

Capítulo 1

EI PACIENTE CARDÍACO Y PULMONAR

Introducción

La práctica clínica nos muestra a menudo que el enfermo mixto cardíaco y pulmonar es un tipo de paciente que el médico debe afrontar a menudo pero, ¿Es tan frecuente la coexistencia de EPOC e Insuficiencia cardíaca como parece?. Definiendo la EPOC en base a los criterios de la GOLD (1) y la insuficiencia cardíaca en base a los de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) (2) y, si nos centramos en pacientes previamente diagnosticados de EPOC, sin descartar a los pacientes que previamente tenían documentada una cardiopatía isquémica, la prevalencia de insuficiencia cardíaca en estos oscila del 10 al 46% (3,4,5). En un sentido contrario la prevalencia de EPOC oscila entre el 20 a 32% de los pacientes con insuficiencia cardíaca (6,7,8).

Existen bases fisiopatológicas que abonan esta asociación. La EPOC es de facto un factor de riesgo cardiovascular. Ello se debe a la inflamación sistémica de bajo grado que la acompaña, y de la que son fuente las pequeñas vías respiratorias, que juega un papel evidente en la génesis de aterosclerosis (9). Este fenómeno actúa potenciado la formación de placas de ateroma a nivel de las arterias coronarias y predispone a los EPOC a la miocardiopatía isquémica, que suele constituirse como la patología subyacente en la insuficiencia cardíaca que desarrollan los enfermos con EPOC. Este hallazgo es congruente con la observación clínica de una alta incidencia de anomalías en la motilidad de las paredes del ventrículo izquierdo en los pacientes con EPOC (10) y con el hecho, de que la cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte en los EPOC y no la insuficiencia respiratoria (1)

Problemas frecuentes en el manejo habitual

Los podemos estratificar a dos niveles, dificultades que se presentan en el diagnóstico y dudas que se nos plantean en el tratamiento.

En el diagnóstico, la dificultad estriba en que cuando una paciente con insuficiencia cardíaca se agudiza, la manifestación clínica principal es la disnea, como también lo es cuando se agudiza un EPOC, es decir, que la clínica a veces ayuda poco a la hora de diferenciar cual es el órgano que falla. Este hecho puede dificultar el diagnóstico del padecimiento por ejemplo de una insuficiencia cardíaca (IC) no conocida en el EPOC o, de conocer la causa de cual es el órgano responsable de una descompensación en un enfermo mixto. Por tanto, cabe profundizar en las siguientes cuestiones:

- ¿Qué dificultades diagnósticas implica que el paciente presente EPOC de base a la hora de diagnosticar la insuficiencia cardíaca?

- ¿Qué estrategias podemos llevar a cabo para superar estas dificultades diagnósticas?

Respecto al tratamiento, muchas veces nos encontramos en situaciones que hacen que nos preguntemos cuales son las implicaciones terapéuticas que tiene la coexistencia de las dos patologías en el abordaje de estos enfermos, planteándonos cuestiones en el día día como las siguientes:

- ¿Que riesgos asumimos cuando utilizamos beta-2 adrenergicos para broncodilatar en el paciente con insuficiencia cardiaca o cardiópata en general?
- ¿Qué riesgos cardiológicos asumimos al utilizar corticoides tantas veces utilizados para el tratamiento de las agudizaciones del EPOC?
- ¿Es seguro el uso de betabloqueantes en los pacientes en los que coexiste EPOC e insuficiencia cardiaca? ¿Es viable aplicar en un mismo paciente simultáneamente terapia betabloqueante y tratamiento con beta2-adrenergicos? ¿qué efectos tiene dicha combinación en el enfermo mixto?
- ¿Que efectos tienen los tratamientos que bloquean del sistema renina angiotensina (IECAS, ARAS y Antialdosterónicos) que utilizamos para tratar la insuficiencia cardiaca sobre la EPOC? .De los fármacos que actúan sobre este sistema , ¿cuáles son los mas recomendables en el EPOC?
- ¿Son seguros los diuréticos en los pacientes con EPOC e insuficiencia cardiaca?. La coexistencia de las dos patologías en un enfermo ¿debería modificar el uso que llevamos a cabo de los diuréticos del ASA?
- ¿Hemos de tener precauciones especiales al utilizar antiarrítmicos en base a sus efectos colaterales en el paciente cardiaco y pulmonar?
- Las estatinas muchas veces utilizadas en pacientes cardiópatas, sobre todo con cardiopatía isquémica, ¿son neutras en relación a su efecto sobre la neumopatía?
- A parte de los aspectos relacionados con el tratamiento farmacologico del EPOC con insuficiencia cardiaca, ¿ Existen otros factores que pueden ser determinantes en estos enfermos?

¿Qué dificultades diagnósticas implica que el paciente presente EPOC de base a la hora de diagnosticar insuficiencia cardiaca?

Podemos dividirlas fundamentalmente en dos ámbitos:

1/ Errores en la valoración clínica

En el paciente con antecedentes de EPOC la disnea y la fatiga suelen relacionarse sistemáticamente con la patología pulmonar y, en consecuencia, no se realizan pruebas diagnósticas para descartar otros posibles orígenes de las mismas. Ello conlleva un retraso en el diagnóstico del padecimiento cardiaco en estos enfermos. Habría que tener en cuenta en estos casos, el hecho que la EPOC aumenta de per se el riesgo de padecer insuficiencia cardiaca (11).

2/ Errores en la valoración de pruebas complementarias

La radiografía de tórax: pierde sensibilidad para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca en el EPOC. Ello se debe a que el índice cardiorácico se ve modificado por una hiperinsuflación del tórax, además, también puede darse la circunstancia de que una dilatación del ventrículo izquierdo pueda quedar enmascarada por un crecimiento del corazón derecho presente en el EPOC.(12)

En lo que respecta al electrocardiograma en los pacientes con EPOC, los hallazgos habituales en esta enfermedad, p pulmonale y BRDHH, se sobreponen sobre las alteraciones propias de la insuficiencia cardiaca dificultando su interpretación.

También pueden existir problemas en exploraciones en principio consideradas determinantes para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca como el Ecocardiograma. La hiperinsuflación pulmonar que suelen presentar los EPOC puede derivar en una mala ventana. En relación a ello, hasta 10-30% de los pacientes con EPOC tiene mala ventana ecocardiográfica, lo cual disminuye notablemente el rendimiento diagnóstico de esta prueba para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca (13, 14).

Pero además, y por si fuera poco, la coexistencia de EPOC e insuficiencia cardiaca hace valorar mal el grado de afectación funcional en la EPOC. Por ejemplo, los test de función pulmonar (Pruebas funcionales respiratorias) pueden alterarse en los pacientes con IC, por el mero hecho de presentar esta cardiopatía, en un grado intermedio entre las alteraciones que presentan los EPOC y los sanos (15).

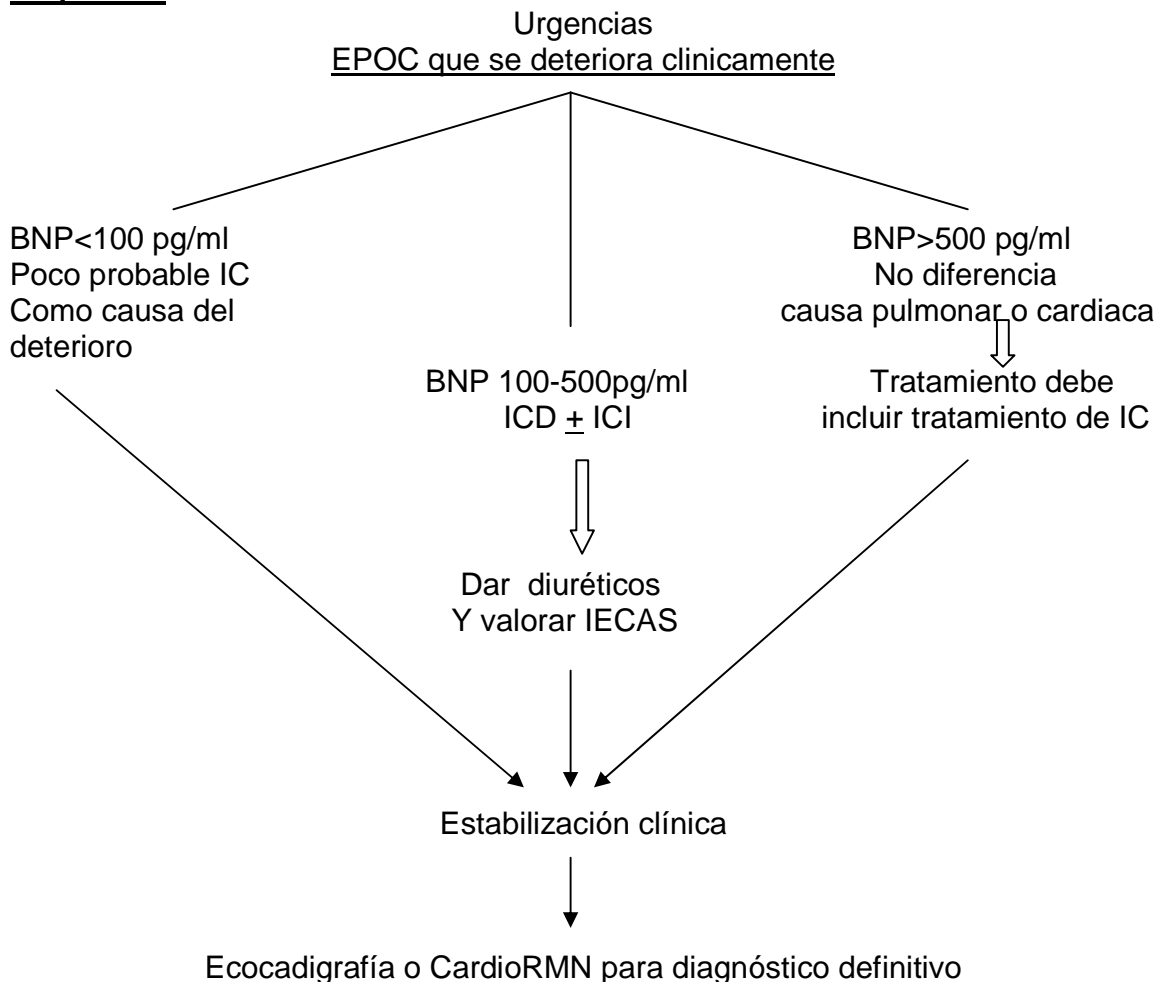
¿Qué estrategias podemos llevar a cabo para superar estas dificultades diagnósticas?

Diferentes estudios clínicos han puesto a prueba la utilidad del **BNP y NT-proBNP** para el diagnóstico diferencial del origen de la disnea en un paciente determinado que consulta en diferentes ámbitos como urgencias o la consulta diaria. En todo caso, la determinación del BNP o el NT-pro BNP, no debe ser considerada por si sola como la clave para establecer en un paciente concreto el origen de la disnea. Tampoco debe utilizarse este análisis como la base para diferenciar en un paciente cardíopata con EPOC, cual de las dos entidades es la causa de su empeoramiento funcional. Esta prueba, siempre ha de ser un complemento de unos más que necesarios historia clínica y electrocardiograma que son básicos al intentar establecer un diagnóstico diferencial. Algunos trabajos realizados en el ámbito de la atención primaria han evidenciado que algunos datos bien seleccionados de la historia clínica (antecedentes de cardiopatía isquémica o infarto, latido de punta desplazado, IMC aumentado superior o igual a 30) junto a una buena evaluación electrocardiográfica y el uso del NTproBNP pueden ayudar al medico a identificar insuficiencia cardiaca concomitante en pacientes con EPOC estable (16). La cautela al utilizar esta determinación y asignarle un papel en la práctica diaria siempre es necesaria. No hay que olvidar que hasta un 20-25% de los pacientes en régimen ambulatorio con insuficiencia cardiaca sistólica tienen niveles de BNP < 100 pg/ ml. Ello implica que cualquier estrategia basada solo en la determinación del péptido para detectar IC en los EPOC no detectaría la

disfunción cardiaca en estos enfermos siendo la ecocardiografía una técnica más fiable (17).

En el área de urgencias, los resultados de los estudios que han evaluado la utilidad clínica de la determinación del BNP o el NT-proBNP para el diagnóstico diferencial del origen de la agudización de la disnea en diferentes patrones de enfermos son contradictorios. Partiendo del caso de un EPOC previamente conocido, una agudización hipoxémica de esta patología, puede producir una sobrecarga de presión y volumen de ventrículo derecho que puede elevar el BNP aunque no tanto como en IC. Ello supone que en estos pacientes, en este ámbito (urgencias), en la interpretación clínica de la determinación, no solo es crítica la elevación per se sino el grado de la misma. Le Jemtel et al. (18) proponen un interesante algoritmo de manejo en estos casos (Esquema 1)

Esquema1



ICD: Insuficiencia cardiaca derecha

ICI: Insuficiencia cardiaca izquierda

El ecocardiograma transesofágico (ETE) y la Cardioresonancia (CardioRMN) pueden salvar los problemas de mala ventana que pueden presentar estos pacientes con el ecocardiograma transtorácico. Además, esta última permite valorar bien medidas y función de corazón derecho (19). La CardioRMN puede ofrecer también información adicional sobre la existencia de una cardiopatía isquémica subyacente, que como hemos dicho, en muchos casos es la base de la IC en los EPOC. El problema es su alto coste y difícil accesibilidad, aunque estos obstáculos puedan ser superados a largo plazo.

Una de las indicaciones establecidas de la **prueba de esfuerzo con consumo de oxígeno** es el ser un instrumento útil en el diagnóstico diferencial del origen de la disnea (cardiaco pulmonar u otros orígenes) y por tanto, puede ser una herramienta válida en algunos casos para la evaluación diagnóstica de estos pacientes.

¿Que implicaciones tiene la coexistencia de las dos patologías en el abordaje terapéutico?

Influencia del tratamiento de la EPOC en la cardiopatía

Las medicaciones que utilizamos en los pacientes con EPOC pueden influir en el curso clínico de una insuficiencia cardiaca o cardiopatía isquémica concomitante, precipitando descompensaciones o favoreciendo la aparición de eventos isquémicos.

Los **beta adrenérgicos** inhalados no son específicos sobre los receptores beta-2 y estimulan también los beta-1 aumentando el consumo de oxígeno del miocardio. Algunos estudios han constatado que los beta-2 adrenérgicos de corta duración orales o vía inhalatoria aumentan la mortalidad y el número de descompensaciones en los pacientes con insuficiencia cardiaca izquierda (20,21). Por el contrario, los beta-2 de larga duración se separan mejor del receptor miocárdico y tienen menos efectos deletéreos sobre el mismo. Es por ello, que en caso de estimar necesario el uso de beta-2 adrenérgicos en un paciente EPOC con insuficiencia cardiaca, son preferibles a las formulaciones de larga duración de acción (22). Apoyando este hecho está el hallazgo del estudio Toward a Revolution in COPD Health (TORCH) que comparó salmeterol solo, fluticasona sola, salmeterol y fluticasona y placebo en 6112 pacientes con EPOC en un periodo de seguimiento de 3 años. No se observó un aumento de los eventos cardiacos en el grupo de salmeterol o en el grupo de salmeterol con fluticasona en relación al resto de grupos (23). No obstante, a pesar de todo esto, existen evidencias que apoyan que en caso de utilizarlos seria preferible evitar dosis altas, sobre todo en pacientes con antecedentes de arritmia o hipoxemia por el riesgo de inducir extrasistolia supraventricular o ventricular (22). Existen estrategias que pueden ser útiles para maximizar la seguridad en el uso de beta adrenérgicos. Entre estas están la monitorización del QT, un QT más largo implicaría aumento del riesgo de arritmia bajo dicho tratamiento (24). Asimismo pueden realizarse análisis periódicos de la caliemia, teniendo en cuenta el potencial de estos fármacos de inducir hipopotasemia, sobre todo si el paciente toma además

diuréticos. Los pacientes cardiopatas son especialmente vulnerables a la hipopotasemia ya que como es sabido facilita la aparición de arritmias.

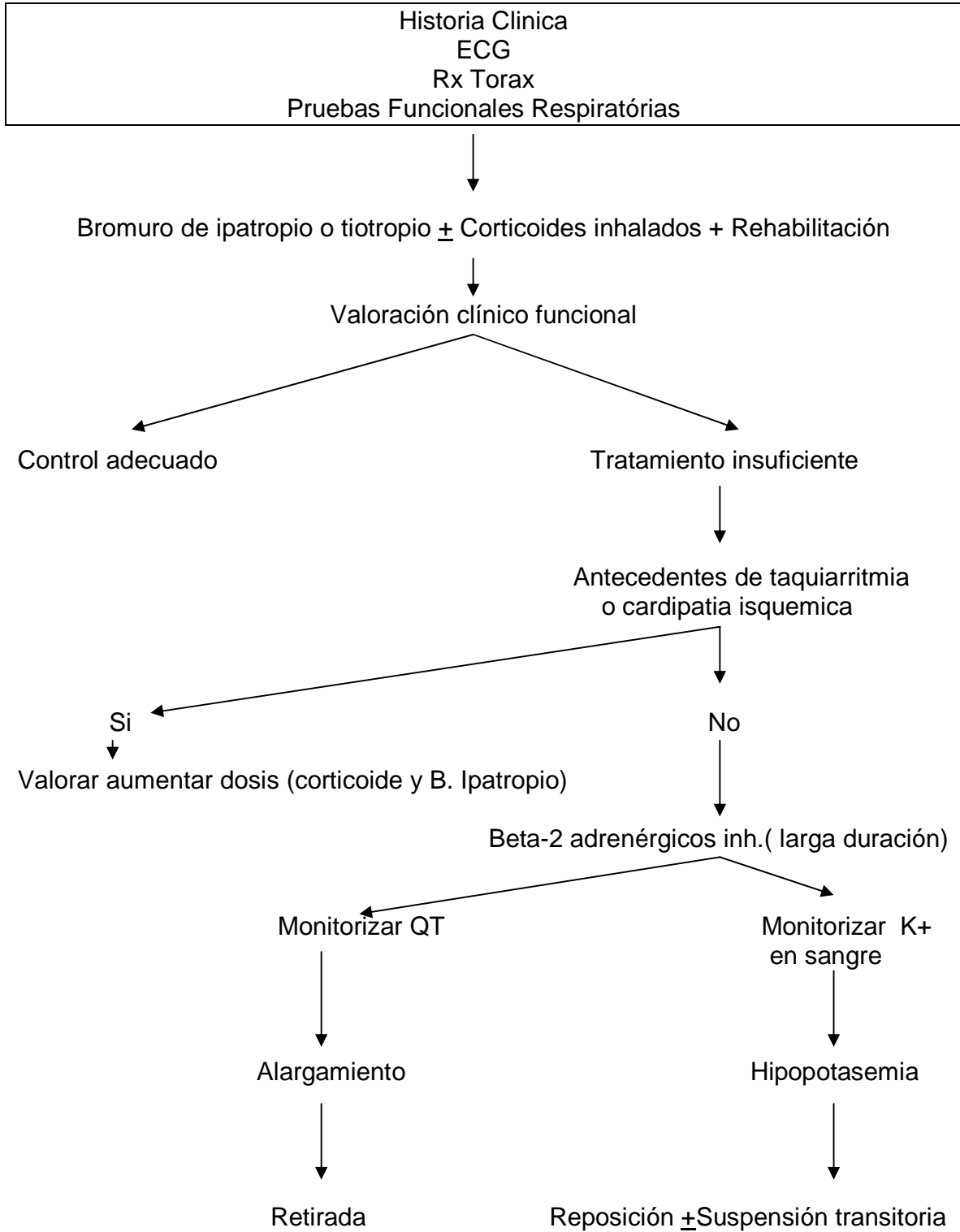
Los **anticolinérgicos (bromuro de ipatropio, tiotropio)** reducen el periodo de liberación de acetilcolina, no obstante, ningún estudio ha constatado efectos negativos en pacientes con IC, siendo los pocos datos disponibles favorables a su utilización (25).

Los **corticoides** via sistémica oral o endovenosa son frecuentemente utilizados en la agudizaciones de los EPOC. Dosis superiores a 7.5 mg / día parecen tener un potencial arritmogénico facilitando la aparición de episodios de fibrilación auricular (26). Ello junto a su efecto de inducir retención hidrosalina hace que su indicación deba establecerse después de un cuidado balance entre riesgos y beneficios de su administración, especialmente en los pacientes EPOC con antecedentes de arritmia o con insuficiencia cardiaca evolucionada. De utilizarlos en estos casos es preferible ajustarse a dosis de 0,5-1 mg/Kg como inicio y llevar a cabo una reducción lo más rápida posible.

La **teofilina** puede predisponer a la aparición de taquiarritmias, especialmente fibrilación auricular, incluso encontrándose el fármaco en márgenes terapéuticos (27). Su escaso efecto beneficioso y el alto riesgo que puede suponer su uso en enfermos con antecedentes de IC o cardiopatía isquémica creemos que desaconseja su utilización en estos pacientes.

Propuesta de manejo de EPOC con cardiopatía de base.

EPOC con cardiopatía de base



Clasificación de las medicaciones utilizadas en la EPOC en base a sus efectos sobre los pacientes con insuficiencia cardiaca o cardiopatía isquémica.

Medicaciones seguras	Medicaciones a pautar con precaución	Medicaciones con potencial efecto deletereo
-Bromuro de ipatropio -Tiotropio	-Beta 2 de larga duración (salmeterol o formaterol) -Corticoides sistémicos	-Teofilina y derivados -Beta 2 de corta duración orales o inhalados

Influencia del tratamiento de la cardiopatía en la EPOC

En un sentido contrario los fármacos que utilizamos en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca pueden afectar el curso de la EPOC concomitante.

En lo que respecta a los **Betabloqueantes (BB)**, cada vez existen mas evidencias que los BB cardioselectivos son seguros en EPOC incluso moderada o severa (ningún o mínimo efecto sobre función pulmonar)(28,29). Los betabloqueantes selectivos beta 1 tienen 20 veces más afinidad sobre los receptores beta-1 que sobre los receptores beta-2 y por ello tienen mucho menor potencial de inducir broncoconstricción que los betabloqueantes no selectivos (30). Las evidencias sobre su seguridad han llegado al punto de considerarse de que la presencia de EPOC no es un motivo para no utilizarlos en un paciente con insuficiencia cardiaca o cardiopatía isquémica. Este hecho ha sido adecuadamente reflejado en las guías de la Heart Failure Society of America (31). Un deterioro ligero del FEV1 al iniciar su uso puede ser observado en cardiopata con EPOC pero ello no es motivo para discontinuarlos. Existen evidencias que estos efectos a corto plazo al iniciarlos podrían convertirse en efectos incluso beneficiosos a largo plazo sobre la reactividad bronquial al aumentar su acción la densidad de receptores beta. Los betabloqueantes cardioselectivos además no atenúan la broncodilatación inducida por el uso concomitante de beta-2 adrenergicos (32). Dentro del grupo de los betabloqueantes cardioselectivos por sus beneficios probados en pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica o cardiopatía isquémica, bisoprolol y metoprolol podrían resultar como aquellos que más beneficio y seguridad aporta en estos pacientes.

En lo que respecta a los **betabloqueantes no selectivos con efecto combinado de bloqueo alfa** (carvedilol, labetalol, nebivolol), existen evidencias sobre la seguridad de carvedilol en EPOC no hiperreactivos en un periodo de seguimiento largo de 2,4 años (33), existen otros trabajos que en periodos de seguimiento más cortos aportan evidencias sobre carvedilol en el mismo sentido (34). Algunos autores han insinuado que incluso el efecto de bloqueo alfa podría ser beneficioso al facilitar la broncodilatación (35). Las evidencias con otros bloquantes alfa y beta utilizados también en insuficiencia cardiaca como nebulolol son todavía limitadas.

Como conclusión podemos decir que los bloqueantes cardioselectivos Beta-1 son seguros en pacientes con EPOC incluso con obstrucción de vía aérea reversible, existen evidencias sobre todo con bisoprolol. Los bloqueantes alfa-beta son seguros en EPOC sin obstrucción reversible, el fármaco a este nivel que aporta más evidencias es carvedilol. Faltan evidencias en el caso de cardiopatas con EPOC con obstrucción reversible (prueba broncodilatadora positiva) en este último grupo.

El uso de **IECAS y ARAlI** podrían tener beneficios adicionales en los pacientes con insuficiencia cardiaca y EPOC. Ello se basa en que la angiotensina II es un potente broncoconstrictor. Los IECAS además pueden reducir la inflamación y vasoconstricción pulmonar, mejorando el intercambio gaseoso (36,37). También parece ser que la inhibición de la ECA podría prevenir la caquexia y la atrofia muscular (38,39), complicación frecuente en los pacientes con IC y EPOC, que además, es determinante en su deterioro funcional.

La aldosterona daña la membrana alveolo-capilar. Los **antialdosterónicos** por tanto pueden mejorar el intercambio gaseoso al proteger a la membrana alveolo-capilar (40).

Respecto a los inotrópicos cabe decir que **la digital** parece producir vasoconstricción pulmonar y empeoraría por tanto la función pulmonar de los cardiopatas con EPOC (41), este hecho puede constituir un condicionante para su indicación, que en caso de llevarse a cabo sería especialmente importante ajustar la digoxinemia a una ventana terapéutica de 0.5-0.8 ug/ml. Esta se consigue con una dosificación de 1/2 comp/ día.

Otro de los grupos terapéuticos frecuentemente utilizados en los cardiopatas ya sea por agregar factores de riesgo como dislipemia o por haber sido diagnosticados de cardiopatía isquémica son **las estatinas**. El beneficio del uso de estatinas en cardiopatas podría ir más allá de los antes mencionados al poder mejorar la fracción de eyección (42) o prevenir el desarrollo de arritmias (43) Por tanto sería adecuado revisar su potencial papel en el cardiopata con EPOC. El uso aislado de estatinas o en combinación con bloqueantes del sistema renina angiotensina (IECAS y ARAlI) parece reducir la morbilidad, en término de necesidad de hospitalizaciones, en los pacientes con EPOC (44). Existen además estudios en animales de experimentación que apuntan a una capacidad sobre inhibir el desarrollo de enfisema o hipertensión pulmonar (45).

Los diuréticos del ASA, utilizados con frecuencia en los pacientes con insuficiencia cardiaca, sobre todo en las descompensaciones, inducen alcalosis hipopotasémica. Este efecto, que se produce sobre todo a altas dosis, puede ser especialmente negativo en EPOC con insuficiencia respiratoria hipercapnica al facilitar en estos más retención de CO₂ para compensar el ph. No obstante, a dosis normales no existe afectación de la función pulmonar (41).

Clasificación de las medicaciones utilizadas en los cardiopatas en base a sus efectos sobre los pacientes con EPOC

Medicaciones seguras y con beneficios adicionales	Medicaciones seguras	Medicaciones probablemente seguras	Medicaciones con potenciales efectos deletéreos
-IECAS -Antialdosterónicos -Simvastatina	-Bisoprolol -Metoprolol -ARA II	-Carvedilol -Diureticos a dosis normales	-Digital -Diuréticos a altas dosis

¿Existen otros factores que pueden ser determinantes en el tratamiento de estos enfermos?

Necesidad de rehabilitación cardíaca y pulmonar

La afectación musculoesquelética, en términos de atrofia y pérdida de fuerza muscular, se hayan especialmente potenciadas cuando coexisten en un mismo enfermo EPOC e insuficiencia cardíaca (46,47). Estas alteraciones condicionan que el individuo vea limitada por fatiga invalidante su actividad antes de haber llegado a agotar su reserva cardíaca y pulmonar. Por esta razón, cualquier estrategia que prevenga la atrofia y mejore la fuerza pulmonar es particularmente importante en estos enfermos. Es por ello que son fundamentales los beneficios que pueden aportar los programas de rehabilitación cardiopulmonar (48,49).

Indicación específica de oxigenoterapia

La oxigenoterapia puede ser necesaria en los pacientes con EPOC a lo largo del curso de la enfermedad ya sea en el curso de agudizaciones o como tratamiento domiciliario a largo plazo. La coexistencia de una cardiopatía como comorbilidad (insuficiencia cardíaca) puede condicionar el límite de PO₂ a partir del cual se pauta la oxigenoterapia, pudiendo estar justificado en estos casos pautarla a largo plazo con PO₂ entre 56 y 59 mmHg o Saturación del 89%..

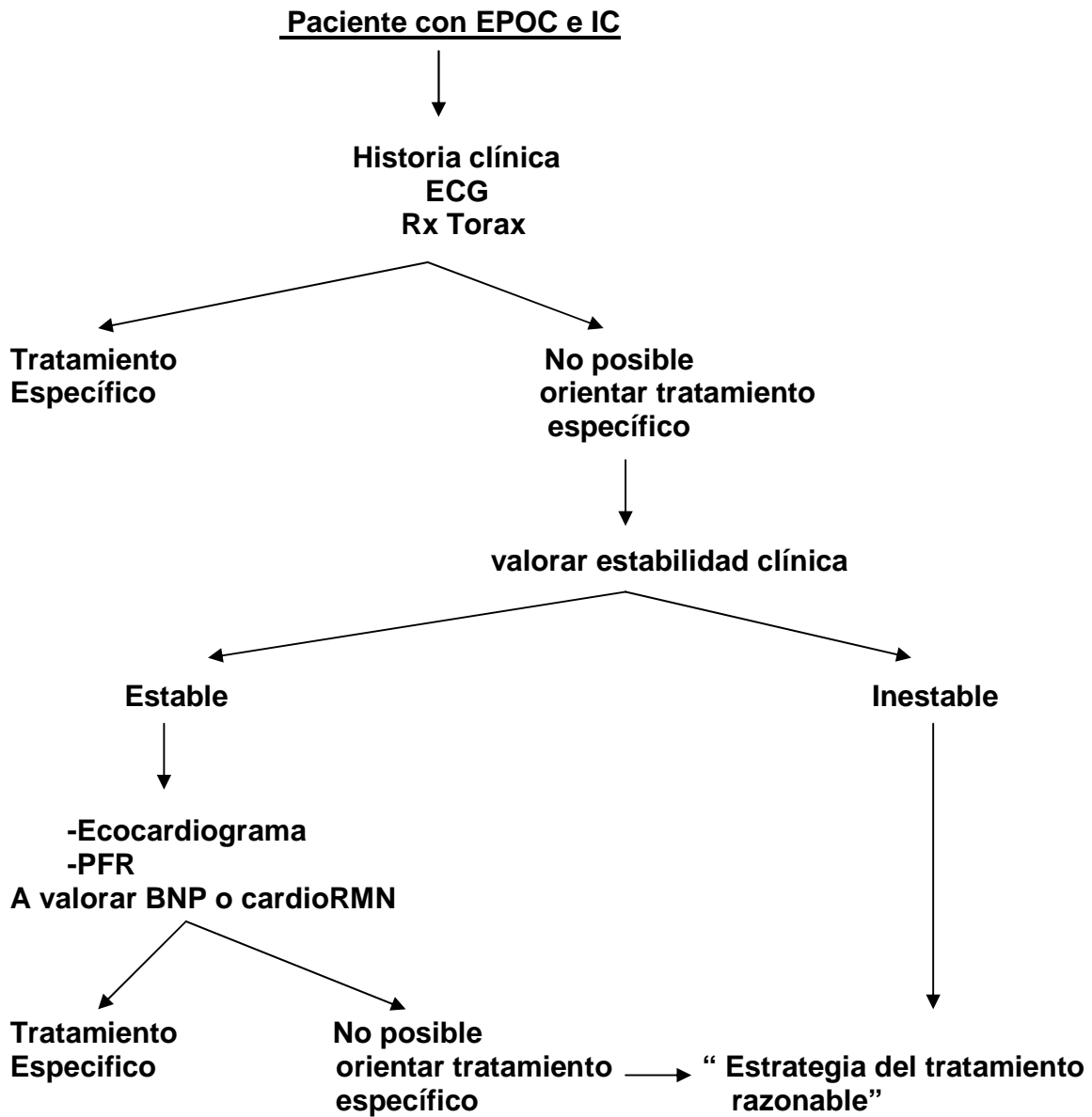
Puntos Clave

- Ante un EPOC con Insuficiencia cardiaca pensar en una cardiopatía isquémica de base.
- La interpretación de los resultados de las pruebas complementarias puede ser difícil por la coexistencia de ambas enfermedades.
- El BNP, la ETE, la CardioRMN y la prueba de esfuerzo con consumo de oxígeno pueden ser de ayuda en el diagnóstico en casos dudosos.

Reglas de oro del tratamiento

- Evitar el uso de beta adrenérgicos de vida media corta.
- Evitar el uso de beta adrenérgicos en pacientes con antecedentes de arritmia o cardiopatía isquémica manifiesta.
- Monitorizar el intervalo Q-T y la caliemia en los EPOC con Insuficiencia cardiaca en tratamiento con beta-2 adrenérgicos.
- Evitar el uso de corticoides a dosis altas.
- Podemos usar con tranquilidad betabloqueantes cardioselectivos en estos enfermos.
- Siempre usar bloqueo de sistema renina-angiotensina. Preferentemente con IECAS \pm antialdosterónicos.
- No abusar de diuréticos.
- Usar Digital solo si se considera imprescindible y buscando en todo caso un intervalo terapéutico mínimo eficaz 0.5-0.8 (1/2 comp/ dia).
- La rehabilitación cardiaca y pulmonar tiene un papel relevante en el tratamiento del paciente con EPOC e insuficiencia cardiaca.

¿Podemos proponer algoritmo de manejo?



“Estrategia del tratamiento razonable”: *Aplicar un cocktail de tratamiento mixto cumpliendo a ser posible las reglas de oro.*

Bibliografía

1-Pauwels RA, Buist AS, Ma P, Jenckins CR, Hurd SS: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: National Heart , Lung and Blood Institute and Worlds Healt Organization Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): executive summary. *Respir Care* 2001;46:798-825.

2-Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *Eur Heart J* 2005;26:1115-40.

3-Kline LE, Crawford MH, Macdonald WJ, Schelbert H, Rourke RA, Moser KM. Noninvasive assessment of Left ventricular performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1977;72:558-64.

4-Steele P, Ellis JH, Van D, Sutton F, Creagh E, Davies H. Left ventricular ejection fraction in severe chronic obstructive airways disease. *Am J Med* 1975;59:21-8.

5- Berger HJ, Mattay RA, Loke J, Marshall RC, Gottschalk A, Zaret BL. Assesment of cardiac performance wit quantitative radionuclide angiography:right ventricular ejection fraction with reference to findings in chronic obstructive obstructive pulmonary disease. *Am J Cardiol* 1978; 41:897-905.

6-Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblint G et al. Noncardiac comorbidity increases peventable hospitalisations and mortality among medicare beneficiares with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1226-33.

7-Dahlstrom U. Frequent noncardiac comorbidities in patients with chornic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:309-16.

8-Render ML, Weinstein AS, Blaustein AS. Left ventricular dysfunction in dereriorating patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1995;107:162-8.

9-Sin DD, Hogg J. Are Patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular morbidity and mortality? *CVR&R* 2004;25:168-70.

10-Steele P, Ellis JH, Van Dyke D, Sutton F, Creagh E, Davies H. Left ventricular ejection fraction in severe chronic obstructive airways disease. *Am J Med* 1975;59:21-8.

11-Curkendall SM, Deluise C, Jones JK, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchevan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol* 2006;16:63-70.

12- Gehbach BK, Geppert E. The pulmonary manifestations of left heart failure. *Chest* 2004;124:669-82.

13- Wheeldom NM, Macdonald TM, Flucker CJ, McKendrick AD, McDevitt DG, Struthers AD. Echocardiography in chronic heart failure in the community. *Q J Med* 1993;86:17-23.

14-Boussuges A, Pinet C, Molenat F, et al. Left atrial and ventricular filling in chronic obstructive pulmonary disease. An echocardiographic and Doppler study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:670-5.

15-McNamara RM, Cionni DJ. Utility of the peak expiratory flow rate in the differentiation of acute dyspnea. Cardiac vs pulmonary origin. *Chest* 1992; 101:129-132.

16-Rutten FH, Moons KG, Cramer MJ, Grobbee DE, Zuithoff NP, Lammers WJ, Hoes AW. Recognising Heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ* 2005; 331;1379.

17-Tang WH, Girod JP, Lee MJ, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in ambulatory patients with established chronic symptomatic systolic heart failure. *Circulation* 2003,108:2964-2466.

18-Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S . Diagnostic and therapeutic challenges in Patients with Coexistent Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure. *J Am Coll cardiol* 2007;49:171-80.

19-Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): consensus panel report. *Eur Heart J* 2004,25:1940-1965.

20-Au DH, Udris EM, Fan VS, Curtis JR, McDonnell MB, Fihn SD. Risk of mortality and heart failure exacerbations associated with inhaled beta-adrenoceptor agonist among patients with known left ventricular systolic dysfunction. *Chest* 2003,123:1964-1969.

21-Hirono O, Kubota I, Minamihaba O, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with bronchial asthma with long term oral beta2-adrenoceptor agonist. *Am Heart J* 2001,142:E11.

22-Cazzola M, Imperatore F, Salzillo A, et al. Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia. *Chest* 1998;114:411-415.

23-Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med* 2007;356:775.

24- Sarubbi B, Esposito V, Ducceschi V et al. Effect of blood gas derangement on QTc dispersion in severe obstructive pulmonary disease: Evidence of an electropathy? *Int J Cardiol* 1997;58:287.

25-Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;19:217-224.

26-Van der Hoof Cs, Heeringa J, Brusselle GG, Hofman A, Witteman JC, Kingma JH, Sturkenboom MC, Stricker BH. Corticosteroids and the risk of atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2006;166:1016-1020.

27-Huerta C, Lanes SF, García Rodríguez LA. Respiratory medications and the risk of cardiac arrhythmias. *Epidemiology* 2005;16:360-366.

28-Salpenter S, Ormiston T, Salpenter E. Cardioselective beta-blockers For Chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD003566.

29-Salpenter SR, Ormiston TM, Salpenter EE et al. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respir Med* 2003;97:1094.

30-Wellstein A, Palm D, Belz G, Butzer R, Polsak R, Pett B. reduction of exercise tachycardia in man after propanolol, atenolol and bisoprolol in comparison to beta-adrenoceptor occupancy. *Eur Heart J* 1987;8 Suppl M:3-8.

31-The Heart Failure Society of America. Executive summary: HFSA 2006 comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail* 2006; 12:10-38.

32-Van der Woude HJ, Zaagsma J, Postma DS, Winter TH, van Hulst M, Aalbers R. Detrimental effects of beta-blockers in COPD. A concern for nonselective beta blockers. *Chest* 2005;127:818-24.

33-Krum H, Ninio D, MacDonald PS. Baseline predictors of tolerability to carvedilol in patients with chronic heart failure. *Heart* 2000, 84:615-619.

34-Kotlyar E, Keogh AM, Macdonald PS, Arnold RH, McCaffrey DJ, Glanville AR. Tolerability of carvedilol in patients with heart failure and concomitant chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:1290-1295.

35-Sirak TE, Jelic S, Le Jemtel TH. Therapeutic update: nonselective beta- and alpha-adrenergic blockade in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:497-502.

36-Forth R, Montgomery H. ACE in COPD: a therapeutic target?. *Thorax* 2003;58:556-8

37-Guazy M. Alveolar-capillary membrane dysfunction in heart failure: evidence of a pathophysiological role. *Chest* 2003;124:1090-1102.

38-Anker SD, Negassa A, Coats AJ, et al. Prognostic importance of weight loss in Chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. An observational study. *Lancet* 2003;361:1077-83.

39-Coirault C, Hagege A, Chemla D, Fratacci MD, Guerot C, Lecarpentier Y. Angiotensin-converting enzyme therapy improves respiratory muscle strength in patients with heart failure. *Chest* 2001;119:1755-1760.

40-Agostini P, Magini A, Andreini D et al. Spironolactone improves lung diffusion in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:159-164.

41-Aronow WS. Treatment of heart failure in older persons. Dilemmas with coexisting conditions: diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, and arthritis. *Congest Heart Fail* 2003;9:142-147.

42-Node K, Fujita M, Kitakaze M, Hori M, Liao JK. Short-term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2003;108:839-843.

43-Young-Xu Y, Jabbou S, Goldberg R, et al. Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003;92(12):1379-1383.

44-Mancini G, Etmainan M, Zhang B et al. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2554-2560.

45-Lee JH, Lee DS, Kim EK, et al. Simvastatin inhibits cigarette smoking-induced emphysema and pulmonary hypertension in rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:987-993.

46-Gosker HR, Wouters EF, van der Vliet A, Schols AM. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1033-1047.

47-American Thoracic Society, European Respiratory society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive. *Am J Respir Care Med* 1999; 159;159:S1-40.

48-Sala E, Roca J Marrades RM et al. Effects of endurance training on skeletal muscle bioenergetics in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1726-34.

49-Sullivan MJ, Higginbotham Mb, Cobb FR. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. Hemodynamic and metabolic effects. *Circulation* 1988,78:506-516.