

ALTERACIONES ECOCARDIOGRÁFICAS EN PACIENTES CON EPOC

Aimeé Janeth Flores Vargas, Rocío Nayeli Sánchez Santillán, Arturo Orea Tejeda

*Acaba de una vez, de un solo golpe.
¿Por qué quieres matarme poco a poco?
Si va a llegar el día que me abandones,
prefiero, corazón, que sea esta noche.*

José Alfredo Jiménez

RESUMEN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o EPOC se caracteriza por la limitación crónica del flujo de aire y es actualmente la cuarta causa de enfermedades crónicas a nivel mundial; se espera que en 2030 se ubique en el tercer lugar. Por su parte, la enfermedad cardiovascular es una comorbilidad y segunda causa de muerte entre los pacientes con EPOC.

Existe una alta prevalencia (64%) de anomalías ecocardiográficas significativas en pacientes con EPOC; en 27% de los casos afecta al corazón izquierdo y en 48% al derecho. Estudios recientes han sugerido posibles mecanismos que podrían explicar la asociación entre la disfunción del ventrículo izquierdo y la EPOC. En la experiencia del Servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, se han encontrado alteraciones ecocardiográficas de acuerdo con el grado de obstrucción evaluado mediante GOLD.

En este capítulo se revisan las causas y cambios encontrados en los estudios ecocardiográficos de pacientes con EPOC. Las alteraciones estructurales y funcionales cardíacas, en especial de cavidades derechas, se relacionan con la severidad de la patología pulmonar, por lo que el ecocardiograma debe ser un estudio de rutina en la evaluación de pacientes con EPOC.

DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) constituye una causa importante de morbilidad crónica, se sitúa como la cuarta causa de muerte en todo el mundo y su prevalencia se relaciona de manera inversa con la posición socioeconómica. La EPOC se caracteriza por síntomas respiratorios como disnea, tos y/o producción de esputo. La limitación crónica del flujo aéreo es producida por la combinación de vías aéreas pequeñas que ocurre en la bronquiolitis obstructiva y la destrucción del parénquima durante la enfermedad enfisematosa.¹

FACTORES DE RIESGO

El principal factor de riesgo observado para desarrollar EPOC es el fumar tabaco; también se han observado otros factores como diversos tipos de consumo de tabaco (pipa, puro, etcétera) o marihuana, la exposición al humo de tabaco ambiental, contaminación atmosférica ambiental en el exterior, laboral (polvos orgánicos e inorgánicos), a productos químicos y al humo en espacios interiores (combustible de biomasa para cocinar). Incluso se han descrito factores genéticos como el déficit hereditario de α -1 antitripsina, bajo peso al nacer e infecciones respiratorias.¹

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico debe sospecharse en pacientes que refieren disnea, tos crónica, producción de esputo, acompañado de antecedentes de exposición a factores de riesgo. Es necesario realizar una espirometría para establecer el diagnóstico de certeza, con una FEV1/FVC postbroncodilatador por debajo del límite inferior de normalidad (LIN) para confirmar la limitación persistente del flujo aéreo. La enfermedad se clasifica de acuerdo con la gravedad de la limitación del flujo aéreo con base en el volumen espirado en un segundo (FEV1) postbroncodilatador y su relación con la capacidad vital forzada (FVC), <LIN, en leve, moderada, grave y muy grave (**Tabla 1**).¹

COMORBILIDADES

La EPOC es un proceso crónico en el que coexiste un gran número de comorbilidades; con frecuencia se observa cáncer de pulmón como la principal causa de muerte, pero también las enfermedades cardiovasculares (ECV) son muy comunes. Otras comorbilidades no tan frecuentes son osteoporosis, reflujo gastroesofágico, depresión, ansiedad y apnea obstructiva del sueño.² El reflujo gastroesofágico y las infecciones son las causas más comunes de exacerbaciones en la EPOC.³

Tabla 1. Clasificación de la gravedad de la limitación del flujo aéreo en la EPOC de acuerdo con el reporte GOLD

Reporte GOLD	Clasificación	Medición
En pacientes con FEV1/FVC <0.70		
GOLD 1	Leve	FEV1 >80% del predicho
GOLD 2	Moderada	50% ≤ FEV1 <80% del predicho
GOLD 3	Grave	30% FEV1 <50% del predicho
GOLD 4	Muy grave	FEV1 <30% del predicho

Fuente: elaborado con información de GOLD 2018.¹

El desarrollo de insuficiencia cardiaca (IC) es bastante común; su coexistencia con EPOC ocurre sobre todo en personas con factores de riesgo, mayor edad, sexo masculino e historia de tabaquismo. Se expresan con una clínica similar: dificultad respiratoria, fatiga, intolerancia al ejercicio y tos crónica. La prevalencia de IC en EPOC ha ido en aumento, asociándose con un mayor número de hospitalizaciones.^{2,3}

ALTERACIONES ECOCARDIOGRÁFICAS EN PACIENTES CON EPOC

Se ha descrito una alta prevalencia (67%) de anomalías ecocardiográficas significativas en pacientes con EPOC; en 27% de los casos se ve afectado el corazón izquierdo y en 48% el derecho. La dilatación de la aurícula izquierda y la hipertrofia del ventrículo izquierdo (VI) se encuentran presentes en 20-30% de los pacientes, mientras que la disfunción sistólica del VI se ha identificado en 13.3% de los casos.

Estudios recientes han sugerido posibles mecanismos que podrían explicar la asociación entre la disfunción del VI y la EPOC. Primero, la disfunción vascular de las arterias sistémicas evaluada mediante vasodilatación mediada por flujo, rigidez arterial o aumento del grosor de la íntima carotídea es más prevalente en la EPOC y podría explicar la asociación con anomalías subclínicas del VI. En segundo lugar, la presencia de enfisema se ha relacionado con deterioro del llenado del VI; es comprensible que la hiperinflación y el aumento de la presión intratorácica producida por el enfisema afecten la función cardiaca al disminuir la precarga ventricular y el aumento de la postcarga del VI. En tercer lugar, la hipoxemia crónica también dañaría la relajación miocárdica. Finalmente, la influencia de la sobrecarga de presión crónica del ventrículo derecho (VD) en el tabique interventricular también puede poner en

peligro el llenado del VI y alterar su tensión longitudinal y circunferencial. Cualquiera que sea el mecanismo, la disfunción del VI impacta negativamente en la supervivencia del paciente con EPOC.

Respecto al VD, se ha observado dilatación en 30% de los pacientes, más pronunciada en aquellos con hipertensión pulmonar. En la EPOC, es importante evaluar el VD porque sus alteraciones estructurales o su disfunción se asocian con una capacidad limitada para realizar ejercicio y con un pronóstico ominoso. La disfunción subclínica del VD detectada por ecocardiografía podría estar presente en pacientes con obstrucción leve al flujo de aire, ya que la hipertrofia del VD, evaluada por resonancia magnética, se ha demostrado en pacientes con EPOC sin hipertensión pulmonar. Por otra parte, la regurgitación tricúspidea puede no estar siempre presente en la EPOC, lo que limita la posibilidad de estimar la presión arterial sistólica pulmonar (PSAP). En general, estas observaciones sugieren que los cambios morfológicos y funcionales del VD podrían ser evidencia temprana del desarrollo de sobrecarga en la fase inicial de la enfermedad.⁴

El diagnóstico previo de enfermedad cardíaca se relacionó con una mayor prevalencia de anomalías ecocardiográficas en el corazón izquierdo del paciente con EPOC, pero también ha sido observada una falta de asociación entre la presencia de factores de riesgo cardiovascular y anomalías ecocardiográficas. Se ha sugerido que la EPOC podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de trastornos estructurales y funcionales del corazón.⁵

Fumar es un factor de riesgo tanto para EPOC como para ECV y podría explicar dichos hallazgos. La evidencia creciente sugiere que la EPOC puede inducir daño vascular por mecanismos independientes al tabaquismo y la hiperinflación pulmonar puede afectar directamente la función ventricular. Este hallazgo concuerda con la falta de asociación entre la gravedad de la EPOC y la comorbilidad cardíaca; es decir, que la EPOC favorece el desarrollo de ECV.²

Los pacientes con función pulmonar limitada también presentan un riesgo mayor de insuficiencia cardíaca izquierda. Existe suficiente literatura que describe signos ecocardiográficos de disfunción diastólica del VI en la EPOC, la cual se caracteriza por aumento de la rigidez, incremento de la presión diastólica final del VI, crecimiento de la aurícula izquierda y edema pulmonar.⁶

ASOCIACIÓN ENTRE INSUFICIENCIA CARDIACA Y EPOC

La ECV contribuye a una significativa morbimortalidad en la EPOC. Alrededor de 30% de los pacientes con EPOC morirá por alguna causa cardiovascular; sin embargo, su prevalencia y los mecanismos de asociación no han sido totalmente esclarecidos.⁷

Ambas afecciones comparten al tabaquismo como un factor de riesgo importante para su desarrollo, aunque fumar, de manera aislada, no explica por completo esta relación. Se han sugerido diversos razonamientos, entre los que se incluyen la inflamación sistémica de bajo perfil, disfunción vascular e hiperinflación pulmonar. Además, la hipertensión pulmonar (una complicación frecuente de la EPOC) y la resultante disfunción ventricular son predictivas

de supervivencia en la EPOC. Dadas las implicaciones pronósticas de la ECV en la EPOC, su detección temprana podría servir como guía para el tratamiento adecuado y, eventualmente, mejorar la supervivencia. La prevalencia, desarrollo y evolución de la comorbilidad cardiovascular en la historia natural de la EPOC no han sido completamente dilucidadas.⁸

Hace unos 70 años, la insuficiencia pulmonar crónica se definía por la presencia de síntomas respiratorios con evidencia de enfisema pulmonar en la radiografía simple de tórax; décadas después se añadió la obstrucción del flujo de aire en la espirometría, convirtiendo a la insuficiencia pulmonar crónica en una enfermedad consolidada. Actualmente, la combinación de insuficiencia pulmonar más dilatación cardíaca y arterial pulmonar se conoce como insuficiencia cardiopulmonar. El impacto del enfisema en el flujo sanguíneo se asocia con hipertrofia ventricular izquierda, un factor de riesgo conocido para insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión reducida (IC-FER).⁶

La IC y la EPOC pueden dificultar el diagnóstico de una o de la otra, debido a que comparten signos y síntomas y a que la interpretación de la espirometría resulta complicada, sobre todo en pacientes con IC. La espirometría debe realizarse cuando el paciente esté estable y euvolémico durante, al menos, tres meses para evitar la confusión con congestión pulmonar que causa obstrucción externa de alveolos y bronquiolos. La asociación entre ambas entidades produce un peor estado funcional y un peor pronóstico en pacientes con IC-FER.⁹

La seguridad de los inhaladores pulmonares cardioactivos en el tratamiento de la EPOC en el largo plazo no está del todo establecida, por lo que debe reconsiderarse su empleo en pacientes con IC-FER, particularmente porque su beneficio en pacientes con EPOC es solamente sintomático, sin efectos claros en la mortalidad. Los corticoesteroides orales causan retención de sodio y agua, lo que empeora la IC, pero con los corticoesteroides inhalados no es probable que esto ocurra. La hipertensión pulmonar puede complicar la EPOC grave de larga duración, además de aumentar la probabilidad de IC derecha y congestión. La ventilación no invasiva, en combinación con tratamiento convencional, ofrece mejores resultados en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda debida a la exacerbación hipercápnica de la EPOC o la IC en caso de edema pulmonar agudo.^{3,9}

Por otra parte, la IC-FER suele ocurrir en pacientes con EPOC; una función pulmonar pobre es factor de riesgo independiente para este tipo de IC. La razón principal para que incremente la prevalencia de IC en EPOC, es el aumento de la cardiopatía aterosclerótica debido a la alta prevalencia de pacientes que fuman. Además, las estrategias de manejo ventilatorio para los volúmenes pulmonares en estas condiciones requieren más presión intratorácica negativa, lo que puede causar edema pulmonar como resultado del aumento de los gradientes de presión hidrostática y mayor postcarga del VI.¹⁰

COR PULMONALE

La definición de la cardiopatía conocida como cor pulmonale contempla hipertrofia del VD que puede progresar hasta la falla cardíaca de este ventrículo. Esta cardiopatía ocurre clásicamen-

te en un subconjunto de pacientes con EPOC y otras formas de hipertensión pulmonar. El cor pulmonale es común en la EPOC y se caracteriza por hiperinflación pulmonar, atrapamiento de aire, retención de dióxido de carbono y fracción de expulsión preservada, pero es rara en el tipo de EPOC en la que el enfisema es predominante y se asocia con reducción del gasto cardiaco.¹⁰

RELACIÓN DEL GRADO DE ENFISEMA PULMONAR CON ALTERACIONES CARDIACAS MEDIDAS POR TAC

El enfisema se define, en términos anatómicos, como la dilatación anormal y permanente de los espacios aéreos distales al bronquio terminal con destrucción de sus paredes y sin signos de fibrosis. Clínicamente, la disnea es su síntoma principal.⁸

Un mayor grado de enfisema, medido por tomografía axial computarizada (TAC) y una mayor obstrucción del flujo de aire medida por espirometría fueron asociados con volúmenes telediastólicos del VI más pequeños; conservándose, en contraste, la fracción de expulsión del VI. Estos hallazgos indican que los cambios hemodinámicos subclínicos ocurren con enfisema leve y obstrucción del flujo de aire. El efecto aparente del enfisema en el volumen telediastólico del VI y en el gasto cardiaco fue similar al de los factores de riesgo cardiaco entre los fumadores y no fumadores. Los efectos de la EPOC y el enfisema en el corazón han sido reconocidos durante mucho tiempo, pero se han estudiado principalmente en la EPOC muy grave. Los datos clínicos sobre la hipertensión pulmonar en la enfermedad pulmonar más leve son limitados debido a la necesidad de verificarla mediante cateterismo cardiaco derecho.⁷ Se ha demostrado que, independientemente de la edad, el porcentaje de enfisema basado en la TAC es el principal determinante del llenado del VI en población general y en EPOC, respectivamente.⁶

MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON EPOC

En un estudio que incluyó 5,696 pacientes con EPOC se observó un aumento en el riesgo de infarto al miocardio (razón de tasas de incidencia [IRR] 2.58; IC 95%: 2.26-2.95) y accidente cerebrovascular (IRR 1.97; IC 95%: 1.66-2.33) en los días a semanas después de una exacerbación de EPOC.⁸ Por su parte, en un ensayo farmacológico con 911 pacientes con EPOC moderado a grave (volumen espiratorio forzado en un segundo [FEV1] <60% del valor teórico), se encontró que, al menos en 27% de los casos, la causa de la muerte fue cardiovascular. Se ha estimado que, por cada 10% de disminución del FEV1, la mortalidad cardiovascular aumenta 28% y los eventos coronarios no fatales en casi 20%.⁸

Aproximadamente, 30% de los pacientes con EPOC morirá por causas cardiovasculares; por lo tanto, una mejor comprensión de la asociación entre la EPOC y la ECV podría reducir la morbilidad, en especial si la ECV se identifica y/o previene tempranamente las medidas apropiadas.¹

EVALUACIÓN DE LAS ALTERACIONES ECOCARDIOGRÁFICAS EN EL INER

En la experiencia de los autores, y con el propósito de evaluar las alteraciones ecocardiográficas de pacientes con EPOC según el grado de obstrucción, en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER) se realizó un estudio transversal en pacientes mayores de 40 años con diagnóstico confirmado de EPOC. Se excluyeron aquellos con VIH y cáncer. Todos los pacientes que participaron fueron sometidos a ecocardiograma transtorácico, para dividirlos posteriormente de acuerdo con el grado de obstrucción que establece la clasificación GOLD (**Tabla 2**).

Tabla 2. Pacientes que participaron en el estudio transversal del INER

	Total n= 155	GOLD I n=27 (17.4)	GOLD II n=60 (38.7)	GOLD III n=46 (29.6)	GOLD IV n=22 (14.1)	P
Mujer (n)	79 (50.97)	11 (40.7)	34 (56.7)	24 (52.2)	10 (45.5)	0.531
Edad (años)	70.7 ±10.71	73.18±11.78	72.38±9.18	69.48±8.1	65.72±11.32	0.378
Tabaquismo (%)	104 (67.5)	18 (66.67)	40 (66.67)	32 (69.57)	14 (66.67)	0.064
Humo de leña (%)	60 (39.2)	14 (53.8)	23 (38.3)	18 (39.1)	5 (23.8)	0.229
HTA (%)	80 (51.6)	17 (62.96)	26 (43.33)	23 (50.00)	14 (63.64)	0.225
Diabetes (%)	41 (26.4)	9 (33.33)	16 (26.67)	11 (23.91)	5 (22.73)	0.809
Enfermedad cardíaca (%)	47 (29.5)	9 (19.15)	15 (31.91)	17 (36.17)	6 (12.77)	0.578
Asma (%)	10 (6.4)	2 (7.41)	3 (5.08)	4 (8.70)	1 (4.55)	0.879
SAOS (%)	34 (21.9)	5 (18.52)	13 (21.67)	12 (26.09)	4 (18.18)	0.842
TEP (%)	11 (7.1)	2 (7.41)	4 (6.67)	1 (2.17)	4 (18.18)	0.129
TVP (%)	24 (15.0)	3 (11.11)	14 (23.33)	3 (6.52)	1 (4.55)	0.037
HAP (%)	42 (27.1)	6 (22.22)	13 (21.67)	16 (34.78)	7 (31.82)	0.416
Tiroideas (%)	20 (12.9)	5 (18.52)	8 (13.33)	4 (8.70)	3 (13.64)	0.118
Dislipidemia (%)	27 (17.4)	6 (22.22)	15 (25.00)	5 (10.87)	1 (4.55)	0.081

Las variables categóricas se presentan como porcentaje (%). HAP: hipertensión arterial pulmonar; HTA: hipertensión arterial sistémica; TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

Fuente: elaboración de los autores con información del estudio realizado en el INER.

Tabla 3. Alteraciones ecocardiográficas según la severidad de la EPOC

	Total	GOLD I	GOLD II	GOLD III	GOLD IV	p
DDVI (cm) (n=140)	42.9±6.5	44.8±7.3	43.3±5.3	41.2±5.2	43.1±9.6	0.002
PP (cm) (n=137)	11.7±10.6	10.2±1.7	14.1±1.6	10.0±1.7	11.2±7.9	0.000
Masa estimada VI (g) (n=82)	153.9±46.4	152.1±45.7	161.5±50.9	138.5±33.97	172.3±55.1	0.228
Índice de masa VI (g/m ² SC) (n=79)	88.8±20.6	88.8±23.1	92.4±20.9	82.4±16.7	92.3±25.2	0.475
Grosor parietal relativo VI (n=76)	0.49±0.09	0.48±0.07	0.5±0.09	0.49±0.12	0.47±0.04	0.049
FEVI (%) (n=152)	63.1±9.7	58.3±12.3	64.0±8.0	64.3±7.6	64.4±12.5	0.002
E_septal (cm/s) (n=63)	6.38±1.8	6.2±2.1	6.2±1.8	6.6±1.9	6.3±1.0	0.628
E_lateral (cm/s)	8.48±2.45	8.42±2.14	8.37±2.42	8.64±3.08	8.8±1.21	0.260
Vel. máxima tricuspídea (m/s) (n=79)	2.9±0.6	2.9±0.5	2.8±0.5	3.1±0.8	3.1±0.4	0.027
Gte máximo de relajación (mmHg) (n=79)	37.4±17.4	34.9±9.7	34.2±13.6	43.3±25.6	39.8±10.0	0.000
Anillo aórtico indexado (cm/m ² SC) (n=73)	12.0±3.5	12.7±1.8	12.1±4.5	11.4±2.8	11.5±1.1	0.000
Diámetro basal VD (mm) (n=122)	38.3±9.1	37.5±8.7	38.6±9.6	38.8±9.4	37.3±8.1	0.828
TAPSE (mm) (n=126)	21.0±4.8	19.5±3.8	21.17±4.0	20.6±4.5	24.1±7.8	0.003
FAC VD (%) (n=113)	40.6±6.5	37.4±10.0	41.0±5.6	41.0±5.6	41.7±3.4	0.000
SIV (cm) (n=138)	11.6±5.9	11.2±2.0	11.6±2.5	11.0±2.2	13.4±1.4	0.000
Vol. AD indexado (ml/m ² SC) (n=103)	34.7±16.6	38.9±28.9	32.0±12.7	35.0±11.8	40±18.4	0.000
Vol. AI indexado (ml/m ² SC) (n=106)	36.6±12.8	40.2±20.2	35.2±10.0	37.1±13.2	36±7.4	0.001
Relación E_e (n=62)	60.5±6.8	7.2±2.5	7.1±3.0	7.3±2.8	5.4±3.8	0.805
PSAP (mmHg) (n=147)	44.9±17.7	43.5±12.2	41.3±14.1	48.8±23.3	48.4±16.8	0.000
Anillo aórtico (cm/m ² SC) (n=117)	21.8±3.6	22.6±3.7	21.2±2.9	22.2±4.4	21.8±3.4	0.074
Diámetro medio VD (mm) (n=80)	26.9±6.5	25.4±6.0	27.1±6.8	27.3±7.1	27.7±5.2	0.783
Longitud VD (mm) (n=89)	73.3±17.7	66.6±17.8	76.7±13.2	74.1±21.1	70.1±22.7	0.053
S_tricuspídea VD (n=77)	11.3±1.8	11.1±2.5	11.6±1.7	11.0±1.5	10.4±1.6	0.139

Fuente: elaboración de los autores con información del estudio realizado en el INER.

RESULTADOS

Se evaluaron 155 pacientes, de los cuales 50.9% fueron mujeres y la edad promedio fue de 70.7 ± 10.71 años. Se observó una mayor prevalencia de exposición a tabaquismo que a humo de leña y la comorbilidad más prevalente fue la hipertensión arterial sistémica (HTA). Se dividieron en cuatro grupos según el grado de obstrucción por GOLD, encontrándose diferencias significativas entre los grupos, como presión pulmonar, gradiente máximo de regurgitación tricúspideo, velocidad máxima tricúspidea y presión sistólica de la arteria pulmonar. No se encontraron diferencias significativas en los diámetros del VI (**Tabla 3**).

CONCLUSIONES

Las alteraciones estructurales y funcionales cardíacas, en especial de cavidad derecha, se relacionan con la severidad de la patología pulmonar, por lo que el ecocardiograma debe utilizarse de forma rutinaria en la evaluación de pacientes con EPOC, quienes suelen desarrollar alteraciones en las estructurales del corazón con un impacto importante en el pronóstico.

FUENTES CONSULTADAS

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Reporte 2018. Tomado de <www.goldcopd.org>. Consultado el 2 de enero de 2023.
2. Organización Mundial de la Salud (OMS). Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases: report of the 2019 global survey. Ginebra, OMS, 2020.
3. De Miguel-Díez J, López-de-Andrés A, Hernández-Barrera V et al. Influence of COPD on outcomes of patients hospitalized with heart failure: analysis of the Spanish National Hospital Discharge Database (2001-2015). *Int J Cardiol.* 2018;269:213-219.
4. Freixa X, Portillo K, Paré C, García-Aymerich J et al. Echocardiographic abnormalities in patients with COPD at their first hospital admission. *Eur Respir J.* 2013;41(4):784791.
5. Barr RG. Rethinking chronic obstructive pulmonary disease. Chronic pulmonary insufficiency and combined cardiopulmonary insufficiency. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(Suppl1):S30-S34.
6. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med.* 2010;362(3):217-227.
7. GBD 2019 Tobacco Collaborators. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2021;397(10292):2337-2360.
8. Broms U, Silventoinen K, Madden PAF et al. Genetic architecture of smoking behavior: a study of Finnish adult twins. *Twin Res Hum Genet.* 2006;9(1):64-72.
9. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) – Guía española de la EPOC (GesEPOC). Versión 2017. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(Suppl1).
10. Almagro P, López F, Cabrera FJ et al. Comorbilidades en pacientes hospitalizados por enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Análisis comparativo de los estudios ECCO y ESMI. *Rev Clin Esp.* 2012;212(6):281-286.
11. Cunalata-Paredes AV, Gea-Izquierdo E. COPD in the major nonsmoking adult: a systematic review and meta-analysis. *Arch Environ Occup Health.* 2021;76(6):319-329.