

# COMORBILIDAD EN LA EPOC: LO QUE SABEMOS Y LO QUE CREEMOS

*Myriam Calle Rubio, Yadira Dobarganes Sansón, Juan Luis Rodríguez Hermosa*

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años la comunidad científica ha asistido a la evolución acelerada del conocimiento en cuestiones fundamentales que determinan el comportamiento de muchas enfermedades y la interrelación entre ellas. Hemos podido comprender con mayor claridad mecanismos fisiopatológicos y moleculares hasta ahora desconocidos, factores asociados a la expresión epidemiológica y variaciones en el curso de la historia natural de un sinnúmero de patologías, pero la evidencia disponible para intervenir con una terapéutica eficiente en el control de esos indicadores resulta aún insuficiente. Al revisar la literatura actualizada, es evidente que la comorbilidad ha despertado un particular interés investigador. Aunque, en la actualidad, no hay una definición universalmente aceptada, se admite, conceptualmente, la comorbilidad como la presencia de una o más enfermedades que coexisten, independientemente de si forman parte de la enfermedad “primaria” o de su evolución natural y pueden manifestarse como causa, complicación, coincidencia o interurrencia con ésta<sup>(1)</sup>. Se ha observado una frecuente coexistencia de comorbilidades en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), las cuales están presentes en más del 50% de los casos, cifra significativamente mayor que en la población en general<sup>(2)</sup>. En parte se debe a que muchas de estas comorbilidades comparten factores predisponentes, concomitantes y agravantes similares, además de mecanismos moleculares como denominador común.

Sabemos que la presencia de comorbilidades en enfermos con EPOC constituye un

factor pronóstico de mortalidad fiable, con una significativa repercusión social y económica, elevando considerablemente el coste anual de esta enfermedad<sup>(3)</sup>, aunque la verdadera dimensión de esta asociación no se conoce del todo bien, ya que la EPOC y las comorbilidades están, habitualmente, infradiagnosticadas<sup>(1)</sup>. En un estudio de prevalencia de comorbilidades en EPOC, realizado por Van Manen y cols., de una muestra de 1.145 pacientes con EPOC, más de la mitad presentaban una o dos afecciones comórbidas, un 15,8% tres o cuatro y un 6,8% cinco o más<sup>(4)</sup>.

De igual forma, algunos estudios avalan la frecuencia, la relación causal o contributiva, el impacto de la presencia de comorbilidades en las hospitalizaciones y la prolongación de la estancia hospitalaria de pacientes con EPOC, especialmente en adultos mayores<sup>(5)</sup>. Tanto la coexistencia de éstas, como su número, representan factores de mal pronóstico independientemente del grado de obstrucción pulmonar<sup>(6)</sup>; aunque, dentro de cada eslabón de gravedad de la EPOC, el incremento del número de comorbilidades también tiene un efecto directo en el incremento del riesgo de muerte<sup>(7)</sup>. Se nos hace particularmente difícil reconocer la mortalidad atribuible a la EPOC, dado que muchos enfermos mueren con la enfermedad, pero más por sus complicaciones que directamente por ella<sup>(8)</sup>. Además, en un elevado número de casos puede resultar difícil establecer la causa real de la muerte, sobre todo si ésta se evalúa únicamente a través de la revisión de certificados de defunción o de registros estadísticos de mortalidad<sup>(9)</sup>.

Diversos estudios indican que los datos obtenidos de los certificados de defunción

TABLA 1. Causas de muerte en pacientes con EPOC

Investigación	Año	Muestra (N)	Causas de muerte en pacientes con EPOC (%)					
			Respiratorias EPOC		ECV	Cáncer Pulmón		Otras causas
García-Aymerich y cols. <sup>(11)</sup>	2000	340	38	11	38	7	-	17
Burge y cols. <sup>(12)</sup>	2000	751		49	22	11	10	8
Anthonisen y cols. <sup>(13)</sup>	2002	149	< 15	-	25		60	-
Almagro y cols. <sup>(14)</sup>	2002	135		50	19		6	25
Hansell y cols. <sup>(15)</sup>	2003	312.000	60	4	26		8	-
Celli y cols. <sup>(16)</sup>	2004	162	61	-	14		12	13
Anthonisen y cols. <sup>(17)</sup>	2005	5.887		8	22	33	21	16
Huiart y cols. <sup>(18)</sup>	2005	2.000	14	-	38	-	-	-
McGarvey y cols. <sup>(19)</sup>	2007	6.111	35	27	21	10		
Moreno A y cols. <sup>(20)</sup>	2008	210	48,44	23,6	5,6	8,9	2,38	31,9

infravaloran la importancia de la EPOC como causa de muerte<sup>(7)</sup>. En un estudio realizado por Mannino y cols., en el que analizan las causas de deceso durante 14 años en los Estados Unidos, a través de los datos obtenidos de los certificados de defunción, los autores revelan que en sólo el 8,2 % se reportó la EPOC en dicho documento y, en menos de la mitad de los casos, como causa principal<sup>(10)</sup>.

En la última década se han realizado múltiples investigaciones que han logrado identificar las principales causas de muerte en pacientes con EPOC<sup>(11,12)</sup>, aunque estos datos varían ampliamente<sup>(13,14)</sup>, dependiendo de las variables contempladas, las diferencias en los diseños de los estudios y las características de las muestras<sup>(15,16)</sup> (Tabla 1). Las principales causas de muerte en los estadios iniciales de la enfermedad son las comorbilidades cardiovasculares y el cáncer broncogénico<sup>(17,18)</sup>. El porcentaje relativo de mortalidad por insuficiencia respiratoria es muy bajo en los pacientes con EPOC leve<sup>(19)</sup>, y se incrementa de forma paulatina con la evolución de la enfermedad, hasta ser la principal causa de fallecimiento en la EPOC grave y muy grave<sup>(20)</sup>. Asimismo, se han reportado otras comorbilidades relativamente frecuentes en la EPOC, como la dia-

betes mellitus, la osteoporosis, la afectación musculoesquelética, la caquexia y la depresión; estas tres últimas han demostrado ser factores de predicción de mortalidad en la EPOC, con independencia del grado de obstrucción de la vía respiratoria<sup>(21,22)</sup>.

Se ha descrito, por ejemplo, un aumento del riesgo de anginas e infarto [riesgo relativo (RR) en el primer año del diagnóstico de 1,7], cataratas y glaucomas (RR: 1,3), fracturas (RR: 1,6), osteoporosis (RR: 3,1), neumonía e infección respiratoria (RR: 16), respecto a la población sin EPOC<sup>(23)</sup>.

Para el médico que trata al enfermo con EPOC, es útil conocer la agresividad con la que se debe tratar la enfermedad en función de las condiciones clínicas asociadas que pudieran agravar la condición primaria y que pueden condicionar la respuesta a las opciones terapéuticas habituales<sup>(24)</sup>. En este sentido, uno de los problemas que nos planteamos es precisamente que aún carecemos de una herramienta óptima para cuantificar el riesgo de mortalidad y la repercusión de estas otras patologías sobre la EPOC. Muchos test intentan estandarizar el valor de las afecciones comórbidas en variables individuales y predictivas que midan la mortalidad u otros resultados.

Los investigadores han “validado” estos test debido a su valor predictivo, pero ninguna prueba ha recibido un reconocimiento como estándar, la más utilizada incluso en estudios de supervivencia en EPOC es la escala validada de Charlson o índice de Charlson<sup>(25,26)</sup> que, en su diseño hace referencia a un grupo enfermedades crónicas, a las que le asigna una puntuación en función de su gravedad. La sumatoria total se ha relacionado con la predicción de mortalidad a un año para un paciente que puede tener un abanico de condiciones comórbidas. Ejemplo del empleo de este índice en estudios pronósticos es el que se realizó en España con 135 pacientes hospitalizados por EPOC, en el que el índice de Charlson se asoció de forma significativa a una supervivencia menor<sup>(14)</sup>. Pero una de sus desventajas es que, al no haber sido diseñado para la EPOC, no abarca importantes comorbilidades relacionadas con ésta, por lo que nuevos índices más específicos podrían alcanzar un mayor protagonismo<sup>(27)</sup>.

### INFLAMACIÓN SISTÉMICA

Hasta la actualidad se han identificado cuatro mecanismos probablemente implicados en la patogenia de muchas de las comorbilidades asociadas a la EPOC: *el tabaquismo; el envejecimiento; el sedentarismo y la inflamación sistémica*. Es probable que sus interacciones condicionen la magnificación de sus efectos y expliquen las similitudes observadas entre muchas enfermedades crónicas<sup>(28)</sup>. Una de las teorías más aceptadas es que, posiblemente, el tabaquismo en personas genéticamente predispuestas provoca una inflamación sistémica de bajo grado que podría favorecer un envejecimiento acelerado y una mayor prevalencia de múltiples enfermedades crónicas<sup>(29,30)</sup>.

Esta respuesta inflamatoria exagerada al humo del tabaco no se circunscribe exclusivamente a los pulmones y puede observarse también en la circulación sistémica<sup>(31)</sup>, por lo que juega un papel fundamental en la patogenia de muchos de los efectos extrapulmo-

nares de la EPOC (alteraciones musculares, endoteliales y óseas, entre otras).

Entre los mecanismos que subyacen en el empeoramiento de la situación clínica y el pronóstico de los pacientes con EPOC, se considera la inflamación sistémica como uno de los más importantes. Aunque no existe una definición precisa de esta condición en la EPOC<sup>(32)</sup>, algunos estudios confirman la elevación de las concentraciones plasmáticas de diversos marcadores inflamatorios en estos pacientes a diferencia de los grupos control, como reactantes de fase aguda [proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno, leucocitos circulantes] y varias citoquinas [interleucinas (IL) IL-6, IL-8, factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ )], existencia de marcadores de “activación” leucocitaria (superior expresión de moléculas de adhesión en neutrófilos circulantes)<sup>(33)</sup>, activación del sistema de defensa oxidante (dependiente de nicotiamida-adenina dinucleótido fosfato)<sup>(34)</sup>, mayor activación mitocondrial en linfocitos circulantes<sup>(35)</sup> e intensificación plasmática del estrés oxidativo<sup>(36)</sup>.

Dentro de estos variados marcadores inflamatorios, los llamados reactantes de fase aguda parecen tener una especial relevancia, debido a su destacado papel como nexo fisiológico de unión entre la respuesta inflamatoria local y la sistémica<sup>(37)</sup>.

Constituyen una serie de moléculas orgánicas, innatas y no específicas, de diversas familias, conectadas con el restablecimiento de la homeostasis y la restricción del crecimiento microbiano. Estas proteínas actúan en el organismo antes que los mecanismos de defensa inmunitaria adquirida, como respuesta a una agresión aguda, siendo su concentración en sangre periférica reflejo de la severidad de dicha agresión<sup>(38)</sup>.

El reactante de fase aguda más ampliamente estudiado en los pacientes con EPOC es la proteína C reactiva (PCR), observándose su participación como marcador de la repercusión sistémica de la enfermedad, como marcador pronóstico sobre la mortalidad<sup>(39)</sup> y como marcador para distinguir una exacerbación

infecciosa del resto<sup>(40)</sup>, cuyas concentraciones séricas se encuentran elevadas tanto en los pacientes con EPOC estable y significativamente altas durante las agudizaciones.

Se trata de una proteína de fase aguda producida en los hepatocitos con la estimulación de la interleucina 6 (IL<sub>6</sub>) que, a su vez, es liberada después del daño vascular. Diversos estudios señalan la PCR como un predictor de riesgo cardiovascular, más potente incluso que los valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL)<sup>(41)</sup>.

Por lo que se afirma, más allá de ser un marcador inespecífico de inflamación, la PCR representa un auténtico factor de riesgo cardiovascular directamente implicado en la génesis de la inestabilización coronaria aterosclerótica, asociada a episodios cardiovasculares agudos<sup>(42,43)</sup>.

No obstante, su papel ha quedado cuestionado por la reciente demostración de que la sobreexpresión transgénica de la PCR humana en ratones ni es proinflamatoria, ni es proaterogénica<sup>(44)</sup>, y que existen indicios que indican que la PCR puede desempeñar un papel importante en la defensa innata contra *Streptococcus pneumoniae*, de forma que su inhibición podría ir en detrimento de la EPOC, ya que este microorganismo suele colonizar las vías respiratorias inferiores de estos pacientes<sup>(45)</sup>.

Es importante señalar que la determinación de la prevalencia de la inflamación sistémica en la EPOC es altamente dependiente del marcador inflamatorio concreto (o combinación de marcadores) que se utilice. Y, en tal sentido, hay dos observaciones importantes que realizar: *a)* no todos los pacientes con EPOC presentan evidencia de inflamación sistémica (al menos, en condiciones de estabilidad clínica), y *b)* la prevalencia de inflamación sistémica varía de forma muy significativa en función del marcador (o combinación de marcadores) utilizado<sup>(46)</sup>.

Recientemente, Calero y cols. han publicado un interesante artículo, en el que, por primera vez, se describen las alteraciones de otras sustancias proinflamatorias, como los reac-

tantes de fase aguda “menores”, en los pacientes con EPOC<sup>(47)</sup>.

Largo es el camino que nos queda por recorrer en el conocimiento de la llamada “inflamación sistémica”, muchas interrogantes aún por resolver sobre su verdadero rol, sus consecuencias y su potencial reversibilidad terapéutica.

## PÉRDIDA DE PESO

Sabemos que los pacientes que presentan un peso corporal bajo acusan un deterioro más acentuado de la función pulmonar y un peor pronóstico<sup>(48,49)</sup>. Se han comunicado pérdidas crónicas de peso, valores bajos de IMC y alteraciones en los parámetros bioquímicos, tanto en pacientes estables como en situaciones de insuficiencia respiratoria aguda. La prevalencia de desnutrición comunicada en diversos trabajos varía entre un 19 y un 74% dependiendo, fundamentalmente, de si el paciente está hospitalizado y del estadio de gravedad de la enfermedad.

Esta pérdida de peso no intencionada se relaciona con un peor pronóstico en la EPOC, como factor único, independientemente del resto de variables de la enfermedad<sup>(50)</sup>, y, aunque en la actualidad no se conoce con exactitud cuáles son los mecanismos que ocasionan este proceso de “caquexia muscular” en la EPOC, se cree que pudiera tener un origen multifactorial<sup>(51)</sup>, que involucra con una mayor o menor implicación a: la *susceptibilidad genética*, el *desequilibrio energético*, la *atrofia muscular por inactividad*, la *hipoxemia*, el *combinado inflamación-estrés oxidativo*, la *insuficiencia hormonal* y el *envejecimiento acelerado*.

La valoración de la malnutrición o el estado nutricional de los pacientes con una EPOC requeriría una estimación de la masa muscular, que es la principal afectada en las pérdidas de peso en esta enfermedad<sup>(52)</sup>. Ésta ocurre cuando el gasto energético excede la ingesta del individuo. Recientemente se ha sugerido que la masa muscular es mejor predictor de supervivencia que el peso en pacientes con EPOC moderado o grave.

La mayoría de los estudios establecen un valor umbral del índice de masa corporal (IMC) por debajo de 20-21 kg/m<sup>2</sup> en el cual la mortalidad aumenta<sup>(50)</sup>; no obstante, se ha demostrado que los pacientes con valores entre 20 y 24 kg/m<sup>2</sup> también disminuyen su supervivencia y esto, posiblemente, guarde relación con la disminución de la masa magra<sup>(53)</sup>.

Hay algunos trabajos que proponen una clasificación para la valoración del estado nutricional de los paciente con EPOC, a partir del IMC y el índice de masa libre de grasa (IMLG): a) caquexia, si tiene un IMC < 21 y un IMLG < 17 para los varones y < 14 para las mujeres; b) sarcopenia o atrofia muscular, si tiene un IMC = 21 y un IMLG < 17 para los varones y < 14 para las mujeres; c) semidesnutrición, si tiene un IMC < 21 y un IMLG = 17 para los varones y = 14 para las mujeres<sup>(54)</sup>.

Las estadísticas muestran que en el 20% de pacientes con EPOC moderado-grave clínicamente estables, no hospitalizados, se ha encontrado depleción de la Masa Libre de Grasa (MLG)<sup>(55,56)</sup> y se ha comprobado que pérdidas significativas se relacionan con deterioro del músculo esquelético y de la capacidad de ejercicio. La pérdida de peso también afecta a músculos como el diafragma, deprimiendo su capacidad contráctil, por lo que las consecuencias funcionales del deterioro nutricional y, especialmente, de la depleción de la MLG se reflejan en un deterioro del estado de salud del paciente<sup>(57)</sup>.

El uso de otros parámetros antropométricos, como el pliegue cutáneo (valoración de la masa grasa) y el perímetro del brazo (valoración de la masa magra), es una medida de aproximación menos precisa que la impedancia bioeléctrica y la DEXA (Absorciometría Dual de Rayos X) y tiende a infraestimar la masa grasa y sobreestimar la masa magra en la EPOC<sup>(58)</sup>.

Como la bioimpedancia ha demostrado ser una técnica fácil, asequible y barata para realizar en el momento de la valoración de esta población, creemos que la evaluación del IMLG en la práctica clínica debiera recomendarse en

todos los casos de peso bajo, junto con un estudio nutricional más específico.

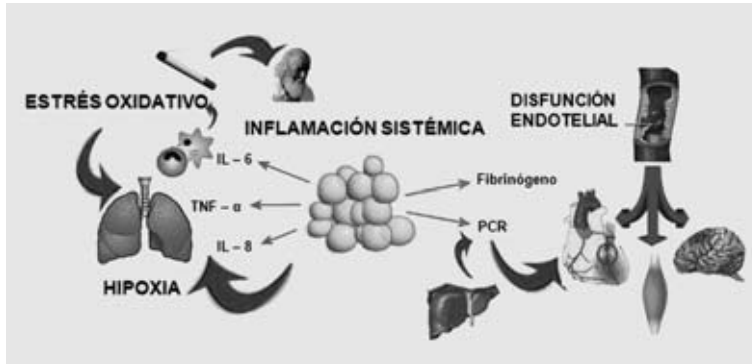
## DISFUNCIÓN MUSCULOESQUELÉTICA

La disfunción muscular puede ser una de las manifestaciones sistémicas de la EPOC que tienen importancia en relación con la supervivencia y otras comorbilidades, como la osteoporosis<sup>(59)</sup>, y es uno de los factores responsables de la limitación del ejercicio y la incapacidad en estos pacientes<sup>(60)</sup>.

En su génesis se encuentran interrelacionados fenómenos inflamatorios, tanto sistémicos como locales, y de estrés oxidativo y nitrosativo, mediado por el óxido nítrico muscular, que provocan alteraciones en los músculos esqueléticos, afectando a la capacidad de ejercicio en los pacientes con EPOC<sup>(61)</sup>. Además, intervienen otros factores cuyo papel no ha quedado del todo esclarecido como: *la susceptibilidad genética, la hipoxia y la hipercapnia, el envejecimiento, el tabaquismo, factores hormonales, el sedentarismo, las alteraciones nutricionales, los cambios en la mecánica ventilatoria y la reparación deficiente de la lesión muscular.*

Sabemos que los músculos inspiratorios de los pacientes con EPOC presentan menor fuerza y resistencia que los de las personas sanas de su misma edad<sup>(62,63)</sup>, y, además, con el reposo prolongado en cama se produce una pérdida del 1 al 1,5% de fuerza muscular al día<sup>(64)</sup>. Los hallazgos bioquímicos e histoquímicos también han descrito cambios cualitativos en la actividad de diversas enzimas metabólicas en estos enfermos<sup>(65,66)</sup>, como la citrato sintetasa, β-hidroxiacil-coenzima A deshidrogenasa y lactato deshidrogenasa, indicando que hay un cambio en el metabolismo aeróbico, que derivaría hacia un metabolismo glucolítico anaeróbico<sup>(67)</sup>. Existen también datos de apoptosis en el músculo estriado<sup>(68)</sup>, así como atrofia de las fibras musculares.

Otro aspecto a tener en cuenta al analizar la miopatía en los pacientes con EPOC es el efecto que ejerce la medicación que habitualmente se utiliza para la enfermedad, con



**FIGURA 1.** Interrelación entre tabaquismo, envejecimiento, inflamación sistémica, estrés oxidativo, hipoxia y disfunción endotelial en la EPOC.

mayor dosificación en las agudizaciones, como los corticoides, cuyo efecto parece ser dosis dependiente y que pueden alterar la composición corporal, la capacidad funcional y la resistencia del músculo esquelético, así como promover el catabolismo proteico<sup>(69)</sup>. Ha sido claramente demostrado cómo inducen miopatía asociada a debilidad grave y afectan a la producción de proteínas contráctiles y el recambio de sustratos bioquímicos en los músculos esqueléticos periféricos.

### COMORBILIDAD CARDIOVASCULAR

Sabemos que existe un vínculo entre la EPOC y una gran variedad de patologías crónicas ligado al componente inflamatorio de esta enfermedad; sin embargo, hasta el momento, se desconocen los mecanismos patogénicos que relacionan la EPOC con sus diversos efectos sistémicos<sup>(70)</sup> y sería incomprensible si sólo atribuyéramos esta relación al tabaquismo o el envejecimiento como factores etiológicos causales. Sabemos que la inflamación sistémica, el estrés oxidativo, la hipoxia y la disfunción endotelial son también factores que contribuyen a estrechar dicha relación<sup>(71)</sup> (Fig. 1), con un papel patogénico bien establecido<sup>(72)</sup>, como ocurre en las enfermedades cardiovasculares, por ejemplo, en las que actúan incluso de forma directa sobre el endotelio<sup>(73)</sup>. Y es que, al parecer, la combinación de la enfermedad pulmonar y la cardíaca tiene efectos aditivos en relación con la morbilidad y la mortalidad, lo que supone un desafío excepcional para los médicos<sup>(74)</sup>.

Recientemente, Johnston y cols., a partir de datos prospectivos de una gran cohorte de base poblacional, han confirmado que el deterioro de la función pulmonar se asocia a un aumento en la prevalencia, la incidencia o la recurrencia de enfermedad cardiovascular<sup>(75)</sup>. El riesgo más elevado se encontró entre los pacientes con EPOC en estadio II de GOLD (moderado) y en los GOLD 3 y 4 (graves/muy graves). No obstante, otro estudio realizado por Iwamoto et al demostró que, incluso en las fases más tempranas de la enfermedad, los fumadores con limitación al flujo aéreo ya tienen aterosclerosis subclínica generalizada<sup>(76)</sup>. Otros estudios recientes revelan la importancia de la inflamación en el inicio, el desarrollo y la ruptura de la placa de ateroma<sup>(77)</sup>.

En 2004, Sin y Man<sup>(78)</sup> publicaron un estudio donde demostraron el papel potencial que desempeña la inflamación sistémica en pacientes con reducción del flujo respiratorio leve y moderado, en los que se hallaron altas concentraciones de PCR y fibrinógeno, entre otras sustancias proinflamatorias, como la IL<sub>6</sub> o el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, que podrían conducir a un estado de hipercoagulabilidad predisponente a trombosis y a la ruptura de la placa de ateroma, respectivamente<sup>(79)</sup>. Bajo este concepto de enfermedad inflamatoria, la EPOC supone, en sí misma, una situación protrombótica con aumento de factores procoagulantes, como la anti-trombina III, fibrinopéptido A, inhibidor del activador tisular del plasminógeno y tromboglo-

bulina. Además, estos pacientes sufren una limitación importante de la actividad física<sup>(80)</sup>.

Se ha estimado que, por cada descenso del 10 % en el FEV<sub>1</sub>, la mortalidad global se incrementa en un 14 % y la mortalidad cardiovascular, en un 28 %<sup>(15)</sup>. Además, un marcador mucho más específico de limitación al flujo aéreo, como es el cociente FEV<sub>1</sub>/FVC, también ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para episodios coronarios (riesgo relativo [RR] = 1,30)<sup>(81)</sup>. Por tanto, desde hace algunos años, el deterioro de la función pulmonar se considera un factor de riesgo de mortalidad cardíaca de importancia similar a los niveles de colesterol total<sup>(82)</sup> y, en presencia de una PCR elevada, los pacientes con EPOC doblan el riesgo de ECV, lo que avala la hipótesis inflamatoria. A pesar de ello, la cardiopatía isquémica es una causa de muerte habitualmente infraestimada en estos pacientes<sup>(15,83)</sup>, así como otros acontecimientos cardiovasculares igual de importantes, como las disritmias cardíacas, con una patogenia multifactorial en la que podemos citar la hipoxemia, la acidosis, la disminución del FEV<sub>1</sub><sup>(84)</sup> y las terapias específicas para la enfermedad pulmonar<sup>(85)</sup>.

Entre los fármacos empleados para el manejo de la EPOC que pueden contribuir al desarrollo de arritmias cardíacas se encuentran los agonistas β<sub>2</sub>-adrenérgicos<sup>(86)</sup>, las teofilinas y los corticoides orales<sup>(87)</sup>. Se recoge en la literatura una alta tasa de mortalidad, especialmente cuando se asocian EPOC-taquicardia auricular multifocal (TAM)<sup>(88)</sup>.

De igual forma, el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca entre los individuos con EPOC es 4,5 veces superior al de los controles sin esta enfermedad, tras hacer un ajuste por edad y factores de riesgo cardiovascular.

Al igual que sucede con las enfermedades cardiovasculares, el riesgo de mortalidad cerebrovascular está incrementado en la EPOC con respecto a la población general<sup>(89)</sup>.

Entre los factores implicados en su patogenia se han mencionado, además de la inflamación sistémica y la aterosclerosis, el taba-

co, las infecciones por *Chlamydia pneumoniae*, las alteraciones del intercambio gaseoso (hipoxemia, hipercapnia), la poliglobulia, las arritmias cardíacas, la insuficiencia cardíaca y el empleo de fármacos estimulantes del sistema cardiovascular<sup>(90)</sup>.

## OSTEOPOROSIS

Los pacientes con EPOC poseen un mayor riesgo de osteoporosis debido a la edad, la limitación de la actividad física, el bajo IMC, el tabaquismo, el hipogonadismo, la desnutrición y el uso de corticosteroides<sup>(91,92)</sup>.

Un número reducido de estudios sugiere una asociación significativa entre la EPOC y la osteoporosis, que es independiente del uso de corticosteroides<sup>(93)</sup>.

Un metaanálisis llegó a la conclusión de que el empleo de más de 6,25 mg de prednisona al día llevaba a una reducción de la densidad mineral ósea (DMO) y un aumento del riesgo de fracturas<sup>(94)</sup>, mientras que los efectos del uso de corticosteroides inhalados sobre la DMO sigue siendo objeto de debate<sup>(95,96)</sup>.

## DEPRESIÓN

Los síntomas más frecuentes por los que acuden los enfermos con EPOC a consulta son la disnea y la sensación de ahogo. En muchas ocasiones, los síntomas de ansiedad y la depresión se confunden con los síntomas propios de la EPOC, lo que hace más difícil llegar a su diagnóstico<sup>(97)</sup>. La prevalencia de depresión en los pacientes con EPOC se estima entre el 6 y el 50 %, aunque depende del instrumento utilizado para su diagnóstico, siendo el riesgo de depresión en el paciente con EPOC 2,5 veces superior al de la población general<sup>(98)</sup>.

Más recientemente, Ng TP y cols., en 376 pacientes con EPOC hospitalizados por una exacerbación y en un año de seguimiento, estiman la prevalencia de depresión en el 44 % de los casos; en el análisis multivariable la depresión se asoció de forma significativa con la estancia hospitalaria y la mortalidad<sup>(22)</sup>.

Otros trastornos psiquiátricos, como la ansiedad común, la ansiedad generalizada y

los trastornos de pánico, también son habituales en los pacientes con EPOC. En una revisión reciente, Brenes et al estiman la prevalencia de ansiedad generalizada en la EPOC entre el 10 y 15,8%, unas tres veces más frecuente que en la población sana general. Estos mismos autores cifran la prevalencia del trastorno de pánico en torno al 8%, lo que equivale a 5,5 veces más respecto a la población sin EPOC. Los síntomas de ansiedad común son mucho más frecuentes, alcanzando cifras del 32%, y se manifiestan habitualmente como cansancio, irritabilidad e inestabilidad emocional<sup>[99,100]</sup>.

### CONCLUSIONES

En conclusión, la asociación de la EPOC con otras enfermedades crónicas, especialmente las cardiovasculares, no sólo es frecuente, sino que, además, modifica el pronóstico de ambas. Aunque las causas últimas de mortalidad son, en muchas ocasiones, difíciles de precisar, la mortalidad en la EPOC se debe, no sólo a la patología respiratoria, sino también a neoplasias y patología cardiovascular, con las que comparte un factor de riesgo común y una alteración inflamatoria subyacente. Esto explicaría la utilidad de fármacos como las estatinas y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina en la reducción de la mortalidad en la EPOC<sup>(101,102)</sup>.

Necesitamos muchas más investigaciones que avalen el impacto de las comorbilidades en general sobre el curso natural de la EPOC, sus vínculos moleculares y la implicación específica de cada una de ellas, lo que sin duda nos ayudará a entender mejor la heterogeneidad fenotípica de la EPOC y nos permitirá adoptar nuevas estrategias de tratamiento respiratorio y extrapulmonar más individualizado.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez-Roisín R, Soriano JB. Chronic obstructive pulmonary disease with lung cancer and/or cardiovascular disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008; 5: 848-56.

2. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell A, L. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest.* 2005; 128: 2099-107.
3. De Miguel Díez J, Méndez Bailón M. Comorbilidad en la EPOC. Implicaciones diagnósticas y terapéuticas. *Rev Patol Respir.* 2008; 11 (Suppl 2): 109-16.
4. Van Manen JG, Bindels PJ, Ijzermans CJ, Van der Zee JS, Bottema BJ, Schade E. Prevalence of comorbidity in patients with a chronic airway obstruction and controls over the age of 40. *J Clin Epidemiol.* 2001; 54: 287-93.
5. Mannino DM. COPD: epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity. *Chest.* 2002; 121: 121S-126S.
6. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J.* 2008; 32: 962-9.
7. Soriano Ortiz JB, Almagro P, Sauleda Roig J. Causas de mortalidad en la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2009; 45 (Supl 4): 8-13.
8. Luppi F, Franco F, Beghè B, Fabbri LM. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities. *Proc Am Thorac Soc.* 2008; 5: 848-56.
9. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agustí AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J.* 2006; 28: 1245-57.
10. Mannino DM, Brown C, Giovino GA. Obstructive lung disease deaths in the United States from 1979 through 1995. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156: 814-8.
11. García-Aymerich J, Barreiro E, Ferrero E, Marrades RM, Morera J, Antó JM. Patients' hospitalized for COPD have a high prevalence of modifiable risk factor for exacerbation (EFRAM study). *Eur Respir J.* 2000; 16: 1037-42.
12. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ.* 2000; 320: 1297-303.
13. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *AM J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 333-39.
14. 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.



15. Hansell AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. *Eur Respir J*. 2003; 22: 809-14.
16. Celli BR, Cote CG, Marín JM, Casanova C, Montes de Oca M, Méndez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1005-12.
17. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*. 2005; 142: 233-9.
18. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest*. 2005; 128: 2640-6.
19. McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA; TORCH Clinical Endpoint Committee. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax*. 2007; 62: 411-5.
20. Moreno Amalia, Montón C, Belmonte Y, Gallego M, Pomares X, Real J. Causas de muerte en pacientes con EPOC grave. Factores pronósticos. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45: 181-6.
21. Marquis K, Debigaré R, Lacasse Y, LeBlanc P, Jobin J, Carrier G, et al. Midhigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 809-13.
22. Ng TP, Niti M, Tan WC, Cao Z, Ong KC, Eng P. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Arch Intern Med*. 2007; 167: 60-7.
23. 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.
24. Barnes PJ. Future treatments for chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities. *Proc Am Thorac Soc*. 2008; 5: 857-64.
25. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mac Kenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987; 40: 373-85.
26. Charlson ME, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994; 47: 1245-51.
27. Casanova Macario C, de Torres Tajés JP, Córdoba Lanus E. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: ¿qué hay más allá del índice BODE? *Arch Bronconeumol*. 2009; 45 (Supl. 5): 35-9.
28. Morla M, Busquets X, Pons J, Sauleda J, MacNee W, Agustí AG. Telomere shortening in smokers with and without COPD. *Eur Respir J*. 2006; 27: 525-8.
29. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009; 33: 1165-85.
30. Ito K, Barnes PJ. COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest*. 2009; 135: 173-80.
31. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004; 59: 574-80.
32. De Martinis M, Franceschi C, Monti D, Ginaldi L. Inflammation and lifelong antigenic load as major determinants of ageing rate and longevity. *FEBS Lett*. 2005; 579: 2035-9.
33. Noguera A, Busquets X, Sauleda J, Villaverde JM, MacNee W, Agustí AG. Expression of adhesion molecules and G proteins in circulating neutrophils in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158: 1664-8.
34. Noguera A, Batle S, Miralles C, Iglesias J, Busquets X, MacNee W, et al. Enhanced neutrophil response in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2001; 56: 432-7.
35. Sauleda J, García-Palmer FJ, González G, Palou A, Agustí AG. The activity of cytochrome oxidase is increased in circulating lymphocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and chronic arthritis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 32-5.
36. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005; 2: 50-60.
37. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999; 340: 448-54.
38. Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol Today*. 1994; 15: 81-8.
39. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obs-

- tructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 250-5.
40. Weis N, Almdal T. C-reactive protein—can it be used as a marker of infection in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Eur J Intern Med.* 2006; 17: 88-91.
  41. Koenig W, Lowel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in the southern Germany. *Circulation.* 2004; 109: 1349-53.
  42. Arroyo-Espliguero R, Avanzas P, Cosin-Sales J, Aldama G, Pizzi C, Kaski JC. C-reactive protein elevation and disease activity in patients with coronary heart disease. *Eur Heart J.* 2004; 25: 401-8.
  43. Izquierdo Alonso JL, Arroyo-Espliguero R. EPOC y riesgo cardiovascular. *Arch Bronconeumol.* 2005; 41: 410-2.
  44. Tennent GA, Hutchinson WL, Kahan MC, Hirschfield GM, Gallimore JR, Lewin J, et al. Transgenic human CRP is not pro-atherogenic, pro-atherothrombotic or proinflammatory in apoE2/2 mice. *Atherosclerosis.* 2008; 196: 248-55.
  45. Mold C, Rodic-Polic B, Du Clos TW. Protection from *Streptococcus pneumoniae* infection by C-reactive protein and natural antibody requires complement but not Fc gamma receptors. *J Immunol.* 2002; 168: 6375-81.
  46. Agustí A. Systemic Effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: What We Know and What We Don't Know (but Should). *Proceedings of the American Thoracic Society.* 2007; 4: 522-5.
  47. Calero Acuña C. Marcadores inflamatorios en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Esp de Patol Torácica.* 2009; 21: 76-81.
  48. Peces-Barba G, Barberá JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Normativa SEPAR-ALAT. *Arch Bronconeumol.* 2008; 44: 271-81.
  49. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist AS, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176: 532-55.
  50. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173: 79-83.
  51. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J.* 2008; 31: 492-501.
  52. Agustí AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003; 21: 347-60.
  53. Schols A, Slangen J, Volovics L, Wouters E. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157: 1791-7.
  54. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CE, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82: 53-9.
  55. Engelen MPKJ, Schold AMWJ, Baken WC, Weseling GJ, Wouters EF. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in outpatients with COPD. *Eur Respir J.* 1994; 7: 1793-7.
  56. Schols ANWJ, Soeters PB, Dingemans AMC, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 147: 1151-6.
  57. Mostert RM, Goris A, Weling-Scheepers C, Wouters EF, Schols AM. Tissue depletion and health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2000; 94: 859-67.
  58. Soler JJ, Sánchez L, Román P, Martínez MA, Perpiñá M. Prevalencia de la desnutrición en pacientes ambulatorios con enfermedad pulmonar obstructiva crónica estable. *Arch Bronconeumol.* 2004; 40: 250-8.
  59. Bolton CE, Lonescu AA, Shiels KM, Pettit RJ, Edwards PH, Stone MD et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170: 1286-93.
  60. Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, MacKlem PT, Martin JG. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153: 961-6.

61. Gea J, Barreiro E. Update on the mechanisms of muscle dysfunction in COPD. *Arch Bronconeumol.* 2008; 44: 328-37.
62. Similowski T, Yan S, Gaithier AP, Macklem PT. Contractile properties of the human diaphragm during chronic hyperinflation. *N Engl J Med.* 1991; 325: 917-23.
63. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153: 976-80.
64. Muller EA. Influence of training and inactivity on muscle strength. *Arch Phys Med Rehabil.* 1970; 51: 449-62.
65. Maltais F, Simard AA, Simard C, Jobin J, Desgagnés P, LeBlanc P. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153: 288-93.
66. Gosker HR, Engelen MP, van Mameren H, van Dijk PJ, van der Vusse GJ, Wouters EF et al. Muscle fiber type IIX atrophy is involved in the loss of fat-free mass in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76: 113-9.
67. Jakobsson P, Jorfeldt L, Brundin A. Skeletal muscle metabolites and fiber types in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD), with and without chronic respiratory failure. *Eur Respir J.* 1990; 3: 192-6.
68. Agustí AG, Sauleda J, Miralles C, Gómez C, Tógores B, Sala E, et al. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 485-9.
69. Weiner P, Azgad Y, Weiner M. The effect of corticosteroids on inspiratory muscle performance in humans. *Chest.* 1993; 104: 1788-91.
70. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax.* 2004; 59: 574-80.
71. Soler Cataluña JJ, Martínez García MA. Comorbilidad cardiovascular en la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2009; 45 (Supl 4): 18-23.
72. O'Brien KD, McDonald TO, Kunjathoor V, Eng K, Knopp EA, Lewis K, et al. Serum amyloid A and lipoprotein retention in murine models of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 785-90.
73. Pinto-Plata VN, Mullerova H, Toso JF, Feudjotepie M, Soriano JB, Vessey RS, et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax.* 2006; 61: 23-8.
74. Falk JA, Kadiev S, Criner GJ, Scharf SM, Minai OA, Díaz P. Cardiopatía en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Relevant Issues in COPD. Am Torac Soc J.* 2009. 2: 23-32.
75. Johnston AK, Mannino DM, Hagan GW, Davis KJ, Kiri VA. Relationship between lung function impairment and incidence or recurrence of cardiovascular events in a middle-aged cohort. *Thorax.* 2008; 63: 599-605.
76. Iwamoto H, Yokoyama A, Kitahara Y, Ishihawa N, Haruta Y, Yamene K, et al. Airflow limitation in smokers is associated with subclinical atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 179: 35-40.
77. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002; 105: 1135-43.
78. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular disease? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation.* 2003; 107: 1514-9.
79. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *Am Med J.* 2004; 116 (Supp 16A): 9S-16S.
80. Ashitani J, Mukae, Arimura Y, Matsukura S. Elevated plasma procoagulant and fibrinolytic markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Inter Med.* 2002; 41: 181-5.
81. Engstrom G, Hedbland B, Janzon L, Valind S. Respiratory decline in smokers and ex-smokers-an independent risk factor for cardiovascular disease and death. *J Cardiovasc Risk.* 2000; 7: 267-72.
82. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, Hart CL, Hawthorne VM. Impaired lung function and mortality risk in men and women from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ.* 1996; 313: 711-5.
83. Janssens JP, Herrmann F, MacGee W, Michel JP. Cause of death in older patients with anatomopathological evidence of chronic bronchitis or emphysema: a case-control study based on autopsy findings. *J AM Geriatr Soc.* 2001; 49: 571-6.
84. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and the risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J.* 2003; 21: 1012-6.

85. Huerta C, Lanes SF, García Rodríguez LA. Respiratory medications and the risk of cardiac arrhythmias. *Epidemiology* 2005; 16: 360-6.
86. Souverein PC, Berard A, Van Staa TP, Cooper C, Egberts ACG, Leufkens HGM, et al. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart*. 2004; 90: 859-65.
87. Huerta C, Lanes SF, García Rodríguez LA. Respiratory medications and the risk of cardiac arrhythmias. *Epidemiology*. 2005; 16: 360-6.
88. McCord J, Borzak S. Multifocal atrial tachycardia. *Chest*. 1998; 113: 203-9.
89. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest*. 2005; 128: 2640-6.
90. López García F, Santa-Olalla González M, Custardoy Olavarrieta J. EPOC y enfermedad cerebrovascular. *Rev Clin Esp*. 2007; 207 (Supl. 1): 22-26.
91. Gluck O, Colice G. Recognizing and treating glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with pulmonary diseases. *Chest*. 2004; 125: 1859-76.
92. McEvoy CE, Ensrud KE, Bender E, Genant HK, Yu W, Griffith JM, Niewoehner DE. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157: 704-9.
93. Iqbal F, Michaelson J, Thaler L, Rubin J, Roman J, Nanes MS. Declining bone mass in men with chronic pulmonary disease: Contribution of glucocorticoid treatment, body mass index, and gonadal función. *Chest*. 1999; 116: 1616-24.
94. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2002; 13: 777-87.
95. Suissa S, Baltzan M, Kremer R, Ernst P. Inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of fracture. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169: 83-8.
96. Lee TA, Weiss KB. Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169: 855-9.
97. Hill K, Geist R, Goldstein RS, Lacasse Y. Anxiety and depression in end-stage COPD. *Eur Respir J*. 2008; 31: 667-77.
98. Van Manen JG, Bindels PJE, Dekker FW, Ijzermans CJ, Van Der Zee JS, Schadé E. Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax*. 2002; 57: 412-6.
99. Brenes GA. Anxiety and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, impact and treatment. *Psychosom Med*. 2003; 65: 963-70.
100. Calle Rubio M, Rodríguez Hermosa JL, Gómez Nebreda MJ. Ansiedad y EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45 (Supl.4): 51-3.
101. Manzini J, Etminan M, Zhang B, Levesque LE, Fitzgerald M, Brophy JM. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptors blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 2554-60.
102. Soyset V, Brekke PH, Simth P, Omland T. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *Eur Respir J*. 2007; 29: 279-83.