. Accessed June 1, 2018.
- Josephs L, Culliford D, Johnson M, Thomas M. Improved outcomes in ex-smokers with COPD: a UK primary care observational cohort study. *Eur Respir J* 2017;49:1602114.
- Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:263-71.
- Thomsen M, Dahl M, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186: 982-8.
- Neukamm AM, Hoiseith AD, Hagve TA, Soyseth V, Omland T. High-sensitivity cardiac troponin T levels are increased in stable COPD. *Heart* 2013;99:382-7.
- Patel AR, Kowlessar BS, Donaldson GC, et al. Cardiovascular risk, myocardial injury, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1091-9.
- Lopez-Sanchez M, Munoz-Esquerre M, Huertas D, et al. Inflammatory markers and circulating extracellular matrix proteins in patients with chronic obstructive pulmonary disease and left ventricular diastolic dysfunction. *Clin Respir J* 2017;11:859-66.
- Sand JM, Leeming DJ, Byrjalsen I, et al. High levels of biomarkers of collagen remodeling are associated with increased mortality in COPD. *Respir Res* 2016;17:125.
- Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, et al. Effect of interleukin-1beta inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis. *Lancet* 2017;390:1833-42.
- Smith BM, Prince MR, Hoffman EA, 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.

32. Murtha LA, Schuliga MJ, Mabotuwana NS, et al. The processes and mechanisms of cardiac and pulmonary fibrosis. *Front Physiol* 2017;8:777.
33. Papadopoulos CE, Pitsiou G, Karamitsos TD, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2008; 31:701-6.
34. 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.
35. 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: 1211-8.
36. Vijayakumar J, Subramanian S, Singh P, et al. Arterial inflammation in bronchial asthma. *J Nucl Cardiol* 2013;20:385-95.
37. Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost* 2000;84:210-5.
38. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, et al. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2004;292: 2096-104.
39. Bundhun PK, Gupta C, Xu GM. Major adverse cardiac events and mortality in chronic obstructive pulmonary disease following percutaneous coronary intervention: a systematic review and metaanalysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17:191.
40. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients. *Lancet* 2013;381: 639-50.
41. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med* 2006; 144:904-12.
42. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA Review Finds No Significant Increase in Risk of Serious Asthma Outcomes With Long-Acting Beta Agonists (LABAs) Used in Combination With Inhaled Corticosteroids (ICS). Updated December 20, 2017. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm589587.htm>. Accessed October 4, 2018.
43. Brook RD, Anderson JA, Calverley PM, et al. Cardiovascular outcomes with an inhaled beta2-agonist/corticosteroid in patients with COPD at high cardiovascular risk. *Heart* 2017;103:1536-42.
44. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT). *Lancet* 2016;387:1817-26.
45. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013;369:1491-501.
46. Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ* 2011;342:d3215.

PALABRAS CLAVE asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca, fibrosis pulmonar intersticial, cardiopatía isquémica

APÉNDICE Consúltese en el apartado de Métodos ampliado y en las tablas del suplemento en la versión *online* de este artículo.