

EPOC y patología del tejido conectivo y renal

J. Sánchez Román, F. J. García Hernández, M. J. Castillo Palma y C. Ocaña Medina

Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Introducción

En un documento de consenso publicado recientemente por la *American Thoracic Society* y la *European Respiratory Society* se establece que: «La EPOC es una enfermedad previsible y tratable, caracterizada por una limitación al flujo aéreo que no es completamente reversible. La limitación al flujo aéreo es generalmente progresiva y se asocia con una respuesta inflamatoria anormal del pulmón a gases o partículas tóxicas inhaladas, principalmente el humo del tabaco. Aunque la EPOC afecta a los pulmones, también provoca consecuencias sistémicas significativas.»¹. Este documento, así como la ulterior definición de la SEPAR² enfatizan el carácter inflamatorio y sistémico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en el sentido de que no sería exclusivamente una enfermedad pulmonar sino que, junto al efecto de elementos iniciales desencadenantes (como el humo de tabaco) se añadiría una respuesta inflamatoria persistente, de carácter autoinmune³, con independencia de la continuidad o no del estímulo inicial⁴, de forma semejante a lo que se ha postulado acerca de la patogenia de las enfermedades autoinmunes clásicas⁵. Por otra parte, dos elementos aparentemente tan independientes entre sí como el aparato respiratorio y el sistema excretor, comparten un importante nexo funcional: la estabilización del medio interno mediante su actuación en el equilibrio hidrosalino y ácido-base. Cabe esperar que las alteraciones de cada uno de ellos, por la enfermedad, conlleven importantes repercusiones sobre la función del otro.

EPOC y patología del tejido conectivo

La hipótesis de una respuesta autoinmunitaria en la EPOC, y los posibles mecanismos implicados en ella, han sido revisados extensamente por Agustí et al³. Se ha descrito, en pacientes con EPOC, la presencia de cúmulos de linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ en el parénquima pulmonar⁶, así como de linfocitos B en el tejido bronquial⁷, y un incremento de la población de células presentadoras de antígenos en la superficie epitelial del tracto respiratorio inferior, todo ello relacionado con la exposición al humo de tabaco⁸. La expansión de poblaciones celulares inmunocompetentes (por defectos en la regulación o de la apoptosis), junto con la presencia

de neoantígenos (explicables por sobreinfecciones bacterianas y virales, por oxidación proteica o por interferencia con el aclaramiento de células apoptóticas, muy relacionados con el humo de tabaco⁹⁻¹¹), así como la exposición lesional de antígenos intracelulares secuestrados¹², son mecanismos que, muy probablemente, se relacionan con la perpetuación de las lesiones inflamatorias. Lesiones que guardan un estrecho parecido con las que se han observado en enfermedades autoinmunes definidas como la artritis reumatoide (AR)³. Así, la expresión de citocinas se ha considerado que es muy semejante en ambos procesos^{3,11} y el consumo de tabaco constituye, según algunos trabajos, un factor de riesgo no sólo para la EPOC, sino también para la AR¹³⁻¹⁶. Saag et al¹⁷ comunicaron una relación directa entre la intensidad del consumo de tabaco y la gravedad de la AR y Hassan et al¹⁸ describieron una elevada frecuencia de obstrucción al flujo aéreo y una mayor reactividad a la prueba de metacolina en pacientes con AR. Por el contrario, Fuld et al¹⁹ y Sassoon et al²⁰, en pacientes con AR no fumadores, sólo detectan disminución de la transferencia pulmonar de monóxido de carbono (T_{l,co}) o incremento del volumen residual (VR) sin datos de obstrucción. Resulta paradójico que, a pesar de las alusiones anteriormente expuestas acerca del carácter sistémico de la EPOC y, en concreto, al paralelismo de sus alteraciones inmunitarias con las observadas en la AR^{3,13,21,22}, los estudios de comorbilidad en AR²³⁻²⁵ apenas mencionan la EPOC. De igual manera, en los estudios acerca de comorbilidad en la EPOC²⁶⁻²⁸, raramente se hace alusión a la importancia de la AR u otras enfermedades sistémicas autoinmunes si no es para establecer paralelismos en sus aspectos inflamatorios. Hacoda et al²⁴, en un estudio reciente de cohortes de pacientes con AR realizado durante 40 años, no encuentran asociación significativa entre tabaquismo o EPOC y el desarrollo de AR o incremento de la mortalidad en estos pacientes (mientras que la neumonía o la tuberculosis sí que la incrementaban)²⁴. Soriano et al²⁹, en un estudio acerca de la comorbilidad en pacientes con EPOC de reciente diagnóstico observaron una baja incidencia de enfermedades del sistema inmune (riesgo relativo [RR] = 1,78) y de enfermedades musculoesqueléticas y del tejido conectivo (RR = 1,45). El síndrome de Sjögren primario (SSP) es una enfermedad sistémica autoinmune que afecta principalmente a las glándulas exocrinas y cursa con sequedad persistente óculo-bucal debido al deterioro funcional de glándulas salivales y lacrimales. La característica histopatológica común a los órganos afectados es una infiltración linfocítica potencialmente progresiva³⁰. La participación pulmonar del SS ha sido objeto de numerosos estudios³¹⁻³⁶. Aparte de la afectación parenquimatosa en forma de alveolitis, la anatomía patoló-

Correspondencia: J. Sánchez Román.
C/ San Martín, 3-F, 2.ª.
41003 Sevilla.

Correo electrónico: sanchezroman@nacom.es

gica bronquial guarda un estrecho paralelismo con la observada en las glándulas salivales y lacrimales y consiste en un infiltrado linfocitario de la submucosa de grandes y pequeños bronquios que se extiende lentamente sustituyendo el epitelio glandular sano³⁷, dando lugar a la llamada, por Alarcón Segovia³⁸, bronquitis seca. Su frecuencia varía considerablemente, desde un 9 a un 65%³¹⁻³⁶, dependiendo de diferentes circunstancias (método de selección, tiempo de evolución de la enfermedad y metodología de estudio radiológico-funcional principalmente). Desde el punto de vista funcional, se han descrito patrones muy variados: tanto restrictivo³⁶ o mixto restrictivo-obstrutivo³⁵ como, por otros autores, un patrón obstructivo predominante con afectación de vías finas³³. En un reciente estudio longitudinal de 30 pacientes con SSP, realizado a lo largo de 10 años, Davidson et al³⁹ detectan, en situación basal, reducción de la T_{LCO} en el 17% de los pacientes y datos radiológicos de alveolitis fibrosante en el 43% que, a los 4 años, llega al 53% con empeoramiento concomitante de la T_{LCO} con respecto a la situación basal ($p < 0,02$). Sin embargo, a los 10 años, no hay nuevos casos de fibrosis radiológica y la T_{LCO} mejoró significativamente. La disminución de la T_{LCO} se asoció positivamente a la presencia de anticuerpos anti-Ro. Aunque en su trabajo no se mencionan los datos espirométricos, sólo en un paciente (3,3%) se indica la presencia de EPOC. Por el contrario, Papiiris et al³⁷ en un estudio controlado de 61 pacientes no fumadores con SSP encuentran, como datos anormales, una disminución significativa de todos los índices de flujo espiratorio (volumen espiratorio en el primer segundo [FEV₁], flujo espiratorio medio al 50% [MEF₅₀] y flujo espiratorio medio al 25% [MEF₂₅]). Siete pacientes (11%) tenían un valor de FEV₁ inferior al 80% del valor previsto mientras que 30 (50%) y 47 (77%) presentaron un MEF₅₀ y un MEF₂₅ menor del 75% del previsto, respectivamente. Estos valores diferían significativamente de los observados en los controles, mientras que no existía tal diferencia para la T_{LCO} , para la presión parcial de O₂ en sangre (PaO₂) ni para la P(A-a)O₂. Es decir, comprobaron un predominio de patrón obstructivo de vías finas que, además, no respondía a la inhalación de broncodilatadores, aunque estas alteraciones fueron subclínicas en la mayoría de los pacientes (sólo fueron relevantes en el 10%)³⁷. Estas alteraciones han sido confirmadas por otros autores^{33,40-42}. Se ha propuesto que la lesión inicial del SSP es la obstrucción anatómica bronquial (y no la alveolitis), que estaría condicionada por la infiltración mononuclear de pequeñas vías aéreas y por la producción local de citocinas proinflamatorias³⁷. La afectación pulmonar atribuible a la enfermedad de base es muy común en el lupus eritematoso sistémico (LES). Su frecuencia oscila entre 50 y 70 % según las distintas series⁴³⁻⁴⁵ y es más elevada cuando se incluyen anomalías subclínicas funcionales, que pueden observarse incluso de forma aislada^{46,47}. En algunos estudios se ha comprobado la presencia de obstrucción bronquial⁴⁶ mientras que en otros sólo se aprecia un patrón restrictivo, sin obstrucción, a no ser que se trate de pacientes fumadores^{48,49}. En un estudio evo-

lutivo realizado durante más de cuatro años en 30 pacientes con LES, los autores de este trabajo comprobaron que el único parámetro funcional que tendía a empeorar a lo largo del tiempo fue el FEV₁/capacidad vital forzada (FVC)%, mientras que permanecían estables los volúmenes estáticos, la T_{LCO} y las presiones musculares máximas⁵⁰. Andonopoulos et al⁵¹, en un estudio controlado de pacientes con LES no fumadores, observan una mayor proporción de obstrucción al flujo aéreo (4%) y, sobre todo, una mayor frecuencia de enfermedad de las vías finas (24%), pero sin alcanzar el límite de significación estadística. El único parámetro significativamente afectado fue la T_{LCO} . En todo caso, se trata de alteraciones subclínicas cuyo significado, en opinión de la mayoría de los autores, es muy dudoso^{49-51,52}. Se ha citado anteriormente el efecto del humo de tabaco como verdaderamente responsable de la obstrucción observada en pacientes con LES^{48,49}. El hábito de fumar parece que posee un efecto desencadenante sobre la posibilidad de desarrollar esta enfermedad. Se ha comprobado una mayor prevalencia de anticuerpos antinucleares (AAN) en los fumadores con EPOC que en individuos fumadores sin alteración funcional³. Se han comentado anteriormente diferentes mecanismos por los que el tabaco puede favorecer la respuesta autoinmune. En el caso particular del LES, dada la importancia del efecto que ejerce el equilibrio estrógeno-androgénico, el tabaco podría actuar modificando el metabolismo de las hormonas sexuales, androstendiona⁵³ y dehidroepiandrosterona⁵⁴. Por otra parte, se ha comprobado que el efecto oxidante del tabaco provoca alteraciones en el DNAn que lo hacen mucho más inmunógeno⁵⁵. Fremer et al⁵⁶ demuestran que la seropositividad para DNAn es más frecuente en lúpicos fumadores que en los no fumadores y, especialmente, en los fumadores actuales con relación a los exfumadores. En diferentes estudios epidemiológicos se ha observado la influencia del tabaco tanto en el desarrollo de la enfermedad como en la mayor actividad de la misma. Ghaussy et al⁵⁷ comprueban que el consumo de tabaco (pero no de alcohol) incrementa el riesgo de desarrollar LES tanto para fumadores en activo (RR = 6,69) como para exfumadores (RR = 1,22). Costenbader et al⁵⁸, en un metaanálisis realizado a partir de 9 estudios que seleccionan, comprueban un riesgo más bajo pero significativo de contraer la enfermedad en fumadores actuales (RR = 1,50) pero no en antiguos fumadores (RR = 0,98) conclusión semejante a la de Fremer et al⁵⁶. Por otra parte, en pacientes con LES que son fumadores se ha observado un mayor grado de actividad de la enfermedad, una mayor frecuencia de accidentes trombóticos y una evolución más rápida hacia estadios de insuficiencia renal terminal⁵⁹⁻⁶¹. Aunque en otros trabajos no se ha encontrado una clara asociación entre exposición a humo de tabaco y mayor riesgo de LES⁶² y, en nuestra experiencia, no encontramos una asociación significativa entre tabaquismo y seropositividad para DNAn ni con distintas manifestaciones clínicas (pulmonares, renales ni trombóticas) cuando comparamos 176 pacientes fumadores (antiguos o actuales) con 217 no fumadores (datos no publicados),

todo lo anteriormente expuesto pone de manifiesto la importancia de la supresión del hábito tabáquico en pacientes con enfermedades sistémicas autoinmunes⁶³. Los pacientes con EPOC, debido a que presentan una alta comorbilidad, consumen con mucha frecuencia medicamentos cuya capacidad para desarrollar lupus medicamentoso está suficientemente probada. Es el caso de determinados antihipertensivos (hidralazina, metildopa, bloqueadores beta, diferentes inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), prazosín, clonidina, calcioantagonistas), diuréticos (clortalidona, hidroclorotiazida), antibióticos (isoniazida, minociclina), hipolipemiantes (estatinas) y antiagregantes (ticlopidina)⁶⁴. Muy recientemente se ha comunicado el desarrollo de lupus cutáneo subagudo en un paciente con EPOC sometido a tratamiento con tiotropio administrado por vía inhalatoria⁶⁵.

Dentro de los cuadros vasculíticos de naturaleza autoinmune es poco frecuente la participación bronquial. Los pacientes con enfermedad de Churg-Strauss están afectados, en la gran mayoría de los casos, de asma o equivalentes asmáticos, que preceden al desarrollo del cuadro vasculítico una media de 2 años⁶⁶, pero el asma (por su carácter reversible) no se incluye dentro del concepto de EPOC⁶⁷. La enfermedad de Buerger (tromboangitis obliterante)⁶⁸ guarda una estrecha relación con el consumo de tabaco; un 99% de los afectados son fumadores. Se han descrito algunas alteraciones predisponentes a trombosis en estos pacientes: deficiencias en la fibrinólisis, tendencia a la agregación plaquetaria, disminución de la respuesta vasodilatadora dependiente de endotelio, respuesta incrementada a estímulos vasoconstrictores, y concentraciones elevadas de lipoproteína(a) y de homocisteína. Se desconoce si estas alteraciones son primarias, ya que se ha demostrado una disfunción endotelial semejante en fumadores sin evidencia de enfermedad vascular. El tabaco interfiere además con las propiedades reológicas de los hematíes e incrementa la propensión a la trombosis⁶⁹ y, en algunos casos, se ha comprobado el desarrollo de un síndrome vasculítico claramente relacionado con el empleo de parches de nicotina⁷⁰. La mayoría de los pacientes con vasculitis hipocomplementémica desarrollan una EPOC de curso grave, a veces mortal, en la que resulta crucial el efecto nocivo del tabaco. La obstrucción bronquial (caracterizada anatómicamente por bronquitis, bronquiolitis, fibrosis intersticial y enfisema, en combinaciones variables) se considera que es la consecuencia de la acción doble del estímulo del tabaco y de la enfermedad inflamatoria subyacente sobre la liberación de proteasas que destruyen el tejido pulmonar^{71,72}. Todos estos argumentos refuerzan la necesidad de aconsejar la supresión de tabaco aún más especialmente en pacientes con patología vascular inflamatoria.

Aunque la afectación pulmonar en la esclerosis sistémica (ES) y en las miopatías inflamatorias primarias (MIP), (especialmente en las correspondientes al síndrome antisintetasa) es muy frecuente, su asociación con EPOC es muy poco habitual. El proceso bronco obstructivo asociado que se describe con mayor frecuencia es la bronquiolitis obliterante (también obser-

vado en LES, SSP o AR)⁷³ pero, al igual que se indicó para el asma, no corresponde en rigor a la definición actual de EPOC⁶⁷. El fenómeno de Raynaud, muy frecuentemente asociado a conectivopatías y especialmente a ES (prácticamente en la totalidad de estos pacientes) está claramente influenciado por el tabaco por las razones comentadas con anterioridad. Su supresión es una condición indispensable para el control de la vasoespasticidad. Por último, la afectación muscular presente en casos de polimiositis y dermatomiositis puede influir muy desfavorablemente en casos de EPOC concomitante. Se ha descrito, en la EPOC, la presencia de anomalías morfológicas y metabólicas, que afectan tanto a la musculatura respiratoria como a la de los miembros inferiores, de naturaleza multicausal (hipoxia crónica, decondicionamiento, anormalidades nutricionales, medicamentos, inflamación sistémica, apoptosis inducida por citocinas) y que son responsables en parte de la disnea y de la fatiga de estos pacientes^{74,75}. En individuos con EPOC que desarrollen una MIP, la inflamación muscular autoinmune y el efecto de la medicación empleada en su tratamiento (glucocorticoides, ciclosporina) pueden empeorar considerablemente la miopatía preexistente dependiente de la enfermedad pulmonar.

EPOC y patología renal

Los pacientes con EPOC presentan con mucha frecuencia alteraciones renales y hormonales, fundamentalmente edema e hiponatremia, cuya presencia es un factor que ensombrece el pronóstico⁷⁶. Inicialmente se consideraba que el edema en pacientes con EPOC se debía a *cor pulmonale* con fallo cardíaco retrógrado pero, en la actualidad, está claro que dicho edema no es de origen cardíaco, ya que en la mayoría de ellos coexiste un gasto cardíaco adecuado con una situación francamente edematosa⁷⁶. Campbell y Sort⁷⁷ comprobaron una estrecha relación entre edema y retención de CO₂ en pacientes con EPOC. La hiper-capnia (ver revisión de Palange et al)⁷⁸ da lugar a un incremento de la resistencia arteriolar renal, produciendo una vasoconstricción directa e indirecta (por estimulación del tono simpático, demostrado por el incremento de norepinefrina circulante) que provoca reducción del flujo plasmático renal (FPR) con filtrado glomerular (FG) conservado e incremento de la fracción de filtración (FF) y, consecuentemente, incremento de la reabsorción tubular de sodio. En fases más avanzadas, el FG se reduce como consecuencia del descenso mantenido del FPR, que da lugar a una activación del eje renina-angiotensina-aldosterona (ERAA) con retención mayor de sodio y de H₂O. Un importante número de pacientes edematosos con EPOC tienen hiponatremia atribuida a un incremento de arginina-vasopresina (AVP) que es inadecuado para la osmolaridad de los pacientes. La causa del incremento de AVP es mal conocida (posiblemente sea debido a la estimulación directa por angiotensina II). Por otra parte, se comprueba en estos pacientes una elevación de péptido natriurético atrial (ANP) inversamente correla-

cionada con la PaO_2 que, teóricamente, debería contrarrestar los efectos del hiperaldosteronismo. Pero, paradójicamente, la elevación de ANP en pacientes edematosos con EPOC no promueve la eliminación de sodio y H_2O que se observa en individuos sanos. Sharkey et al⁷⁹, mediante determinación del índice de pulsatilidad con ultrasonografía-doppler, comprobaron en pacientes con EPOC e hipercapnia una considerable reducción de la reserva renal funcional, esto es, una incapacidad para la reducción de la resistencia vascular renal distal en respuesta a una sobrecarga proteica oral, a diferencia de lo que ocurre en controles normales y en pacientes no hipercápnicos con EPOC. La hipoxemia, especialmente la nocturna, ejerce también importantes modificaciones sobre la retención de H_2O y sodio en pacientes con EPOC⁸⁰. Fundamentalmente, como en el caso de la hipercapnia, a través de vasoconstricción renal inducida por el incremento de catecolaminas y endotelina^{81,82}. Bratel et al⁸⁰ comprobaron, en pacientes con EPOC gravemente hipoxémicos, una importante reducción de la FF, anormalmente elevada en situación basal, e incremento del aclaramiento de sodio tras una oxigenoterapia prolongada. Estos efectos favorables aparecieron siempre que la oxigenación no se acompañara de incremento de la PaCO_2 . Los pacientes con EPOC que por su gravedad tienen que ser sometidos a ventilación mecánica con presión positiva, experimentan un empeoramiento añadido de la retención hidrosalina⁸³. Se han atribuido estas alteraciones a una reducción de FPR en respuesta a diferentes mecanismos inducidos por la presión positiva, como caída del gasto cardíaco, incremento de presión venosa renal, redistribución corticomedular del FPR⁸⁴ o estimulación neurógena renal, tanto directa como indirecta por liberación de adrenalina. Esta última eventualidad parece descartada por Sharkey et al⁸⁵, que abogan por un mecanismo hemodinámico más que neurógeno en un estudio comparativo en el que incluyen pacientes con riñones trasplantados (y, por lo tanto, denervados). Kuiper et al⁸⁶, en una revisión reciente de la bibliografía, añaden otros dos posibles mecanismos lesionales a los de carácter hemodinámico citados anteriormente: primero, determinadas estrategias de ventilación, como las de hipercapnia a hipoxemia permisivas, que pueden comprometer el FPR; segundo, el biotrauma provocado por la ventilación mecánica sobre los tejidos pulmonares, una reacción inflamatoria que puede generar la liberación sistémica de mediadores.

Inversamente, tanto el deterioro por una u otra causa de la función renal como las técnicas de depuración extrarrenal, pueden influir desfavorablemente sobre la función respiratoria de los pacientes con EPOC. La insuficiencia renal crónica (IRC) se asocia, por mecanismos poco aclarados, a una frecuencia de apnea del sueño 10 veces mayor que la observada en la población general⁸⁷ y puede constatar en más del 60% de los pacientes sometidos a hemodiálisis crónica⁸⁸. La normalización de la función renal por medio del trasplante consigue la corrección del trastorno respiratorio⁸⁹. Por otra parte, la difusión de CO_2 en el líquido de dializado puede provocar episodios de hipoxemia durante las sesiones de diálisis, por disminución del estímulo de la hipercapnia

sobre los quimiorreceptores⁹⁰, que son más aparentes en pacientes con EPOC basalmente hipoxémicos⁹¹. Estas y otras complicaciones respiratorias, tanto en casos de insuficiencia renal crónica (edema pulmonar, pleuritis fibrinosa, calcificaciones pulmonares, susceptibilidad a infecciones) como de insuficiencia renal aguda (sobrecarga hídrica y acidosis metabólica) detallados recientemente por Pierson⁹², adquieren una especial relevancia en pacientes con EPOC.

El consumo de tabaco, principal agente implicado en el desarrollo de la EPOC¹ es también, por sí mismo, un importante factor condicionante de enfermedad renal. Su elevado contenido en cadmio y plomo se relacionan con una disfunción glomerular. La nicotina acelera la progresión de las nefropatías y el paso de microalbuminuria a proteinuria. El daño endotelial renal se debe en parte a la activación del sistema nervioso simpático y al desarrollo de hipertensión arterial⁹³ y es proporcional a la intensidad y duración del tabaquismo⁹⁴. Sola o asociada a etanol, la nicotina incrementa la peroxidación lipídica en el hígado y, en el riñón, disminuye la actividad de la superóxido dismutasa e incrementa la de catalasa⁹³. Por último, los pacientes fumadores tienen un riesgo más elevado que la población sana de padecer cáncer de riñón⁹⁵ y de fallo del injerto tras el trasplante renal⁹⁶.

Conclusiones

La EPOC es un proceso muy complejo, que trasciende el ámbito estrictamente pulmonar. Dado que el tabaco, principal factor desencadenante de la EPOC, es un potente inductor de reacción inflamatoria (por agresión celular directa y mediante el incremento de mediadores de inflamación), la EPOC se revela como una verdadera enfermedad sistémica y comparte muchas de las características comunes a la mayoría de las enfermedades autoinmunes clásicas. Al participar pulmón y riñón de una misma función, la del equilibrio hidrosalino y ácido-básico, son muchas las interdependencias que pueden observarse en las alteraciones de uno u otro sistema producidas por la enfermedad del otro. Una vez más, el tabaco actúa como mecanismo lesional común de dos sistemas aparentemente muy distintos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Celli BR, MacNee W and committee members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23:932-46.
2. Barberá JA, Peces-Barba G, Agustí AGN, Izquierdo JL, Monsó E, Montemayor T, et al. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:297-316.
3. Agustí AGN, MacNee W, Donaldson K, Cosío M. Hypothesis: does COPD have an autoimmune component? *Thorax*. 2003;58:832-4.
4. Turato G, Di Stefano A, Maestrelli P, Mapp CE, Ruggieri MP, Roggeri A, et al. Effect of smoking cessation on airway inflammation in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1262-7.
5. Mamratt T, Mitchison NA. Tolerance and autoimmunity. *N Engl J Med*. 2001;334:655-64.
6. Saetta M, Turato G, Maestrelli P, Mapp CE, Fabbri LM. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1304-9.
7. Richmond I, Pritchard GE, Ashcroft T, Avery A, Corris PA, Walters EH. Bronchus associated lymphoid tissue (BALT) in human lung: its distribution in smokers and nonsmokers. *Thorax*. 1993;48:1130-4.

8. Casolaro MA, Bernaudin JF, Saltini C, Ferrans VJ, Crystal RG. Accumulation of Langerhans' cells on the epithelial surface of the lower respiratory tract in normal subjects in association with cigarette smoking. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137:406-11.
9. Rahman I, MacNee W. Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation. *Eur Respir J*. 2000;16:534-54.
10. Finkelstein EI, Nardini M, van der Vliet A. Inhibition of neutrophil apoptosis by acrolein: a mechanism of tobacco-related lung disease? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2001;281:L732-9.
11. Andreassen H, Vestbo J. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological perspective. *Eur Respir J*. 2003;22: Supl46: S2-4.
12. Majo J, Ghezzi H, Cosio MG. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema. *Eur Respir J*. 2001;17:946-53.
13. Hutchinson D, Shepstone L, Moots R, Lear JT, Lynch MP. Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis (RA), particularly in patients without a family history of RA. *Ann Rheum Dis*. 2001;60: 223-7.
14. Deighton C. Smoke gets in your joints? *Ann Rheum Dis*. 1997;56: 453-4.
15. Hutchinson D, Moots RJ, Capell HA, Maiden N, Madhok R, Hampson R, et al. Rheumatoid arthritis, poverty and smoking. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:396-7.
16. Criswell LA, Merlino LA, Cerhan JR, Mikuls TR, Mudano AS, Burma M, et al. Cigarette smoking and the risk of rheumatoid arthritis among postmenopausal women: results from the Iowa Women's Health Study. *Am J Med*. 2002;112:465-71.
17. Schwartz H, Schwartz DA, Saag KG, Cerhan JR, Kolluri S, Kenjirou Ohashi K, et al. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis*. 1997;56:463-9.
18. Hassan WU, Keaney NP, Holland CD, Kelly CA. Bronchial reactivity and airflow obstruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1994;53: 511-4.
19. Fuld JP, Johnson MK, Cotton MM, Carter R, Watkin SW, Capell HA, et al. A longitudinal study of lung function in nonsmoking patients with rheumatoid arthritis. *Chest*. 2003;124:1224-31.
20. Sassoon CS, McAlpine SW, Tashkin DP, Baydur A, Quismorio FP, Morgan ES. Small airways function in nonsmokers with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1984; 27:1218-26.
21. Agustí AGN, Noguera A, Saulea J, Sala E, J. Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003; 21:347-60.
22. 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.
23. Mikuls TR, Saag KG, Criswell LA, Merlino LA, Kaslow RA, Shelton BJ, et al. Mortality risk associated with rheumatoid arthritis in a prospective cohort of older women: results from the Iowa Women's Health Study. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:994-9.
24. Hakoda M, Oiwa H, Kasagi F, Masunari N, Yamada M, Suzuki G, et al. Mortality of rheumatoid arthritis in Japan: a longitudinal cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1451-5.
25. Navarro-Cano G, Del Rincon I, Pogossian S, Roldan JF, Escalante A. Association of mortality with disease severity in rheumatoid arthritis, independent of comorbidity. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2425-33.
26. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agustí AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J*. 2006;28:1245-57.
27. Antonelli Incalzi R, Fusco 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 Respir J*. 1997;10:2794-800.
28. Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest*. 2005;128:2005-11.
29. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in the primary care. *Chest*. 2005;128:2099-107.
30. Ramos-Casals M, Font J. Primary Sjögren's syndrome: current and emergent aetiopathogenic concepts. *Rheumatology*. 2005;44:1354-67.
31. Fairfax AJ, Haslam PL, Pavia D, Sheahan NF, Bateman JR, Agnew JE, et al. Pulmonary disorders associated with Sjögren's syndrome. *Q J Med*. 1981;50:279-95.
32. Constantopoulos SH, Drosos AA, Maddison PJ, Moutsopoulos HM. Xerotrachea and interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. *Respiration*. 1984;46:310-4.
33. Constantopoulos SH, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. Respiratory manifestations in primary Sjögren's syndrome. A clinical functional and histological study. *Chest*. 1985;88:226-9.
34. Linstow M, Kriegbaum NJ, Backer V, Ulrik C, Oxholm PA. Follow-up study of pulmonary function in patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int*. 1990;10:47-9.
35. Kelly C, Gardiner P, Pal B, Griffiths I. Lung function in primary Sjögren's syndrome: a cross sectional and longitudinal study. *Thorax*. 1991;46:180-3.
36. Gardiner P, Ward C, Allison A, Ashcroft T, Simpson W, Walters H, et al. Pleuropulmonary abnormalities in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 1993;20:831-7.
37. Papiris SA, Maniati M, Constantopoulos SH, Roussos C, Moutsopoulos HM, Skopouli FN. Lung involvement in primary Sjögren's syndrome is mainly related to the small airway disease. *Ann Rheum Dis*. 1999;58:61-4.
38. Alarcon Segovia D. Airways in rheumatoid disease. *Lancet*. 1978;ii:1058.
39. Davidson BKS, Kelly CA, Griffiths ID. Ten year follow up of pulmonary function in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:709-12.
40. Newball HH, Ibrahim SA. Chronic obstructive airway disease in patients with Sjögren's syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1977;115:295-304.
41. Segal I, Fink G, Machtey I, Gura V, Spitzer SA. Pulmonary function abnormalities in Sjögren's syndrome and the sicca complex. *Thorax*. 1981;36: 286-9.
42. Lahdensuo A, Korpela M. Pulmonary findings in patients with primary Sjögren's syndrome. *Chest*. 1995;108:316-9.
43. Alarcón-Segovia D, Alarcón DG. Pleuro-pulmonary manifestations of lupus erythematosus. *Dis Chest*. 1961;39:7-17.
44. Marino CT, Pertschuk LP. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med*. 1981;141:201-3.
45. Varela JM, Sánchez Román J, Castillo Palma MJ, Bravo Ferrer J. Hemorragia pulmonar difusa en el lupus eritematoso sistémico. *Rev Clin Esp*. 1991;189:125-8.
46. Pamies Andreu E, Sánchez Román J, Arca Sosa V, Povedano J, López Zabala R, Ponce F, et al. Afectación pulmonar en el lupus eritematoso sistémico. *An Med Int*. 1985;Supl nov:21.
47. Wohlgeleit D, Loke J, Matthay RA, Siegel NJ. Systemic and discoid lupus erythematosus: analysis of pulmonary function. *Yale J Biol Med*. 1978;51:157-64.
48. Chick TW, DeHoratius RJ, Skipper BE, Messner RP. Pulmonary dysfunction in systemic lupus erythematosus without pulmonary symptoms. *J Rheumatol*. 1976;3:262-8.
49. Jonsson H, Nived O, Sturfelt G, Valind S, Jonson B. Lung function in patients with systemic lupus erythematosus and persistent chest symptoms. *Br J Rheumatol*. 1989;28:492-9.
50. Cabello FJ, Castillo J, Ortega F, Rodríguez Panadero F, Capote F, Sánchez Román J. Estudio evolutivo de la función pulmonar en pacientes con lupus eritematoso sistémico - Comunicación al XVII Congreso de la Asociación de Neumólogos del Sur. Badajoz, marzo, 1991.
51. Andonopoulos AP, Constantopoulos SH, Galanopoulou V, Drosos AA, Acritidis NC, Moutsopoulos HM. Pulmonary function of nonsmoking patients with systemic lupus erythematosus. *Chest*. 1988;94:312-5.
52. Keane MP, Lynch JP. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax*. 2000;55:159-66.
53. Key TJ, Pike MC, Brown JB, Hermon C, Allen DS, Wang DY. Cigarette smoking and urinary oestrogen excretion in premenopausal and post-menopausal women. *Br J Cancer*. 1996;74:1313-6.
54. Law MR, Cheng R, Hackshaw AK, Allaway S, Hale AK. Cigarette smoking, sex hormones and bone density in women. *Eur J Epidemiol*. 1997;13: 553-8.
55. Mooney LA, Perera FP, Van Bennekum AM, Blazer WS, Karkoszka J, Covey L, et al. Gender differences in autoantibodies to oxidative DNA base damage in cigarette smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10: 641-8.
56. Freeman MM, King TE, Criswell LA. Association of smoking with dsDNA autoantibody production in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:581-4.
57. Gaussoy NO, Sibbitt WL Jr, Qualls CR. Cigarette smoking, alcohol consumption, and the risk of systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J Rheumatol*. 2001;28:2449-53.
58. Costenbader KH, Kim DJ, Peerzada J, Lockman S, Nobles-Knight D, Petri M, et al. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:849-57.
59. Gaussoy NO, Sibbitt W Jr, Bankhurst AD, Qualls CR. Cigarette smoking and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003; 30:1215-21.
60. Ho KT, Ahn CW, Alarcon GS, Baethge BA, Tan FK, Roseman J, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort (LUMINA): XXVIII. Factors predictive of thrombotic events. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:1303-7.
61. Ward MM, Studenski S. Clinical prognostic factors in lupus nephritis. The importance of hypertension and smoking. *Arch Intern Med*. 1992;152: 2082-8.
62. Formica MK, Palmer JR, Rosenberg L, McAlindon TE. Smoking, alcohol consumption and risk of systemic lupus erythematosus in the Black Women's Health Study. *J Rheumatol*. 2003;30:1222-6.
63. Majka DS, Holers VM. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:561-3.
64. Rubin RL. Drug-induced lupus. En: Wallace J, Hahn BH, editors. *Dubois' lupus erythematosus*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007: 870-900.
65. Pham HC, Saurat JH. Inhalation route inducing subacute cutaneous lupus erythematosus with tiotropium. *Arch Dermatol*. 2005;141:911-2.
66. Pavone L, Grasselli C, Chierici E, Maggiore U, Garini G, Ronda N, et al. Outcome and prognostic factors during the course of primary small vasculitis. *J Rheumatol*. 2006;33:1299-306.
67. De Miguel J. A favor del término EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2004;40: 480-2.
68. Olin JW. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *N Eng J Med*. 2000;323:864-9.
69. Maurel A, Apovo M, Beuzard Y, Boynard M, Lagrue G. Influence du tabagisme sur la rhéologie sanguine. *J Mal Vasc*. 1997;22:239-43.
70. Van der Klauw MM, Van Hilto E, Van den Berg WH, Bolsius EP, Sutorius FF, Stricker BH. Vasculitis attributed to the nicotine patch (Nicotinell). *Br J Dermatol*. 1996;134:361.

71. Friskel E, Foster R. A 37-year-old man with severe COPD, rash, and conjunctivitis. *Chest*. 2000;118:1493-5.
72. Schwartz HR, McDuffie FC, Black LF, Schroeter AL, Conn DL. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: association with chronic obstructive pulmonary disease. *Mayo Clin Proc*. 1982;57:231-8.
73. Wells AU, DuBois RM. Bronchiolitis in association with connective tissue disorders. *Clin Chest Med*. 1993;14:653-66.
74. Montes de Oca M, Celli BR. Los músculos periféricos en la EPOC: ¿decondicionamiento o miopatía? *Arch Bronconeumol*. 2001;37:82-7.
75. Agustí AGN, Sauleda J, Miralles C, Gómez C, Togores B, Sala E, et al. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:485-9.
76. Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 1990;11:555-69.
77. Campbell EJM, Short DS. The cause of oedema in «*cor pulmonale*». *Lancet*. 1960;i:1184-6.
78. Palange P. Renal and hormonal abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax*. 1998;53:989-91.
79. Sharkey RA, Mulloy EMT, Kilgallen IA, O'Neill SJ. Renal functional reserve in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1997;52:411-5.
80. Bratel T, Ljungman S, Runold M, Stenvinkel P. Renal function in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease: effects of long-term oxygen treatment. *Respir Med*. 2003;97:308-16.
81. Stewart AG, Waterhouse JC, Billings CG, Baylis PH, Howard P. Hormonal, renal and autonomic nerve factors involved in the excretion of sodium and water during dynamic salt and water loading in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1995;50:838-45.
82. Cargill RI, Kiely DG, Clark RA, Lipworth BJ. Hypoxaemia and release of endothelin-1. *Thorax*. 1995;50:1308-10.
83. Priebe HJ, Hedley-Whyte J. Respiratory support and renal function. *Int Anaesthesiol Clin*. 1984;22:203-25.
84. Albert RK. Non-respiratory effects of positive end-expiratory pressure. *Respiratory Care*. 1988;33:464-71.
85. Sharkey RA, Mulloy EM, Long M, O'Neill SJ. The effect of continuous positive airway pressure (CPAP) on renal vascular resistance: the influence of renal denervation. *Crit Care*. 1999;3:33-7.
86. Kuiper JW, Groeneveld AB, Slutsky AS, Plotz FB. Mechanical ventilation and acute renal failure. *Crit Care Med*. 2005;33:1408-15.
87. Hanly P. Sleep apnea and daytime sleepiness in end-stage renal disease. *Semin Dial*. 2004;17:109-14.
88. Parker KP. Sleep disturbances in dialysis patients. *Sleep Med Rev*. 2003;7:131-43.
89. Langevin B, Fouque D, Leger P, Robert D. Sleep apnea syndrome and end-stage renal disease. Cure after renal transplantation. *Chest*. 1993;103:1330-5.
90. Romaldini H, Rodríguez-Roisin R, López FA, Ziegler TW, Bencowitz HZ, Wagner PD. The mechanisms of arterial hypoxemia during hemodialysis. *Am Rev Respir Dis*. 1984;129:780-4.
91. Pitcher WD, Diamond SM, Henrich WL. Pulmonary gas exchange during dialysis in patients with obstructive lung disease. *Chest*. 1989;96:1136-41.
92. Pierson DJ. Respiratory considerations in the patient with renal failure. *Respir Care*. 2006;51:413-22.
93. Cooper RG. Effect of tobacco smoking on renal function. *Indian J Med Res*. 2006;124:261-8.
94. Tylicki L, Puttinger H, Rutkowski P, Rutkowski B, Horl WH. Smoking as a risk factor for renal injury in essential hypertension. *Nephron Clin Pract*. 2006;103:c121-8.
95. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer*. 2005;114:101-8.
96. Ostovan MA, Fazelzadeh A, Mehdizadeh AR, Razmkon A, Malek-Hosseini SA. How to decrease cardiovascular mortality in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2006;38:2887-92.