



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ORIGINAL

Comorbilidades en pacientes hospitalizados por enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Análisis comparativo de los estudios ECCO y ESMI

P. Almagro^{a,*}, F. López^b, F.J. Cabrera^c, J. Portillo^d, M. Fernández-Ruiz^e, E. Zubillaga^f, J. Díez^g, P. Román^h, J. Murcia-Zaragoza^b, R. Boixedaⁱ, C. Murio^j, J.B. Soriano^k
y Grupos de trabajo de EPOC y Paciente Pluripatológico y Edad Avanzada de la Sociedad Española de Medicina Interna[◇]

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Mútua de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital de la Vega Baja-Orihuela, Orihuela, Alicante, España

^c Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^d Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Ciudad Real, Ciudad Real, España

^e Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario 12 de Octubre, Instituto de Investigación 12 de Octubre, Madrid, España

^f Servicio de Medicina Interna, Hospital de Donostia, San Sebastián, Guipúzcoa, España

^g Servicio de Medicina Interna, Hospital Royo Vilanova, Zaragoza, España

^h Servicio de Medicina Interna, Hospital de Requena, Requena, Valencia, España

ⁱ Servicio de Medicina Interna, Hospital de Mataró, Mataró, Barcelona, España

^j Departamento Médico, Laboratorios Chiesi, Barcelona, España

^k Programa de Epidemiología e Investigación Clínica, Fundación Caubet-CIMERA, Centro Internacional de Medicina Respiratoria Avanzada, Baleares, España

Recibido el 11 de octubre de 2011; aceptado el 13 de febrero de 2012

Disponible en Internet el 21 de abril de 2012

PALABRAS CLAVE

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica;
Comorbilidad;
Hospitalización

Resumen

Antecedentes y objetivos: La presencia de enfermedades asociadas es muy frecuente en los pacientes hospitalizados por exacerbación de EPOC. Hemos estudiado las comorbilidades de pacientes ingresados por la enfermedad en los servicios de Medicina Interna españoles y hemos valorado las variaciones con respecto a un estudio previo (estudio ECCO), realizado 2 años antes.

Pacientes y métodos: Estudio de cohortes, transversal y multicéntrico. Se incluyeron pacientes hospitalizados por exacerbación de EPOC en los servicios de Medicina Interna españoles. A todos los pacientes se les estudió la presencia de comorbilidades mediante el índice de Charlson y un cuestionario con afecciones relevantes no incluidas en este índice. Además, se recogieron datos espirométricos, sobre la duración de la enfermedad o el tratamiento domiciliario, entre otras variables.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: palmagro@mutuaterrassa.es, 19908pam@comb.cat (P. Almagro).

◇ Más información sobre los componentes del Estudio ESMI está disponible en el Anexo 1.

KEYWORDS

Chronic obstructive
pulmonary disease;
Comorbidities;
Hospitalization

Resultados: Se estudiaron 1.004 pacientes (398 en el estudio ECCO y 606 en el ESMI), un 89,4% eran varones, con una edad media de 73 años (DE: 9,5 años). Los pacientes del estudio ESMI obtuvieron mayores puntuaciones en el índice de Charlson (3,04 vs. 2,71; $p < 0,01$), y presentaron una mayor prevalencia de cardiopatía isquémica (17 vs. 22,0%; $p < 0,05$), insuficiencia cardiaca (26,9 vs. 35,5%; $p < 0,002$), enfermedad vascular periférica (12,6 vs. 17,4%; $p < 0,02$), hipertensión arterial (54,8 vs. 65,6%; $p < 0,001$), diabetes mellitus (29,4 vs. 37%; $p < 0,02$) e insuficiencia renal (6,5 vs. 16,8%; $p < 0,0001$).

Conclusiones: Este estudio confirma la elevada prevalencia de enfermedades asociadas en los pacientes con EPOC que ingresan en los servicios de Medicina Interna españoles, así como el aumento de comorbilidades.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Comorbidities in patients hospitalized due to chronic obstructive pulmonary disease. A comparative analysis of the ECCO and ESMI studies

Abstract

Backgrounds and objectives: The presence of associated diseases is very frequent in patients hospitalized due to exacerbation of COPD. We have studied the comorbidities of patients admitted due to the disease in the Spanish Internal Medicine Services and we have evaluated the variations in regards to a previous study (ECCO study) performed two years earlier.

Patients and methods: A cross-sectional, multicenter and cohort study was performed. Patients hospitalized due to exacerbation of COPD in Spanish Internal Medicine Services were enrolled. All the patients were studied for the presence of comorbidity using the Charlson index and a questionnaire with relevant conditions not included in this index. Furthermore, spirometric data were collected on the duration of the disease or home treatment, among other variables.

Results: A total of 1004 patients (398 in the ECCO study and 606 in the ESMI study) were studied. Of these, 89.4% were males, with mean age of 73 years (SD: 9.5 years). The patients of the ESMI study obtain higher scores on the Charlson index (3.04 vs. 2.71; $P < 0.01$), and had a greater prevalence of ischemic heart disease (17 vs. 22.0%; $P < 0.05$), heart failure (26.9 vs. 35.5%; $P < .002$), peripheral vascular disease (12.6 vs. 17.4%; $P < .02$), arterial hypertension (54.8 vs. 65.6%; $P < .001$), diabetes mellitus (29.4 vs. 37%; $P < .02$) and renal failure (6.5 vs. 16.8%; $P < .0001$).

Conclusions: This study confirms the elevated prevalence of associated diseases in patients with COPD who are admitted to the Spanish Internal Medicine Services and the increase of comorbidities.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una de las afecciones más frecuentes que originan mayor morbi-mortalidad. Las previsiones son que su impacto continuará aumentando hasta convertirse en el año 2020 en la tercera causa de mortalidad y de años de vida perdidos a nivel mundial¹. En nuestro país la EPOC afecta a un 10% de la población² y es la quinta causa de mortalidad³. Los pacientes con EPOC presentan más frecuentemente que la población general otras afecciones asociadas, que aumentan con el avance de la enfermedad⁴⁻⁶, en lo que algunos autores han denominado EPOC con «componente sistémico» o «síndrome inflamatorio crónico»^{7,8}. Entre estas afecciones asociadas destacan la enfermedad cardiovascular, incluyendo la insuficiencia cardiaca y las neoplasias⁹. Estas comorbilidades empeoran el pronóstico, aumentan los días de hospitalización, los reingresos, y son una causa frecuente de mortalidad en estos pacientes¹⁰⁻¹³.

En nuestro país, aproximadamente la mitad de los pacientes hospitalizados por EPOC son ingresados en los servicios

de Medicina Interna. En general son pacientes ancianos y con más enfermedades asociadas que los ingresados en los servicios de Neumología^{14,15}. En un estudio previo (estudio ECCO, años 2007 y 2008), describimos las comorbilidades asociadas a la EPOC en los pacientes hospitalizados en los servicios de Medicina Interna españoles⁶. En este trabajo, más amplio que el anterior, recogemos las comorbilidades de los enfermos con EPOC que han ingresado más recientemente (octubre 2009 a octubre 2010). Las similitudes en el diseño de ambos trabajos nos permiten comparar los resultados de ambos estudios y los cambios que se han producido en los últimos años.

Pacientes y métodos**Selección de pacientes y métodos**

Ambos estudios, ECCO (Estudio de Comorbilidad en pacientes EPOC hospitalizados en servicios de Medicina Interna) y ESMI (EPOC en los servicios de Medicina Interna), comparten

¿Qué sabemos?

La presencia de enfermedades asociadas (comorbilidades) es muy frecuente en los pacientes con EPOC, pero desconocemos cómo ha evolucionado la comorbilidad de estos enfermos que ingresan en los servicios de Medicina Interna españoles.

¿Qué aporta este estudio?

La presencia de comorbilidades en los pacientes con EPOC (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, enfermedad arterial periférica, diabetes mellitus, HTA e insuficiencia renal crónica), que requieren ingreso hospitalario, ha aumentado de forma muy significativa.

Los editores

un diseño multicéntrico, transversal y observacional. El estudio ECCO se realizó en 26 centros hospitalarios de nuestro país durante los meses de enero 2007 a diciembre 2008, mientras que el estudio ESMI incluyó pacientes entre los meses de octubre 2009 a octubre 2010 y contó con la participación de 70 hospitales distribuidos por toda la geografía española. Los pacientes fueron incluidos de manera consecutiva, predominantemente en los servicios de Medicina Interna.

Los criterios de inclusión fueron similares en ambos estudios y se han descrito previamente⁶. Brevemente, se incluyeron pacientes hospitalizados por exacerbación de EPOC y con confirmación espirométrica ($FEV_1 < 80\%$ del valor teórico y $FEV_1/FVC < 0,7$ tras la administración de broncodilatador) y se excluyeron aquellos pacientes que ingresaron por causa diferente a exacerbación de EPOC y los que no pudieron realizar la espirometría o no cumplían los criterios espirométricos. En el estudio ECCO solo se incluyeron los pacientes ingresados en la sala de hospitalización, mientras que en el estudio ESMI lo hicieron también aquellos que consultaron por exacerbación en el servicio de Urgencias y pudieron ser dados de alta. Además, todos los pacientes del estudio ESMI fueron citados a una visita de control a los 3 meses y la espirometría se realizó en condiciones basales, al menos un mes después del alta.

A todos los enfermos incluidos en ambos estudios se les realizó durante su ingreso o en consultas externas, una valoración y recogida de datos clínicos y funcionales mediante un cuestionario diseñado al efecto. En este cuestionario se registraron la edad y el sexo, los valores espirométricos tras la prueba broncodilatadora, los ingresos por EPOC u otras causas en el año previo, la duración de la estancia hospitalaria, el número de criterios de Anthonisen¹⁶ y el tratamiento domiciliario previo, durante el ingreso y al alta.

Para el registro de comorbilidades asociadas se utilizó el índice de Charlson^{17,18}. También se recogieron otras afecciones no incluidas en el índice de Charlson que consideramos de especial relevancia, como los antecedentes de infarto de miocardio, hipertensión arterial,

enfermedad tromboembólica, arritmias, anemia, dislipemia u osteoporosis, entre otras. Se analizaron además otros datos como el índice de masa corporal (IMC), la escala de disnea modificada del *Medical Research Council* (mMRC), la gasometría basal al ingreso y otros parámetros analíticos. Los estudios fueron aprobados por los Comités Éticos de Investigación Clínica del Hospital Vega Baja de Orihuela (ECCO) y del Hospital Universitario Mútua de Terrassa (ESMI), que actuaron como centros coordinadores. Todos los participantes aceptaron voluntariamente participar y firmaron un consentimiento informado.

Análisis estadístico

Con los datos obtenidos, se realizó un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes, mientras que las cuantitativas se expresaron como medias y desviaciones estándar. La comparación entre medias se realizó mediante la prueba de la *t* de Student para muestras independientes o la *U* de Mann-Whitney, para las variables que no cumplían criterios de normalidad. Para la comparación de proporciones se empleó la prueba de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher. En todos los casos se consideró la hipótesis bilateral con un valor de *p* inferior a 0,05 para identificar diferencias estadísticamente significativas.

Resultados

De los 503 registros iniciales del estudio ECCO, se analizaron 398 enfermos. En el estudio ESMI se incluyeron al inicio 679 enfermos y se han analizado un total de 606 pacientes (fig. 1). El 97% ingresaron en servicios de Medicina Interna. No existían diferencias entre los pacientes incluidos y excluidos respecto a la edad, el sexo, el historial de tabaquismo o la escala de disnea medida por el mMRC (datos no mostrados).

En conjunto se analizaron los datos de 1.004 pacientes, de los cuales un 89,4% eran varones, con una edad media

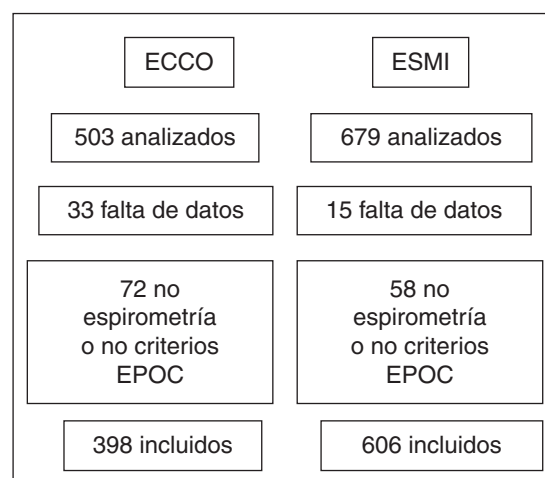


Figura 1 Diagrama de flujo de los pacientes analizados y motivos de exclusión de los estudios ECCO y ESMI.

Tabla 1 Características generales. Comparativa ECCO-ESMI total

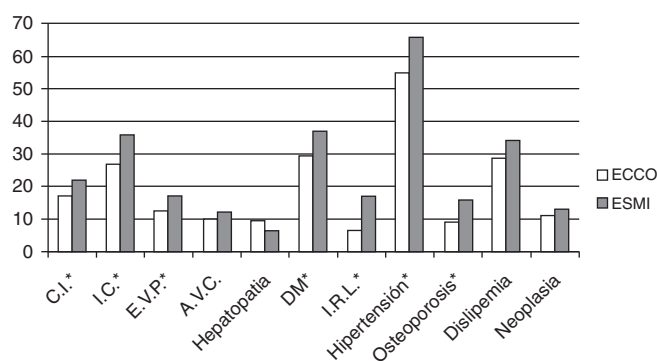
	ECCO (N= 398)	ESMI (N= 606)	Total	p
Edad	73,7 (8,8)	72,6 (9,8)	73 (9,5)	NS
Sexo (varón)	88,70%	89,90%	89,40%	NS
IMC	27 (5,2)	27,5 (5,1)	27,3 (5,2)	NS
Paquetes/año	44,7 (33,3)	55,5 (28)	51,1 (30,7)	< 0,000
Reingresadores	84,40%	71,10%	2,2 (2,4)	< 0,000
Días de estancia	9,8 (6,5)	9,3 (7,5)	9,5 (7,1)	NS
FEV ₁ %	43,2 (12,5)	49,2 (15,8)	46,5 (14,7)	< 0,000
FVC %	61,3 (15,8)	69 (18,8)	66,7 (18,2)	< 0,000
FEV ₁ /FEVC	52,6 (10,3)	55,7 (31,2)	54,7 (26,4)	NS
Gasometría (pO ₂)	56 (15,4)	60,6 (16,6)	46,6 (12,2)	< 0,000
Gasometría (pCO ₂)	45,6 (10,7)	47,5 (13,3)	46,6 (12,2)	0,02
Disnea mMRC	1,7 (1)	2,3 (1,1)	2,1 (1,1)	< 0,000
Oxigenoterapia crónica	36,70%	39,20%	38,20%	NS

FEV₁% = volumen espiratorio forzado en el primer segundo, expresado en porcentaje del teórico; FVC = capacidad vital forzada; IMC = índice de masa corporal; mMRC = escala de disnea modificada del *Medical Research Council*.

(\pm DE) de $73 \pm 9,5$ años, sin diferencias en la edad media de ambos estudios. Tampoco se observaron diferencias en la estancia media, ni en el IMC. Los pacientes del estudio ESMI tenían mejores valores de FEV₁ expresado en porcentaje del teórico posbroncodilatador, aunque estos valores no son totalmente comparables al haberse realizado durante la hospitalización en el estudio ECCO y en fase estable en el estudio ESMI. Los pacientes del estudio ESMI tenían mayor historial tabáquico expresado en paquetes/año (55,5 vs. 44,7; $p < 0,0001$) y mejores valores gasométricos al ingreso (pO₂: 60 vs. 56; $p < 0,001$; pCO₂: 47,5 vs. 45,6; $p < 0,02$) (tabla 1). Por el contrario, los enfermos del presente estudio ESMI obtuvieron puntuaciones más altas en la escala de disnea del mMRC (2,3 vs. 1,7; $p < 0,0001$). En el estudio ESMI un total de 69/606 (11,4%) pacientes consultaron a urgencias por exacerbación y pudieron ser dados de alta sin requerir hospitalización convencional. De forma global no apreciamos diferencias entre las características generales de todos los pacientes del presente estudio ESMI al incluir o no a los pacientes dados de alta en Urgencias, excepto en lo concerniente a los datos de comorbilidad, mayores en el grupo de pacientes que requirieron ingreso en planta de hospitalización convencional (índice de Charlson de enfermos hospitalizados en sala 2,5 vs. 3,1 en los enfermos dados de alta en Urgencias; $p = 0,009$).

En cuanto a las comorbilidades, la puntuación observada en el índice de Charlson fue significativamente mayor en el estudio ESMI que en el ECCO (3,04 vs. 2,71; $p < 0,01$). Los pacientes del ESMI visitados y dados de alta desde Urgencias tenían menores puntuaciones en el índice de Charlson (2,5 vs. 3,1; $p = 0,009$).

Prácticamente todas las comorbilidades analizadas fueron más frecuentes en el estudio ESMI que en el estudio ECCO, aunque no todas lo hicieron de forma significativa (fig. 2). Destaca la mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular, con un incremento en la prevalencia de cardiopatía isquémica del 17% (ECCO) al 22,0% (ESMI) ($p < 0,05$), de la insuficiencia cardíaca (26,9 vs. 35,5%; $p < 0,002$) y de la enfermedad vascular periférica (12,6 vs. 17,4%; $p < 0,02$). También fue mayor la prevalencia de hipertensión arterial

**Figura 2** Comparación de las comorbilidades entre los estudios ECCO y ESMI.

(54,8 vs. 65,6%; $p < 0,001$); de diabetes mellitus (29,4 vs. 37%; $p < 0,02$), y de insuficiencia renal crónica (6,5 vs. 16,8%; $p < 0,0001$).

En cuanto a los tratamientos que los pacientes realizaban antes del ingreso hospitalario, en la cohorte del estudio ESMI destaca un mayor uso de betamiméticos de acción larga (pacientes tratados con betamiméticos de acción larga y de acción corta y larga, 89,3 vs. 67,8%) y de anticolinérgicos. En el ESMI un 79,4% de los pacientes utilizaban tiotropio y solo un 6% anticolinérgicos de acción corta. Lamentablemente no podemos comparar el uso de anticolinérgicos de acción larga (tiotropio) ya que este dato no se registró en el ECCO. No encontramos diferencias en el uso de corticoides inhalados, IECAS, ARAL o betabloqueantes. En la cohorte ESMI, el consumo de diuréticos y antiagregantes plaquetarios fue significativamente mayor que en los pacientes del estudio ECCO previo.

Discusión

Este estudio confirma la elevada prevalencia de comorbilidades en los pacientes hospitalizados en los servicios de

Medicina Interna españoles por exacerbación de EPOC, con un aumento de estas enfermedades asociadas en el estudio más reciente (ESMI) al compararlo con el previo (ECCO). Entre las afecciones asociadas más frecuentes destaca el incremento de las enfermedades cardiovasculares: cardiopatía isquémica (22 vs. 17%) e infarto de miocardio (12 vs. 8,5%), así como la enfermedad arterial periférica o la insuficiencia cardíaca, junto a otras entidades que confieren un riesgo cardiovascular importante como la hipertensión arterial o la diabetes mellitus.

Los motivos de estas diferencias entre los pacientes incluidos en el estudio ECCO realizado en los años 2007 y 2008 y los enfermos del presente estudio ESMI (octubre 2009 a octubre 2010) pueden ser varios y no excluyentes. La explicación más plausible es que los pacientes ingresados en plantas de hospitalización convencionales presenten cada vez mayor comorbilidad, mientras que los pacientes menos complejos son tratados predominantemente en régimen ambulatorio. La relación entre EPOC y comorbilidad se basa en la reconocida base inflamatoria subyacente de la EPOC, además, de factores genéticos no completamente aclarados¹⁹. Esta inflamación se ha relacionado con el aumento de afecciones asociadas cardiovasculares y neoplasias, entre otras^{4,9,12,20}.

Diversos estudios epidemiológicos han confirmado la estrecha relación entre la EPOC y la cardiopatía isquémica^{11,21} especialmente en la población más joven²². Además, los pacientes con EPOC y afección cardiovascular tienen el doble de posibilidades de requerir hospitalización por EPOC cada año, lo que incrementa el coste sanitario²³ y la mortalidad²⁴. De hecho, las principales causas de fallecimiento en los pacientes con EPOC son la mortalidad cardiovascular y las neoplasias, en las etapas más precoces de la enfermedad, y la insuficiencia respiratoria en las fases más avanzadas^{13,25}.

Un 35% de los pacientes incluidos en el estudio ESMI presentaban insuficiencia cardíaca, lo que empeora la capacidad de esfuerzo²⁶ y el pronóstico tanto en pacientes ambulatorios como hospitalizados^{10,27}. Esta relación también es a la inversa, ya que la proporción de pacientes con EPOC entre aquellos hospitalizados por insuficiencia cardíaca es próxima al 30%^{28,29}.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. Aunque las poblaciones estudiadas son bastante homogéneas, y que la hipótesis de un aumento de comorbilidad en los pacientes hospitalizados parece la más atractiva, no podemos descartar la presencia de un sesgo de selección. La segunda limitación, el escaso número de mujeres incluidas, es inherente a la tardía incorporación de las mujeres al tabaquismo en nuestro medio. Finalmente, las comorbilidades se han recogido mediante anamnesis, exploración física y exploraciones complementarias habituales, por lo que es posible que algunas de ellas estén infradiagnosticadas al no excluirse de forma activa³⁰.

Como conclusiones destacamos la elevada prevalencia de comorbilidades en los enfermos hospitalizados por EPOC y el incremento observado en la patología cardiovascular asociada y en los factores de riesgo para la misma. Todo ello refuerza la necesidad de un mayor esfuerzo para el diagnóstico y optimización de los tratamientos tanto de la EPOC como de las afecciones asociadas para mejorar el pronóstico de estos pacientes¹⁸.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo 1. Investigadores del Estudio ESMI

R. Boixeda Viu, M. Fernández Ruíz, A. Muela Molinero, C. Dueñas Gutiérrez, J. Portillo Sánchez, F.J. Sánchez Lora, J.A. Ortiz Minuesa, J. Recio Iglesias, O. Araújo Loperena, J. Castiella Herrero, V. Giner Galván, J. Alfonso Megido, J. Díez Manglano, J.L. Ramos Salado, F.J. Cabrera Aguilar, P. Espejo Salamanca, N. Galofré Álvaro, J. Barquero Romero, G. Zubillaga Garmendia, E. Zubillaga Azpiroz, J.C. Martín Escudero, J.C. Borrego Galán, M.B. Alonso Ortiz, R. Cigüenza Gabriel, A. Arjol Boga, C. Romero Pérez, J. Ramos Lázaro, J.M. Murcia Zaragoza, M. Oliver Pece, O. Torres Bonafonte, N. Costa Ferrer, C. Trescoli Serrano, J. Forteza Rey-Borralleras, J. Medina Asensio, J. Nieto López-Guerrero, J. Aligué Capsada, J.A. Díaz Peromingo, P. Román Sánchez, B. Lladó Ferrer, M. Melero Bascones, R. García Contreras, F. Mójter Sastre, F. del Molino Sanz, A. Gómez Gigirey, J. Guerrero González, E. Ameneiros Lago, E.M. Martorell Mateu, A. Culla Ginestà, E. Calderón Sandubete, J.M. Alonso Pardo, E. Güell Farré, D. Puig Fortuny, M. Torralba Saura, F.J. Fuentes Jiménez, M. Pérez Pinar, A.-I. Ollerros, N.D. Ortega López, R. Pérez Luján, L. Ramírez Relinque, A. Clavo Sánchez, J.M. Saponi Cortés, L.M. Álvarez Aragón, M. Flores Morilla, J.M. Hernández Rey, P. Díaz de Souza, M. Rubianes González, J. Pechuan Asensio, A. Hortal Tavera, M.C. Almendros Rivas, A.J. Corrales Torres y F. Domínguez Moronta.

Bibliografía

1. López AT, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansel AL, Held LS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J*. 2006;27:397-412.
2. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sánchez 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.
3. Instituto Nacional de Estadística [consultado 7 Oct 2011]. Disponible en: <http://www.inebase.es>
4. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009;33:1165-85.
5. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest*. 2005;128:2099-107.
6. Almagro P, López García F, Cabrera FJ, Montero L, Morchón D, Díez J, et al. Study of the comorbidities in hospitalized patients due to decompensated chronic obstructive pulmonary disease attended in the Internal Medicine Services. ECCO study. *Rev Clin Esp*. 2010;210:101-8.
7. García-Aymerich J, Gómez FP, Benet M, Farrero E, Basagaña X, Gayete A, et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax*. 2011;66:430-7.
8. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome. *Lancet*. 2007;370:797-9.
9. Fabbri LM, Luppi F, Beghé B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2008;31:204-12.

10. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echagüen A, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest*. 2002;121:1441–8.
11. Schneider C, Bothner U, Jick SS, Meier CR. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol*. 2010;25:253–60.
12. de Torres JP, Marín JM, Casanova C, Cote C, Carrizo S, Córdoba-Lanus E, et al. Lung Cancer in patients with COPD: incidence and predicting factors. *Am J Respir Crit Care*. 2011;184:913–9.
13. 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.
14. Pozo-Rodríguez F, Álvarez CJ, Castro-Acosta A, Melero Moreno C, Capelastegui A, Esteban C, et al. Clinical audit of patients admitted to hospital in Spain due to exacerbation of COPD (AUDIPOC study): method and organisation. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:349–57.
15. San Román Terán C, Guijarro Merino R, Gómez Huelgas R, Montero Ribas L, Grupo de trabajo de EPOC de la Sociedad Española de Medicina Interna. Epidemiología hospitalaria de la EPOC en España. *Rev Clin Esp*. 2007;207 Suppl 1:53–7.
16. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987;106:196–204.
17. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373–83.
18. Almagro P, Salvadó M, García-Vidal C, Rodríguez-Carballeira M, Delgado M, Barreiro B, et al. Recent improvement in long-term survival after a COPD hospitalisation. *Thorax*. 2010;65:298–302.
19. Hackett TL, Stefanowicz D, Aminuddin F, Sin DD, Connett JE, Anthonisen NR, et al. Effect of gene environment interactions on lung function and cardiovascular disease in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:277–87.
20. 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.
21. 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.
22. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE, Johanna R. 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.
23. Dalal AA, Shah M, Lunacsek O, Hanania NA. Clinical and economic burden of patients diagnosed with COPD with comorbid cardiovascular disease. *Respir Med*. 2011;105:1516–22.
24. Zhang J, Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JW, Zuithoff NP, Hoes AW. The importance of cardiovascular disease for mortality in patients with COPD: a prognostic cohort study. *Fam Pract*. 2011;28:474–81.
25. Soriano Ortiz JB, Almagro P, Roig JS. Causes of mortality in COPD. *Arch Bronconeumol*. 2009;45 Suppl 4:S8–13.
26. Render ML, Weinstein AS, Blaustein AS. Left ventricular dysfunction in deteriorating patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1995;107:162–8.
27. Rodríguez LA, Wallander MA, Martín-Merino E, Johansson S. Heart failure, myocardial infarction, lung cancer and death in COPD patients: a UK primary care study. *Respir Med*. 2010;104:1691–9.
28. Recio-Iglesias J, Grau-Amorós J, Formiga F, Camafort-Babkowski M, Trullàs-Vila JC, Rodríguez A. Chronic obstructive pulmonary disease on in patients with heart failure. GESAIC study results. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:427–32.
29. Montero Pérez-Barquero M, Conthe Gutiérrez P, Román Sánchez P, García Alegría J, Forteza-Rey J, Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardíaca de Sociedad Española de Medicina Interna (estudio SEMI-IC). Morbidity from patients admitted for heart failure in the departments of internal medicine. *Rev Clin Esp*. 2010;210:149–58.
30. Díez-Manglano J, López-García F, Barquero-Romero J, Galofré-Álvaro N, Montero-Rivas L, Almagro-Mena P, et al. Risk of osteoporotic fracture and hip fracture in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Clin Esp*. 2011;211:443–9.