

EPOC y enfermedad cerebrovascular

F. López García, M. Santa-Olalla González y J. Custardoy Olavarrieta
Servicio de Medicina Interna. Hospital Vega Baja. Orihuela. Alicante.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una entidad muy prevalente que produce una elevada morbilidad y mortalidad y genera un importante consumo de recursos sanitarios y socioeconómicos¹. La proyección de mortalidad en la EPOC para el año 2020 se estima en el tercer puesto, sólo superada por la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular (ECbV)². En España, la incidencia es del 9% en los individuos mayores de 40 años y del 15% en los fumadores, constituyendo la quinta causa de muerte con una tasa global de 33 casos por cada 100.000 habitantes. Además, la tendencia en los próximos años es que estas cifras de mortalidad se dupliquen, independientemente del ajuste según las tasas de tabaquismo³⁻⁵. Sin embargo, la mortalidad en la EPOC está infraestimada debido a la inadecuada clasificación de la enfermedad, la escasa fiabilidad de los registros de defunción y la frecuente comorbilidad. De hecho, se conoce que los pacientes con EPOC tienen un mayor riesgo de morbi-mortalidad por causas distintas a las de la propia enfermedad, como la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca, la ECbV y también la arteriopatía periférica, diabetes mellitus, depresión, enfermedad tromboembólica, hipertensión pulmonar, insuficiencia renal, arritmias cardíacas y obesidad⁶⁻¹⁰. En dos estudios recientes sobre sendas cohortes de pacientes seguidos a tres y siete años, la presencia de EPOC se mostró un predictor independiente de hospitalización y mortalidad por enfermedad cardiovascular (ECV) (fig. 1); en uno de ellos, curiosamente y de forma destacable, esta relación resultó más significativa en adultos menores de 65 años^{11,12}. Por otra parte, si bien la causa de fallecimiento más frecuente en la EPOC avanzada es la insuficiencia respiratoria, en las fases iniciales del proceso son la ECV y el cáncer de pulmón¹³. Un estudio de supervivencia en pacientes con EPOC realizado en el Reino Unido demostró que las causas más frecuentes de muerte fueron la respiratoria: 33,8%, neoplasias: 16,1% y cardiovasculares: 24,4%¹⁴. La comorbilidad asociada a la EPOC en Turquía sobre 406 pacientes fue: hipertensión arterial (HTA) 22%, enfermedad coronaria 8,9%, diabetes mellitus 7,4%, cáncer 6,4%, insuficiencia cardíaca 4,9% y ECV 2%, con una mortalidad mayor para la insuficiencia cardíaca y el cáncer¹⁵.

En España, las comorbilidades que más influyeron en la mortalidad y en una serie de 135 pacientes fueron por este orden: insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica, diabetes mellitus, ECbV, neoplasias, insuficiencia renal y enfermedad hepática⁷.

Función pulmonar y enfermedad cerebrovascular

Varias investigaciones han demostrado que la obstrucción al flujo aéreo, medida por la disminución en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), incrementa el riesgo de morbilidad y mortalidad por ECV¹⁶⁻¹⁸. Por otra parte, varias publicaciones han encontrado una relación similar entre la función pulmonar y el riesgo de incidencia y mortalidad por ictus. Estudios publicados hasta 1995 mostraban una débil asociación entre el grado de obstrucción pulmonar y el riesgo de ictus, probablemente debido a que los pacientes con ictus más grave presentaban un mayor deterioro de la función pulmonar o más susceptibilidad para tener complicaciones cerebrales^{19,22}. Además, en estos estudios no se tenía en cuenta el efecto de otras variables, como la diabetes, que se relaciona tanto con la disminución en la función pulmonar como con la incidencia de ictus, y tampoco se consideraba la relación entre el ictus y la función pulmonar en los pacientes no fumadores^{17,23,24}. Estudios posteriores, como el de Hart et al muestran sobre una amplia población y en un período de seguimiento prolongado (20 años) que el FEV₁ es un factor de riesgo significativo en la mortalidad por ictus²⁵. Wannamethee et al en 1995, demuestran que el FEV₁ disminuido aumenta el riesgo de ictus incluso después del ajuste de otras variables como la edad, el tabaquismo, la clase social, la actividad física, la ingesta de alcohol, las cifras de presión arterial, el tratamiento con antihipertensivos, la diabetes o la historia de cardiopatía isquémica²². Más recientemente, dos estudios importantes aportan más luz sobre la importancia de la función pulmonar en el riesgo de ictus. Un estudio danés demostró que la reducción del FEV₁ se asocia con el desarrollo de un primer accidente cerebrovascular, independientemente de la presencia o no de otros factores de riesgo vascular, tabaquismo o tratamiento con broncodilatadores; también se demostró una relación inversa entre el FEV₁ y el riesgo de ictus mortal²⁴. El estudio ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities Study*) en un estudio multicéntrico y prospectivo realizado con 13.842 adultos seguidos por un período de 13 años y en los que se detectaron 472 ictus isquémicos, clarifica la relación inversa que existe entre la función pulmonar y la inci-

Correspondencia: F. López García.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital de Orihuela.
C/ Aries 2.ª. Urb. Los Llanos viv. 30.
03110 Mutxamel. Alicante.
Correo electrónico: f.lopezgarcia@terra.es

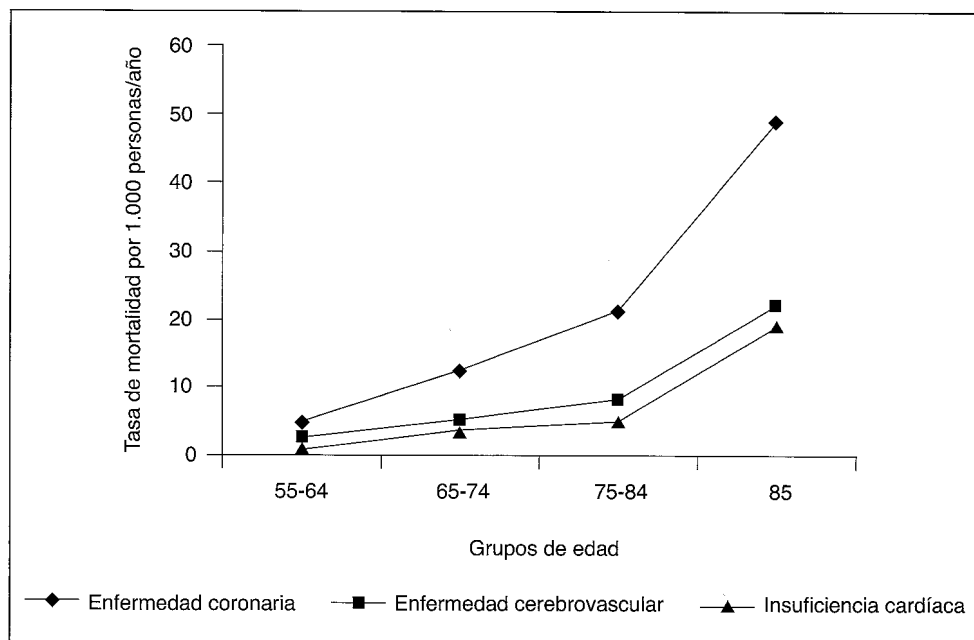


Fig. 1. Mortalidad cardiovascular y cerebrovascular en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Modificada de Huiart L¹².

dencia de ictus²⁶. Finalmente, un curioso estudio de casos-control demostró la asociación entre el deterioro de la función pulmonar y el desarrollo de infartos cerebrales subclínicos y lesiones de la sustancia blanca, ambas bien conocidas como precursoras del ictus establecido²⁷.

Mecanismos fisiopatológicos y factores de riesgo del ictus en la EPOC

El mecanismo fisiopatológico por el cual la alteración de la función pulmonar aumenta la incidencia de padecer un ictus todavía no es del todo conocido, aunque parecen influir varios factores (tabla 1). Indudablemente, el tabaco es la causa principal de la disminución en el FEV₁ que acontece en los pacientes con EPOC y también es un factor de riesgo demostrado para el desarrollo de ECbV; por otra parte, se conoce que la persistencia del hábito tabáquico contribuye a una mayor presencia de ECbV en los enfermos con EPOC^{11,28}. Estudios recientes sugieren que el incremento del riesgo de ictus en pacientes con deterioro de la función respiratoria puede deberse a un aumento en la susceptibilidad a las infecciones; estas publicaciones relacionan la bronquitis crónica con la infección por determinadas bacterias como *Chlamydia pneumoniae* y el aumento en el riesgo de enfermedad vascular y aterosclerosis; también la infección se ha asociado a un mayor riesgo de isquemia cerebrovascular²⁹⁻³¹. Otro mecanismo propuesto por algunos autores es que el aumento de la presión arterial que aparece en las crisis de tos o en los episodios de hipoxemia conllevaría una isquemia cerebral en áreas con bajo flujo arterial por estenosis preexistente. Sin embargo, este mecanismo no explicaría por qué el ictus también es más frecuente en pacientes con FEV₁ bajo sin síntomas respiratorios²⁶. El aumento del hematocrito y de la concentración de hemoglobina puede pro-

ducir una disminución en el flujo cerebral y aumentar el riesgo de ictus, aunque en los estudios publicados no lo incrementan de forma estadísticamente significativa. Además, el aumento de la viscosidad sanguínea por este mecanismo solo sería manifiesto en pacientes con una función pulmonar muy severamente disminuida^{23,32,33}. La hipoxemia crónica, común en los pacientes con EPOC sobre todo en fases avanzadas, puede contribuir por sí misma o a través de la producción de arritmias al desarrollo de accidentes isquémicos transitorios o ictus establecidos. Además, independientemente del riesgo de ictus cerebral, el uso de oxígeno domiciliario durante más de tres meses en pacientes con EPOC severo mejora la función neuropsicológica y del sistema nervioso autónomo y también la velocidad del flujo sanguíneo cerebral, lo que subraya la importancia de esta medida terapéutica en la EPOC³⁴. Por otra parte, estudios que miden la velocidad del flujo cerebral con ecografía doppler transcraneal en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria hipercápnica severa y que están sometidos a ventilación mecánica demuestran que el flujo vascular cerebral depende principalmente de los cambios en la pCO₂ y del pH y en menor medida de la con-

TABLA 1
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y factores asociados con el riesgo de enfermedad cerebrovascular

1. Tabaco
2. Infecciones (*Chlamydia pneumoniae*, etc.)
3. Aumento de hematocrito y hemoglobina
4. Hipoxemia, hipercapnia, alcalosis respiratoria
5. Fibrilación auricular crónica
6. Insuficiencia cardíaca
7. Fármacos estimulantes del sistema cardiovascular (simpaticomiméticos y anticolinérgicos)
8. Corticoides (¿protectores?)
9. Inflamación sistémica y aterosclerosis

centración de O_2 . Por tanto, la reducción de la pCO_2 debida a la ventilación mecánica puede aumentar la vasoconstricción del flujo sanguíneo cerebral, alterar las funciones cerebrales y aumentar la posibilidad de desencadenarse un evento cerebrovascular³⁵; esta hipótesis, sin embargo, no ha sido avalada en estudios posteriores³⁶. Las alteraciones metabólicas secundarias a la alcalosis respiratoria por hiperventilación pueden producir arritmias potencialmente desencadenantes de ictus. Varios estudios demuestran que la fibrilación auricular y la insuficiencia cardíaca son más frecuentes en los pacientes con EPOC; ambas entidades son factores de riesgo demostrados en la producción de ictus en la población general y probablemente contribuyan de forma significativa al aumento del riesgo de ECbV en los pacientes con EPOC^{11,37}. Determinados fármacos muy utilizados en la EPOC como los simpaticomiméticos y anticolinérgicos son estimulantes del sistema cardiovascular, pueden aumentar la frecuencia cardíaca y la presión arterial y favorecer la aparición de accidentes isquémicos transitorios o ictus; esta estimulación cardiovascular también puede desencadenar arritmias cardíacas y aumentar el riesgo de ictus¹¹. Los corticoides orales pueden producir retención de sodio, obesidad, hipertensión e hiperglucemia y aumentar el riesgo de ECbV; sin embargo, su efecto antiinflamatorio y antiproliferativo sobre el endotelio vascular parece evitar el desarrollo de aterosclerosis y contrarrestar el efecto adverso sobre el sistema cerebrovascular^{38,39}. En un estudio reciente se apreció un menor riesgo de ictus en pacientes con EPOC en tratamiento crónico con corticoides orales a diferencia del aumento en el riesgo que existía para la insuficiencia cardíaca o cardiopatía isquémica. Además, el tratamiento con corticoides tuvo un efecto protector en los pacientes que habían tenido previamente un accidente isquémico transitorio o ictus⁴⁰.

Finalmente, aunque hemos visto que hay publicados varios estudios prospectivos que demuestran que la disminución de la función pulmonar es un factor de riesgo de sufrir accidentes cerebrovasculares, muy pocos han considerado al ictus como variable principal y lo que es más importante, no han analizado la influencia entre los diferentes factores de riesgo asociados con el grado de obstrucción pulmonar y la incidencia de ictus. Un estudio prospectivo realizado en el Reino Unido mostró que el FEV₁ disminuido aumenta la incidencia de ictus, pero sólo de forma significativa en pacientes fumadores, ex-fumadores de más de 50 años, hipertensos o los que habían sido diagnosticados de enfermedad coronaria. Estos autores proponen un sistema de puntuación con todos estos factores de riesgo (edad, tabaquismo, presión arterial sistólica y evidencia de dolor anginoso) para identificar a los pacientes que pueden presentar un riesgo elevado de ictus²². Agnarsson et al, además de demostrar la relación inversa entre el FEV₁ y la incidencia de ictus, comprueban que la disminución en la actividad física diaria aumentaba de forma considerable la incidencia de ictus, sobre todo si el FEV₁ era menor de 2,54 litros. Sin embargo, otros factores de riesgo como el colesterol, la hiperglucemia o la policitemia no se asociaban con un aumento en la incidencia de ECbV⁴¹. El estudio ARIC publicado recientemente demuestra que

el FEV₁ disminuido aumenta el riesgo de padecer un ictus también en adultos no fumadores o que no tenían síntomas respiratorios; este hecho es muy importante, pues subraya la importancia que tiene el deterioro de la función pulmonar como factor de riesgo independiente para la ECbV; en los adultos afroamericanos, sin embargo, no encontraron asociación entre el FEV₁ y el número de ictus²⁶. La HTA influye en la incidencia de ECbV en pacientes con función pulmonar disminuida. En este sentido, Engstrom et al demuestran que en varones hipertensos con FEV₁ inferior a la mediana hay una mayor tasa de ictus en relación con los que no la tienen, persistiendo estas diferencias al ajustar las posibles variables de confusión. Además, varones normotensos con FEV₁ inferior a la mediana también tenían una mayor tasa de ECbV en comparación con los que tenían una FEV₁ normal, aunque al ajustar las variables de confusión esta asociación no resultó estadísticamente significativa⁴². No se debe olvidar, en todo este contexto, que la EPOC y la ECV cuando se asocian, sobre todo en ancianos y en fases avanzadas, provocan una importante alteración en la función física del paciente y constituyen una causa importante de invalidez⁴³.

EPOC, inflamación sistémica, aterosclerosis y enfermedad vascular cerebral

En la actualidad la EPOC se considera una enfermedad inflamatoria crónica que afecta al parénquima pulmonar y a la vía aérea. En los últimos años se ha comprobado que la inflamación en la EPOC no afecta sólo a los pulmones, sino que también existe a nivel sistémico⁴⁴. La EPOC produce una respuesta inflamatoria sistémica que conlleva un aumento de los niveles circulantes de reactantes de fase aguda (proteína C reactiva [PCR] y fibrinógeno), estímulo de la médula ósea con elevación de neutrófilos e incremento en la circulación de citocinas (interleucinas [IL] IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral-alfa) que potencian la activación del endotelio vascular⁴⁵⁻⁴⁷. Varios de estos biomarcadores circulantes están relacionados con la aterosclerosis y son capaces de predecir la morbilidad y mortalidad cardiovascular, habiéndose demostrado su asociación con la EPOC incluso en los pacientes que tienen obstrucción al flujo aéreo leve o moderada^{8,45,48}. Además, la aterosclerosis es una enfermedad donde la inflamación de la pared arterial es uno de los mecanismos etiopatogénicos más importantes implicados en su desarrollo y progresión^{49,50}. Por tanto, una hipótesis atractiva que contribuiría al mayor riesgo de la ECbV en la EPOC es la inflamación, aunque queda por conocer en qué medida el componente inflamatorio y sistémico de la EPOC puede participar en la patogenia de las enfermedades vasculares y dentro de ellas la ECbV. En este sentido, muy recientemente Tamagawa et al han propuesto un modelo de cascada inflamatoria cuyo resultado final sería el aumento del riesgo de sufrir un ECbV. Según estos autores, la inflamación pulmonar en la EPOC produce una respuesta inflamatoria sistémica con un incremento en los niveles de leucocitos, plaquetas, citocinas y reactantes de fase aguda. Estos

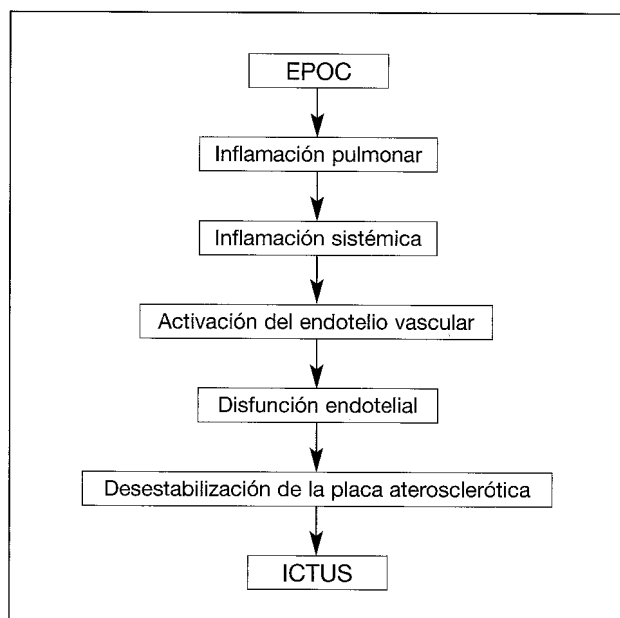


Fig. 2. Inflamación en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), aterosclerosis y enfermedad cerebrovascular. Modificada de Tamagawa E⁵¹.

mediadores activan el endotelio vascular provocando una disfunción endotelial con vasodilatación reducida, disminución en los niveles del ácido nítrico, aumento de la expresión de la endotelina, de la permeabilidad vascular y de la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad en las placas ateroscleróticas. Todas estas situaciones desestabilizan la placa aterosclerótica a través de varios mecanismos (moléculas de adhesión, reclutamiento de leucocitos y de células de músculo liso) que puede llegar a romperse formándose un trombo y la oclusión del vaso cerebral⁵¹ (fig. 2).

Conclusiones

En nuestra opinión, en el correcto manejo de un paciente con EPOC siempre se debe tener en cuenta la comorbilidad, y dentro de ella la ECbV. A la vista de lo comentado en esta revisión se pueden enumerar algunas conclusiones:

- 1) La disminución de la función pulmonar que acontece en los pacientes con EPOC aumenta el riesgo de incidencia y de mortalidad por ECbV, incluso en los no fumadores.
- 2) El mecanismo por el que la incidencia y la mortalidad del ictus es mayor en los pacientes con EPOC con obstrucción al flujo pulmonar es desconocido. Influyen el tabaquismo, las infecciones, la hipoxemia, la hipercapnia, la HTA, y la comorbilidad asociada, sobre todo la fibrilación auricular, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad coronaria.
- 3) En los últimos años, se está dando una gran importancia a la inflamación sistémica demostrada en la EPOC. Ésta puede desencadenar y perpetuar el proceso aterosclerótico y producir de forma secundaria la oclusión de los vasos cerebrales.

4) Los fármacos que pueden aumentar el riesgo de ictus en la EPOC y que por lo tanto deben utilizarse con precaución son los anticolinérgicos y los simpaticomiméticos; los corticoides no parecen aumentar la incidencia de ictus y para algunos autores tienen incluso un efecto protector.

5) Se han definido algunos factores de riesgo que aumentan la probabilidad de que el paciente con EPOC desarrolle un accidente cerebrovascular, como son la edad, el tabaco, la presencia de HTA o de enfermedad coronaria y la disminución en la actividad física diaria.

6) La EPOC y la ECbV asociadas en un mismo enfermo son motivo de importantes alteraciones físicas, invalidez y consumo de recursos sanitarios y sociales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PH, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop Summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163:1256-76.
2. Peña VS, Miratvilles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest.* 2000;118:981-9.
3. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA, Buist AS, Thun MJ, et al. The global Burden of COPD: epidemiology and costs of COPD. *Eur Resp J.* 2006;27: 188-207.
4. Jaén Díaz JI, Castro Mesa C, Gontán García-Salamanca MJ, López de Castro F. Prevalencia y factores de riesgo de EPOC en fumadores y exfumadores. *Arch Bronconeumol.* 2003;39:554-8.
5. Izquierdo JL, De Miguel J. Economic impact of pulmonary drugs on direct costs of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of COPD.* 2004;1:215-23.
6. Antonelli Incalzi R, Fuso L, De Rosa M, Forastiere F, Rapiti E, Nardecchia B, et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Resp J.* 1997;10:2794-800.
7. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echaguen A, Barreiro B, Quintana S, Heredia J, et al. Mortality alter hospitalization for COPD. *Chest.* 2002;121; 1441-8.
8. Izquierdo JL, Arroyo-Espliguero R. EPOC y riesgo cardiovascular. *Arch Bronconeumol.* 2005;41:410-2.
9. Holguin F, Folch E, Redd S, Mannino D. Comorbidity and mortality in COPD related hospitalizations in the United States, 1979-2001. *Chest.* 2005; 128:2005-11.
10. Gudmundsson G, Gislason T, Lindberg E, Ulrik CS, Brondum E, Nieminen M, et al. Mortality in COPD patients discharged from role of treatment and co-morbidity. *Respir Res.* 2006;7:109.
11. Sidney S, Sorel M, Quesenberry Ch, DeLuisse C, Lanes S, Eisner M. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanent Medical Care Program. *Chest.* 2005;128:2068-75.
12. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest.* 2005;128:2640-6.
13. Hansell AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. *Eur Respir J.* 2003;22:809-14.
14. Soriano JB, Vestbo J, Pride NB. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur Respir J.* 2003;21:559-60.
15. Cilli A, Uslu A, Ogus C, Ozdemir T. The effect of comorbidity on prognosis in patients with COPD. *Tuberk Toraks.* 2004;52:52-5.
16. Friedman GD, Klatsky AL, Siegelau AB. Lung function and risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med.* 1976;294: 1071-5.
17. Kannel WB, Hubert H, Lew EA. Vital capacity as a predictor of cardiovascular disease: the Framingham Study. *Am Heart J.* 1983;105:311-5.
18. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation.* 2003; 107:1514-9.
19. Knutman MW, James AL, Divitini ML, Ryan G, Bartholomew HC, Musk AW. Lung function, respiratory symptoms, and mortality: results from the Busselton Health Study. *Ann Epidemiol.* 1999;9:297-306.
20. Strachan DP. Ventilatory function as a predictor of fatal stroke. *BMJ.* 1991;24:42-8.
21. Menotti A, Lanti M, Seccareccia F, Giampaoli S, Dima F. Multivariate prediction of the first major cerebrovascular event in an Italian population sample of middle-aged men followed up for 25 years. *Stroke.* 1993;24:42-8.
22. Wannamethee SG, Shaper AG, Ebrahim S. Respiratory function and risk of stroke. *Stroke.* 1995;26:2004-10.

23. Welin L, Svardsudd K, Wilhelmsen L, Larsson B, Tibblin G. Risk factors for stroke in a cohort of men born in 1913. *N Engl J Med.* 1987;317:521-6.
24. Truelsen T, Prescott E, Lange P, Schnohr P, Boysen G. Lung function and risk of fatal and non-fatal stroke. The Copenhagen City Heart Study. *Int J Epidemiol.* 2001;30:145-51.
25. Hart CL, Hole DJ, Smith GD. Risk factors and 20-year stroke mortality in men and women in the Renfrew/Paisley Study in Scotland. *Stroke.* 1999;30:1999-2007.
26. Hozawa A, Billings JL, Shahar E, Ohira T, Rosamond WD, Folsom AR. Lung function and ischemic stroke incidence: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Chest.* 2006;130:1642-9.
27. Liao D, Higgins M, Bryan NR, Eigenbrodt ML, Chambles ML, Lamar V, et al. Lower pulmonary function and cerebral subclinical abnormalities detected by MRI. The Atherosclerotic Risk in Communities Study. *Chest.* 1999;116:150-6.
28. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ.* 1989;289:789-95.
29. Juosilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease. *Lancet.* 1996;348:567-72.
30. Fagerberg B, Gnarpe J, Gnarpe H, Agewall S, Wikstrand J. *Chlamydia pneumoniae* but no cytomegalovirus antibodies are associated with future risk of stroke and cardiovascular disease: a prospective study in middle-age to elderly men with treated hypertension. *Stroke.* 1999;30:299-305.
31. Grau AJ, Bugge F, Ziegler C, Schwarz W, Meuser J, Tasman AJ, et al. Association between acute cerebrovascular ischemia and chronic and recurrent infection. *Stroke.* 1997;28:1724-9.
32. Tohgi H, Yamanouchi H, Murakami M, Kameyama M. Importance of the hematocrit as a risk factor in cerebral infarction. *Stroke.* 1978;9:369-74.
33. Gillum RF, Sempos CT. Hemoglobin, hematocrit, and stroke incidence and mortality in women and men. *Stroke.* 1996;27:1910.
34. Hjalmarssen A, Waterloo K, Dahl A, Jorde R, Viitanen M. Effect of long-term oxygen therapy on cognitive and neurological dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *European Neurology.* 1999;42:27-35.
35. Cannizaro G, Garbin L, Clibati A, Pesce Li. Correction of hypoxia and hypercapnia in COPD patients: effects on cerebrovascular flow. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1997;52:9-12.
36. Van de Ven M, Colier W, Van de Sluijs MC, Kersten BTP, Oeseburg B, Folgering H. Ventilatory and cerebrovascular responses in normocapnic an hypercapnic COPD patients. *Eur Resp J.* 2001;18:61-8.
37. Davis PH, Hachinski V. Epidemiology of cerebrovascular disease. En: Anderson DW, Schoenberg DG, editors. *Neuroepidemiology: a tribute to Bruce Schoenberg.* Boca Raton, FL: CRC Press; 1991. p. 27-53.
38. Nashel DJ. Is atherosclerosis a complication of long-term corticosteroid treatment? *Am J Med.* 1986;80:925-9.
39. Walker BR, Phillips DI, Noon JP, Panarelli M, Andrew R, Edwards HV, et al. Increased glucocorticoid activity in men with cardiovascular risk factors. *Hypertension.* 1998;31:891-5.
40. Souverein PC, Berard A, Van Staa TP, Cooper C, Egberts AC, Leufkens HG, et al. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart.* 2004;90:859-65.
41. Agnarsson U, Thorgeirsson G, Sigvaldason H, Stigfusson N. Effects of leisure-time physical activity and ventilatory function on risk for stroke in men: the Reykjavik study. *Ann Intern Med.* 1999;130:987-90.
42. Engstrom F, Hedblad B, Valind S, Janzon L. Increased incidence of myocardial infarction and stroke in hypertensive men with reduced lung function. *J Hypertens.* 2001;19:295-301.
43. Di Fazio I, Franzoni S, Frisoni GB, Gatti S, Cornali C, Stoffler PM, et al. Predictive role of single diseases and their combination on recovery of balance and gait in disabled elderly patients. *J Am Med Dir Assoc.* 2006;7:208-11.
44. Agustí AGN, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Resp J.* 2003;21:347-60.
45. Gan WQ, Man SFP, 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.
46. Joppa P, Petrasova D, Stancak B, Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest.* 2006;130:326-33.
47. Pinto-Plata VM, Mullerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax.* 2006;61:23-8.
48. Sin DD, Wu L, Man SF. The relation between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population study and a systematic review of literature. *Chest.* 2005;127:1952-9.
49. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-26.
50. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105:1135-43.
51. Tamagawa E, Van Eeden SF. Impaired lung function and risk for stroke. Role of the systemic inflammation response. *Chest.* 2006;130:1631-2.