

LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR INDEPENDIENTE

Paloma Albo Muñoz

Ana Cerezo Álvarez

María Gabriela Fdez-Cervera Fdez-Herrerín

Marta Adriana Vilas Boas Soutelo

JUSTIFICACIÓN

- La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) supone la tercera causa de muerte a nivel mundial.
- Diversos estudios han demostrado un aumento significativo de riesgo cardiovascular (RCV) en pacientes con EPOC.
- El tabaquismo es factor causal de EPOC y de enfermedad CV→
Dificultad para determinar si la EPOC por sí misma aumenta el RCV.

JUSTIFICACIÓN

- El mecanismo responsable del aumento de riesgo cardiovascular en pacientes con EPOC se desconoce.
- Se han propuesto varios mecanismos alternativos.
- Existen marcadores de RCV subclínico validados.
- En varios estudios recientes se observó un aumento de aterosclerosis subclínica en pacientes con EPOC en comparación con sujetos sanos.

JUSTIFICACIÓN

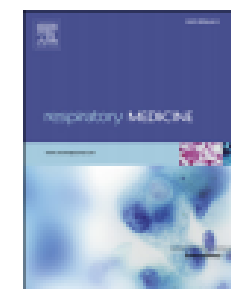
Respiratory Medicine 123 (2017) 18–27



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Respiratory Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/rmed



Review article

Subclinical atherosclerosis risk markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis

Ling-yun Wang ^{a, 1}, Ya-nan Zhu ^{b, 1}, Juan-juan Cui ^c, Ke-qin Yin ^c, Shao-xia Liu ^{c, **}, Yong-hua Gao ^{c, *}



^a Department of Ultrasound Medicine, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China

^b Department of Emergency Medicine, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China

^c Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China

JUSTIFICACIÓN

Chronic Obstructive Pulmonary Disease

OPEN

Surrogate Markers of Cardiovascular Risk and Chronic Obstructive Pulmonary Disease

A Large Case-Controlled Study

Marie Fisk,* Carmel M. McEniery,* Nichola Gale, Kaisa Mäki-Petäjä, Julia R. Forman,
Margaret Munnery, Jean Woodcock-Smith, Joseph Cheriyan, Divya Mohan, Jonathan Fuld,
Ruth Tal-Singer, Michael I. Polkey, John R. Cockcroft, Ian B. Wilkinson;
on behalf of the ERICA Consortium and ACCT Investigators†

(*Hypertension*. 2018;71:499-506. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10151.)

Table 2. Hemodynamic Characteristics of Patients With COPD and Controls

Variable	COPD n=458	Controls n=1657	P Value
Systolic BP, mm Hg	145±18	140±18	<0.001
Diastolic BP, mm Hg	82±11	81±10	0.3
Mean arterial pressure, mm Hg	97±11	96±11	0.6
Pulse pressure, mm Hg	64±16	59±15	<0.001
Heart rate, bpm	75±12	70±12	<0.001
Aortic PWV, m/s	10.33±2.48	9.15±2.22	<0.001
Adjusted aortic PWV, m/s*	9.95±2.54	9.27±2.41	<0.001
Augmentation index (%)	27±10	25±10	<0.001
Adjusted augmentation index (%)†	28±10	25±9	<0.001
Carotid IMT, mm	0.85±0.19	0.70±0.14	<0.001
Carotid IMT, mm‡	0.83±0.19	0.74±0.21	<0.001

Data are means±SD. BP indicates blood pressure; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; IMT, intima–media thickness; and PWV, pulse wave velocity.

*Aortic pulse wave velocity adjusted for heart rate, mean arterial pressure, and study site.

†Augmentation index adjusted for height, heart rate, and study site.

‡Carotid intima–media thickness adjusted for systolic blood pressure and study site.

Table 3. Demographic and Hemodynamic Characteristics of Patients With COPD and Controls Who Are Current/Ex-Smokers

Variable	COPD n=458	Controls n=718	P Value
Age, y	67±8	67±8	0.9
Male, n (%)	264 (58%)	502 (70%)	<0.001
Body mass index, kg/m ²	27.68±5.70	27.83±4.15	0.7
Systolic BP, mm Hg	145±18	141±17	<0.001
Diastolic BP, mm Hg	82±11	82±11	0.9
Mean arterial pressure, mm Hg	97±11	97±11	0.4
Pulse pressure, mm Hg	64±16	59±14	<0.001
Heart rate, bpm	75±12	70±12	<0.001
Adjusted aortic PWV, m/s*	10.13±2.68	9.29±2.51	<0.001
Adjusted augmentation index (%)†	28±10	24±9	<0.001
Carotid IMT, mm‡	0.84±0.19	0.77±0.21	0.007

Data are means±SD. BP indicates blood pressure; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; IMT, intima–media thickness; and PWV, pulse wave velocity.

*Aortic pulse wave velocity adjusted for sex, heart rate, mean arterial pressure, and study site.

†Augmentation index adjusted for sex, height, heart rate, and study site.

‡Carotid intima–media thickness adjusted for systolic blood pressure and study site.

OBJETIVO

- Valorar el riesgo cardiovascular a través de marcadores subclínicos (CAVI, edad vascular, ecografía carotídea, ITB) en pacientes con historia de hábito tabáquico (actual o pasada) y compararlo entre pacientes con y sin diagnóstico de EPOC; con el objetivo de eliminar el tabaco como FRCV y comprobar si la EPOC es un FRCV independiente.



MATERIAL Y MÉTODOS

- **DISEÑO:** Estudio casos y controles.
- **ÁMBITO:** Centros de Salud de Atención Primaria de Sárdoma y Matamá.



MATERIAL Y MÉTODOS

PARTICIPANTES:

CASOS: Pacientes mayores de 55 años **con diagnóstico de EPOC.**

Criterios de inclusión: diagnóstico de EPOC (por espirometría, FEV1/FVC tras BD<70%) y fumadores o exfumadores de al menos 10 paquetes año.

Criterios de exclusión: exacerbación de la enfermedad en el mes previo al análisis; pacientes con demencia, incapacitados, inmovilizados o enfermos graves.

MATERIAL Y MÉTODOS

PARTICIPANTES:

CONTROLES: Pacientes mayores de 55 años, **sin diagnóstico de EPOC.**

Criterios de inclusión: registro en historia clínica electrónica de hábito tabáquico actual o pasado.

Criterios de exclusión: pacientes con diagnóstico de EPOC registrado en historia clínica electrónica con espirometría; pacientes con demencia, incapacitados, inmovilizados o enfermos graves.

MATERIAL Y MÉTODOS

- INTERVENCIÓN:

- Captación de pacientes mayores de 55 años que acudieron a consulta.
- Analítica con determinación de perfil general y lipídico a los pacientes en los que no constaba determinación en el año previo.
- Se realizó espirometría con prueba broncodilatadora en los siguientes casos:
 - Casos: pacientes con diagnóstico de EPOC en los que no constaba espirometría en historia clínica.
 - Controles: pacientes con historia de hábito tabáquico con registro de >10 paquetes año o con síntomas de EPOC, que presentaron prueba COPD-6 alterada ($FEV_1/FEV_6 < 0,80$).

MATERIAL Y MÉTODOS

- **VARIABLES:** a todos los pacientes que se incluyeron en el estudio se les realizó:
 - Entrevista clínica y revisión de historia clínica recogiendo los siguientes datos: edad, sexo, IMC, historia de hábito tabáquico, presencia de otros FRCV (hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus), tratamientos agrupados según patología. En caso de diagnóstico de EPOC, estratificación de la misma (disnea, número de exacerbaciones en el último año, FEV₁).
 - Ecografía carotídea: se valoró la existencia o no de placa carotídea.
 - Vasera 1500: evaluación de aterosclerosis mediante ITB, CAVI y edad vascular.
 - COPD-6: valoración rápida y precisa de la obstrucción de la vía aérea.



RESULTADOS

Muestra analizada: 81 pacientes.

	EPOC	
	NO (N=57)	SI (N=24)
EDAD mediana (p25-p75)	62 (59-67)	66,5 (62-74,5)
PAQ/AÑO mediana (p25-p75)	27 (15-40)	37,5 (22-45)
FUMADOR ACTUAL	45,6% (IC 95% 32,36-59,34) N=26	37,5% (IC 95% 18,80-59,41) N=9
HTA	54,4% (IC 95% 40,66-67,64) N=31	62,5% (IC 95% 40,59-81,20) N=15
DM	8,8% (IC 95% 2,91-19,30) N=5	20,8% (IC 95% 7,13-42,15) N=5
DLP	80,7% (IC 95% 68,09-89,95) N=46	83,3% (IC 95% 62,62- 95,26) N=20

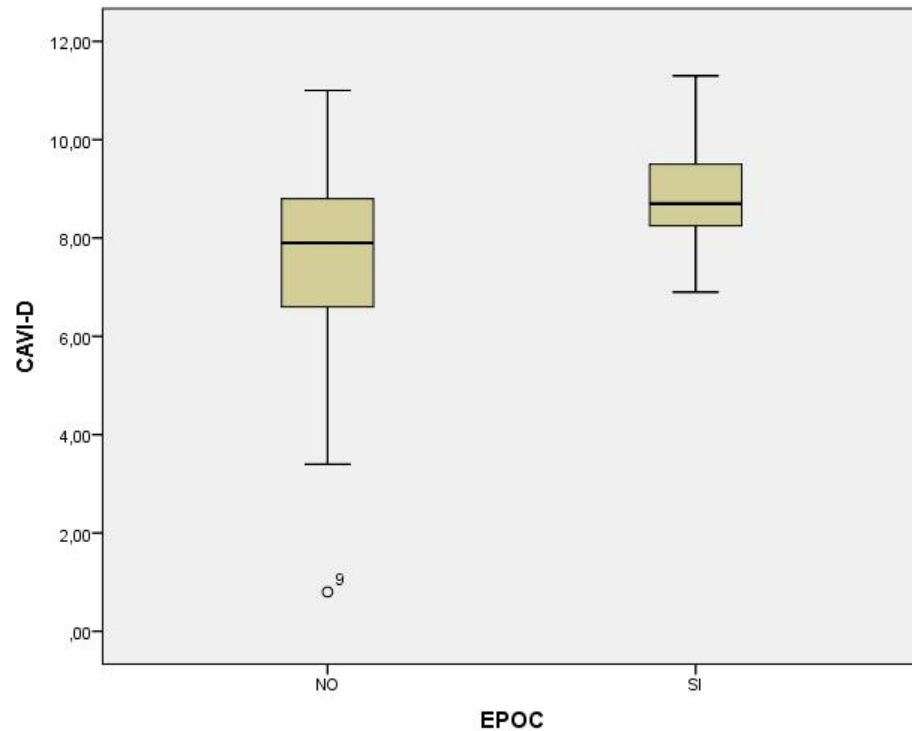
RESULTADOS

	EPOC	
	NO (N=57)	SI (N=24)
PLACA	33,3% (IC 95% 21,40 – 47,06) N=19	41,7% (IC 95% 22,11 – 63,36) N=10
ITB D mediana (p25-p75)	1,09 (1,01 -1,15)	1,07 (0,95 -1,17)
ITB I mediana (p25-p75)	1,09 (1,03 - 1,15)	1,07 (0,98 - 1,16)
CAVI D mediana (p25-p75)	7,9 (6,6 –8,8)	8,7 (8,25 –9,05)
CAVI I mediana (p25-p75)	8,1 (6,8 –9,1)	8,9 (8,1 –9,2)

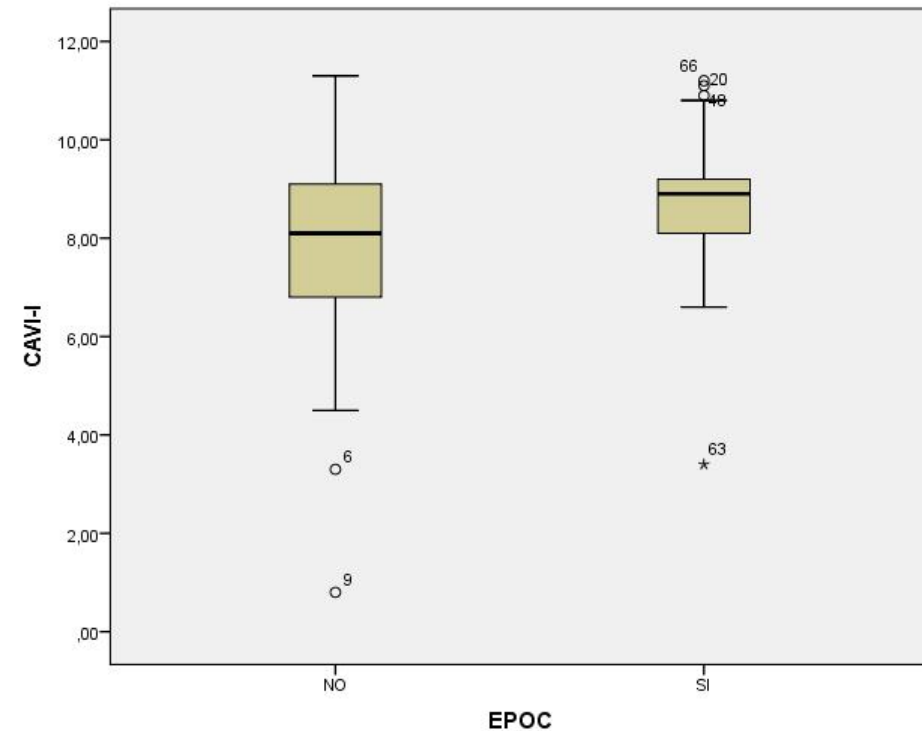
RESULTADOS

Aplicada la t-student, en ambas situaciones se observó $p < 0,05$.

CAVI-D



CAVI-I



DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

- Resultado más destacable:
 - **CAVI aumentado en pacientes EPOC.**
 - No diferencias significativas en ITB ni presencia de placa carotídea.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

- Limitaciones del estudio:
 - Muestra insuficiente $N=81$ (N calculada 380)
 - Distribución asimétrica de FRCV (mayor porcentaje de DM y número de paquetes/año en EPOC)
 - Dificultad para captación de pacientes EPOC (edad avanzada, época de reagudizaciones, escaso número de diagnósticos en los CS donde se llevo a cabo el estudio)

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Comparación con otros estudios:



Review article

Subclinical atherosclerosis risk markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis

- 9 estudios: 726 EPOC/2130 controles.
 - **GIM más elevado en EPOC** (MD: 0.10 mm; 95% CI: 0.04, 0.16; p 1/4 0.0007)
- 17 estudios: 2010 EPOC/10944 controles.
 - **PWV más alto en EPOC** (SMD: 0.70; 95% CI: 0.52, 0.88; p < 0.001)

Chronic Obstructive Pulmonary Disease

OPEN

Surrogate Markers of Cardiovascular Risk
and Chronic Obstructive Pulmonary Disease
A Large Case-Controlled Study

Table 2. Hemodynamic Characteristics of Patients With COPD and Controls

Variable	COPD n=458	Controls n=1657	PValue
Adjusted aortic PWV, m/s*	9.95±2.54	9.27±2.41	<0.001
Carotid IMT, mm	0.85±0.19	0.70±0.14	<0.001
Carotid IMT, mm‡	0.83±0.19	0.74±0.21	<0.001

Table 3. Demographic and Hemodynamic Characteristics of Patients With COPD and Controls Who Are Current/Ex-Smokers

Variable	COPD n=458	Controls n=718	PValue
Adjusted aortic PWV, m/s*	10.13±2.68	9.29±2.51	<0.001
Carotid IMT, mm‡	0.84±0.19	0.77±0.21	0.007

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

- Interés para la práctica clínica:

Puede que el aumento del CAVI en pacientes EPOC en relación con los no EPOC, sin existir diferencias en la muestra analizada en valores de ITB o placa carotídea, implique la existencia de mecanismos de aumento de rigidez vascular relacionados directamente con la propia enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

- Aplicabilidad e impacto en Atención Primaria:
 - Necesarios más estudios y ampliación de la muestra para valorar la existencia de esta relación, y valorar la aplicabilidad de la misma en Atención Primaria.
 - Se corrobora que la EPOC es una enfermedad compleja, y que es esencial la valoración cardiovascular de estos pacientes por su impacto en la mortalidad y complicaciones.

AGRADECIMIENTOS

- Manuel Domínguez Sardiña.
- Jose Luis Delgado Martín.
- Maria Luisa Blázquez Ballesteros.
- María Jesús Cobas Martínez.
- Personal del CS de Sárdoma.
- Ana Clavería Fontán.
- La madeja



BIBLIOGRAFÍA

1. 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: 347–65.
2. OMS web: <http://new.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
3. Wenjia Chen, Jamie Thomas, Mohsen Sadatsafavi, J Mark FitzGerald, Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis, The Lancet Respiratory Medicine, Volume 3, Issue 8, 2015, Pages 631-639, ISSN 2213-2600.
4. Patel ARC, Hurst JR. Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art. Expert Rev Respir Med 2011; 5: 647–62
5. Ling-yun Wang, Ya-nan Zhu, Juan-juan Cui, Ke-qin Yin, Shao-xia Liu, Yong-hua Gao, Subclinical atherosclerosis risk markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis, Respiratory Medicine, Volume 123, 2017, Pages 18-27, ISSN 0954-6111.
6. Maclay, John. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. Chest [0012-3692]. Año:2013 vol.:143 iss:3 pág.:798 -807.
7. 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 (1): 35 - 40 .
8. Floyd J. Frost, Hans Petersen, Kristine Tollestrup, Betty Skipper, Influenza and COPD Mortality Protection as Pleiotropic, Dose-Dependent Effects of Statins, Chest, Volume 131, Issue 4, 2007, Pages 1006-1012, ISSN 0012-3692,
9. Sever PS , Poulter NR , Chang CL , et al ; ASCOT Investigators . Evaluation of C-reactive protein prior to and on-treatment as a predictor of benefit from atorvastatin: observations from the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial . Eur Heart J .2012 ; 33 (4): 486 – 494
10. MacNee W . Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease . Proc Am Thorac Soc . 2005 ; 2 (1): 50 - 60 .
11. Zureik M , Benetos A , Neukirch C , et al . Reduced pulmonary function is associated with central arterial stiffness in men . Am J Respir Crit Care Med . 2001 ; 164 (12): 2181 - 2185 .
12. MacNee W . Accelerated lung aging: a novel pathogenic mechanism of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) . Biochem Soc Trans . 2009 ; 37 (pt 4): 819 - 823 .
13. Baraldo S , Bazzan E , Zanin ME , et al . Matrix metalloproteinase-2 protein in lung periphery is related to COPD progression . Chest . 2007 ; 132 (6): 1733 – 1740
14. D.H. O'Leary, J.F. Polak, R.A. Kronmal, T.A. Manolio, G.L. Burke, S.K. Wolfson Jr., Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults, Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group, N. Engl. J. Med. 340 (1999) 14e22.
15. R.T. Ras, M.T. Streppel, R. Draijer, P.L. Zock, Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis, Int. J. Cardiol. 168 (2013) 344e351.
16. C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, C. Stefanadis, Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis, J. Am. Coll. Cardiol. 55 (2010) 1318e1327.
17. Wang, Ling-yun et al. Subclinical atherosclerosis risk markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. Respiratory Medicine, Volume 123 , 18 – 27
18. Bia Daniel, Zócalo Yanina. Rigidez arterial: evaluación no invasiva en la práctica clínica Importancia clínica y análisis de las bases metodológicas de los equipos disponibles para su evaluación. Rev.Urug.Cardiol. [Internet]. 2014 Abr [citado 2018 Mayo 13] ; 29(1): 39-59.
19. Royo-Bordonada MÁ, Armario P, Bejarano JL, Pedro-Botet J, Alvarez FV, Elosua R.Núñez AG. Adaptación española de las guías europeas de 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. Clínica e Investigación en Arteriosclerosis.2017;29(2):69-85
20. Thorsson B, Eiriksdottir G, Sigurdsson S, et al. Population distribution of traditional and the emerging cardiovascular risk factors carotid plaque and IMT: the REFINE-Reykjavik study with comparison with the Tromsø study. BMJ Open 2018;8:e019385. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019385
21. Gil-Guillén V, Orozco-Beltrán D, Carratala Munuera CV, et al. FUMEPOC: early detection of chronic obstructive pulmonary disease in smokers. BMC Public Health. 2011;11:413. Published 2011 May 31. doi:10.1186/1471-2458-11-413
22. Ji-yong Jing, Tian-cha Huang, Wei Cui, Feng Xu, Hua-hao Shen,Should FEV1/FEV6 Replace FEV1/FVC Ratio To Detect Airway Obstruction?: A Metaanalysis,Chest,Volume 135,Issue 4,2009,Pages 991- 998,ISSN00123692, doi.org/10.1378/chest.08-0723.
23. Vanesa Hidalgo Sierra, Miguel Ángel Hernández Mezquita, Luis Palomo Cobos, Myriam García Sánchez, Ramón Diego Castellanos, Soraya Jodra Sánchez, Rosa Cordovilla Pérez, Miguel Barrueco Ferrero,Utilidad del dispositivo portátil Piko-6 para la detección precoz de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en atención primaria,Archivos de Bronconeumología, Volume 54, Issue 9, 2018, Pages 460-466,ISSN0300-2896, doi.org/10.1016/j.arbres.2018.04.015.
24. Cristina Represas Represas, Maribel Botana Rial, Virginia Leiro Fernández, Ana Isabel González Silva, Víctor del Campo Pérez, Alberto Fernández-Villar,Validación del dispositivo portátil COPD-6 para la detección de patologías obstructivas de la vía aérea,Archivos de Bronconeumología, Volume 46, Issue 8, 2010, Pages 426-432, ISSN0300-2896, doi.org/10.1016/j.arbres.2010.04.008.