



Medicina de Familia SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



REVISIÓN

El eje cardiopulmonar y la mortalidad cardiovascular en el paciente EPOC



A. Calderón Montero

Centro de Salud Pedro Laín Entralgo, Madrid, España

Recibido el 26 de noviembre de 2022; aceptado el 11 de enero de 2023

Disponible en Internet el 14 de febrero de 2023

PALABRAS CLAVE

EPOC;
Enfermedades
cardiovasculares;
Mortalidad;
Eje cardiopulmonar

Resumen La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la cuarta causa de mortalidad en nuestro medio y habitualmente se consideraba circunscrita al territorio pulmonar. Los estudios más novedosos sugieren que se trata de una enfermedad sistémica cuya etiopatogenia más probable es un estado de inflamación crónica de baja intensidad que se reagudiza durante las exacerbaciones. La evidencia científica reciente ha puesto de relieve que las enfermedades cardiovasculares son una de las principales causas de hospitalización y mortalidad en estos pacientes. Esta relación debe comprenderse considerando que ambos sistemas, el pulmonar y el cardiovascular, se encuentran íntimamente relacionados constituyendo el eje cardiopulmonar. Por lo tanto, el abordaje terapéutico de la EPOC no debe comprender solo el tratamiento de las complicaciones respiratorias, sino también la prevención y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, muy frecuentes en estos pacientes. En este sentido, en los últimos años se han desarrollado estudios que analizan el efecto de los diferentes tipos de terapia inhalada sobre la mortalidad por todas las causas y la mortalidad cardiovascular en particular.

© 2023 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

COPD;
Cardiovascular
diseases;
Mortality;
Cardiopulmonary axis

Cardiopulmonary axis and cardiovascular mortality in patients with COPD

Abstract Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the fourth leading cause of mortality in our environment and was usually considered to be confined to the lung territory. The latest studies suggest that it is a systemic disease whose most probable etiopathogenesis is a state of low-intensity chronic inflammation that worsens during exacerbations. And recent scientific evidence has highlighted that cardiovascular diseases are one of the main causes of hospitalization and mortality in these patients. This relationship must be understood considering that both systems, the pulmonary and the cardiovascular, are closely related constituting the cardiopulmonary axis. Therefore, the therapeutic approach to COPD should not only include

Correo electrónico: acalderonmontero@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.semerg.2023.101928>

1138-3593/© 2023 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

the treatment of respiratory complications, but also the prevention and treatment of cardiovascular diseases, which are very common in these patients. In this sense, in the last years, studies have been carried out that analyze the effect of the different types of inhaled therapy on all-cause mortality and cardiovascular mortality in particular.

© 2023 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Hasta hace poco tiempo, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se consideraba una patología estrictamente ligada a la vía aérea y al pulmón. Sin embargo, las evidencias de los estudios epidemiológicos y de los ensayos clínicos han demostrado que se trata de una enfermedad sistémica en la que la enfermedad cardiovascular (ECV) es un motivo frecuente de ingreso y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en estos pacientes¹. Se estima que como mínimo 40% de la mortalidad de la EPOC se debe a causas cardiovasculares², aunque esta cifra puede estar infra estimada. Ya los resultados del *Lung Health Study* mostraron cómo las ECV son responsables de 42% de los primeros ingresos del paciente EPOC y de 48% de las readmisiones³. Asimismo, las exacerbaciones son una de las principales causas de eventos cardiovasculares en estos pacientes⁴.

El sustrato sobre el que se desarrolla esta íntima relación entre la EPOC y las ECV es el eje cardiopulmonar. Si bien la relación entre el sistema respiratorio y el sistema circulatorio siempre ha estado presente, sólo en los últimos años los estudios han manifestado la importancia del eje y el *continuum* cardiopulmonar (fig. 1). Dado que la EPOC es tras las ECV y el cáncer, la cuarta causa de mortalidad en nuestro medio⁵ se hace imprescindible realizar una revisión sobre las evidencias epidemiológicas, los mecanismos fisiopatológicos y el abordaje terapéutico precoz y adecuado de las complicaciones cardiovasculares en el paciente con EPOC.

Relación entre la EPOC y la ECV

La prevalencia de la ECV en la EPOC está actualmente suficientemente documentada, si bien oscila entre 15-70% en función de los estudios y las poblaciones seleccionadas^{6,7}, siendo la insuficiencia cardíaca (IC) la principal causa de mortalidad en el paciente con EPOC⁸. La presencia de ECV se asocia a un mayor riesgo de hospitalización, mayor duración de la estancia y mortalidad por todas las causas. Además, el impacto económico asociado a las ECV en esta población es considerable y el coste acumulado del tratamiento de las comorbilidades puede superar al del tratamiento de la propia EPOC⁹.

Alteración funcional pulmonar subclínica y ECV

La evidencia sustenta como las alteraciones iniciales de la función pulmonar son un factor de riesgo para el desarrollo de la ECV¹⁰. Datos del estudio NHANES I muestran como los pacientes de edad entre 40 y 60 años con un flujo espiratorio máximo en el primer segundo (FEV1) de 63% presentan el doble de riesgo de mortalidad cardiovascular y hospitalización en comparación con los que tienen un FEV1 de 109%¹¹. Incluso, aquellos con un FEV1 de 88%, que se puede considerar en el rango de la normalidad, presentan un riesgo de eventos cardiovasculares de 78% (RR 1,78, IC 95% 1,18-2,70) en comparación con los que tienen un FEV1 de 109%¹¹.

Al considerar variables dinámicas de la función pulmonar, los resultados del estudio ARIC mostraron que un descenso anual del 1,9% en el FEV1 o de 2,1% de la capacidad vital forzada (CVF) se asociaron de forma independiente a un aumento en la incidencia de IC izquierda¹². Asimismo, datos de las cohortes de los estudios CARDIA y del propio ARIC mostraron asociación entre el accidente cardiovascular y el descenso del FEV1 y CVF y el descenso de la CVF respectivamente^{12,13}.

ECV establecida en la EPOC

A. Insuficiencia cardíaca

La prevalencia de EPOC en la IC varía entre 11-52% mientras que la prevalencia de IC entre los pacientes EPOC oscila entre 10-46%^{14,15}. En un amplio metaanálisis que incluyó a 27 estudios, el riesgo de IC en el EPOC fue 2,57 (IC 95% 1,90-3,47)⁶. El riesgo de ingreso por IC en los pacientes con EPOC se incrementa un 2,9 por año en comparación con el paciente sin EPOC y la mortalidad se relaciona directamente con las exacerbaciones¹⁵.

B. Cardiopatía isquémica

La prevalencia de EPOC en los pacientes con un infarto agudo de miocardio (IAM) oscila entre 7-28%, si bien es difícil determinarla con exactitud por las distintas poblaciones seleccionadas y los diferentes criterios diagnósticos¹⁶. De manera inversa, el riesgo relativo de IAM en los pacientes

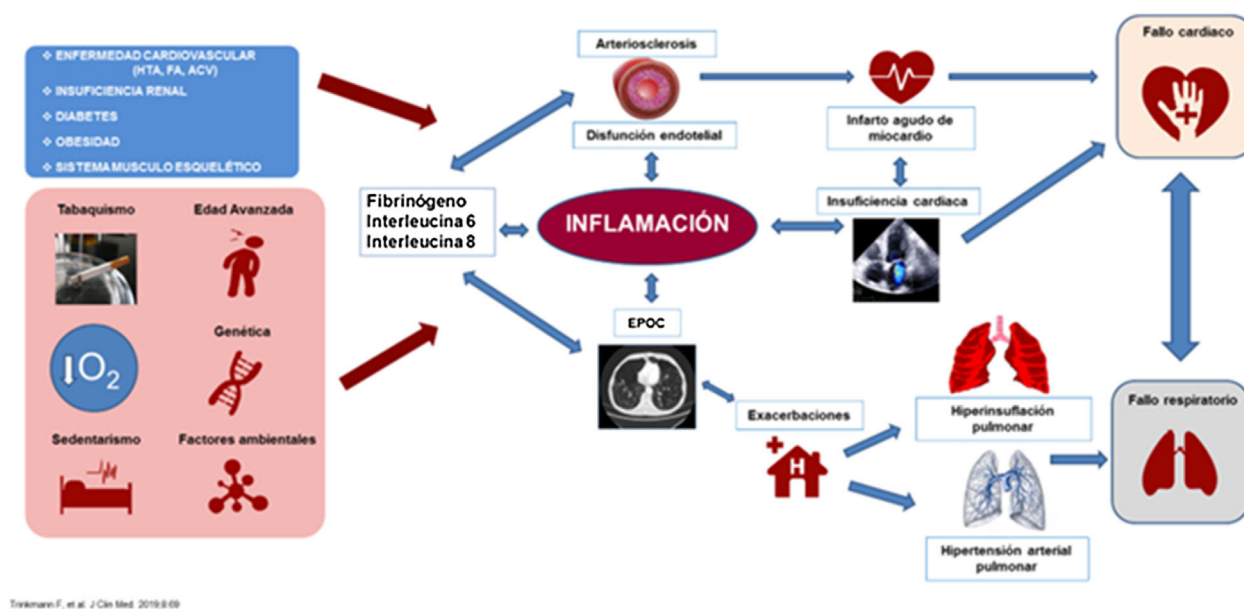


Figura 1 Esquema del *continuum* cardiopulmonar. Con autorización de: Trinkmann F. et al.

EPOC moderado es de 1,40, siendo de 3,00 en los pacientes con enfermedad severa¹⁷. La frecuencia y gravedad de las exacerbaciones influyen sobre el riesgo de IAM, de manera que es mayor en las exacerbaciones severas que en las moderadas (RR 2,58, IC 95% 2,26-2,95 y RR 1,58, IC 95% 1,46-1,70, respectivamente)¹⁸. El aumento de riesgo no se circunscribe a la hospitalización, sino que se mantiene en las semanas posteriores, siendo la troponina al ingreso un predictor de IAM y mortalidad cardiovascular al alta¹⁹.

C. Arritmias

La EPOC se asocia con un aumento en la incidencia de arritmias ventriculares (AV), fibrilación auricular (FA) y muerte súbita cardíaca (MSC)²⁰. La severidad de las arritmias se relaciona con la severidad de la EPOC, la edad, las exacerbaciones y la obstrucción al flujo aéreo. La hipoxia, la hipercapnia, la desaturación nocturna, el daño miocárdico directo, la disfunción ventricular, la dilatación auricular y los tratamientos farmacológicos explican al menos parcialmente, la elevada incidencia de arritmias. Los antimuscarínicos de larga duración (LAMA) y los betaadrenérgicos de larga duración (LABA) en monoterapia parecen seguros desde el punto de vista arritmogénico. En cambio, la evidencia sobre su seguridad en combinación es escasa. La mayoría de los ensayos que evalúan la combinación no están específicamente diseñados para analizar la seguridad cardiovascular y excluyen pacientes de alto riesgo con comorbilidades, y patología cardiovascular. Asimismo, la información procedente de los estudios en vida real también es escasa y poco concluyente. Por otro lado, es posible que los beta2 agonistas de corta acción (SABA) tengan una mayor predisposición a desencadenar arritmias al afectar el periodo refractario nodal²¹.

Mecanismos etiopatogénicos del eje cardiopulmonar

Los posibles factores que aumentan la incidencia de la ECV en el paciente EPOC pueden dividirse en dos grupos (tabla 1).

Factores etiopatogénicos comunes

A. Tabaco

El humo del tabaco es el principal factor de riesgo en la etiopatogenia de la EPOC y asimismo en uno de los principales factores de riesgo de enfermedad aterosclerótica, con especial repercusión en la isquemia coronaria y en la enfermedad arterial periférica (EAP). El tabaco produce una respuesta inflamatoria sistémica con aumento del estrés oxidativo, disfunción endotelial y desarrollo y progresión de la placa aterosclerótica que predisponen a la enfermedad arterial²².

B. Edad

La edad se relaciona tanto con la EPOC como con las ECV. Recientemente algunos autores consideran la EPOC como una patología ligada al envejecimiento precoz y acelerado de los pulmones²³. El pulmón de los ancianos tiene muchos cambios fisiológicos estructurales y anatómicos similares a la EPOC. La senescencia celular endotelial, la disminución de la regeneración celular, y las alteraciones de los telómeros son más frecuentes en los pacientes EPOC, especialmente en aquellos con enfisema²⁴.

Tabla 1 Mecanismos etiopatogénicos implicados en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares en los pacientes con EPOC

Factores de riesgo comunes	Factores dependientes de la EPOC
Tabaco	Inflamación sistémica
Edad	crónica de baja intensidad
Factores de riesgo cardiovascular	Alteraciones de la función plaquetaria
Polución ambiental	Disfunción endotelial
Sobrepeso	Estrés oxidativo
Antecedentes familiares de ECV	Hipoxia
	Hipercapnia
	Desarrollo pulmonar incompleto
	Alteraciones de la función pulmonar
	Degradación de la elastina
	Alteraciones sistema proteasas/antiproteasas
	Efectos secundarios de los broncodilatadores
	Infra diagnóstico e infra tratamiento de la ECV
	Senescencia celular acelerada
	Leucocitosis y monocitosis en la EPOC

ECV: enfermedad cardiovascular.

Tomada parcialmente de: Qu S, Zhu J. A Nomogram for Predicting Cardiovascular Diseases in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *J Healthc Eng.* 2022;2022:6394290.

C. Factores de riesgo cardiovascular clásicos

La hipertensión arterial (HTA), la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la dislipemia y el sedentarismo se presentan con más frecuencia en el paciente EPOC que en la población general de la misma edad y sexo. La HTA es el factor de riesgo cardiovascular (FRCV) más frecuente en la EPOC, siendo 1,71 veces más frecuente una vez ajustado por el resto de FRCV (OR 1,71, IC 95% 1,37-2,13)²⁵. Igualmente, la prevalencia de DM2 y síndrome metabólico (SM) es más elevada en los pacientes EPOC, especialmente en aquellos con una enfermedad más severa (1,47, IC 95% 1,09-1,88)²⁶.

D. Polución ambiental

La exposición a las partículas ambientales, especialmente las de pequeño tamaño se ha relacionado con un efecto deletéreo sobre pulmón y corazón, aumentando la incidencia de la ECV y exacerbando las lesiones preexistentes²⁷.

Factores intrínsecos de la EPOC

A. Inflamación sistémica

La respuesta sistémica inflamatoria de la EPOC es la principal hipótesis que la relaciona con la ECV. Diferentes estudios han demostrado como los biomarcadores de inflamación sistémica se encuentran más elevados en los pacientes con EPOC y ECV concomitante^{28,29}. Biomarcadores como la proteína C reactiva (PCR) y el fibrinógeno, se encuentran aumentados en la EPOC y se relacionan con la severidad de la enfermedad y con un aumento de morbilidad y mortalidad³⁰. Otros marcadores inflamatorios de ECV como la troponina y el pro-BNP también se encuentran elevados, tanto durante la fase estable como durante las exacerbaciones de la enfermedad³¹.

Las consecuencias de este estado de inflamación crónica subaguda sistémica es la alteración de la estructura arterial, con desarrollo, progresión y en su caso desprendimiento de la placa aterosclerótica, mecanismos principales de la enfermedad coronaria aguda y de la arteriopatía periférica.

B. Alteraciones de la función plaquetaria

La agregación y reactividad plaquetaria y la trombocitosis son especialmente relevantes durante las exacerbaciones y en las semanas inmediatamente posteriores. Datos del estudio SUMMIT mostraron como el riesgo de sufrir un evento cardiovascular se multiplica por diez después de una exacerbación (RR 9,9, IC 95% 6,6-14,9)³². Asimismo, la cifra de trombocitosis al ingreso se relaciona con la mortalidad hospitalaria y la mortalidad en el primer año³³.

C. Disfunción endotelial

El deterioro de la función endotelial es más severo en los pacientes con EPOC en comparación con los pacientes sin EPOC. Esta disfunción endotelial se ha relacionado con una mayor degradación de la elastina pulmonar y arterial³⁴, si bien la causa última no es bien conocida. Se argumenta que puede ser el resultado de una alteración en el balance proteasas/antiproteasas, circunstancia que también se relaciona con la edad. Parece que la disfunción endotelial se correlaciona positivamente con la severidad de la obstrucción, de la inflamación y con las exacerbaciones previas³⁵.

D. Hipoxia

La hipoxia, que es una de las principales consecuencias clínicas de la EPOC, potencia la inflamación sistémica, el estrés oxidativo, la producción de células grasas y la adhesión celular al endotelio³⁶, todos ellos factores pre-disponentes de la ECV. Asimismo, induce el remodelado arterial, la disfunción endotelial pulmonar y la vasoconstricción arterial que aumenta la presión en la circulación pulmonar (HTP) y conduce a la hipertrofia ventricular derecha (HVD) y a la dilatación de la aurícula derecha (HAD). La HAD puede predisponer a arritmias severas mientras que la HVD acaba produciendo IC derecha. Por otro lado, la hipoxia reduce el aporte de oxígeno al miocardio, lo que predispone a la isquemia coronaria y al IAM tipo 2 (por desequilibrio del balance aporte/necesidad de oxígeno).

E. Tratamientos farmacológicos de la EPOC

En ocasiones, el tratamiento de la EPOC se ha relacionado con un aumento de las ECV, especialmente la teofilina y los betaadrenérgicos inhalados (tabla 2).

Bien es cierto que la teofilina ha desaparecido prácticamente del tratamiento farmacológico, mientras que los betaadrenérgicos agonistas de acción corta (SABA) y larga (LABA) forman parte del tratamiento de base. La estimulación por parte de los SABA y LABA del sistema adrenérgico podría ser un factor predisponente de arritmias y desencadenante de IC, si bien este efecto se minimiza o es inexistente con los beta2 selectivos²⁴. Los corticoides inhalados por otra parte parece que reducen la mortalidad cardiovascular, si bien se les ha atribuido ser un factor de riesgo de FA y AV³⁷. Sin embargo, globalmente, la evidencia de los estudios muestra que la terapia inhalada del EPOC no tiene un efecto significativo sobre el desarrollo de la ECV y así queda reflejado en la recientemente publicada guía GOLD 2023³⁸. Resultados del estudio SUMMIT reflejan como la terapia con LABA con o sin corticoides inhalados, reduce el declinar del FEV1, y la mejora de este se correlaciona con un efecto neutro o positivo sobre la ECV³⁰. Sin embargo, es importante resaltar que la evidencia de los efectos de la terapia inhalatoria de la EPOC sobre la ECV tiene algunas lagunas, dado que en la mayoría de los estudios se excluyeron pacientes con ECV establecida, por lo que es complicado evaluar el efecto de la terapia en estos pacientes, por otro lado, muy comunes en la población con EPOC.

F. Infra diagnóstico e infra tratamiento en la ECV de los pacientes con EPOC

La sintomatología de la ECV, en especial la disnea de la IC es con frecuencia difícil de diferenciar de la disnea de la insuficiencia respiratoria, lo que conlleva en muchas ocasiones un infra diagnóstico de la IC y en consecuencia un infra tratamiento. Asimismo, el dolor torácico de la cardiopatía isquémica en el paciente con EPOC es con frecuencia atípico, lo que ocasiona los mismos problemas que en el caso de la IC.

En el terreno de la cardiopatía isquémica establecida, ha existido sobre todo en el pasado, una controversia sobre el uso de los betabloqueadores y su posible efecto deletéreo sobre la función pulmonar, de manera que algunos médicos son/eran reacios a utilizar estos fármacos en los pacientes con EPOC. La evidencia muestra como el uso de los betabloqueadores en el paciente con enfermedad coronaria isquémica y EPOC se asocia a una disminución de 27% de la mortalidad cardiovascular y por todas las causas (RR 0,73, IC 95% 0,60-0,90 y RR 0,77, IC 95% 0,61-0,97, respectivamente)³⁹. En otro estudio, la supervivencia se redujo en 50% en los pacientes EPOC ingresados con un IAM a los que se les pauto betabloqueadores en comparación con aquellos a los que no se les prescribió (RR 0,50, IC 95% 0,36-0,69)¹. A pesar de la evidencia incuestionable, estudios observacionales en poblaciones con IAM, muestran una prescripción al alta de betabloqueadores inferior entre 4-30% en los pacientes EPOC en comparación con los pacientes sin EPOC¹⁹. Por lo tanto, tanto el infra diagnóstico como el

infra tratamiento farmacológico pueden ser una causa de la mayor prevalencia e incidencia de ECV en estos pacientes.

Seguridad cardiovascular de la terapia broncodilatadora de la EPOC

El tratamiento broncodilatador estándar de la EPOC se basa en los betaagonistas inhalados, antimuscarínicos inhalados y corticoides inhalados, bien en monoterapia o en combinación.

Seguridad cardiovascular de los beta2 agonistas en monoterapia

La evidencia disponible del efecto de los beta2 agonistas de larga duración (LABA) sobre la seguridad cardiovascular no es concluyente. Los beta2 agonistas incrementan la frecuencia cardíaca y los niveles de potasio y en algunos estudios aumentan la incidencia de eventos cardiovasculares, como cardiopatía isquémica y arritmias sobre todo en pacientes con obstrucción severa al flujo aéreo, con IC preexistente y durante las primeras semanas de tratamiento^{40,41}. Por el contrario, en el estudio SUMMIT donde se incluyeron pacientes de alto riesgo cardiovascular, vilanterol no produjo aumento de arritmias o complicaciones cardíacas en comparación con placebo⁴². Resultados también contradictorios existen para los beta2 de acción corta.

Por otro lado, los beta2 agonistas mejoran la hiperinflación, la función pulmonar y la hipoxia, de manera que pueden beneficiar la hemodinámica cardíaca tanto de las cavidades derechas como del ventrículo izquierdo⁴³.

Seguridad cardiovascular de los antimuscarínicos de larga duración (LAMA)

La evidencia sobre el efecto de los LAMA sobre los eventos cardiovasculares tampoco es concluyente. Al inhibir el sistema parasimpático, pueden inducir taquiarritmias⁴⁴. Estudios de cohortes y metaanálisis no confirman los datos anteriores y consideran seguros los LAMA desde el punto de vista cardiovascular^{45,46}. Un reciente metaanálisis no encuentra aumento de los eventos cardiovasculares con los LAMA, mientras que pueden tener un efecto cardiovascular beneficioso al incrementar el FEV1, disminuir las exacerbaciones y mejorar la hipoxia⁴⁷.

Seguridad de la terapia broncodilatadora dual

A. Combinación de LABA y LAMA

La terapia dual es una estrategia frecuente en el paciente EPOC. En principio, al actuar estimulando el sistema simpático e inhibiendo el parasimpático, los posibles efectos adversos cardiovasculares podrían ser sumatorios. Los resultados sobre la seguridad de los LAMA en combinación inicialmente eran discordantes, aunque con una mayoría de estudios que mostraban su seguridad cardiovascular frente a los que sugerían un mayor riesgo⁴⁸. En un metaanálisis reciente de Zhang, no se encuentra una mayor incidencia de arritmias, ictus, cardiopatía isquémica o IC al utilizar la

Tabla 2 Posibles efectos cardiovasculares de los fármacos utilizados en el tratamiento de la EPOC¹³ (Adaptada)

Tratamiento	Efectos respiratorios	Potenciales efectos cardiacos	Evidencia
LABAs	Mejora de la obstrucción al flujo aéreo Disminución de la disnea Aumento de la tolerancia al ejercicio	Isquemia miocárdica Arritmias Prolongación del QT	En su conjunto, no han mostrado aumentar el riesgo de eventos cardiacos, si bien pueden inducir arritmias en pacientes con IC establecida por lo que se recomienda individualizar el tratamiento
LAMAs	Disminución de la disnea Reducción de exacerbaciones Aumento de la tolerancia al ejercicio	Arritmias Infarto agudo de miocardio Insuficiencia cardiaca	En algunos estudios se ha asociado a una mayor incidencia de arritmias y mortalidad, si bien la evidencia es escasa, por lo que se consideran seguros
CI + LABAs	Mejora de la obstrucción al flujo aéreo Disminución de la disnea Disminuyen las exacerbaciones Mejora de la tolerancia al ejercicio	Los corticoides inhalados pueden empeorar la IC establecida mientras que tienen un efecto protector sobre el IAM	La evidencia sobre el empeoramiento de la IC es insuficiente y se precisan más estudios.
Teofilina	Broncodilatador	Arritmias	Predisponen a las arritmias a dosis altas. También inducen latidos ectópicos y taquicardia sinusal a dosis bajas.
Roflumilast	Mejora de la función pulmonar	Arritmias (FA)	No existe evidencia de efectos adversos cardiovasculares

LABAs: agonistas betaadrenérgicos de larga duración; LAMAs: antagonistas muscarínicos de larga duración; IC: corticoide inhalado.

combinación de LABA y LAMA⁴⁹, lo cual es congruente con las indicaciones recientes de la guía GOLD 2023³⁸. En cualquier caso, son necesarios más estudios diseñados específicamente para valorar la seguridad cardiovascular y, mientras tanto, debe individualizarse el tratamiento, teniendo especial atención en los pacientes con IC previa.

B. Corticoides inhalados en monoterapia y en combinación

El análisis post hoc del estudio EUROSCOP mostró como tras un seguimiento de tres años, 800 µg/día de budesonida inhalada reducía la incidencia de cardiopatía isquémica en comparación con placebo en una población con FEV1 de 75% y edad de 52 años de media (3,0 vs. 5,3%; p = 0,048, IC 95% -4,7--0,0%)⁵⁰. En el estudio TORCH, la combinación de fluticasona y salmeterol mostró una reducción de 17,7% de la mortalidad por todas las causas en comparación con placebo (0,825, IC 95% 0,681- 1,002; p = 0,052) siendo la mortalidad cardiovascular inferior en el grupo de salmeterol en monoterapia en comparación con la terapia dual y fluticasona sola⁵¹. Posteriormente, el estudio SUMMIT tampoco encontró diferencias en la mortalidad total y mortalidad cardiovascular para la combinación fluticasona/vilanterol frente a placebo⁵². Con respecto a variables cardiovasculares intermedias, la combinación LABA/corticoide reduce la hiperinsuflación pulmonar y como consecuencia, mejora la función del ventrículo derecho y el volumen de las cavidades izquierdas^{42,53}. En general la combinación de corticoides con LABA no parece aumentar el riesgo cardiovascular, si

bien tampoco ha demostrado reducir los eventos cardiovasculares.

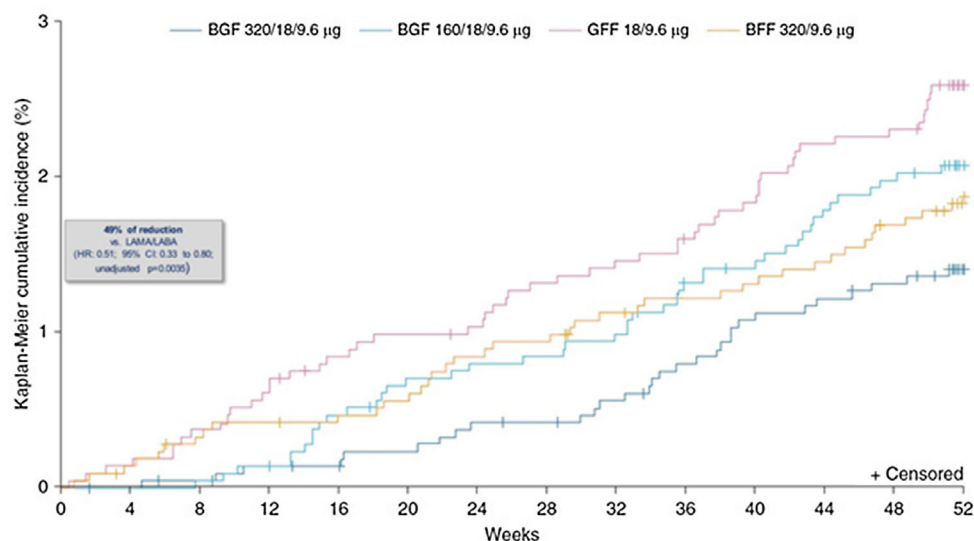
Triple terapia y mortalidad cardiovascular

La eficacia y seguridad de la triple terapia LABA/LAMA/CI ha sido evaluada en diversos ensayos clínicos.

El ensayo clínico TRIBUTE⁵⁴ en pacientes con EPOC severo y muy severo con exacerbaciones previas, no encontró diferencias significativas en la mortalidad total al comparar beclometasona/formoterol/glicopirronio frente a indacaterol/glicopirronio, si bien disminuyeron las exacerbaciones en un 15% en favor de la triple terapia.

El ensayo clínico IMPACT (10,355 pacientes con EPOC con FEV1<50% y exacerbaciones previas), comparó la triple terapia de fluticasona/umeclidinium/vilanterol frente a dos terapias duales CI/LABA o LABA/LAMA. La triple terapia redujo la incidencia de exacerbaciones, las hospitalizaciones relacionadas con el EPOC y en un 28% la mortalidad por todas las causas (RR 0,72, IC 95% 0,53-0,99) en comparación con la terapia dual umeclidinium/vilanterol⁵⁵. Con respecto a la mortalidad cardiovascular, en el estudio IMPACT no se encontraron beneficios significativos en el grupo fluticasona/umeclidinium/vilanterol frente a la terapia dual⁵⁶.

El estudio ETHOS incluyó a 8509 pacientes entre 40-80 años con un FEV1<50% y antecedentes de exacerbaciones con el objetivo de comparar dos dosis de triple terapia de formoterol/glicopirronio/budesonida (320 o 160 µg) frente a dos terapias duales de LAMA/LABA y LABA/CI. El 70% de



El riesgo de muerte con BGF 320 fue significativamente menor que con GFF (CRI, 0,51; intervalo de confianza del 95 %, 0,33 –0,80; P sin ajustar = 0,0035)
 *Variable secundaria del estudio

Martínez FJ, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203:553–564

Figura 2 Mortalidad por todas las causas en el estudio ETHOS⁵⁷.

Tabla 3 Causas de mortalidad en el estudio ETHOS⁵⁷ (Adaptada)

	BGF 320/18/9,6 (n = 2.137)	BGF 160/18/9,6 (n = 2.121)	GFF 18/9,6 (n = 2.120)	BFF 320/9,6 (n = 2.131)	Todos (n = 8.509)
Muertes totales					
Datos originales	30 (1,4)	44 (2,1)	52 (2,5)	38 (1,8)	164 (1,9)
Datos revisados	37 (1,7)	55 (2,6)	64 (3,0)	46 (2,2)	202 (2,4)
Muertes adjudicadas					
Datos originales	27 (1,3)	42 (2,0)	47 (2,2)	35 (1,6)	151 (1,8)
Datos revisados	28 (1,3)	43 (2,0)	50 (2,4)	35 (1,6)	156 (1,8)
Cardiovascular	11 (0,5)	16 (0,8)	29 (1,4)	11 (0,5)	67 (0,8)
Respiratoria	7 (0,3)	13 (0,6)	8 (0,4)	6 (0,3)	34 (0,4)
EPOC	5 (0,2)	7 (0,3)	5 (0,2)	5 (0,2)	22 (0,3)
Neumonía	2 (< 0,1)	3 (0,1)	3 (0,1)	1 (< 0,1)	9 (< 0,1)
Otras	0	3 (0,1)	0	0	3 (< 0,1)
Cáncer	2 (< 0,1)	6 (0,3)	3 (0,1)	7 (0,3)	18 (0,2)
Otras	8 (0,4)	8 (0,4)	10 (0,5)	11 (0,5)	37 (0,4)
Muertes no adjudicadas					
Datos originales	3 (0,1)	2 (< 0,1)	5 (0,2)	3 (0,1)	13 (0,2)
Datos revisados	9 (0,4)	12 (0,6)	14 (0,7)	11 (0,5)	46 (0,5)

BGF: budesonida/formoterol/glicopirronio; GFF: glicopirronio/formoterol; BFF: budesonida formoterol.

Unidades de los tratamientos en microgramos. Los datos son valores absolutos y porcentajes (%).

los pacientes tenía al menos un FRCV. La triple terapia redujo las exacerbaciones en comparación con la terapia dual, siendo mayor en la rama de budesonida 320 µg. En el análisis post hoc que excluía los casos perdidos, la triple terapia con budesonida 320 µg redujo significativamente la mortalidad por todas las causas en un 49% en comparación

con la terapia dual LABA/LAMA (RR 0,51, IC 95% 0,33-0,80) y en 28% no estadísticamente significativo con respecto a la terapia CI/LABA y triple terapia con budesonida 160 µg⁵⁷ (fig. 2). La mortalidad de origen cardiovascular también se redujo en la triple terapia con budesonida 320 µg (0,5%) en comparación con LABA/LAMA (1,4%) y con la triple terapia

budesonida 160 µg (0,8%), siendo similar con respecto a la terapia dual LABA/CI (0,5%) (tabla 3).

En consecuencia, la actualización de la guía GOLD 2023 incluye la triple terapia como tratamiento eficaz en la reducción de la mortalidad por todas las causas en los pacientes con EPOC sintomático de acuerdo con los resultados de los estudios ETHOS e IMPACT³⁸.

Posibles mecanismos implicados en la reducción de la mortalidad con la triple terapia

La hiperinsuflación pulmonar es una de las principales consecuencias de la EPOC y tiene un impacto relevante sobre la hemodinámica cardíaca. Tanto la triple terapia como la terapia dual han demostrado mejorar la funcionalidad pulmonar, disminuir el declive del FEV1 y disminuir la hiperinsuflación pulmonar y como consecuencia mejorar los parámetros hemodinámicos cardíacos, lo que indirectamente podría reducir la comorbilidad cardiovascular⁵⁸.

La triple terapia también mejora la hipoxemia del paciente EPOC, lo que reduce la resistencia vascular del territorio pulmonar, disminuyendo la postcarga del ventrículo derecho y la HAD, así como aumenta el gasto cardíaco⁵⁹.

En tercer lugar, tanto la terapia dual como la triple terapia han mostrado en diferentes estudios y poblaciones reducir las exacerbaciones. Durante las exacerbaciones moderadas y severas, se produce una activación de la inflamación pulmonar y sistémica, con aumento de los biomarcadores inflamatorios, que a su vez están implicados en el desarrollo y evolución de la aterosclerosis, en las arritmias cardíacas y en la IC.

En cuarto lugar, las complicaciones cardíacas están muy relacionadas con el estado de inflamación sistémica crónica de baja intensidad que supone uno de los principales mecanismos fisiopatológicos de la EPOC. El estado inflamatorio se relaciona más específicamente con la formación, progresión y ruptura de la placa aterosclerótica y por lo tanto con la cardiopatía isquémica y el ictus. La presencia de los corticoides en la triple terapia puede reducir la actividad inflamatoria sistémica y la cascada de biomarcadores aterogénicos. La reducción de la mortalidad cardiovascular en el estudio ETHOS fue superior en la rama de budesonida 320 µg en comparación con budesonida 160 µg (tabla 3)⁵⁷, lo que sugiere una relación dosis dependiente de los corticoides inhalados, compatible con los resultados del estudio EUROSOP⁵⁰.

Finalmente, los estudios con terapia dual LABA + CI no lograron beneficios en términos de mortalidad global y cardiovascular mientras que la triple terapia, en especial el estudio ETHOS, sí ha demostrado beneficios en ambas variables. Cabe por ello sugerir que la asociación de los LABA a la terapia dual LABA + CI puede tener un papel relevante añadido sobre la mortalidad total y cardiovascular, más aun teniendo en cuenta, que su beneficio en monoterapia ya fue demostrado previamente⁶⁰.

En resumen, como hipótesis, se puede sugerir que la triple terapia de budesonida 320 µg / glucopirronio/formoterol produce un beneficio en la mortalidad cardiovascular como consecuencia de mejorar la hemodinámica cardíaca al reducir la hiperinsuflación y la hipoxia y disminuir la actividad

inflamatoria sistémica tanto crónica como la aguda durante las exacerbaciones.

Tratamiento de la comorbilidad cardiovascular en la EPOC

Betabloqueadores

La utilización de los betabloqueadores (BB) en la EPOC siempre ha sido un tema controvertido, a pesar de que, desde hace tiempo, las guías de IC recomiendan su utilización independientemente de la presencia de la enfermedad. Los beta2 agonistas inhalados estimulan los receptores de la pared bronquial produciendo broncodilatación, que podría ser revertida por los betabloqueadores no selectivos como el propranolol. Existe abundante evidencia de que esto no ocurre con los beta1 selectivos como bisoprolol, carvedilol, metoprolol o atenolol, que tienen una afinidad 20 veces mayor por los receptores beta1 en comparación con los beta2. Más aún, el bloqueo de los receptores beta1 podría aumentar la expresión y sensibilidad de los receptores beta2 convirtiendo el efecto de los BB y los beta2 agonistas en sinérgico⁶¹. Una revisión sistemática pone de manifiesto como la utilización de los BB selectivos en presencia de obstrucción al flujo aéreo, no produce un aumento de las exacerbaciones, no empeora el FEV1 ni la CVF, no aumenta la disnea ni produce otros efectos adversos respiratorios⁶², y, por otro lado, su utilización se asocia a importantes beneficios cardiovasculares también en los pacientes con EPOC, reduciendo la mortalidad, los ingresos hospitalarios, las exacerbaciones y no aumentando la mortalidad peri hospitalaria^{63,64}.

Inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA)

Los SRAA intervienen en la etiopatogenia de la EPOC por medio de mecanismos como la actividad proinflamatoria y la fibrosis pulmonar. Datos del *Multi Ethnic Study of Atherosclerosis* que incluyó pacientes entre 45 y 84 años sin ECV sugieren que el bloqueo del SRAA a altas dosis protege de la evolución del enfisema⁶⁵. Existe el inconveniente de que los inhibidores de la enzima de conversión (IECAS) inducen tos con frecuencia, por lo que en otro estudio se les ha asociado a un aumento de la obstrucción al flujo aéreo⁶⁶. En consecuencia, aunque parece que pudieran tener un efecto beneficioso en la EPOC, debe individualizarse su uso y seleccionar preferentemente los antagonistas de receptor AT2. Recientemente se ha publicado un subanálisis del estudio PARADIGM-HF en el que se demuestra que el beneficio de sacubitrilo valsartán frente a enalapril es similar en los pacientes con EPOC y sin EPOC, por lo que los pacientes con EPOC pueden beneficiarse de este bloqueo dual del SRAA⁶⁷.

Estatinas

Los posibles beneficios de las estatinas en el paciente con EPOC son controvertidos a la luz de la evidencia existente, si bien parecen ser seguras y no afectar negativamente la función pulmonar. Algunos estudios muestran como el uso

de estatinas se asocia a una disminución de la mortalidad a largo plazo en pacientes EPOC en comparación con aquellos que no las usaron, mientras que otros estudios sugieren una reducción de la obstrucción al flujo aéreo y un enlentecimiento del declive del FEV1^{68,69}. En un estudio en pacientes con comorbilidad de IC, no mostraron beneficios en términos de morbilidad⁷⁰. En cualquier caso, las estatinas tienen efecto antiinflamatorio que podría ser beneficioso en la EPOC, y tienen indicaciones claras e inequívocas en la comorbilidad cardiovascular, sobre todo aterosclerótica.

Antiagregantes

La trombocitosis y las alteraciones de la funcionalidad plaquetaria están presentes en la EPOC, especialmente durante las exacerbaciones moderadas y severas y constituyen un factor de riesgo de aterotrombosis, ictus y cardiopatía isquémica. Aunque la evidencia no es concluyente, en dos estudios parece observarse una reducción de la mortalidad en los pacientes con EPOC^{33,71}.

Otros fármacos usados en la comorbilidad cardiovascular

Los antagonistas del receptor mineralocorticoide (ARM) son fármacos de primera elección en los pacientes con IC y fracción de eyección reducida, comorbilidad frecuente en el paciente EPOC. Un análisis conjunto de los estudios RALES (espironolactona) y EMPHASIS-HF (eplerenona) pone de manifiesto que los beneficios de los ARM frente a placebo sobre la variable principal de mortalidad cardiovascular y hospitalización por IC son consistentes entre los pacientes con EPOC y sin EPOC (RR de 0,66 y 0,65, p de interacción 0,93)⁷².

Otros fármacos de primera línea en el tratamiento de la IC recientemente introducidos son los inhibidores del receptor SGLT2 (iSGLT2). Un reciente metaanálisis que incluye 1.292 pacientes con COPD muestra como los iSGLT2 en comparación con placebo reducen un 28% la variable combinada de mortalidad cardiovascular y hospitalización por IC (RR = 0,72, IC 95% 0,60-0,86)⁷³. En cuanto a la seguridad, otro metaanálisis que analiza 86 efectos adversos cardiovasculares y 58 efectos adversos respiratorios demuestra como los iSGLT2 frente a placebo reducen la incidencia de seis efectos adversos respiratorios, entre ellos la EPOC (RR 0,77, IC 95% 0,62-0,96) sin encontrar diferencias en los 52 restantes⁷⁴.

Los diuréticos son utilizados en el tratamiento de la IC sintomática. Si bien la evidencia no es abundante, las tiazidas no aumentan las exacerbaciones ni complicaciones respiratorias en el paciente con EPOC mientras que la evidencia sobre los diuréticos de asa es menos concluyente⁷⁵. Por ello, el uso de diuréticos debe ser individualizado, teniendo en cuenta que el uso de dosis elevadas puede reducir la hidratación y dificultar la expulsión de las secreciones bronquiales.

Finalmente, el estado protrombótico y procoagulante es frecuente en los pacientes con EPOC y en algunos fenotipos en particular. Por ello, además de los antiagregantes, los anticoagulantes pueden jugar un papel relevante todavía no bien definido. Una revisión reciente sobre el efecto de los

anticoagulantes en los pacientes con EPOC sugiere que pueden reducir la mortalidad sin aumentar el riesgo de sangrado mayor en estos pacientes⁷⁶.

En conclusión, la asociación de la patología cardiovascular en el paciente EPOC se basa en el nexo común del eje cardiopulmonar. La comorbilidad cardiovascular es muy frecuente en el paciente con EPOC e incrementa notablemente el riesgo de mortalidad y hospitalización en estos pacientes; Incluso, las complicaciones cardiovasculares y la IC en particular, son la principal causa de segundos ingresos por encima de las causas respiratorias. Por ello, reducir las exacerbaciones utilizando de forma precoz e intensiva la triple terapia puede ser la terapia más eficaz para reducir la mortalidad y morbilidad asociada al eje cardiopulmonar. Asimismo, es muy importante el tratamiento intensivo de la comorbilidad cardiovascular en el paciente EPOC, ya que la mayor parte de los fármacos cardiovasculares han demostrado ser seguros y en muchos casos reducir la incidencia de eventos cardiovasculares.

Consideraciones éticas

Al tratarse de una revisión, no existe investigación en seres humanos.

Financiación

El presente trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación pública o privada.

Conflicto de intereses

El autor declara haber recibido honorarios como consultor o ponente en los últimos cinco años para Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Casen-Recordati, Daiichi Sankyo, Glaxo, Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Viatris.

Bibliografía

1. Roversi S, Fabbri LM, Sin DD, Hawkins NM, Agustí A. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiac diseases: an urgent need for integrated care. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:1319–36.
2. Halpin DM, Miravittles M, Metzendorf N, Celli B. Impact and prevention of severe exacerbations of COPD: a review of the evidence. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017 Oct 5;12:2891–908. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S139470>. PMID: 29062228; PMCID: PMC5638577.
3. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J, Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:333–9.
4. McAllister DA, MacLay JD, Mills NL, Leitch A, Reid P, Carruthers R, et al. Diagnosis of myocardial infarction following hospitalisation for exacerbation of COPD. *Eur Respir J*. 2012;39:1097–103.
5. [Consultado 19 Dic 2022]. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175.
6. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015;3:631–9.

7. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, van Empel VP, Bruijnzeel PL, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:728–35.
8. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest*. 2005;128:2640–6.
9. Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis*. 2018 Jan-Dec;12, <http://dx.doi.org/10.1177/1753465817750524>.
10. Ramalho S, Shah AM. Lung function and cardiovascular disease: a link. *Trends Cardiovasc Med*. 2021 Feb;31:93–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2019.12.009>. Epub 2020 Jan 3.
11. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest*. 2005;127:1952–9.
12. Silvestre OM, Nadruz W, Querejeta Roca G, Claggett B, Solomon SD, Mirabelli MC, et al. Declining lung function and cardiovascular risk: the ARIC study. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1109–22.
13. Cuttica MJ, Colangelo LA, Dransfield MT, Bhatt SP, Rana JS, Jacobs DR, et al. Lung function in young adults and risk of cardiovascular events over 29 years: the cardia study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7.
14. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJV. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:130–9, <http://dx.doi.org/10.1093/eurjhf/hfn013>.
15. Rutten FH, Cramer M-JM, Lammers J-WJ, Grobbee DE, Hoes AW. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an ignored combination? *Eur J Heart Fail*. 2006;8:706–11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejheart.2006.01.010>.
16. de Miguel-díez J, López-de-Andrés A, Hernández-Barrera V, de Miguel-Yanes JM, Méndez-Bailón M, Muñoz-Rivas N, et al. Influence of COPD on outcomes of patients hospitalized with heart failure: analysis of the Spanish National Hospital Discharge Database (2001–2015). *Int J Cardiol*. 2018;269:213–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.07.067>.
17. Rothnie KJ, Smeeth L, Herrett E, Pearce N, Hemingway H, Wedzicha J, et al. Closing the mortality gap after a myocardial infarction in people with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Heart*. 2015;101:1103–10, <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2014-307251>.
18. 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, <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-010-9435-7>.
19. Rothnie KH, Connell O, Mullerova H, Smeeth L, Pearce N, Douglas I, et al. Myocardial Infarction and Ischemic Stroke after Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2018 Aug;15:935–46, <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.201710-815OC>.
20. Hawkins NM, Huang Z, Pieper KS, Solomon SD, Kober L, Velazquez EJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients with myocardial infarction: analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Eur J Heart Fail*. 2009;11:292–8, <http://dx.doi.org/10.1093/eurjhf/hfp001>.
21. Liu X, Chen Z, Li S, Shuo X. Association of Chronic Obstructive Pulmonary Disease With Arrhythmia Risks: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Sep 30;8:732349, <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2021.732349>.
22. Rogliani P, Ora J, Matera MG, Cazzola M, Calzetta L. The safety of dual bronchodilation on cardiovascular serious adverse events in COPD. *Expert Opin Drug Saf*. 2018 Jun;17:589–96, <http://dx.doi.org/10.1080/14740338.2018.1472232>.
23. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868–74.
24. Arnett DKBR, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;74:e177–232.
25. MacLay JD, MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest*. 2013;143:798–807.
26. Kim SH, Park JH, Lee JK, Heo EY, Kim DK, Chung HS. Chronic obstructive pulmonary disease is independently associated with hypertension in men. *Med*. 2017;96:e6826, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000006826>.
27. Lam K-BH, Jordan RE, Jiang CQ, Thomas GN, Miller MR, Zhang WS, et al. Adipose Airflow obstruction and metabolic syndrome: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Eur Respir J*. 2010;35:317–23, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00024709>.
28. Cohen AJ, Brauer M, Burnett R, Anderson HR, Frostad J, Estep K, et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet*. 2017;389:1907–18.
29. Sin DD, Man SFP. 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.
30. Roversi S, Roversi P, Spadafora G, Rossi R, Fabbri LM. Coronary artery disease concomitant with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest*. 2014;44:93–102.
31. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, et al., Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med*. 2012;367:1310–20, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1107477>.
32. Pavasini R, Tavazzi G, Biscaglia S, Guerra F, Pecoraro A, Zaraket F, et al. Amino terminal pro brain natriuretic peptide predicts all-cause mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *Chron Respir Dis*. 2017;14:117–26, <http://dx.doi.org/10.1177/1479972316674393>.
33. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events. a post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:51–7, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201711-2239OC>.
34. Harrison MT, Short P, Williamson PA, Singanayagam A, Chalmers JD, Schembri S. Thrombocytosis is associated with increased short and long term mortality after exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a role for antiplatelet therapy? *Thorax*. 2014;69:609–15, <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203996>.
35. Almagro P, Acosta E, Navarro A, Murillo MF, Valdivielso S, de la Sierra A. Study of arterial stiffness in patients with an acute coronary event and chronic obstructive pulmonary disease confirmed by spirometry. *Rev Clin Esp*. 2019;219:251–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2018.08.007>.
36. Fisk M, McEniery CM, Gale N, Mäki-Petäjä K, Forman JR, Munnelly M, et al. Surrogate markers of cardiovascular risk and chronic obstructive pulmonary disease. *Hypertension*. 2018;71:499–506, <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10151>.
37. Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis*.

- 2018;12, <http://dx.doi.org/10.1177/1753465817750524>, 1753465817750524.
38. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2023 Report; [consultado 12 Ene 2023]. Disponible en: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>.
39. Goedemans L, Bax JJ, Delgado V. COPD and acute myocardial infarction. *Eur Respir Rev*. 2020;29:190139.
40. Coiro S, Girerd N, Rossignol P, Ferreira JP, Maggioni A, Pitt B, et al. Association of beta-blocker treatment with mortality following myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and heart failure or left ventricular dysfunction: a propensity matched-cohort analysis from the High-Risk Myocardial Infarction Database Initiative. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:271–9.
41. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 2: reassessment in the larger Quebec cohort. *Chest*. 2012;142:305–11.
42. Gershon A, Croxford R, Calzavara A, To T, Stanbrook MB, Upshur R, et al. Cardiovascular safety of inhaled long-acting bronchodilators in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med*. 2013;173:1175–85.
43. Stone IS, Barnes NC, James WY, Midwinter D, Boubertakh R, Follows R, et al. Lung deflation and cardiovascular structure and function in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:717–26.
44. Santus P, Radovanovic D, Di Marco S, Valenti V, Raccanelli R, Blasi F, et al. Effect of indacaterol on lung deflation improves cardiac performance in hyperinflated COPD patients: an interventional, randomized, double-blind clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1917–23.
45. Singh S, Loke YK, Enright P, Furberg CD. Pro-arrhythmic and pro-ischaemic effects of inhaled anticholinergic medications. *Thorax*. 2013;68:114–6.
46. Suissa S, Dell’Aniello S, Ernst P. Long-acting bronchodilator initiation in COPD and the risk of adverse cardiopulmonary events: a population-based comparative safety study. *Chest*. 2017;151:60–7.
47. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Nannini LJ, Plaza Moral V, Schiavi EA. Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review with meta-analysis. *Respir Med*. 2009;103:1421–9.
48. Hilleman DE, Malesker MA, Morrow LE, Schuller D. A systematic review of the cardiovascular risk of inhaled anticholinergics in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:253–63, <http://dx.doi.org/10.2147/copd.s4620>.
49. Zhang C, Zhang M, Wang Y, Xiong H, Huang Q, Shuai T, et al. Efficacy and cardiovascular safety of LAMA in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Med*. 2021;69:1391–8, <http://dx.doi.org/10.1136/jim-2021-001931>.
50. Löfdahl GC, Postma DS, Pride NB, Boe J, Thorén A. Possible protection by inhaled budesonide against ischaemic cardiac events in mild COPD. *Eur Respir J*. 2007 Jun;29:1115–9, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00128806>. Epub 2007 Mar 1.
51. Calverley PMA, Anderson MA, Celli B, Ferguson GT, Christine C, Jones PW, et al. TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007 Feb 22;356:775–89, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa063070>.
52. Vestbo J, Anderson JA, Brook ED, Calverley PMA, Celli BR, Crim C, et al. SUMMIT Investigators. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 30;387(10030):1817–26, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30069-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30069-1).
53. Divo MJ, DePietro MR, Horton JR, Maguire CA, Celli BR. Metabolic and cardiorespiratory effects of decreasing lung hyperinflation with budesonide/formoterol in COPD: a randomized, double-crossover, placebo-controlled, multicenter trial. *Respir Res*. 2020 Jan 20;21:26, <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-020-1288-3>.
54. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391:1076–84.
55. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018;378:1671–80, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1713901>.
56. Day NC, Kumar S, Criner G, Dransfield M, Halpin DMG, Han KMK, et al. Single-inhaler triple therapy fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol and umeclidinium/vilanterol in patients with COPD: results on cardiovascular safety from the IMPACT trial. *Respir Res*. 2020 Jun 5;21:139, <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-020-01398-w>.
57. Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Wedzicha JA, Singh D, Wang C, et al. Reduced All-Cause Mortality in the ETHOS Trial of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized, Double-Blind, Multicenter Parallel-Group Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Mar 1;203:553–64, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202006-2618OC>.
58. Salpeter SR. Cardioselective beta blocker use in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: an evidence-based approach to standards of care. *Cardiovasc Rev Rep*. 2003;24:11.
59. Morales DR, Lipworth BJ, Donnan PT, Jackson C, Guthrie B. Respiratory effect of beta-blockers in people with asthma and cardiovascular disease: population-based nested case control study. *BMC Med*. 2017;15:18.
60. Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Mehra S, Tashkin DP. UPLIFT Study Investigators Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Nov 15;180:948–55, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200906-0876OC>.
61. Chang CL, Mills GD, McLachlan JD, Karalus NC, Hancox RJ. Cardio-selective and non-selective beta-blockers in chronic obstructive pulmonary disease: effects on bronchodilator response and exercise. *Intern Med J*. 2010;40:193–200.
62. Gulea C, Zakeri R, Alderman V, Morgan A, Ross J, Quint JK. Beta-blocker therapy in patients with COPD: a systematic literature review and meta-analysis with multiple treatment comparison. *Respir Res*. 2021 Feb 23;22:64, <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-021-01661-8>.
63. Du Q, Sun Y, Ding N, Lu L, Chen YX. Beta-blockers reduced the risk of mortality and exacerbation in patients with COPD: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2014 Nov 26;9:e113048, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0113048>.
64. Yang YL, Xiang ZJ, Yang JH, Wang WJ, Xu ZC, Xiang RL. Association of β -blocker use with survival and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2020;41:4415–22.
65. Parikh MA, Aaron CP, Hoffman EA, Schwartz JE, Madrigano J, Austin JHM, et al. Angiotensin-converting inhibitors and angiotensin II receptor blockers and longitudinal change in percent emphysema on computed tomography. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis lung study. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14:649–58.

66. Chandy D, Aronow WS, Banach M. Current perspectives on treatment of hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Integr Blood Press Control*. 2013;6:101–9.
67. Ehteshami-Afsar S, Mooney L, Dewan P, Desai AS, Lang NN, Lefkowitz MP, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Insights From PARADIGM-HF. *J Am Hear Assoc*. 2021;10:e019238, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.120.380192>.
68. Lahousse L, Loth DW, Joos GF, Hofman A, Leufkens HGM, Brusselle GG, et al. Statins, systemic inflammation and risk of death in COPD: the Rotterdam study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013;26:212–7.
69. Alexeeff SE, Litonjua AA, Sparrow D, Vokonas PS, Schwartz J. Statin use reduces decline in lung function: VA Normative Aging study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:742–7.
70. Rossi A, Inciardi RM, Rossi A, Temporelli PL, Lucci D, Gonzini L, et al. Prognostic effects of rosuvastatin in patients with co-existing chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: a sub-analysis of GISSI-HF trial. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;44:16–23.
71. Ekström MP, Hermansson AB, Ström KE. Effects of cardiovascular drugs on mortality in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:715–20.
72. Yeoh SE, Dewan P, Serenelli M, Ferreira JP, Pitt B, Swedberg K, et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure with reduced ejection fraction patients with chronic obstructive pulmonary disease in EMPHASIS-HF and RALES. *Eur J Heart Fail*. 2022 Mar;24:529–38, <http://dx.doi.org/10.1002/ehhf.2350>. Epub 2021 Oct 6.
73. Patoulas P, Papadopoulos C, Fragakis N, Karagiannis A, Dourmas M. Meta-Analysis Assessing the Cardiovascular Efficacy of Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Cardiol*. 2022 Jul 1;174:188–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.04.003>. Epub 2022 May 9.
74. Hai-Tao Z, Guo-Huan Y, Yu-Jun C, Hao C, Xiao-Qin Z, Rong H. Are High- or Low-dose SGLT2 Inhibitors Associated With Cardiovascular and Respiratory Adverse Events? A Meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2022 May 1;79:655–62, <http://dx.doi.org/10.1097/FJC.0000000000001222>.
75. Li XF, Wan CQ, Mao YM. Analysis of pathogenesis and drug treatment of chronic obstructive pulmonary disease complicated with cardiovascular disease. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Nov 4;9:979959, <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.979959>.
76. Lai J, Feng S, Xu S, Liu X. Effects of oral anticoagulant therapy in patients with pulmonary diseases. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Aug 10;9:987652, <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2022.987652>.