

Oct.
2025

Vol.
25

Supl.
3

1-23

FUNDADA EN 2001
ISSN 1852-236



ramr

Revista Americana de Medicina Respiratoria
American Review of Respiratory Medicine

RECOMENDACIONES SOBRE ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA Y RIESGO CARDIOVASCULAR



ASOCIACIÓN ARGENTINA DE
MEDICINA RESPIRATORIA (AAMR)



FEDERACIÓN ARGENTINA DE
CARDIOLOGÍA (FAC)



SOCIEDAD ARGENTINA DE
CARDIOLOGÍA (SAC)

www.ramr.org
revista@ramr.org

RECOMENDACIONES SOBRE ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Federación Argentina de Cardiología (FAC)

Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR)

Sociedad Argentina de Cardiología (SAC)

Directores

Diego Echazarreta (FAC), Walter Mattarucco (AAMR), Augusto Lavalle Cobo (SAC)

Autores

Diego Echazarreta (FAC)

Walter Mattarucco (AAMR)

Augusto Lavalle Cobo (SAC)

Miguel Hominal (FAC)

Sebastián Wustten (AAMR)

Bibiana De La Vega (SAC)

Gerardo Moreno (FAC)

Andrés Echazarreta (AAMR)

Karen Waisten (SAC)

Pablo Nasca (FAC)

Manuel Ibarrola (AAMR)

Miguel Penizzotto (AAMR)

Joel Valledor (SAC)

INTRODUCCIÓN.....	1
Epidemiología de la EPOC y la ECV	2
Impacto de la asociación entre EPOC y ECV	2
Evidencia de la asociación entre ECV y EPOC.....	3
Factores de riesgo.....	3
Fisiopatología de la EPOC y la ECV	5
LA VISIÓN DESDE NEUMONOLOGÍA.....	7
Introducción	7
Derivación a Neumonología de pacientes con ECV y sospecha de EPOC	7
Evaluación clínica y funcional del paciente con ECV estable y sospecha de EPOC	8
LA VISIÓN DESDE CARDIOLOGÍA.....	13
Conclusiones	18

Recomendaciones sobre Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y Riesgo Cardiovascular

Federación Argentina de Cardiología

Sociedad Argentina de Cardiología

Asociación Argentina de Medicina Respiratoria

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una afección heterogénea, caracterizada por síntomas respiratorios crónicos (disnea, tos, producción de esputo y/o exacerbaciones) debidos a anomalías de las vías respiratorias (bronquitis, bronquiolitis) y/o de los alvéolos (enfisema), que causan una obstrucción persistente, a menudo progresiva, del flujo aéreo. (1) La EPOC es una enfermedad común, prevenible y tratable, generalmente causada por una exposición significativa a partículas o gases nocivos e influenciada por factores del huésped. La limitación crónica del flujo aéreo es provocada por una combinación de enfermedad de las vías respiratorias pequeñas y destrucción del parénquima, cuya contribución relativa varía de una persona a otra. (2)

La enfermedad cardiovascular (ECV) comprende una serie de patologías con factores de riesgo comunes, como la cardiopatía isquémica (CI), la insuficiencia cardíaca (IC), la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad arterial periférica y la fibrilación auricular (FA). (3,4) La coexistencia de ECV y EPOC es frecuente (5) y ambas enfermedades interactúan más allá de la simple coincidencia epidemiológica: (6) los pacientes con EPOC presentan de 2 a 5 veces más riesgo de cardiopatía isquémica, IC, arritmias o enfermedad arterial periférica que aquellos sin EPOC. Esta asociación se traduce en peor estado de salud, mayor riesgo de hospitalización y peor pronóstico.

La coexistencia de EPOC y ECV dificulta el proceso diagnóstico: además de los factores de riesgo comunes (envejecimiento, tabaquismo, función pulmonar reducida, sedentarismo), (7) ambas enfermedades comparten semiología y hallazgos en las exploraciones complementarias. Por ejemplo, la disnea es el síntoma cardinal tanto de la EPOC como de la IC. Asimismo, junto a ellas pueden darse otras enfermedades de elevada prevalencia. Por otro lado, los mecanismos patogénicos de ambas condiciones se solapan, lo que podría sugerir relaciones bidireccionales de carácter causal y, por ende, objetivos terapéuticos con dianas comunes. No obstante, también se advierten efectos fisiopatológicos adversos, incluyendo las exacerbaciones tanto de la EPOC como de la ECV, en las que se magnifican y se solapan parte de estos mecanismos. El solapamiento dificulta el monitoreo evolutivo de los pacientes y su adecuado abordaje, el cual debe considerar el efecto potencialmente deletéreo de las medicaciones cardiovasculares (CV) sobre la EPOC y viceversa. (8)

La complejidad que representa el manejo de los pacientes con EPOC y ECV contrasta con la escasa disponibilidad de recomendaciones específicas y consensuadas en las guías de práctica clínica. Una revisión de las guías internacionales para el manejo de la EPOC identificó la ausencia de pautas específicas sobre cuándo y cómo realizar el cribado de ECV como uno de los principales retos. Otro desafío es el subdiagnóstico de la EPOC o la ECV en los pacientes en los que ambas coexisten. Un estudio de Soriano y col. notificó que la EPOC fue infradiagnosticada en el 60 % de los pacientes con ECV y en el 87 % de aquellos con enfermedad coronaria. (9) Del mismo modo, se identifica una elevada prevalencia de ECV establecida, pero no diagnosticada, en pacientes hospitalizados con EPOC. (10)

El presente documento tiene por objetivos (a) realizar una revisión de la prevalencia e impacto de la ECV y la EPOC; (b) identificar los retos clínicos en el diagnóstico, derivación y tratamiento de estos pacientes; y (c) ofrecer recomendaciones para mejorar su manejo conjunto por parte de los especialistas en Neumología y Cardiología. En relación a la ECV, dado que en la práctica el cardiólogo asiste pacientes con enfermedades de origen fundamentalmente CV (en lugar del accidente cerebrovascular [ACV] o la enfermedad arterial periférica, habitual competencia de otros profesionales como el neurólogo o el cirujano vascular), este documento se ha focalizado en la cardiopatía isquémica, la IC y las arritmias.

En virtud de la metodología utilizada en su elaboración, las propuestas informadas en los sucesivos capítulos tienen un carácter de recomendación de expertos. En este sentido, los autores del documento han sido seleccionados por parte de la Federación Argentina de Cardiología (FAC), Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) y la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR), sobre la base de su reconocida experiencia clínica en el tratamiento de pacientes con EPOC y ECV.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA EPOC Y LA ECV

Introducción

La EPOC es una de las principales causas mundiales de morbilidad; en 2019 se consideró la tercera causa global de mortalidad según la Organización Mundial de la Salud, al representar el 6 % del total de muertes. (11) Se estima una prevalencia mundial del 10,3 % en la población ≥ 40 años (391,9 millones de personas entre 30 y 79 años). (2,12) Afecta más a varones que a mujeres, pero esa relación ha tendido a equilibrarse en los últimos años; para 2050 se estima un incremento del 23 % de la prevalencia en relación a 2020, con mayor crecimiento en mujeres y en países de bajos y medianos ingresos. (13)

Localmente, en el estudio latinoamericano PLATINO, la prevalencia variaba de 7,8 % en la Ciudad de México a 19,7 % en Montevideo. (14) En Argentina, el estudio EPOC.AR determinó que un 14,5% de los sujetos de 40 años o más padecen EPOC, con elevado subdiagnóstico (77,4 %) y, más preocupante aún, con un error diagnóstico del 60,7 %. (15) La prevalencia de la EPOC no ha dejado de aumentar en Argentina desde 1980, con una tasa de aumento del 0,48 % anual para el período 2000-2022. (16)

Impacto de la asociación entre EPOC y ECV

La prevalencia de ECV en sujetos con EPOC se estima en 28 % a 70 % (2 a 5 veces mayor que en personas sin EPOC). (17) La asociación persiste aun ajustando por el tabaquismo y la edad avanzada, factores de riesgo comunes para ambas enfermedades. (18) Esto indica una ocurrencia sindémica, con interacción simultánea en la que las afecciones se agravan mutuamente por interacciones patobiológicas, fisiopatológicas y contextos socioeconómicos o ambientales desfavorables. A diferencia de las comorbilidades, las enfermedades sindémicas interactúan de forma sinérgica amplificando sus efectos negativos, como ocurre con EPOC y la ECV.

Los eventos respiratorios (exacerbaciones de la EPOC [EAEPOC], insuficiencia respiratoria) y CV (infarto de miocardio [IAM], ACV, IC, arritmias) son las causas más frecuentes de muerte en sujetos con EPOC. La muerte por eventos CV es mayor en estadios leves y moderados de la enfermedad (GOLD 1 y 2) mientras que en estadios más avanzados (GOLD 3 y 4), las causas respiratorias son las principales. (19) Las EAEPOC no solo agravan el deterioro pulmonar, sino que tienen un impacto CV significativo, con mayor mortalidad por esta causa a corto y largo plazo. En el metanálisis EXACOS-CV, (8) fundamentado en importantes bases de datos de Canadá, Estados Unidos, Alemania, Países Bajos, España, Italia, Japón e Inglaterra, se reunieron 1.030.875 individuos ≥ 40 años con EPOC diagnosticado entre 2014 y 2019. El criterio primario combinado incluía la valoración post-EAEPOC de síndrome coronario agudo no mortal, IC descompensada, ACV isquémico, arritmias y muerte por todas las causas. Este riesgo compuesto fue 10 veces mayor en los días 1 a 7 luego de una EAEPOC y se mantuvo elevado 6 meses después de una EAEPOC moderada y hasta el año posterior a una EAEPOC grave (aquella que requirió asistencia en guardia o internación), independientemente de la región geográfica y el sistema sanitario. (8)

Evidencia de la asociación entre ECV y EPOC

Un metanálisis de 82 estudios (18 millones de pacientes) investigó la prevalencia de EPOC en pacientes con cardiopatía isquémica. La tasa fue del 12 %, con mayor prevalencia en los mayores de 70 años (18 %). En el análisis de metarregresión univariado, se observó que el promedio de edad, diseño de estudio, la hipertensión, la diabetes, la IC, y FA se relacionaron con mayor prevalencia de EPOC. (20)

Sá-Sousa y col. Investigaron el riesgo CV en pacientes con EPOC en una revisión sistemática de 24 estudios. Los resultados buscados fueron mortalidad, hospitalización o morbilidad relacionada con IAM, cardiopatía isquémica, FA, IC, ACV, hipertensión pulmonar y enfermedad vascular periférica. Se incluyeron 3 485 392 pacientes con EPOC y 31 480 333 controles. Los sujetos con EPOC tenían mayor mortalidad (*hazard ratio* [HR]: 1,53; intervalo de confianza del 95 % [IC95%]: 1,84-2,43), mayor riesgo de IAM (HR: 1,25; IC95%: 1,51-1,63) y muerte por IC (HR: 1,65). El riesgo de IC en pacientes con EPOC varió en los estudios (HR 1,51 a 6,8). Otros eventos CV asociados a los pacientes con EPOC fueron angina (HR: 1,27-3,8), FA (HI: 1,56-1,98) y muerte por ACV (HR: 1,84; IC95%: 1,8-1,89). La muerte súbita también se duplicó en estos pacientes y se registró mayor riesgo de tromboembolismo pulmonar (TEP), enfermedad vascular periférica e hipertensión pulmonar. (21)

En otro análisis de 46 estudios con 4 232 784 pacientes, la prevalencia de EPOC en pacientes con FA fue del 13 %. Las variables asociadas fueron edad, sexo femenino, hipertensión, diabetes e IC. Los pacientes con EPOC tuvieron más riesgo de ACV (en especial los menores de 70 años), mayor puntaje CHA₂DS₂VASc y recibían menos beta bloqueantes. Los sujetos con EPOC se caracterizaron por presentar el doble de mortalidad total y un 84 % más de muerte de causa CV. (22)

Asimismo, en el *HF Long-Term Registry* (2011-2015) se analizaron 16.329 pacientes con IC (media de edad: 66,7 años; 68 % varones) seguidos por 373 días. La prevalencia de EPOC fue 16,3 % (19,3 % en internados; 14,1 % en pacientes ambulatorios). Aquellos con EPOC eran de mayor edad, más frecuentemente fumadores, con mayor índice de masa corporal y con peores síntomas y signos de congestión. La mortalidad hospitalaria fue mayor en las personas con EPOC (8,1 % vs. 5 %): al año, el 27,4 % de los internados y el 8,2 % de los pacientes ambulatorios había fallecido, con tasas respectivas de hospitalización de 36,7 % y 25,7 %. (23)

En nuestro país, el estudio OFFICE IC AR incluyó 1004 pacientes con IC con al menos 6 meses de evolución (media de edad: 65,8 años; 74,6% varones). La prevalencia de EPOC en la población total del estudio fue de 13,4 %; (24) la presencia de EPOC entre los pacientes con IC con función ventricular reducida, levemente reducida o preservada fue del 11,8 %, 17,2 % y 17 %, respectivamente. (24) Asimismo, en individuos con ECV establecida, la prevalencia de la EPOC duplicó a la que se observa en la población general, pese a ajustar por factores de riesgo CV. (25)

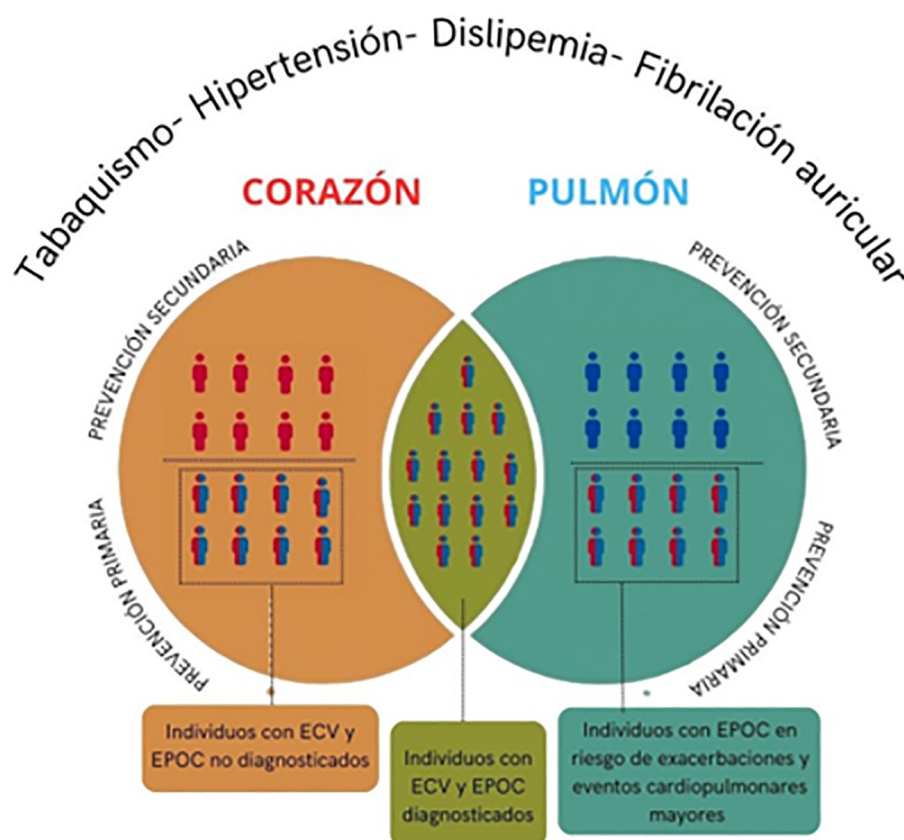
Estos importantes hallazgos subrayan la interacción sindémica, reafirman la existencia de vías biológicas comunes con implicancias clínicas trascendentes y obligan a neumonólogos y cardiólogos a trabajar de forma mancomunada.

FACTORES DE RIESGO

La EPOC y la ECV comparten una compleja relación, caracterizada por múltiples factores de riesgo comunes (Figura 1). (26) Los factores de riesgo pueden dividirse en convencionales y no convencionales; estos últimos suelen estar menos representados en la historia clínica. (27)

Factores de riesgo convencionales

- Sedentarismo: produce un menor acondicionamiento CV. De la misma forma, la progresión de la EPOC y el desarrollo de IC llevan a una reducción de la capacidad funcional (desacondicionamiento) y acentúan esta condición. Esta sinergia presta un terreno fértil para el síndrome metabólico y una mayor progresión de ambas enfermedades. De esta forma, el sedentarismo actúa como causa y consecuencia.



ECV: enfermedad cardiovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Figura 1. Interrelación entre EPOC y ECV, destacando la población en riesgo cardiopulmonar en atención primaria y secundaria (adaptada de Shrikishna y col., 2024).

- **Tabaquismo:** si bien sólo el 50 % de los fumadores de cigarrillos desarrollarán EPOC, este hábito ocupa el primer lugar entre sus causas. El consumo mayor a 10 paquetes/año (1 paquete año = 20 cigarrillos/día durante 10 años) es el mínimo considerado como factor de riesgo para EPOC (28) y tiene impacto aterogénico. Otras formas de consumo de tabaco (cigarros, pipas, pipas de agua), así como la marihuana, son considerados como exposiciones de riesgo. El tabaquismo puede ser influenciado individualmente por la predisposición genética, el medio social, la ocupación, condicionando el hábito y la relación con estas exposiciones.
- **Exposición a biomasa:** se refiere a cualquier materia orgánica, originada en un proceso biológico de animales o vegetales y sus derivados, espontáneo o provocado, utilizable como fuente de energía. (29) En Latinoamérica, el 30 % a 75 % de la población rural emplea biocombustibles para cocinar. La mala ventilación y las instalaciones inadecuadas favorecen la alta concentración de CO y de partículas respirables menores a 2,5 micras en ambientes cerrados, con inflamación neutrofílica en la vía aérea. La exposición a una concentración superior a 10 partes por millón durante 8 horas diarias por 10 años se considera un factor de riesgo para EPOC, sobre todo en mujeres (Tabla 1). (30)
- **Exposición ocupacional:** las personas con un ambiente laboral con polvo o humo tienen mayor prevalencia de obstrucción bronquial en pruebas funcionales respiratorias y por imágenes.

TABLA 1. Polución del aire por el uso de biocombustibles sólidos (elaborada de McCracken y col.) (30)

Países desarrollados	Países en vías de desarrollo
Principalmente para calefacción en la casa	Principalmente para cocinar
Exposición a menores concentraciones	Exposición a grandes concentraciones
Igual en varones y mujeres	Mayor exposición de mujeres y niños
Primariamente: humo de leña	Primariamente: combustibles de biomasa menos efectivos (estiércol, ramas secas)
Exposición a un solo tipo de combustible	Exposición a varios tipos de compuestos

Factores de riesgo no convencionales

- **Función pulmonar:** la “trayectoria de la función pulmonar” (31) puede marcar la aparición de EPOC a edades más tempranas o en circunstancias menos visibles. Al momento del nacimiento, la función pulmonar puede ser normal o anormal; durante los primeros años de vida puede normalizarse (plasticidad pulmonar) o empeorar prematuramente debido a múltiples causas (Figura 2). Está ampliamente demostrada la relación entre una función pulmonar disminuida y la muerte por cualquier causa. Este desenlace puede estar ligado a la interacción entre factores de riesgo tempranos (bajo peso al nacer; exposición al humo de cigarrillo durante el embarazo y en los primeros años; mal medio socioeconómico desfavorable; ausencia de lactancia materna; infecciones respiratorias tempranas [virus sincicial respiratorio]; asma y alergias) o tardíos (tuberculosis, virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], bronquiectasias no asociadas a enfermedad fibroquística).
- **Inflamación:** tiene un papel protagónico en la progresión de ambas enfermedades. En la ECV, las condiciones que perpetúan la inflamación sistémica (enfermedades autoinmunes, infecciones crónicas, enfermedades oncológicas) generan aterogénesis acelerada. Asimismo, la EPOC genera un estado proinflamatorio que persiste luego del cese del tabaquismo por mecanismos aún desconocidos; sin embargo, los autoantígenos y la alteración del microbioma podría jugar un rol importante. En un metanálisis, Gan y col. demostraron que los pacientes con EPOC tienen aumento de proteína C-reactiva (PCR), fibrinógeno y factor de necrosis tumoral alfa comparados con la población sana, indicando una reacción inflamatoria sistémica. (32)

A modo de síntesis, con respecto a la EPOC se postula una teoría patogénica (33-35) (GETomics) que señala que cierta configuración genética (*Gene*), la influencia del ambiente (*Environment*) y el paso del tiempo (*Time*) combinan variables (-ómicas) que determinan la aparición de la enfermedad. Como conclusión, es importante remarcar la superposición de factores de riesgo y la necesidad de conocer los propios de cada entidad para la sospecha oportuna.

Fisiopatología de la EPOC y la ECV

La mortalidad en pacientes con EPOC está influenciada por la ECV, que representaría la causa de mortalidad de un cuarto a un tercio de estas personas, proporción que aumenta hasta el 40 % en aquellos con ECV previa (36). Esto sugiere que no solo afecta la función pulmonar, sino también tiene un impacto significativo en la salud CV, complicando el manejo y el pronóstico de los pacientes con ambas condiciones. (37)

Por lo tanto, estas enfermedades están interrelacionadas, con alta prevalencia de EPOC en pacientes con ECV y viceversa, lo que resalta la importancia de un enfoque diagnóstico y terapéutico integral para mejorar los resultados. El mecanismo fisiopatológico por el cual un paciente desarrolla EPOC se relaciona en especial con el tabaquismo, que induce una respuesta inflamatoria anómala pulmonar y sistémica. (38) Otros humos inhalados también pueden asociarse con este proceso, como el antes mencionado producto de combustión de biomasa, que adquiere mayor relevancia dada la exposición de la población pediátrica. La inflamación crónica resulta en daño a la vía aérea y el parénquima pulmonar, que lleva a la obstrucción del flujo aéreo característico de la EPOC. Se ha demostrado que aquellos pacientes que no alcanzan una función pulmonar plena a los 25-40 años presentan posteriormente mayor prevalencia de enfermedades respiratorias, metabólicas y CV, con mortalidad prematura.

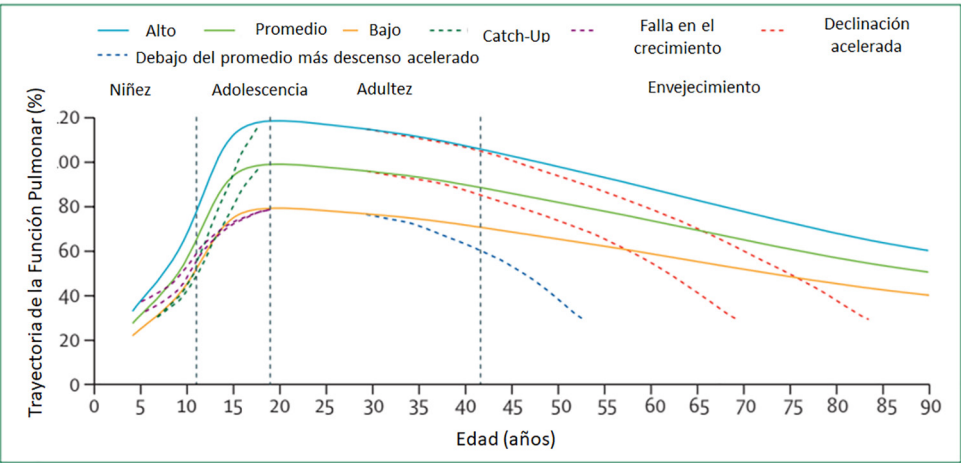


Figura 2. Trayectoria de la función pulmonar desde la niñez a la edad adulta (adaptada de Melén y col., 2024).

La fisiopatología de la EPOC se caracteriza por una combinación de inflamación crónica de las vías respiratorias, destrucción del tejido pulmonar y cambios en la estructura del pulmón. La inflamación es mediada por el estrés oxidativo y la respuesta inmune, que contribuyen a la obstrucción del flujo aéreo, así como por la activación de células inflamatorias (eosinófilos, macrófagos) que liberan mediadores proinflamatorios. El resultado es el daño estructural pulmonar, con destrucción de los alvéolos y remodelación de las vías respiratorias. Además, la EPOC se asocia con comorbilidades que pueden agravar la condición del paciente, como la osteoporosis y la anemia, comunes en estos individuos y debidas a la inflamación sistémica y la resistencia a la eritropoyetina.

Asimismo, el microbioma pulmonar puede influenciar la progresión a EPOC al disminuir su diversidad, lo cual se asocia a la emergencia de potenciales patógenos. La menor diversidad del microbioma se puede correlacionar con la destrucción tisular en el enfisema y la infiltración por células inflamatorias.

TABLA 1. Mecanismos fisiopatológicos de la EPOC

Inflamación crónica mediada por células inmunitarias
Estrés oxidativo (daño celular por especies reactivas del oxígeno, con senescencia celular y resistencia al tratamiento con corticosteroides)
Remodelación pulmonar (destrucción de alvéolos y engrosamiento de la pared de la vía aérea)
Hipoxia que induce remodelación vascular y disfunción endotelial
Hiperinsuflación que afecta el llenado ventricular y el gasto cardíaco

La interacción entre la inflamación local pulmonar y la inflamación sistémica es crucial para entender la progresión de la enfermedad y sus complicaciones. La inflamación sistémica puede llevar además a disfunción endotelial, que se asocia con el desarrollo de aterosclerosis y un mayor riesgo de eventos como el IAM o el ACV. Dicha inflamación sistémica en la EPOC es un fenómeno caracterizado por un aumento de células inflamatorias y mediadores proinflamatorios como la PCR, el fibrinógeno y las interleuquinas 6 y 8, que también son comunes en pacientes con aterosclerosis, sugiriendo una conexión entre la inflamación sistémica y el desarrollo de ECV. Las células inflamatorias vinculadas con la fisiopatología de la EPOC incluyen macrófagos, células epiteliales, células dendríticas, neutrófilos, eosinófilos y linfocitos B y T.

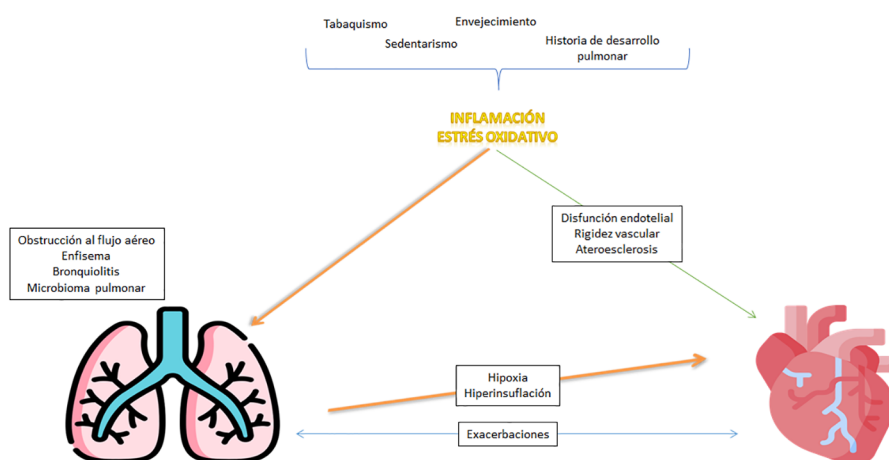
En resumen, la inflamación sistémica en la EPOC no solo afecta la función pulmonar, sino que tiene un impacto significativo en la salud CV y el desarrollo de comorbilidades.

TABLA 2. Mecanismos fisiopatológicos compartidos por la EPOC y la ECV

Inflamación sistémica
Estrés oxidativo
Factores de riesgo comunes (tabaquismo, edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus)
Complicaciones CV

Conclusión

La EPOC es una enfermedad compleja que no solo afecta la función pulmonar, sino que también tiene un impacto significativo en la salud CV (Figura 3), con procesos comunes que contribuyen a la patogénesis de ambas condiciones. La identificación y el manejo de los factores de riesgo comunes son esenciales para mejorar el pronóstico de los pacientes con EPOC y ECV.

**Figura 3.** Interrelación entre la fisiopatología de la EPOC y la ECV (figura elaborada por los autores).

LA VISIÓN DESDE NEUMONOLOGÍA

Introducción

La EPOC y las ECV son prevalentes; la presencia de una de ellas incrementa el riesgo de la otra y empeora los resultados de ambas. Su interrelación compleja incluye inflamación, hipoxemia, cambio en la estructura y función vascular e hiperinsuflación pulmonar, que pueden causar disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (VI) y alteración autonómica cardíaca. (6,39)

Derivación a Neumonología de pacientes con ECV y sospecha de EPOC

Para la sospecha de EPOC, se tienen en cuenta los factores de riesgo y/o los síntomas respiratorios. Se recomienda evaluar los factores de riesgo para EPOC en los pacientes con ECV, con énfasis en el tabaquismo: todos los pacientes con antecedentes de tabaquismo > 10 paquetes/año deberían considerarse para evaluación de EPOC, en especial en mayores de 40 años. También se considerarán la exposición ambiental (humo de leña o biomasa) y la exposición laboral y a polvos orgánicos o inorgánicos. Asimismo, se tendrán en cuenta enfermedades respiratorias que pueden alterar el normal desarrollo y función pulmonar, ya sea genéticas (déficit de $\alpha 1$ -antitripsina) o adquiridas (asma bronquial, tuberculosis, VIH e infecciones respiratorias, en especial adquiridas en infancia). (1,40,41)

Además de los factores de riesgo se considerarán los síntomas, muchos de los cuales pueden superponerse a los producidos por la ECV. Los más frecuentes son la disnea, tos y expectoración crónica. También debe sospecharse ante cuadros de infecciones respiratorias recurrentes o bronquitis, que frecuentemente son EAEPOC en pacientes aun no diagnosticados. Se estima que hasta un tercio de los pacientes se hallan asintomáticos o pueden pasar muchos años con mínimos síntomas. (42,43)

Al inicio la disnea se presenta con los esfuerzos intensos o no habituales, para luego hacerse progresiva y ser persistente, ante cualquier esfuerzo de la vida cotidiana. (44-46) La tos es muy frecuente en la EPOC y puede ser una forma de presentación de la patología. Los pacientes, e incluso el médico que lo evalúa, pueden subestimar la tos al relacionarla con el consumo de cigarrillos o la exposición al humo. Inicialmente la tos suele ser seca o productiva, episódica o intermitente, pero luego se hace crónica y persistente, en general a predominio matutino. (47) La expectoración también es un síntoma relevante en la EPOC; la mayoría de los pacientes la presentan crónicamente en pequeñas cantidades y, a medida que la enfermedad progresa, aumenta su volumen y purulencia. Las variaciones y su intermitencia guardan relación con las EAEPOC. (48)

Otros síntomas incluyen sibilancias y opresión torácica, que pueden estar presentes con variabilidad estacional o diaria. La molestia retroesternal puede referirse como “opresión en el pecho”, a menudo en relación con el esfuerzo que genera la contractura de los músculos intercostales. La ausencia de sibilancias u opresión torácica no excluye el diagnóstico de EPOC. (49) Los pacientes pueden presentar también fatiga, cansancio o agotamiento, hiporexia, pérdida de peso por reducción de la masa muscular (50-52) y síntomas de enfermedades asociadas (como edemas por IC derecha).

Si bien los síntomas de EPOC suelen aparecer después de los 40 años, en algunos pacientes aparecen en edades más tempranas. Actualmente se consideran etapas llamadas “pre-EPOC” en las que se reconocen alteraciones estructurales, sin obstrucción al flujo aéreo demostrable, pero el paciente podría presentar impacto de la enfermedad. (53,54) Otro motivo de derivación es el hallazgo de enfermedad pulmonar en una radiografía o tomografía computada (TC) de tórax solicitada por otro motivo (signos de enfisema, bronquitis crónica o bronquiectasias, entre otros).

La derivación y evaluación temprana de la función pulmonar permite el diagnóstico en etapas menos avanzadas para prevenir y/o tratar precozmente la EPOC (Figura 4).

Evaluación clínica y funcional del paciente con ECV estable y sospecha de EPOC

La evaluación se inicia con una historia clínica detallada que constata los factores de riesgo y los síntomas respiratorios. Se interrogará enfáticamente acerca de la exposición al humo de tabaco, considerando la edad de inicio, el tiempo total y la magnitud (paquetes/año), así como la presencia de enfermedades predisponentes (asma, tuberculosis, HIV, infecciones recurrentes) y antecedentes familiares. Los síntomas se caracterizan según la gravedad e impacto en la vida general del paciente, para lo cual se pueden utilizar *scores* o cuestionarios (*modified Medical Research Council [mMRC]* o *CAT [COPD Assessment Test]*). Es de gran importancia precisar la presencia, número y tratamiento de las EAEPOC, así como si requirieron hospitalización en sala común o terapia intensiva.

Si bien en el examen físico pueden hallarse datos característicos de obstrucción al flujo aéreo (tórax hiperinsuflado, roncus, sibilancias, crepitantes, caída de la saturación, etc.), estos no están presentes hasta que se ha producido un deterioro significativo de la función pulmonar. Por lo tanto, estos hallazgos tienen muy baja sensibilidad y especificidad para detectar la EPOC y su ausencia no excluye el diagnóstico. (1,40) Es importante plantear el diagnóstico diferencial con afecciones que pueden asemejarse o superponerse en su expresión clínica, funcional y radiológica, como asma, bronquiectasias, bronquiolitis de cualquier causa, tuberculosis, IC o TEP crónico.

Luego de la evaluación clínica, es ineludible la valoración funcional. La espirometría forzada es el estudio más empleado y objetivo para confirmar la obstrucción del flujo aéreo. Esta prueba no invasiva, reproducible, económica y accesible universalmente (si bien no siempre está disponible) se considera el único método para realizar el diagnóstico de certeza de EPOC, cuando la relación volumen espiratorio

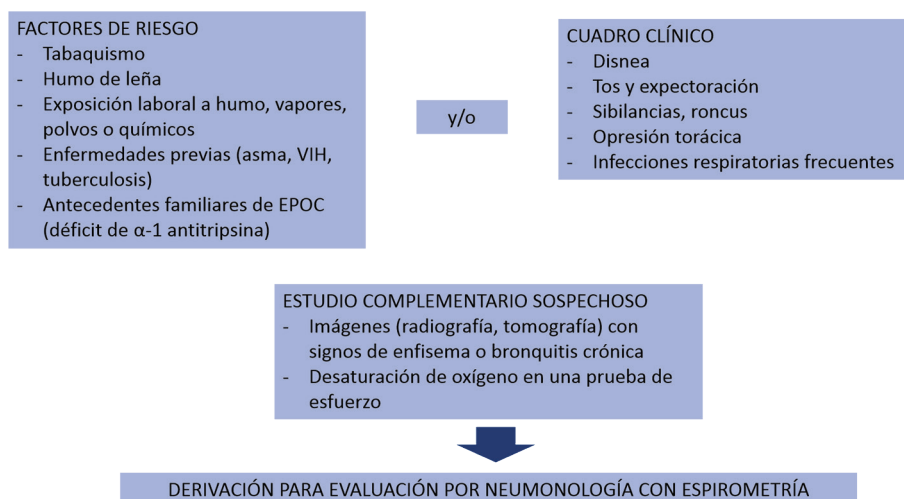


Figura 4. Ante un paciente con factores de riesgo y/o síntomas sospechosos, debe realizarse la evaluación por Neumonología para descartar o confirmar EPOC (algoritmo elaborado por los autores).

forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada (VEF1/CVF) es menor a 0,70. En los pacientes con un VEF1/CVF > 0,70, se descartarán otras enfermedades respiratorias o alteraciones estructurales sin obstrucción funcional.

Evaluación recomendada para completar el diagnóstico de EPOC

Diagnóstico por imágenes

El aporte más importante de la radiografía es visualizar signos de enfisema e hiperinsuflación; también proporciona información acerca de otras manifestaciones parenquimatosas (neumonía, tumores de pulmón) y otras alteraciones respiratorias, vasculares y extrapulmonares. La TC de alta resolución es actualmente fundamental para evaluar el tipo y extensión del enfisema, reconocer alteraciones relacionadas con la EPOC (bronquitis crónica, bronquiectasias, tapones mucosos) y para el diagnóstico diferencial con otras enfermedades o posibles complicaciones (nódulos, tumores, atelectasias, fibrosis pulmonar, etc.) (55) En pacientes con ECV se pueden visualizar calcificaciones coronarias y otras patologías circulatorias relacionadas con la EPOC. (56)

Laboratorio

Los eosinófilos en sangre periférica son muy importantes para dirigir el tratamiento; un recuento > 300/mm³ puede indicar un perfil inflamatorio con riesgo de EAEPOC, que se beneficia con el uso de corticoides inhalados (CI). En las EAEPOC, la PCR es un criterio aceptado para definir la gravedad. Otros parámetros dirigidos al diagnóstico diferencial en las EAEPOC son el dímero D y el péptido natriurético cerebral (pro-BNP).

Volúmenes pulmonares

No son esenciales para el tratamiento, pero pueden ayudar a caracterizar la EPOC. En general se evidencia atrapamiento aéreo (aumento del volumen residual) desde las primeras etapas y, a medida que empeora la limitación del flujo de aire, se produce hiperinflación estática (aumento en la capacidad pulmonar total). (57)

Capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO)

Su uso está en aumento para un mejor conocimiento de la situación funcional. En pacientes con EPOC, su reducción se asocia con menor capacidad de ejercicio, aumento de los síntomas, peor estado de salud y mayor mortalidad. En los candidatos a cirugía de resección pulmonar, la DLCO tiene un valor determinante para la estimación del riesgo. Se realiza una medición de DLCO en todo paciente con EPOC con disnea desproporcionada al grado de obstrucción del flujo de aire, siendo muy importante en aquellos con hipertensión pulmonar y/o IC. (57)

Oximetría basal y gases en sangre arterial

La saturación arterial de oxígeno es una medida básica de la suficiencia respiratoria y la necesidad de oxigenoterapia. Ante una saturación < 92 %, se evaluarán los gases en sangre arterial tanto para precisar con exactitud la oxemia como para conocer el grado de acidosis de la sangre y la presión arterial de CO₂, elementos determinantes para decidir el lugar de internación y el manejo terapéutico.

Test de caminata de 6 minutos (TC6M) y prueba de ejercicio cardiopulmonar

La TC6M puede ser útil para evaluar la discapacidad y el riesgo de mortalidad, así como para determinar la eficacia de la rehabilitación pulmonar. La ergometría (bicicleta o cinta rodante) puede ayudar a identificar condiciones coexistentes o alternativas, como la patología CV. (58)

Evaluación multidimensional de los pacientes con EPOC

Luego de la confirmación diagnóstica y de los estudios complementarios, se efectúa una evaluación para estimar el grado de severidad y el riesgo de complicaciones (Figura 5). La recomendación GOLD clasifica a los pacientes de acuerdo a los síntomas (mMRC o CAT) y a las EAEPOC (≥ 2 moderadas o una internación) en 3 subgrupos: A (paciente poco sintomático y sin EAEPOC importantes), B (mayor severidad de síntomas, sin EAEPOC importantes) y E (paciente más complejo, muy sintomático y exacerbador). (1) Otras guías como la española y la latinoamericana utilizan fenotipos y distintos grados de severidad. (40,41) A pesar de esas diferencias, existe consenso que los pacientes con EAEPOC frecuentes y/o severas son los que presentan mayor riesgo de ECV y complicaciones.

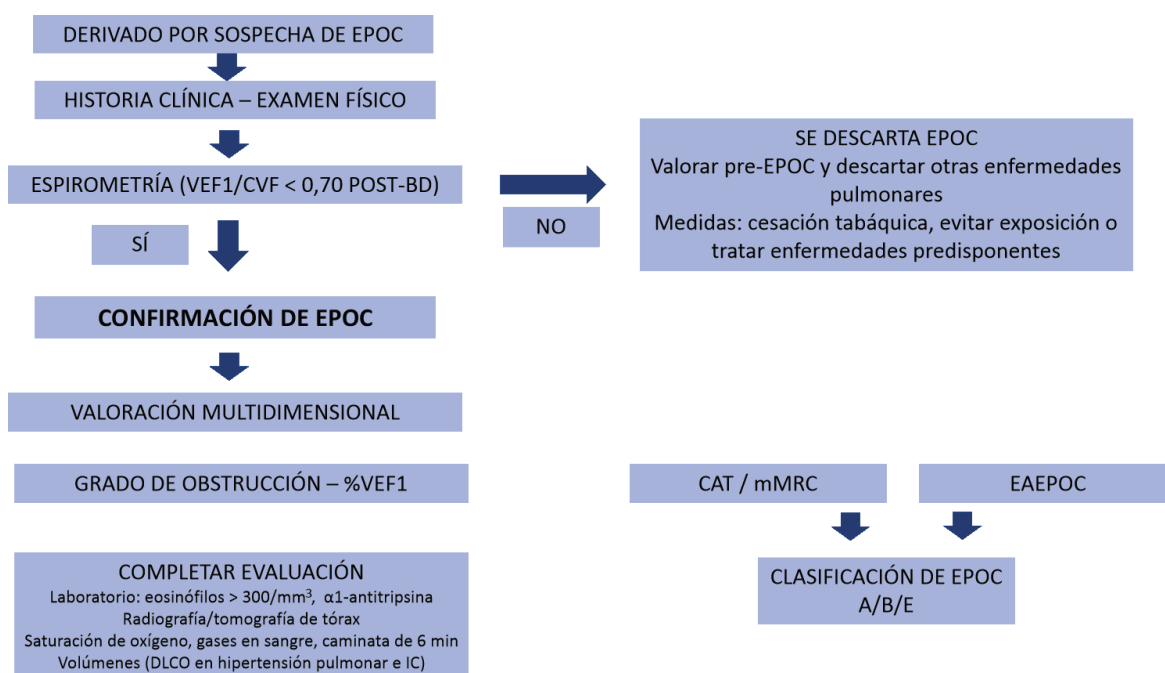


Figura 5. Valoración del paciente con EPOC (algoritmo elaborado por los autores)

Evaluación por Neumonología de la EAEPOC

La EAEPOC es un evento agudo (menor de 14 días) de empeoramiento de los síntomas, acompañado de mayor inflamación y deterioro funcional en respuesta a infecciones, contaminación ambiental u otras agresiones a la vía aérea. (59) Las EAEPOC son complejas y heterogéneas y obligan a un cambio en el tratamiento habitual; se consideran marcadoras de gravedad y contribuyen a la progresión de la enfermedad, así como pueden elevar el riesgo de ECV. (60)

En los pacientes con EPOC confirmada, es necesario realizar las pruebas recomendadas para evaluar la severidad y, en lo posible, la etiología de una EAEPOC, para cuyo diagnóstico se deberán descartar otras causas de descompensación o complicación de la EPOC (IC, TEP, neumonía, neumotórax y cáncer de pulmón, entre otras). (61,62)

TABLA 3. Pruebas complementarias habitualmente recomendadas en la EAEPOC

Laboratorio general y, si está disponible, PCR cuantitativa para determinar la gravedad y la posibilidad de infección bacteriana y/o uso de antibióticos
Dímero D para descartar TEP (63)
Pro-BNP cuando se sospecha IC congestiva (64)
Enzimas cardíacas si se sospecha cardiopatía isquémica (60)
Panel de virus respiratorios de estar disponible
Radiografía y, en caso de duda diagnóstica, TC para aportar en el diagnóstico de neumonía, neumotórax, derrame pleural y atelectasia, entre otros (65)
Examen de esputo (directo y cultivo) ante sospecha de infección bacteriana, en especial ante sospecha de Pseudomona (EPOC grave y/o con bronquiectasias)

Durante la EAEPOC, la espirometría no cumple un rol diagnóstico importante. Se debe compensar al paciente y evaluar la función pulmonar tras la estabilización. (1,40) Asimismo, en pacientes con signos de inestabilidad CV no se realiza una espirometría hasta lograr estabilidad. En aquellos con factores de riesgo y síntomas respiratorios previos o imágenes sugestivas de EPOC, pero sin diagnóstico por espirometría, se debe efectuar primero el tratamiento y, luego de estabilizar al paciente, se confirmará o descartará EPOC con los estudios funcionales correspondientes.

Conducta terapéutica de Neumonología en el paciente con EPOC y ECV

Luego de confirmar el diagnóstico y de la evaluación multidimensional, se realizará tratamiento según la severidad de la EPOC. Los objetivos prioritarios del tratamiento son: (1) reducir los síntomas (disnea, mejoría de la tolerancia al ejercicio y calidad de vida); (2) disminuir los riesgos (detener la progresión, prevenir y tratar las EAEPOC, reducir la mortalidad). (1,40) (Figura 6)

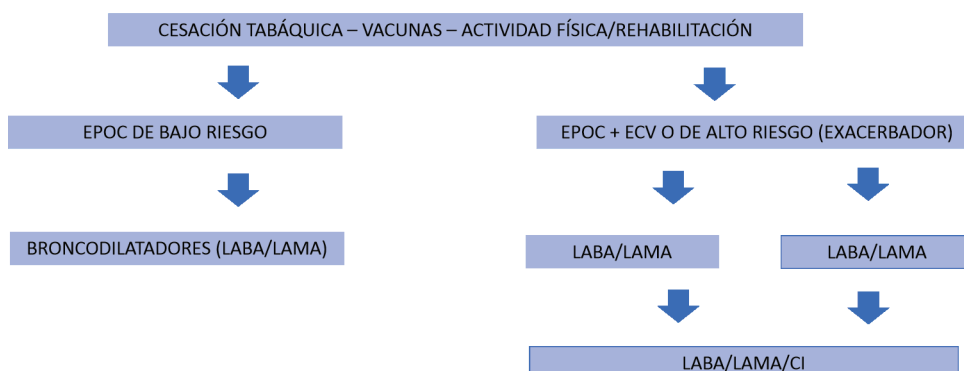


Figura 6. Tratamiento de la EPOC en pacientes con ECV (algoritmo elaborado por los autores).

Tratamiento farmacológico

El tratamiento base de la EPOC son los broncodilatadores por vía inhalatoria, con un dispositivo y técnica adecuada para cada paciente en particular. Los β -agonistas de acción prolongada (LABA) y los antimuscarínicos de acción prolongada (LAMA), solos o en combinación, son el tratamiento de elección para el paciente de bajo riesgo o no exacerbador, ya que mejoran la función pulmonar, controlan los síntomas y disminuyen las EAEPOC, en comparación con los β -agonistas de corta duración (SABA). Se debe evitar la monoterapia con estos últimos, salvo su uso como medicación de rescate. (66,67)

Los LABA y los LAMA disminuyen la hiperinsuflación pulmonar, lo que podría favorecer el llenado ventricular y mejorar el gasto cardíaco, (68,69) como se ha demostrado en un estudio en el que la combinación LABA/LAMA redujo dicha insuflación y el volumen residual pulmonar, con aumento del volumen telediastólico del VI. (70)

Actualmente se asigna relevancia creciente al tratamiento del paciente con EAEPOC frecuentes. La triple terapia (LABA, LAMA y CI) en un dispositivo único disminuye el número de EAEPOC, previene las hospitalizaciones y reduce la mortalidad por todas las causas, como se ha demostrado en los estudios pivotaes IMPACT y ETHOS. (71,72) En este último, la triple terapia se asoció con un 60 % menos de mortalidad en comparación con la asociación LABA/LAMA. En el estudio IMPACT se observaron resultados semejantes. Esta reducción parece explicarse por la disminución del número y gravedad de las EAEPOC, que son eventos inflamatorios asociados a daño endotelial.

En cambio, el agregado de CI a los LABA solos no se asocia con estos beneficios y se tiende a evitar, por el mayor riesgo de neumonías. No obstante, numerosos pacientes reciben esta asociación en nuestro país, como se demostró en un consenso de vida real efectuado por neumonólogos especializados en EPOC. Asimismo, se advirtió que muchos pacientes no pueden acceder a la triple terapia en un solo dispositivo, sino que se les indica CI/LABA en un dispositivo y LAMA en otro. (73)

Por otra parte, en cuanto a la seguridad del tratamiento, se dispone de evidencia sólida de que el riesgo de eventos CV en general, y de arritmias en particular, con el empleo de broncodilatadores de larga duración es similar al del placebo. (74) No obstante, se sugiere el monitoreo al inicio de tratamiento, en especial en poblaciones de edad avanzada, que podrían tener un mayor riesgo. (75,76)

Se ha aprobado también el uso de dupilumab en pacientes exacerbadores que presentan EAEPOC a pesar de la triple terapia y tienen un perfil de eosinófilos aumentados, siendo un terreno a explorar profundamente en el futuro. (77) En cambio, los mucolíticos, como la N-acetilcisteína, solo han demostrado eficacia en algunos estudios y no se consideran en el manejo.

Particularmente, los pacientes con ECV y EPOC (sobre todo exacerbadores) se consideran un grupo con mayor morbilidad, lo que ha llevado a proponer una modificación en la clasificación de GOLD para anticiparse en el grupo B con un tratamiento que prevenga la progresión y las EAEPOC. (78)

Es importante destacar que los pacientes que se internan por una EAEPOC tienen mayor riesgo CV y deberían ser externados con la triple terapia mencionada.

Tratamiento no farmacológico

La cesación tabáquica es la intervención más costo-efectiva en Medicina y mejora tanto la ECV como la EPOC. Se recomienda interrogar a todo paciente con EPOC sobre su condición de fumador y motivarlo en cada visita médica para dejar de fumar (nivel de evidencia IA). (79,80) Se dispone de tratamientos farmacológicos que aumentan de forma considerable las tasas de éxito al reducir el síndrome de abstinencia; están indicados en pacientes con marcada adicción a la nicotina (terapia de reemplazo nicotínico, bupropión). Se indican en todos los pacientes motivados y sin contraindicaciones. (81-83)

La inmunización para virus respiratorios (influenza, COVID 19, virus sincicial respiratorio) y antineumocócica está indicada tanto para pacientes con EPOC como con ECV, dado que disminuyen la mortalidad y las complicaciones por estas infecciones. (84,85)

La rehabilitación respiratoria es un tratamiento dirigido a las personas con EPOC con síntomas persistentes. Debe ser realizado por un equipo multidisciplinario, con el objetivo de mejorar y mantener el máximo grado de independencia y funcionalidad. Esta terapia mejora la calidad de vida, alivia la disnea, mejora la tolerancia al ejercicio (nivel de evidencia IA) y, probablemente, reduce las hospitalizaciones por

EAEPOC y la mortalidad (evidencia B). (86–89) Se ha demostrado que la telerrehabilitación, e incluso un programa de entrenamiento domiciliario, puede generar un beneficio similar a la rehabilitación tradicional. Esta alternativa puede resultar muy importante dado que la rehabilitación respiratoria es inaccesible para la gran mayoría de los pacientes en Argentina.

La oxigenoterapia crónica domiciliaria aumenta la supervivencia de los pacientes con EPOC grave e insuficiencia respiratoria (nivel de evidencia IA). Su objetivo es mantener una saturación arterial de oxígeno > 90 % (presión arterial de oxígeno > 60 mmHg) en reposo, con el ejercicio y durante el sueño, para preservar la función de los órganos vitales. Debe ser indicada por el neumólogo y se considera accesible en nuestro medio para los pacientes con EPOC. (90,91)

La ventilación no invasiva es sumamente útil en las EAEPOC graves para evitar la asistencia respiratoria invasiva. En los pacientes ambulatorios, sobre todo con hipercapnia, aún no está absolutamente consensuada su indicación. (92)

Otros tratamientos (inserción de válvulas, cirugía de reducción de volumen, trasplante pulmonar) están indicados en pacientes muy específicos y son aún poco accesibles en Argentina. (1,40,73)

LA VISIÓN DESDE CARDIOLOGÍA

Dada la mencionada coexistencia frecuente de EPOC y ECV, el primer desafío consiste en identificar a los pacientes con ECV establecida que podrían padecer o presentar riesgo de desarrollar EPOC. A su vez, es importante identificar a las personas con EPOC con alto riesgo de ECV. (93) La identificación temprana de pacientes en riesgo podría permitir su abordaje mediante estrategias para reducir el desarrollo o progresión de ECV.

Identificación del paciente con ECV estable en el que se sospecha EPOC

La sospecha de EPOC en pacientes con ECV se basa en consideraciones clínicas y eventuales estudios complementarios que se realizan para su adecuado diagnóstico y potencial tratamiento. (94) Dicha sospecha debe plantearse en sujetos con síntomas respiratorios (disnea, tos crónica con o sin expectoración) y antecedente de tabaquismo o exposición crónica a tóxicos inhalados. (40)

En pacientes con cardiopatía isquémica, la presencia de esos síntomas o de bronquitis a repetición no explicable por su cardiopatía motiva la valoración pulmonar mediante espirometría forzada (fundamental para el diagnóstico de EPOC) y métodos por imágenes (TC en pacientes con disnea grave persistente a pesar del uso de broncodilatación doble). (1,40) En el estudio ALICE se demostró elevada frecuencia de obstrucción al flujo aéreo no diagnosticada en pacientes con cardiopatía isquémica, si bien la puntuación de riesgo de Framingham fue similar a la de los participantes sin obstrucción. (95) Se advierte de esta forma que las puntuaciones de riesgo tradicionales no siempre detectan la totalidad de los factores de riesgo CV en pacientes con EPOC.

En las personas con IC y disnea, es necesario el diagnóstico diferencial con EPOC, por medio de la espirometría, la prueba de DLCO y la determinación de péptidos natriuréticos. En el contexto de la IC, se reconoce un patrón restrictivo con reducción del volumen alveolar y la DLCO, por lo que se considera apropiada la medición serial para evitar errores de interpretación. La TC6M es útil para valorar la tolerancia al esfuerzo y conocer si la hipoxemia con el ejercicio contribuye a la disminución de la capacidad funcional. Finalmente, cuando la disnea no se explica por estudios pulmonares o cardíacos, es razonable efectuar una prueba de ejercicio cardiopulmonar. (96)

Identificación del paciente con ECV descompensada en el que se sospecha EPOC

El diagnóstico de EPOC en pacientes con IC descompensada es complicado, en especial en situaciones asociadas al aumento de péptidos natriuréticos, como la FA, la hipertensión arterial pulmonar o la sobrecarga del ventrículo derecho. Asimismo, en pacientes con congestión, la obstrucción de la vía aérea puede empeorar la hipoxemia y la taquicardia propias de una EAEPOC y facilitar la descompensación de la IC.

Se desaconseja la espirometría durante la agudización de la IC o en pacientes con síndrome coronario agudo, ya que el edema pulmonar o de la pared bronquial conlleva alteraciones del patrón ventilatorio que, en muchos casos, se normalizan semanas después del tratamiento diurético.

La radiografía o la TC cardíaca multicorte en pacientes con ECV descompensada pueden detectar hiperinsuflación pulmonar o enfisema que orienten al diagnóstico de la EPOC (que se confirmará, cuando sea posible, por espirometría). La TC de tórax podría estar indicada para una valoración pulmonar adecuada en pacientes seleccionados con disnea persistente o hipoxemia no justificada por su ECV. En pacientes con saturación de oxígeno disminuida, los gases en sangre arterial permiten identificar hipoxemia o hipercapnia.

Derivación de Cardiología a Neumonología

La sugerencia de derivación a Neumonología en los pacientes con sospecha de EPOC o bien con EPOC confirmada se resume en la Figura 7 y la Figura 8.

La valoración del calcio coronario es una herramienta utilizada con frecuencia para estratificar el riesgo CV en pacientes asintomáticos, dado que su presencia incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares. La carga de calcio puede ser definida de diversas maneras. (97) Un metaanálisis que incluyó 11 817 pacientes con EPOC evidenció que la presencia de calcio coronario en la TC resultó ser un predictor independiente de eventos CV (HR: 1,44; IC95%: 1,22-1,70) y de mortalidad (HR: 1,57; IC95%: 1,35-1,83). (56) La prevalencia de calcio coronario es elevada en los pacientes con EPOC; Wade y col. reportaron una prevalencia de puntaje de calcio coronario (CAC) > 0 del 84 % en el estudio BLOCK-COPD; (98) en un subanálisis del estudio ECLIPSE se estimó en 73 % y los pacientes con CAC más elevado presentaron peor pronóstico CV. (99) Se deduce la importancia de evaluar la presencia de calcio en las arterias coronarias en las TC que se realizan en forma frecuente los pacientes con EPOC.

El riesgo de IAM en pacientes con EPOC es 4 veces más elevado que en el resto de la población. Dicho riesgo se encuentra aumentado durante y luego de las EAEPOC. En estos pacientes, se recomienda la evaluación por Cardiología y un eventual test evocador de isquemia. Se debe sospechar enfermedad coronaria ante consultas por dolor precordial o disnea, en las que se interrogarán las características de estos síntomas, así como realizará un ECG y determinación de troponinas ultrasensibles.

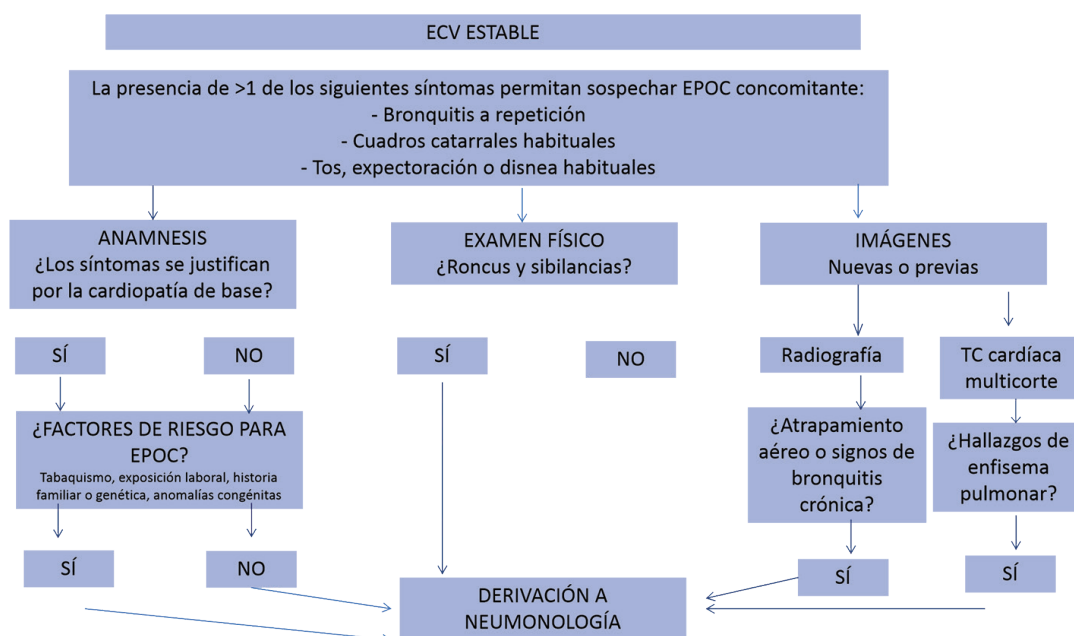


Figura 7. Pesquisa de EPOC en pacientes con ECV estable (adaptada y elaborada de De Miguel-Diez, 2024)

- Dudas en el diagnóstico (patrones mixtos y restrictivos en la espirometría) o en la determinación del fenotipo.
 - Si no se dispone de espirómetro, remitir siempre al paciente al segundo nivel asistencial para confirmar el diagnóstico.
 - Pacientes con frecuentes EAEPOC ($\geq 2/\text{año}$).
 - Presencia de *cor pulmonale*.
 - Tras un ingreso hospitalario para EPOC (en caso de que no haya sido atendido por un neumólogo).
 - Pacientes con BODEX ≥ 5 . (*)
 - Pacientes con EPOC con limitación al flujo aéreo grave o muy grave ($\text{VEF1} < 50\%$)
 - Indicación y control de oxigenoterapia continua domiciliaria.
 - Enfermedad en sujetos jóvenes.
 - Valoración de posibles tratamientos quirúrgicos (pneumectomía, reducción de volumen, trasplante) o de ventilación mecánica no invasiva.
 - Disnea desproporcionada en pacientes con obstrucción de grado moderado ($\text{FEV1} > 50\%$).
 - Rápido deterioro clínico o de la función pulmonar (pérdida anual de $\text{VEF1} > 50\text{ ml}$).
 - Si no es posible realizar TC6M y es necesario calcular el índice BODEX.
 - Sospecha de trastorno respiratorio del sueño asociado.
 - Mala respuesta a un tratamiento correcto.
 - Indicación de rehabilitación respiratoria.
 - Tratamiento del tabaquismo en pacientes con fracaso de una terapia previa
 - Valoración de la incapacidad laboral.
- *BODEX: índice basado en una escala multidimensional con capacidad pronóstica que incluye índice de masa corporal (*body mass index*), obstrucción del flujo de aire, disnea y exacerbaciones previas

Figura 8. Criterios de derivación a Neumonología de pacientes con ECV y EPOC confirmada (adaptada y elaborada de De Miguel-Diez, 2024)

Los pacientes con EPOC presentan también mayor riesgo de IC; el síntoma cardinal de ambas patologías es la disnea, lo cual muchas veces resulta en una dificultad diagnóstica. El ECG, la radiografía de tórax y los péptidos natriuréticos ayudan a diferenciar el cuadro. En la mayoría de los casos se requerirá un ecocardiograma para confirmar disfunción ventricular; una resonancia magnética también puede ser útil. Una prueba de ejercicio con consumo de oxígeno podría ser requerida para diferenciar la causa de disnea, en especial cuando es desproporcionada a la función pulmonar. El tratamiento de los pacientes en los que coexisten ambas patologías se considera un desafío, ya que se pueden producir interferencias o efectos colaterales de los fármacos utilizados en una u otra enfermedad.

Recomendaciones de tratamiento

Control de los factores de riesgo

Las estatinas son una piedra angular en el tratamiento de los pacientes con riesgo CV alto o muy alto; la presencia de calcio coronario apoya su uso e incluso podrían considerarse bajas dosis de ácido acetilsalicílico en pacientes con alto CAC y bajo riesgo de sangrado. (100) En lo que respecta al colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), las metas son valores $< 70\text{ mg/dl}$ y 55 mg/dl para pacientes de alto riesgo y muy alto riesgo, respectivamente. (101)

En pacientes con hipertensión arterial se propone el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, dado que la evidencia sostiene un efecto favorable tanto en prevención de eventos CV como en la mejora de la enfermedad pulmonar. (102) Por otra parte, como se mencionó en apartados previos, el abandono del tabaquismo, el ejercicio y rehabilitación y las inmunizaciones son relevantes en el abordaje de estos pacientes.

Influencia del tratamiento de la EPOC en la ECV

Los broncodilatadores de acción prolongada constituyen el tratamiento farmacológico de elección de la EPOC. (40) Diversas revisiones sistemáticas señalan que los LABA y los LAMA son seguros, (103) la mayor parte de esos estudios excluyen a los pacientes con cardiopatía conocida, especialmente con

taquiarritmias, por lo que constantemente se sugiere su uso con precaución. (104) La evidencia postula que el riesgo de eventos CV y de arritmias en particular es similar al del placebo con el uso de LABA aislados. Sin embargo, en estudios poblacionales, existe una señal de aumento de riesgo de eventos CV con el inicio de tratamiento farmacológico, especialmente en poblaciones de edad avanzada. (75)

En cambio, los LABA y los LAMA reducen la hiperinsuflación pulmonar, lo que podría favorecer el llenado ventricular y mejorar el gasto cardíaco. (105) La combinación LABA/LAMA reduce el volumen residual pulmonar y aumenta el volumen telediastólico del VI, (70) pero los resultados a largo plazo no están bien definidos.

Como se ha mencionado previamente, en los estudios IMPACT y ETHOS se ha informado una menor mortalidad con el uso de triple terapia frente a la asociación LAMA/LABA en pacientes con EAEPOC frecuentes. Para la mortalidad de causa CV, en mortalidad por causas CV, se describieron respectivamente reducciones del 60 % y 52 %. (71,72) Los mecanismos involucrados parecen multifactoriales. (106,107)

En cuanto a los eventos agudos, el uso de dosis altas de SABA durante las EAEPOC, especialmente en nebulizaciones, se ha asociado a elevación de biomarcadores y miocardiopatía por estrés (símil Takotsubo), por lo que deberían evitarse. (108) La estimulación simpática y el aumento de frecuencia cardíaca pueden facilitar una descompensación de la IC; como recomendación general, en pacientes con dicho antecedente, debería favorecerse el uso de esteroides y otro tipo de broncodilatadores.

Por otra parte, aunque los pacientes con EPOC tienen mayor rigidez de la pared arterial que podría relacionarse con mayor riesgo CV, ninguna intervención farmacológica ha demostrado ser adecuada.

Dado que la EPOC y la ECV son afecciones crónicas, el tratamiento farmacológico debe ser siempre lo más sencillo posible para mejorar la adherencia, recomendándose un único inhalador conveniente y eficaz frente al uso de múltiples inhaladores. (28) Con el objetivo de obtener mayor estabilidad clínica de ambas enfermedades y mejorar la sobrevida, se recomienda valorar en cada visita la adherencia, los posibles efectos secundarios y la técnica inhalatoria correcta.

Influencia del tratamiento de la ECV en la EPOC

El temor a exacerbar el broncoespasmo es una de las principales causas de un menor uso de los betabloqueantes (BB) en pacientes con EPOC, a pesar de sus importantes beneficios en pacientes con IC, taquiarritmias y cardiopatía isquémica. El antagonismo de los receptores β_2 conlleva constricción del músculo liso de la vía aérea, demostrado en pacientes con asma bronquial. Sin embargo, en un análisis de 2712 pacientes con espirometrías seriadas durante 4 años, no se han observado efectos deletéreos del uso prolongado de BB (88 % cardioselectivos) sobre el VEF1 o la CVF, incluso en pacientes con enfermedad más severa o en tratamiento con triple terapia inhalada, quienes precisamente tuvieron mayores reducciones de la mortalidad y las EAEPOC. (109) En un metaanálisis de estudios aleatorizados con BB cardioselectivos, tampoco se observaron efectos sobre el VEF1 *vs.* placebo en dosis aisladas o dosis crónicas; tampoco se afectó la respuesta a los β_2 -agonistas inhalados. (110,111) Si bien los BB cardioselectivos (en particular el bisoprolol, con una selectividad β_1/β_2 de 14:1) son superiores a los no selectivos, (112) en los pacientes con EPOC moderado a severo, los estudios clínicos aleatorizados con bisoprolol *vs.* placebo observaron empeoramiento del VEF1, sin producir síntomas, afectar la capacidad de ejercicio ni modificar la respuesta a SABA. (113) Se sugiere el uso de BB cardioselectivos en pacientes con EPOC incluso de grado moderado a severo. (110,111,114)

Por otra parte, el uso de BB puede asociarse a un menor riesgo de descompensaciones y mortalidad en pacientes con EPOC, debido a una reducción del tono adrenérgico y el estado proinflamatorio. Los estudios retrospectivos son discordantes, pero en su conjunto sugieren un beneficio significativo: dos metaanálisis mostraron reducción de la mortalidad (31 % a 36 %), tanto en pacientes con o sin ECV conocida (cardiopatía isquémica e IC). (115–117) El beneficio en aquellos sin ECV conocida podría explicarse por la elevada prevalencia de enfermedad subclínica o infradiagnosticada en el paciente con EPOC, en asociación con el menor riesgo de EAEPOC. En un estudio prospectivo con 3464 participantes, la reducción de la mortalidad fue del 27 %, pero alcanzó el 67 % entre aquellos con EPOC severo con oxigenoterapia domiciliaria. (118)

En relación a la IC, el tratamiento de los pacientes con fracción de eyección reducida se asocia a una reducción importante en el riesgo de hospitalización y la mortalidad de causa CV, por lo que la identificación y abordaje de la IC en un paciente con EPOC tiene enorme impacto sobre el pronóstico. (119) Durante las descompensaciones de la IC, el tratamiento farmacológico de fondo debe mantenerse si el paciente presenta signos de estabilidad, con mayor uso de diuréticos de asa intravenosos y monitoreo de los signos de congestión. En aquellos con IC con fracción de eyección preservada se debe mantener el tratamiento sintomático, con la reciente adición de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) al arsenal terapéutico. (120) No se dispone de estudios aleatorizados acerca de su uso que evalúen desenlaces respiratorios, pero su administración parece asociarse con menor riesgo de EAEPOC. (121) agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (A-GLP-1) han demostrado un perfil CV con beneficios concretos y un buen margen de seguridad. En un estudio que incluyó datos de pacientes con EPOC y diabetes tipo 2, se compararon 8060 individuos tratados con A-GLP-1 con 8060 sujetos que no los usaban, seguidos por un promedio de 2,5 años. En el grupo de tratamiento, se observó disminución de la mortalidad (HR: 0,46; IC95%: 0,38–0,56; $p < 0,001$), los eventos CV mayores (HR: 0,73; IC95%: 0,65–0,82) y la necesidad de ventilación no invasiva (HR: 0,66; IC95%: 0,47–0,93) o invasiva (HR: 0,64; IC95%: 0,51–0,8) y de neumonías bacterianas (HR: 0,76; IC95%: 0,65–0,88). En la comparación con los iSGLT2, los pacientes que recibían A-GLP-1 tenían menos riesgo de mortalidad, hospitalizaciones por EAEPOC y necesidad de ventilación mecánica. (122) En un análisis retrospectivo de pacientes con EPOC y diabetes tipo 2, el uso de A-GLP-1 se asoció también con menor riesgo de EAEPOC *vs.* los grupos que recibían otros antidiabéticos. (120) El uso de AGLP-1 parece prometedor para mejorar el pronóstico en los pacientes con cardiopatía y EPOC.

En cuanto a las arritmias, la FA, el aleteo auricular y la taquicardia auricular automática son las más frecuentemente diagnosticadas en pacientes con EPOC. El 13 % de los pacientes con FA tienen EPOC; (22) estas arritmias comparten factores de riesgo con la EPOC (tabaquismo, edad, contaminación ambiental) y mecanismos patológicos (menor oxigenación, hipercapnia, hipertensión pulmonar, disfunción diastólica, estrés oxidativo, inflamación, cambios en el tamaño auricular, mayor arritmogénesis de focos las venas ubicados en la aurícula derecha). La coexistencia de ambas afecciones incrementa los síntomas y genera peor calidad de vida en comparación con cada enfermedad por separado. La presencia de FA en la EPOC tiene un impacto significativo en la mortalidad, mientras que la presencia de EPOC en la FA tiene un impacto específico en la progresión de la arritmia, el éxito de la cardioversión, los resultados de la ablación y la mortalidad. (123) Los SABA y los LABA tienen potencial arritmogénico debido a los efectos sobre el cronotropismo, la despolarización, la repolarización y la distribución celular de potasio, y pueden aumentar ligeramente el riesgo de FA en los pacientes con EPOC. (76) También los anticolinérgicos y los corticoides vía oral pueden incrementar la incidencia de FA. Sin embargo, la evidencia general muestra un adecuado perfil de seguridad, (124) por lo que el tratamiento de la EPOC en pacientes con FA concomitante debe ser el mismo que en aquellos sin FA.

En relación a la terapéutica antiarrítmica en los pacientes con EPOC que desarrollan FA, el tratamiento de la enfermedad pulmonar subyacente, así como la corrección de la hipoxia y el desequilibrio ácido-base, son de importancia primaria y representan la terapia de primera línea. La propafenona y la adenosina deben usarse con precaución en pacientes con broncoespasmo significativo, pero podrían usarse de manera segura en pacientes con EPOC. El diltiazem y el verapamilo a menudo son bien tolerados y efectivos. También se puede usar amiodarona en dosis bajas o digoxina en combinación con bloqueadores de los canales de calcio. (125) No obstante, la afectación pulmonar por amiodarona es uno de sus más graves efectos adversos, con una incidencia a largo plazo de 1 % a 5 %. (126) Su aparición depende de la dosis y el tiempo y puede manifestarse de diferentes formas, siendo las más frecuentes y graves la neumonitis intersticial y la fibrosis residual. La presencia de enfermedad pulmonar previa y una mayor edad son factores de riesgo. (127) Por tanto, no debe reconsiderarse su uso para la prevención de arritmias en pacientes con EPOC, dado que supondrá un mayor riesgo de empeoramiento de la enfermedad.

En pacientes refractarios a la terapia farmacológica, se puede considerar la ablación del nódulo auriculoventricular y la estimulación ventricular para controlar la frecuencia ventricular. También se

demostró que la ablación de la FA es eficiente y segura, y mejora la calidad de vida en las personas con EPOC. (125)

Es importante señalar que se debe realizar cardioversión eléctrica de urgencia en pacientes con EPOC con inestabilidad hemodinámica como consecuencia de una FA de alta respuesta ventricular y de reciente aparición.

Como conclusión, el manejo de las enfermedades cardiorrespiratorias requiere estrecha colaboración entre cardiólogos y neumonólogos en la prevención, el diagnóstico precoz, la enfermedad aguda, la rehabilitación y el contexto crónico ambulatorio. El trabajo interdisciplinario mejora significativamente el abordaje, reduciendo las hospitalizaciones, mejorando la calidad de vida y optimizando los recursos. Como contrapartida, la ausencia de un enfoque multidisciplinario se asocia con duplicación de pruebas complementarias, nuevas descompensaciones con derivaciones innecesarias, uso inadecuado de los servicios de urgencias y percepción de falta de comunicación entre profesionales por parte del paciente, generando desconfianza y menor adherencia a las indicaciones.

CONCLUSIONES

En línea con acciones colaborativas realizadas en otros países (España, Canadá), integrantes de la AAMR, la FAC y la SAC elaboraron este documento con el fin de aportar al conocimiento existente de los médicos sobre la existencia del riesgo “cardiopulmonar” presente a partir de la coexistencia de EPOC y ECV (IAM, FA e IC), para alertar sobre la importancia de su detección precoz y mejorar su manejo, acción tendiente a disminuir la mortalidad de personas con estos padecimientos. Tanto la ECV como la EPOC tienen una alta prevalencia y son la primera y la tercera causa de muerte, respectivamente, a nivel mundial. Si bien tienen factores de riesgo en común, la presencia de una de ellas hace más probable la manifestación de la otra, empeorando su pronóstico y evolución clínica.

El subdiagnóstico de la EPOC alcanza en Argentina al 70 %, similar a otras regiones en el mundo; es mayor en los países de bajos ingresos y favorece la aparición de EAPEOC, siendo un factor de riesgo para la mortalidad y las complicaciones CV agudas hasta el año posterior al evento. Cerca del 20 % de los pacientes con ECV establecida pueden ser portadores de EPOC. Se estima también que un 25 % a 30 % de pacientes con EPOC establecido mueren por ECV; esta cifra puede elevarse hasta 40 % si la ECV es previa.

De la misma manera, en pacientes con ECV establecida debe descartarse EPOC cuando hay síntomas respiratorios persistentes, factores de riesgo reconocidos en el interrogatorio, dolor torácico atípico, tos crónica, sibilancias en el examen clínico. También se reconoce que la alta carga tabáquica (>30 paquetes/año) es un marcador importante para buscar la presencia de EPOC. El adecuado tratamiento de ambas disminuye los eventos fatales y mejora la evolución. Se desprende que el trabajo colaborativo entre ambas especialidades facilitará el descenso del subdiagnóstico y mejorará la calidad de vida. La exposición de ambas miradas estimulará la búsqueda de las patologías expuestas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Respirology* 2023;28:316-38. <https://doi.org/10.1111/resp.14486>
2. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2025 Report). Disponible en: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2024/11/GOLD-2025-Report-v1.0-15Nov2024_WMV.pdf (consultado en junio de 2025)
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:5-115. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab154>
4. Holtrop J, Bhatt DL, Ray KK, et al. Impact of the 2021 European Society for Cardiology prevention guideline's stepwise approach for cardiovascular risk factor treatment in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease. *Eur J Prev Cardiol* 2024;3:754-62. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwae038>
5. 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;12:1753465817750524. <https://doi.org/10.1177/1753465817750524>
6. Balbirsingh V, Mohammed AS, Turner AM, Newnham M. Cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease: a narrative review. *Thorax* 2022;thoraxjnl-2021-218333. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-218333>

7. Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:871-88. <https://doi.org/10.2147/COPD.S49621>
8. Nordon C, Rhodes K, Quint JK, et al. EXAcerbations of COPD and their OutcomeS on CardioVascular diseases (EXACOS-CV) Programme: protocol of multicountry observational cohort studies. *BMJ Open* 2023;13:e070022. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-070022>
9. Soriano JB, Rigo F, Guerrero D, et al. High prevalence of undiagnosed airflow limitation in patients with cardiovascular disease. *Chest* 2010;137:333-40. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1264>
10. MacDonald MI, Shafuddin E, King PT, Chang CL, Bardin PG, Hancox RJ. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med* 2016;4:138-48. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00509-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00509-3)
11. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1204-22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
12. Adeyoye D, Song P, Zhu Y, et al. NIHR RESPIRE Global Respiratory Health Unit. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med* 2022;10:447-58. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00511-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00511-7)
13. Boers E, Barrett M, Su JG, et al. Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Through 2050. *JAMA Netw Open* 2023;6:e2346598. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.46598>
14. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al; PLATINO Team. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005;366:1875-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67632-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67632-5)
15. Echazarreta AL, Arias SJ, Del Olmo R, et al; Grupo de estudio EPOC.AR. Prevalence of COPD in 6 Urban Clusters in Argentina: The EPOC.AR Study. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)* 2018;54:260-9. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2017.09.017>
16. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) «Dr. Emilio Coni». Mortalidad por Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) en Argentina: 1980-2022. Informe Nro. PRO.EPOC.DOC.TEC 179/24 INER-ANLIS-MSAL (Informe de Situación de Salud). 2024.
17. Singh D, Han MK, Hawkins NM, et al. Implications of Cardiopulmonary Risk for the Management of COPD: A Narrative Review. *Adv Ther* 2024;41:2151-67. <https://doi.org/10.1007/s12325-024-02855-4>
18. MacLagan LC, Croxford R, Chu A, et al. Quantifying COPD as a risk factor for cardiac disease in a primary prevention cohort. *Eur Respir J* 2023;62:2202364. <https://doi.org/10.1183/13993003.02364-2022>
19. Mannino DM, Doherty DE, Sonia Buist A. Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Respir Med* 2006;100:115-22. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.03.035>
20. Meng K, Zhang X, Liu W, Xu Z, Xie B, Dai H. Prevalence and Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Ischemic Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of 18 Million Patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2024;19:2333-45. <https://doi.org/10.2147/COPD.S474223>
21. Sá-Sousa A, Rodrigues C, Jácome C, et al. Cardiovascular Risk in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *J Clin Med* 2024;13:5173. <https://doi.org/10.3390/jcm13175173>
22. Romiti GF, Corica B, Pipitone E, et al; AF-COMET International Collaborative Group. Prevalence, management and impact of chronic obstructive pulmonary disease in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 4,200,000 patients. *Eur Heart J* 2021;42:3541-54. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab453>
23. Canepa M, Straburzynska-Migaj E, Drozd J, et al; ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Characteristics, treatments and 1-year prognosis of hospitalized and ambulatory heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2018;20:100-10. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.964>
24. Thierer J, Perna E, Marino J y cols. Insuficiencia cardíaca crónica en Argentina. OFFICE IC AR, un registro conjunto de la Sociedad Argentina de Cardiología y de la Federación Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol*. 2022;90:15-24. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v90.i1.20480>
25. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, et al; Cardiovascular Health Study Research Group. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients > or = 65 years of age. CHS Research Group. *Cardiovascular Health Study*. *Am J Cardiol* 2001;87:413-9. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(00\)01393-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(00)01393-X)
26. Shrikrishna D, Taylor CJ, Stonham C, Gale CP. Exacerbating the burden of cardiovascular disease: how can we address cardiopulmonary risk in individuals with chronic obstructive pulmonary disease? *Eur Heart J* 2024;45:247-9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad669>
27. O'Donnell CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study [Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study]. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:299-310. <https://doi.org/10.1157/13116658>
28. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2024 Report: Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Disponible en: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2024/02/GOLD-2024_v1.2-11Jan24_WMV.pdf (consultado en junio de 2025)
29. Lopez M, Mongilardi N, Checkley W. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica por exposición al humo de biomasa [Chronic obstructive pulmonary disease by biomass smoke exposure]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2014;31:94-9. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2014.311.14>
30. McCracken JP, Wellenius GA, Bloomfield GS, et al. Household Air Pollution from Solid Fuel Use: Evidence for Links to CVD. *Glob Heart* 2012;7:223-34. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2012.06.010>

31. Melén E, Faner R, Allinson JP, et al; CADSET Investigators. Lung-function trajectories: relevance and implementation in clinical practice. *Lancet* 2024;403:1494-503. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00016-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00016-3)
32. 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. <https://doi.org/10.1136/thx.2003.019588>
33. Graul EL, Nordon C, Rhodes K, Marshall J, Menon S, Kallis C, et al. Temporal Risk of Nonfatal Cardiovascular Events After Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation: A Population-based Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2024;209:960-72. <https://doi.org/10.1164/rccm.202307-1122OC>
34. Bucci T, Romiti GF, Shantsila A, et al; Asia-Pacific Heart Rhythm Society Atrial Fibrillation Registry Investigators. Risk of Death and Cardiovascular Events in Asian Patients With Atrial Fibrillation and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Report From the Prospective APhRS Registry. *J Am Heart Assoc* 2024;13:e032785. <https://doi.org/10.3390/jcm13051274>
35. Siddharthan T, Pollard SL, Quaderi SA, et al; GECost Study Investigators. Discriminative Accuracy of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Screening Instruments in 3 Low- and Middle-Income Country Settings. *JAMA* 2022;327:151-60. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.23065>
36. Polman R, Hurst JR, Uysal OF, Mandal S, Linz D, Simons S. Cardiovascular disease and risk in COPD: a state of the art review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2024;22:177-91. <https://doi.org/10.1080/14779072.2024.2333786>
37. Hurst JR, Gale CP; Global Working Group on Cardiopulmonary Risk. MACE in COPD: addressing cardiopulmonary risk. *Lancet Respir Med* 2024;12:345-8. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(24\)00038-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00038-9)
38. Montiel AM, Ruiz-Esteban P, Del Río AD, Valdivielso P, Chaparro MÁ, Oliveira C. Differences in cardiovascular risk and health-related quality of life in COPD patients according to clinical phenotype. *Sci Rep* 2024;14:9687. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-60406-x>
39. Maeda T, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease: mechanistic links and implications for practice. *Curr Opin Pulm Med* 2024;30:141-9. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000001040>
40. Miravittles M, Calle M, Molina J, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021: Updated Pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol* 2022;58:69-81. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.03.005>
41. Montes de Oca M, López Varela M, Acuña A, et al. Guía de Práctica Clínica Latinoamericana de EPOC basada en evidencia (LatinEPOC - 2019) [Internet]. ALAT - Respirar; 2020. Disponible en: <https://alatorax.org/es/descargar/adjunto/521-614sbrgpc-epocalat2020.pdf>
42. Lu M, Yao WZ, Zhong NS, et al. Asymptomatic patients of chronic obstructive pulmonary disease in China. *Chin Med J (Engl)* 2010;123:1494-9.
43. Montes de Oca M, Perez-Padilla R, Tálamo C, et al; PLATINO Team. Acute bronchodilator responsiveness in subjects with and without airflow obstruction in five Latin American cities: the PLATINO study. *Pulm Pharmacol Ther* 2010;23:29-35. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2009.09.005>
44. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J* 2011;37:264-72. <https://doi.org/10.1183/09031936.00051110>
45. Laviolette L, Laveneziana P; ERS Research Seminar Faculty. Dyspnoea: a multidimensional and multidisciplinary approach. *Eur Respir J* 2014;43:1750-62. <https://doi.org/10.1183/09031936.00092613>
46. Tsiligianni I, Kocks J, Tzanakis N, et al. Factors that influence disease-specific quality of life or health status in patients with COPD: a review and meta-analysis of Pearson correlations. *Prim Care Respir J* 2011;20:257-68. <https://doi.org/10.4104/pcrj.2011.00029>
47. Roche N, Chavannes NH, Miravittles M. COPD symptoms in the morning: impact, evaluation and management. *Respir Res* 2013;14:112. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-112>
48. Miravittles M. Cough and sputum production as risk factors for poor outcomes in patients with COPD. *Respir Med* 2011;105:1118-28. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.02.003>
49. Plaza V, Álvarez F, Calle M, et al. Consensus on the Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) Between the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) and the Spanish Guidelines on the Management of Asthma (GEMA). *Arch Bronconeumol* 2017;53:443-9. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.04.002>
50. Ream E, Richardson A. Fatigue in patients with cancer and chronic obstructive airways disease: a phenomenological enquiry. *Int J Nurs Stud* 1997;34:44-53. [https://doi.org/10.1016/S0020-7489\(96\)00032-6](https://doi.org/10.1016/S0020-7489(96)00032-6)
51. von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010;1:1-5. <https://doi.org/10.1007/s13539-010-0002-6>
52. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, et al. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1151-6. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/147.5.1151>
53. Siafakas N, Bizymi N, Mathioudakis A, Corlateanu A. EARLY versus MILD Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Respir Med* 2018;140:127-31. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.06.007>
54. Celli BR, Agustí A. COPD: time to improve its taxonomy? *ERJ Open Res* 2018;4:00132-2017. <https://doi.org/10.1183/23120541.00132-2017>
55. Pistenmaa CL, Washko GR. Computerized Chest Imaging in the Diagnosis and Assessment of the Patient with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med* 2020;41:375-81. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2020.06.012>
56. Jiménez-Gómez M, de-Torres-Tajes JP. Association Between Coronary Calcium Detection on Chest Computed Tomography and Ischemic Cardiovascular Events and Mortality in Asymptomatic Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. Systematic Review of the Literature. *Open Respir Arch* 2024;6:100357. <https://doi.org/10.1016/j.opresp.2024.100357>
57. Bhakta N, Kaminsky D. Chapter 31. Pulmonary function testing: physiologic and testing principles. Broadus VC, Ernst JD, King TE, et al (eds). Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 7th Ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021.

58. Agarwala P, Salzman SH. Six-Minute Walk Test: Clinical Role, Technique, Coding, and Reimbursement. *Chest* 2020;157:603-11. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.10.014>
59. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204:1251-8. <https://doi.org/10.1164/rccm.202108-1819PP>
60. Chang CL, Robinson SC, Mills GD, et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2011;66:764-8. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.155333>
61. Beghé B, Verduri A, Roca M, Fabbri LM. Exacerbation of respiratory symptoms in COPD patients may not be exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2013;41:993-5. <https://doi.org/10.1183/09031936.00180812>
62. Wallström O, Stridsman C, Lindberg A, Nyberg F, Vanfleteren LEGW. Exacerbation History and Risk of Myocardial Infarction and Pulmonary Embolism in COPD. *Chest* 2024;166:1347-59. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2024.07.150>
63. Han W, Wang M, Xie Y, Ruan H, Zhao H, Li J. Prevalence of Pulmonary Embolism and Deep Venous Thromboembolism in Patients With Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:732855. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.732855>
64. Nishimura K, Nishimura T, Onishi K, Oga T, Hasegawa Y, Jones PW. Changes in plasma levels of B-type natriuretic peptide with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:155-62. <https://doi.org/10.2147/COPD.S55143>
65. Park HJ, Kim SH, Kim HC, et al. Utility of Computed Tomography in a Differential Diagnosis for the Patients with an Initial Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2019;82:234-41. <https://doi.org/10.4046/trd.2018.0087>
66. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013:CD010177. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010177.pub2>
67. Cheyne L, Irvin-Sellers MJ, White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015:CD009552. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009552.pub3>
68. Watz H, Waschki B, Meyer T, et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation. *Chest* 2010;138:32-8. <https://doi.org/10.1378/chest.09-2810>
69. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med* 2010;362:217-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808836>
70. Hohlfeld JM, Vogel-Claussen J, Biller H, et al. Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:368-78. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30054-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30054-7)
71. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al; IMPACT Investigators. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018;378:1671-80. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713901>
72. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al; ETHOS Investigators. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med* 2020;383:35-48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916046>
73. Penizzotto M, López A, Wustten CS, Abratte V, Arias S. Consenso Delphi de neumólogos argentinos sobre el manejo de los pacientes con EPOC en la vida real [Delphi Consensus of Argentine Pulmonologists on the Management of Patients with COPD in Real Life]. *Open Respir Arch* 2024;6:100302. <https://doi.org/10.1016/j.opresp.2024.100302>
74. Li C, Cheng W, Guo J, Guan W. Relationship of inhaled long-acting bronchodilators with cardiovascular outcomes among patients with stable COPD: a meta-analysis and systematic review of 43 randomized trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:799-808. <https://doi.org/10.2147/COPD.S198288>
75. Gershon A, Croxford R, Calzavara A, et al. Cardiovascular safety of inhaled long-acting bronchodilators in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med* 2013;173:1175-85. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.1016>
76. Wang MT, Liou JT, Lin CW, et al. Association of Cardiovascular Risk With Inhaled Long-Acting Bronchodilators in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nested Case-Control Study. *JAMA Intern Med* 2018;178:229-38. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.7720>
77. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, et al; BOREAS Investigators. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *N Engl J Med* 2023;389:205-14. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303951>
78. Kostikas K, Gogali A, Hillas G. Cardiovascular Disease and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Adding a Third Dimension to the ABE Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Chronic Obstructive Pulmonary Disease Classification. *Am J Respir Crit Care Med* 2023;208:502-4. <https://doi.org/10.1164/rccm.202304-0691LE>
79. Ministerio de Salud. Guía de Práctica Clínica Nacional de tratamiento de la adicción al tabaco. Edición 2021. Disponible en: https://www.aamr.org.ar/secciones/tabaquismo_epidemiologia/guia_tabaquismo_2021.pdf (consultado en junio de 2025)
80. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. *JAMA* 2000;283:3244-54. <https://doi.org/10.1001/jama.283.24.3244>
81. Lancaster T, Stead L, Silagy C, Sowden A. Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. *BMJ* 2000;321:355-8. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7257.355>
82. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013:CD000165. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000165.pub4>
83. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340:685-91. <https://doi.org/10.1056/NEJM199903043400903>

84. Luna C, Pulido L. Actualización de las recomendaciones de vacunación en adultos con enfermedades respiratorias. Documento de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria para los neumólogos, 2023. *Rev Am Med Resp.* 2023;23:4-19.
85. Ministerio de Salud de la Nación. Calendario Nacional de Vacunación, 2025. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2025-01-v2-calendario-nacional-vacunacion.pdf> (consultado en junio de 2025)
86. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, et al; ATS/ERS Task Force on Policy in Pulmonary Rehabilitation. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:1373-86. <https://doi.org/10.1164/rccm.201510-1966ST>
87. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al; ATS/ERS Task Force on Pulmonary Rehabilitation. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:e13-64.
88. Draghi J, Sívori M. (eds). Manual de Rehabilitación Respiratoria. Asociación de Medicina Respiratoria 2015.
89. Sívori M, Capparelli I, González C, y cols. Recomendaciones en rehabilitación respiratoria 2018. *Rev Am Med Respir* 2019;3:211-32.
90. Rhodius E, Caneva J, Sívori M. Consenso Argentino de Oxigenoterapia Crónica Domiciliaria [Argentine Consensus of home long term oxygen therapy]. *Medicina (B Aires)* 1998;58:85-94.
91. Codinardo C, Caneva J, et al. Recomendaciones sobre el uso de oxigenoterapia en situaciones especiales. *Rev Amer Med Respir* 2016;16:150-62.
92. Köhnelein T, Windisch W, Köhler D, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:698-705. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70153-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70153-5)
93. Bhutani M, Bourbeau J, Goodman SG, et al. A Multi-Specialty Delphi Consensus on Assessing and Managing Cardiopulmonary Risk in Patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2024;19:2051-62. <https://doi.org/10.2147/COPD.S471952>
94. de Miguel-Díez J, Núñez Villota J, Santos Pérez S, et al. Multidisciplinary Management of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiovascular Disease. *Arch Bronconeumol* 2024;60:226-37. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2024.01.013>
95. Franssen FM, Soriano JB, Roche N, et al. Lung Function Abnormalities in Smokers with Ischemic Heart Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:568-76. <https://doi.org/10.1164/rccm.201512-2480OC>
96. Magnussen H, Canepa M, Zambito PE, et al. What can we learn from pulmonary function testing in heart failure? *Eur J Heart Fail* 2017;19:1222-9. <https://doi.org/10.1002/ehf.946>
97. Parsa S, Saleh A, Raygor V, et al. Measurement and Application of Incidentally Detected Coronary Calcium: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2024;83:1557-67. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.01.039>
98. Wade RC, Ling SX, Helgeson ES, et al. Associations Between Coronary Artery Calcium Score and Exacerbation Risk in BLOCK-COPD. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2024;11:101-5. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.2023.0423>
99. Williams MC, Murchison JT, Edwards LD, et al; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. Coronary artery calcification is increased in patients with COPD and associated with increased morbidity and mortality. *Thorax* 2014;69:718-23. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-203151>
100. Cainzos-Achirica M, Miedema MD, McEvoy JW, et al. Coronary Artery Calcium for Personalized Allocation of Aspirin in Primary Prevention of Cardiovascular Disease in 2019: The MESA Study (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Circulation* 2020;141:1541-53. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045010>
101. Giunta G, Lavalle Cobo A, Brandani L, y cols. Consenso de Prevención Cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 2023;91 (Suplemento 3): 1-190. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v91.s3>
102. Lawes CM, Thornley S, Young R, et al. Statin use in COPD patients is associated with a reduction in mortality: a national cohort study. *Prim Care Respir J* 2012;21:35-40. <https://doi.org/10.4104/pcrj.2011.00095>
103. Rodrigo GJ, Price D, Anzueto A, et al. LABA/LAMA combinations versus LAMA monotherapy or LABA/ICS in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:907-22. <https://doi.org/10.2147/COPD.S130482>
104. Wu J, Ye Y, Li C, Zhou W, Chang R. Correlation of Inhaled Long-Acting Bronchodilators With Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Stable COPD: A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol* 2019;74:255-265. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000705>
105. Smith BM, Kawut SM, Bluemke DA, et al. Pulmonary hyperinflation and left ventricular mass: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis COPD Study. *Circulation* 2013;127:1503-11. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001653>
106. Lipson DA, Crim C, Criner GJ, et al. Reduction in All-Cause Mortality with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1508-16. <https://doi.org/10.1164/rccm.201911-2207OC>
107. Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, et al. Reduced All-Cause Mortality in the ETHOS Trial of Budesonide/Glycopyrrrolate/Formoterol for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Parallel-Group Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:553-64. <https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2618OC>
108. Rajwani A, Adam Z, Hall JA. Authors' Reply to the Letter by Madias Entitled "Bronchogenic Stress Cardiomyopathy", a subset of Takotsubo Syndrome'. *Cardiology* 2015;131:161. <https://doi.org/10.1159/000381179>
109. Short PM, Lipworth SI, Elder DH, Schembri S, Lipworth BJ. Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ* 2011;342:d2549. <https://doi.org/10.1136/bmj.d2549>

110. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2005:CD003566. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003566.pub2>
111. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE, Poole PJ, Cates CJ. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respir Med* 2003;97:1094-101. [https://doi.org/10.1016/S0954-6111\(03\)00168-9](https://doi.org/10.1016/S0954-6111(03)00168-9)
112. Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, et al. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1780-7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.024>
113. Hawkins NM, MacDonald MR, Petrie MC, et al. Bisoprolol in patients with heart failure and moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2009;11:684-90. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfp066>
114. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2002;137:715-25. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-9-200211050-00035>
115. Gulea C, Zakeri R, Kallis C, Quint JK. Impact of COPD and asthma on in-hospital mortality and management of patients with heart failure in England and Wales: an observational analysis. *BMJ Open* 2022;12:e059122. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-059122>
116. 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;22:64. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01661-8>
117. Gulea C, Zakeri R, Quint JK. Effect of beta-blocker therapy on clinical outcomes, safety, health-related quality of life and functional capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a protocol for a systematic literature review and meta-analysis with multiple treatment comparison. *BMJ Open* 2018;8:e024736. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024736>
118. Bhatt SP, Connett JE, Voelker H, et al. β -Blockers for the prevention of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (β LOCK COPD): a randomised controlled study protocol. *BMJ Open* 2016;6:e012292. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012292>
119. Cuthbert JJ, Pellicori P, Clark AL. Optimal Management of Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Clinical Challenges. *Int J Gen Med* 2022;15:7961-75. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S295467>
120. Anker SD, Butler J, Filippatos GS, et al; EMPEROR-Preserved Trial Committees and Investigators. Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1279-87. <https://doi.org/10.1002/ehf.1596>
121. Gupta M, Bell A, Padarath M, Ngui D, Ezekowitz J. Physician Perspectives on the Diagnosis and Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *CJC Open* 2020;3:361-6. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2020.11.008>
122. Yen FS, Hsu CC, Wei JC, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists may benefit cardiopulmonary outcomes in patients with COPD. *Thorax* 2024;79:1017-23. <https://doi.org/10.1136/thorax-2023-221040>
123. Goudis CA. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: An unknown relationship. *J Cardiol* 2017;69:699-705. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2016.12.013>
124. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al; TORCH Investigators. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax* 2010;65:719-25. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.136077>
125. Maraey AM, Maqsood MH, Khalil M, et al. Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Atrial Fibrillation Ablation Outcomes According to the National Readmission Database. *J Innov Card Rhythm Manag* 2022;13:5112-9. <https://doi.org/10.19102/icrm.2022.130806>
126. Papiris SA, Triantafyllidou C, Kolilekas L, Markoulaki D, Manali ED. Amiodarone: review of pulmonary effects and toxicity. *Drug Saf* 2010;33:539-58. <https://doi.org/10.2165/11532320-000000000-00000>
127. Budin CE, Cocuz IG, Sabău AH, et al. Pulmonary Fibrosis Related to Amiodarone-Is It a Standard Pathophysiological Pattern? A Case-Based Literature Review. *Diagnostics (Basel)* 2022;12:3217. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12123217>