

Valoración funcional del paciente con EPOC

J.M. Marín Trigo y A. Sánchez Barón

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

Evaluación clínica frente a evaluación funcional en la EPOC

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una de las causas de mortalidad más importantes en Occidente y se prevé que ocupe el tercer lugar a escala mundial hacia el año 2020¹. Sin embargo, sigue siendo una enfermedad infradiagnosticada y ello probablemente se deba al escaso uso de la espirometría como método de exploración complementaria entre los médicos generalistas y al hecho de que los pacientes consultan en etapas relativamente avanzadas de la enfermedad². El retraso en su diagnóstico hace que los pacientes que la presentan tengan un riesgo aumentado de morbilidad y mortalidad. La EPOC es fácilmente diagnosticable incluso en fases preclínicas realizando espirometría a personas fumadoras. Su presencia debe considerarse en todo paciente que presenta síntomas respiratorios crónicos (tos, expectoración, disnea), especialmente si ha sido o es fumador. En este contexto, la sospecha diagnóstica de EPOC se confirma con la demostración de la existencia de obstrucción al flujo aéreo mediante espirometría. Una relación volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁)/capacidad vital forzada inferior a 0,7 indica la presencia de limitación al flujo aéreo y la descripción del FEV₁ en términos de su valor previsto (FEV₁% pred.) establece la gravedad de la enfermedad de acuerdo con diferentes cortes. El factor de confusión surge cuando el paciente presenta unas características clínicas en términos de síntomas, capacidad de ejercicio y calidad de vida que no “conducen” con el grado de obstrucción evaluado por la espirometría. A pesar de estas limitaciones, las actuales guías de diagnóstico y tratamiento siguen clasificando la gravedad de la enfermedad en función únicamente del FEV₁ (tabla I) y plantean un tratamiento homogéneo según la gravedad funcional aunque el pronóstico y la percepción de la enfermedad sean diferentes en los pacientes^{3,4}. Estas discrepancias entre el deterioro funcional y la realidad del estado clínico han inducido tradicionalmente al médico a dejarse llevar por su propio criterio más que por el seguimiento de guías de consenso (basadas en el grado de deterioro funcional) al manejar el día a día de los pacientes con EPOC.

Correspondencia: Dr. J.M. Marín.
Servicio de Neumología. Hospital Universitario Miguel Servet.
Avda. Isabel la Católica, 1-3. 50006 Zaragoza. España.
Correo electrónico: jmmarint@unizar.es

Valor y limitaciones del FEV₁

La razón principal para que el FEV₁ siga siendo la variable más importante a evaluar en todo paciente con EPOC es que su deterioro en el tiempo muestra una relación directa con la mortalidad⁵. Recientemente se han reevaluado los datos de supervivencia del estudio epidemiológico americano sobre salud y nutrición que incluye a una cohorte de 5.542 personas seleccionadas de la población general⁶. Tras 22 años de seguimiento, se volvió a demostrar que los sujetos que padecían EPOC presentan una supervivencia inversamente relacionada con el valor del FEV₁ que tenían al entrar en el estudio.

Un hallazgo interesante del estudio americano arriba mencionado fue encontrar personas con un FEV₁ por debajo de la normalidad, sin EPOC, que mostraron una supervivencia acortada; esto concuerda con el hecho conocido de que un grado similar de obstrucción al flujo aéreo en el asma y en la EPOC es más letal en estos últimos que en los primeros. Esto demuestra una cierta debilidad del FEV₁ como marcador de mortalidad entre diferentes poblaciones. Siendo la medición del FEV₁ imprescindible para el diagnóstico de la EPOC, paradójicamente este parámetro se relaciona de forma débil con otras consecuencias esenciales de la enfermedad como es la disnea y la percepción del estado de salud^{7,8}. Cuando se ha querido utilizar el FEV₁ como variable “respuesta” al efecto terapéutico de una determinada intervención médica, este parámetro se ha demostrado insensible al efecto del tratamiento, mientras que paralelamente se mejoraban otras variables o *outcomes* como la disnea, la calidad de vida o la utilización de recursos sanitarios^{9,10}. Se hace por tanto necesario disponer de variables alternativas al FEV₁, ya sean clínicas, biológicas o funcionales, para monitorizar la evolución de la enfermedad y medir la respuesta al tratamiento¹¹⁻¹³.

Otras variables determinantes de la historia natural de la EPOC

Capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO)

La reducción de la DLCO en un paciente con EPOC se considera un hallazgo que se relaciona con el grado de enfisema, por otra parte presente en todos los pacientes. Aunque la DLCO ha mostrado cierta relación inversa con la mortalidad en pacientes con EPOC grave que reciben oxigenoterapia¹⁴, esta relación se difumina

cuando se incluyen en el modelo predictivo la edad y el FEV₁¹⁵. Desde la década de los años ochenta no se han obtenido datos adicionales sobre el valor de la DLCO como predictor de mortalidad.

Gases arteriales

La hipoxemia y la hipercapnia se consideran factores de riesgo de mortalidad y su tratamiento implica una mejoría en este exceso de mortalidad. La información que sustenta esta afirmación procede de estudios antiguos, realizados en una época con pocos recursos terapéuticos, y por tanto su valor clínico como instrumento predictor del pronóstico de la EPOC en el momento actual es desconocido^{16,17}.

Volúmenes pulmonares

A medida que la destrucción del parénquima pulmonar progresa, la capacidad de retracción elástica del pulmón se reduce; con ello, el aire contenido en los espacios aéreos distales aumenta al final de la espiración (aumento de la capacidad residual funcional) y aparece la llamada “hiperinsuflación pulmonar”. Estas zonas pulmonares afectadas de enfisema pulmonar necesitan un mayor tiempo de espiración para vaciarse que otras zonas pulmonares menos afectadas de enfisema pulmonar. Cuando el paciente aumenta su frecuencia respiratoria, el tiempo de espiración se reduce y entonces el aire contenido en zonas pulmonares con menor retracción elástica no tiene suficiente tiempo para salir de ellas y queda “atrapado”. El resultado es un incremento de la hiperinsuflación “dinámica” (HD), que además altera la mecánica respiratoria aplanando todavía más los diafragmas.

Hiperinsuflación dinámica, ejercicio y disnea

La respuesta ventilatoria durante la actividad física difiere en personas sanas y en pacientes con EPOC. En personas sanas, el ejercicio progresivo induce un aumento paralelo de la ventilación minuto que se consigue principalmente a expensas del volumen corriente, sin apenas cambios en la frecuencia respiratoria. A niveles muy altos de ejercicio, la frecuencia respiratoria aumenta ligeramente, pero también se reduce la capacidad residual funcional debido al reclutamiento de músculos espiratorios. De esta forma el resultado final es un au-

mento de la capacidad inspiratoria (IC) y, consiguientemente, de la superficie de intercambio gaseoso pulmonar. En el caso de pacientes con EPOC, el ejercicio y consiguiente aumento de la ventilación minuto se acompaña de un escaso cambio en el volumen corriente ya que la capacidad residual funcional ya está elevada, y, dado que la capacidad pulmonar total (TLC) no cambia durante el esfuerzo, los incrementos de volumen corriente se acompañan en esta situación de una sobrecarga desproporcionada de los músculos inspiratorios y del trabajo respiratorio. Para obtener un aumento de la ventilación, los pacientes con EPOC deben por tanto aumentar su frecuencia respiratoria, pero este mecanismo tiene el inconveniente de reducir el tiempo espiratorio y, como consecuencia, aumenta el atrapamiento aéreo y la HD^{18,19}. La importancia de la HD en la génesis de la disnea de esfuerzo viene subrayada por la buena correlación encontrada entre la disminución de la disnea tras la cirugía de reducción de volumen o tras la administración de broncodilatadores y la reducción de la HD inducida por el esfuerzo producido por estas 2 intervenciones^{20,21}.

En pacientes con EPOC, nuestro grupo demostró que, al igual que durante las pruebas de esfuerzo máximas se induce HD con un grado alto de ejercicio, durante actividades de la vida diaria que requieren un tipo de esfuerzo menor, como pasear, también se desarrolla HD¹⁸. Utilizando una prueba de la marcha de 6 min (PM6M) y midiendo la IC y el grado de disnea antes y al final de la prueba en una gran serie de pacientes con EPOC de gravedad muy amplia, pudimos observar los siguientes resultados:

1. La capacidad de ejercicio (metros recorridos en los 6 min) se relacionaba de forma directa con el FEV₁ y la DLCO e inversamente con parámetros de atrapamiento como el volumen residual en relación con la TLC. Ningún otro parámetro de función pulmonar o gases arteriales se relacionó con la capacidad de ejercicio.
2. La IC al final de los 6 min de marcha se redujo una media del 5% del valor de la TLC. El valor de la IC al final de la PM6M (IC dinámica) se relacionó positivamente con los metros andados (fig. 1). Es decir, cuanto menor es la HD secundaria al esfuerzo, mayor es la capacidad de ejercicio.
3. La sensación de disnea al final del esfuerzo se relacionó de forma inversa con el cambio negativo de la IC al final del ejercicio; es decir, cuanto mayor es la HD, mayor disnea se induce.

TABLA I
Clasificación de la gravedad de acuerdo con la GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) y el consenso ATS-ERS (American Thoracic Society-European Respiratory Society) para el manejo de la EPOC (valores espirométricos posbroncodilatador)

Estadio de gravedad	FEV ₁ /FVC	FEV ₁ (% previsto)
0 (en riesgo)	> 0,7 (expuestos al tabaco o a polucionantes o con síntomas crónicos)	≥ 80
I (ligera)	≤ 0,7	≥ 80
II (moderada)	≤ 0,7	50-80
III (grave)	≤ 0,7	30-50
IV (muy grave)	≤ 0,7	< 30

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada.

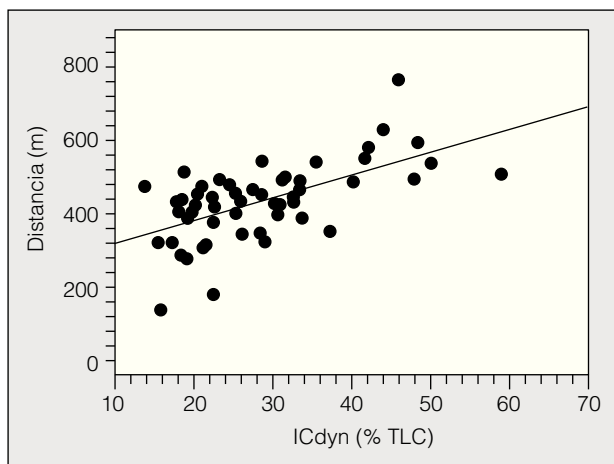


Fig. 1. Relación estrecha y directa ($p < 0,01$) entre el valor de la capacidad inspiratoria (IC) alcanzada al final de la prueba de la marcha de 6 min, expresado como porcentaje de la IC en relación con la capacidad pulmonar total (ICdyn (% TLC)) y la capacidad de ejercicio indicada como metros de distancia recorridos. (Modificada de Marín et al¹⁸.)

4. La reducción de la IC registrada al final de la PM6M, es decir, el aumento de la hiperinsuflación pulmonar, se relacionó de forma muy estrecha con el grado de disnea que los pacientes perciben al realizar esfuerzos en su vida habitual.

En definitiva, no sólo durante una prueba de esfuerzo máxima realizada en el laboratorio de función pulmonar se identifica la HD como un fenómeno limitante del ejercicio, sino que también se desarrolla HD durante actividades de la vida diaria menos estresantes como caminar o vestirse. Este mecanismo claramente explica lo que sucede en la vida real, como es la disnea y cese de la actividad física inducidos por el esfuerzo y el ulterior alivio y reanudación de la actividad tras el reposo.

Valor pronóstico de la capacidad inspiratoria

Un aspecto novedoso que reafirma el valor de la determinación de la IC en la práctica clínica es su relación inversa con la mortalidad. En pacientes con EPOC grave, un análisis factorial sobre los determinantes de mortalidad indicó que el incremento de volúmenes estáticos se asociaba con exceso de mortalidad²². Casanova et al²³ han hipotetizado recientemente que, puesto que existe una relación estrecha entre la IC y la capacidad de ejercicio, la HD estimada como la relación entre la IC y la capacidad pulmonar total (IC/TLC) podría ser un predictor de la historia natural de la enfermedad. Estudiaron a una cohorte de 689 pacientes con EPOC durante más de 5 años y estudiaron otros factores de riesgo potenciales, tales como el FEV₁, la capacidad de ejercicio o el grado de disnea. Un 27% de los pacientes fallecieron durante el seguimiento; este subgrupo resultó tener una edad mayor, menor índice de masa corporal, menor ejercicio en la PM6M, más disnea y mayor relación IC/TLC. Tras realizar un análisis de regresión logística, el índice IC/TLC resultó un buen factor de mortalidad independiente de otras variables estudiadas. Entre los

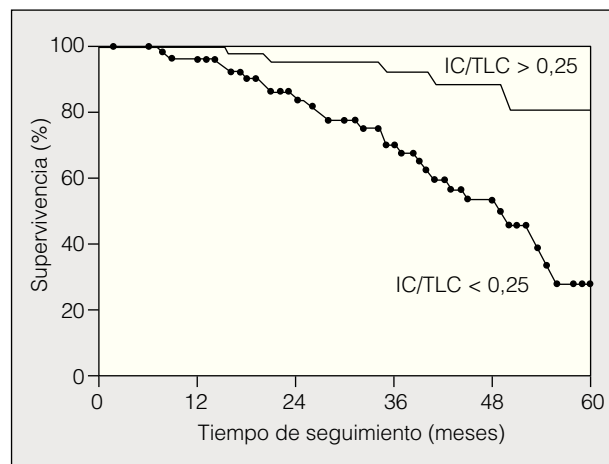


Fig. 2. Curvas de supervivencia de pacientes con EPOC separados por el grado de atrapamiento aéreo expresado como capacidad inspiratoria/ca-pacidad pulmonar total (IC/TLC). (Modificada de Casanova et al²³.)

diferentes valores de IC/TLC, el inferior a 0,25 mostró el mejor perfil en las diferentes curvas de eficacia diagnóstica estudiadas (fig. 2). Así pues, la evaluación simple mediante la IC de la HD aporta una información relevante en pacientes con EPOC y debería evaluarse al menos en el ámbito de la enfermedad manejada por especialistas.

Evaluación integral de la EPOC como enfermedad pulmonar y sistémica

La EPOC se asocia a un amplio espectro de manifestaciones clínicas, tanto locales (respiratorias) como sistémicas, que no se relacionan necesariamente con el grado de obstrucción y, por tanto, clasificando la gravedad de la enfermedad únicamente en función del FEV₁ estamos limitando nuestra capacidad de entender realmente lo que sucede en un determinado paciente. El Prof. Celli tiene el mérito de haber considerado la EPOC una entidad clínica con afectación multidimensional y lidera un grupo internacional de investigadores que valida actualmente una herramienta de medida (BODE) que incorpora la función pulmonar (FEV₁), los síntomas (disnea), la capacidad de ejercicio (prueba de marcha) y el estado nutricional (índice de masa corporal)¹². Con estos elementos, la idea que subyace es considerar la EPOC una entidad clínica en la que, a semejanza de las neoplasias sólidas, existiría 3 grados de afectación: a) la extensión local del tumor (T); b) la extensión regional (N), y c) la extensión extratorácica o sistémica (M). En el caso de la EPOC, el primer dominio (afectación pulmonar) estaría bien reflejado por el grado de obstrucción; el segundo componente (percepción de la enfermedad) puede describirse por la disnea, y el componente de afectación sistémica puede quedar reflejado en la prueba de marcha y en el estado nutricional del paciente. Este último aspecto puede medirse mediante el índice de masa corporal. Este índice ha mostrado una relación inversa con la supervivencia en

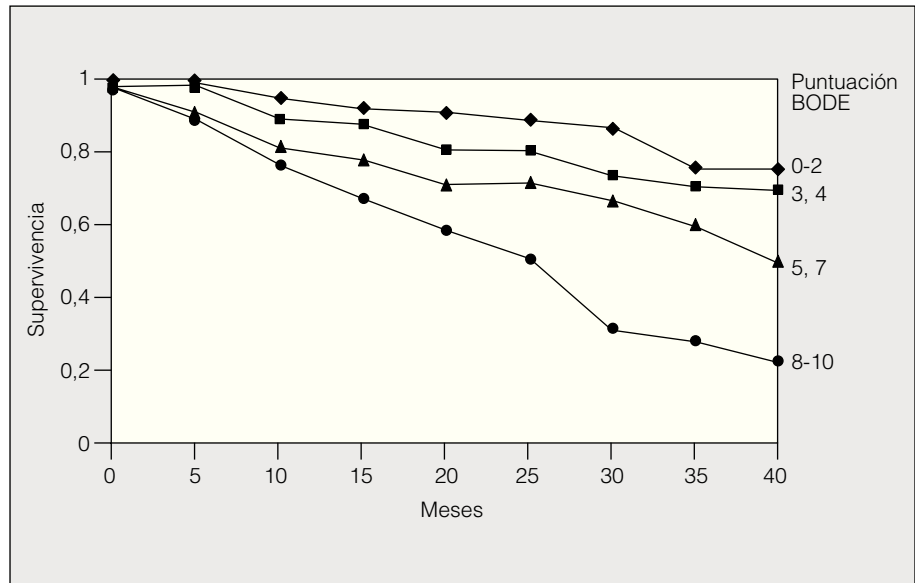


Fig. 3. Curvas de supervivencia a 40 meses de seguimiento de pacientes con EPOC separados por la puntuación que obtuvieron en el BODE en el estudio basal. (Modificada de Celli et al¹².)

pacientes con EPOC^{24,25}. Este sistema pretende acercarse más a la realidad del paciente y puede servir como predictor del pronóstico de la enfermedad en un paciente concreto. Al tratarse de un instrumento multidimensional es posible que detecte los cambios inducidos por la intervención terapéutica y a los que los actuales parámetros clínicos son insensibles.

Recientemente se ha publicado la validación del modelo BODE como predictor de mortalidad en la EPOC. En este análisis se estudió a un total de 859 pacientes de forma prospectiva durante al menos un año en 3 países diferentes. Con los primeros 207 pacientes se pudo establecer las variables que mejor se relacionaban con el riesgo de muerte al año. Éstas resultaron ser el FEV₁, la distancia recorrida en la PM6M, la disnea evaluada mediante la escala del Medical Research Council (MRC) y el índice de masa corporal. Cada una de estas variables se dividió en rangos a los que se les asignó un valor. A cada una de las 4 variables se le asigna una puntuación y se suman los puntos de forma que la puntuación final se encuentra entre el 0 y el 10. Cuando se analizó al

conjunto de los 859 pacientes para evaluar la validez del modelo, resultó que el índice BODE fue un predictor de muerte por todas las causas y de muerte por causas respiratorias tras considerar otras posibles variables de confusión (*hazard ratio* de 1,32 y 1,62, respectivamente). Se construyeron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier dividiendo a los pacientes en cuartiles según el valor del índice BODE (fig. 3). Los pacientes en el cuartil más alto (valor de BODE entre 7 y 10) presentaron una mortalidad del 80% a los 52 meses, mientras que los que se incluyeron en el cuartil 1 (índice de BODE entre 0 y 2) tuvieron una mortalidad a los 52 meses del 20%. El cálculo de la tasa de riesgo para cada punto del BODE indicó que cada uno aumenta la mortalidad total en 1,34 y la mortalidad por causas respiratorias en 1,62. Recientemente también se ha demostrado el valor predictivo del BODE para exacerbaciones y hospitalización por EPOC²⁶.

El modelo arriba propuesto de evaluación de pacientes con EPOC no debe considerarse inamovible en la composición de los componentes a evaluar. Por el con-

TABLA II
Propuesta de evaluación integral de la EPOC en función de la gravedad según la clasificación GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)

Gravedad (ATS-ERS y GOLD)	Manejo preferente del paciente	Instrumentos de valoración funcional	Instrumento de evaluación de la intervención médica
O, I y II (leve-moderada); FEV ₁ > 50% pred.	Médico de familia	Espirometría, disnea, IMC y prueba de marcha	BODE y exacerbaciones
III (grave); FEV ₁ : 30-50% pred.	Neumólogo	Espirometría, disnea, IMC, prueba de marcha y gasometría	BODE, exacerbaciones, calidad de vida y coste económico
IV (muy grave); FEV ₁ < 30% pred.	Neumólogo	Espirometría, disnea, IMC, prueba de marcha, volúmenes, gasometría, presiones musculares y prueba de esfuerzo cardiorrespiratoria	BODE-capacidad inspiratoria, exacerbaciones, calidad de vida y coste económico

ATS-ERS: American Thoracic Society-European Respiratory Society; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; IMC: índice de masa corporal.

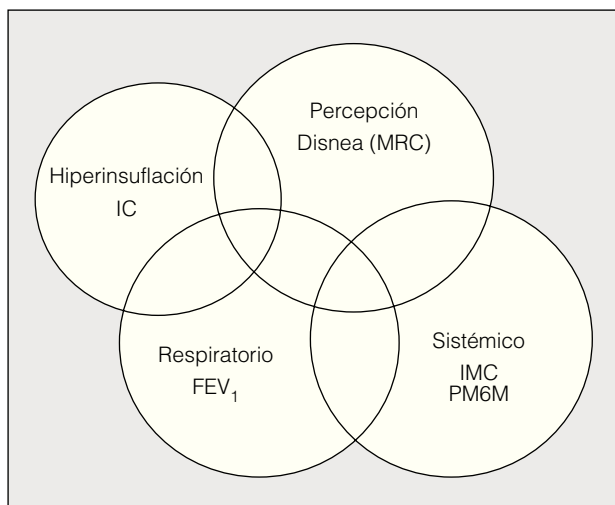


Fig. 4. Diagrama de Venn para la propuesta de valoración funcional y clínica de pacientes con EPOC en la práctica diaria. IC: capacidad inspiratoria, MRC: disnea evaluada por la escala del Medical Research Council; IMC: índice de masa corporal; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PM6M: prueba de marcha de 6 min.

trario, debe adaptarse a las circunstancias del paciente que se va a evaluar. Concretamente, en pacientes con EPOC muy grave que vayan a ser sometidos a trasplante pulmonar o cirugía de reducción de volumen, es importante la medición de los volúmenes pulmonares estáticos y específicamente de la IC, dado su valor predictivo de mortalidad. De esta forma la hiperinsuflación pulmonar, que es un fenómeno determinante de la disnea, de la capacidad de ejercicio y, en definitiva, de la calidad de vida y morbimortalidad de los pacientes con EPOC, podría incorporarse a un diagrama de 4 anillos en vez de 3 anillos (fig. 4). En la tabla II se recoge una propuesta integral para la evaluación de pacientes con EPOC. Sobre la base de la clasificación de la gravedad de la enfermedad propuesta por GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) y por el consenso de la American Thoracic Society-European Society, se propone el manejo de los pacientes con EPOC leve o moderada por parte del médico de familia de forma preferente. En este nivel se deberían realizar, como mínimo, en el momento del diagnóstico inicial del paciente: cálculo del índice de masa corporal (talla y peso), registro y medida del grado de disnea mediante una escala (p. ej., escala MRC), espirometría y PM6M en un pasillo del centro. En la evaluación ulterior del paciente a lo largo del tiempo estas pruebas son sencillas de obtener y permiten trazar la velocidad del deterioro de la enfermedad. Los resultados de la intervención terapéutica propuesta (eliminación del tabaco, fármacos, vacunaciones, etc.) deberían evaluarse mediante el BODE y el número y tipo de exacerbaciones desde la visita previa. Los pacientes con EPOC grave y muy grave deberían ser atendidos por especialistas. En estos pacientes, además de las exploraciones ya mencionadas, se deben evaluar los gases arteriales y, en los casos con EPOC muy grave, debería evaluarse el estado de los volúmenes pulmonares (y específicamente la IC)

y de la fuerza de los músculos respiratorios, además de realizar una prueba de esfuerzo cardiorrespiratoria máxima. Este último grupo de pacientes con EPOC muy grave debería incorporarse a grupos de rehabilitación respiratoria. La evaluación de la intervención terapéutica en los grupos III-IV de la GOLD, además del BODE y la morbilidad como en el caso de los grupos I y II, debería incluir la estimación mediante cuestionarios específicos de la calidad de vida y la estimación de costes de la enfermedad. En pacientes del grupo IV la evaluación adicional de los cambios en la IC, las presiones musculares y la prueba de esfuerzo cardiopulmonar puede permitir apreciar mejorías potenciales por el uso de fármacos no detectadas por otros instrumentos y, evidentemente, será imprescindible en los programas de rehabilitación respiratoria controlada, trasplante pulmonar o cirugía de reducción de volumen pulmonar por enfisema.

BIBLIOGRAFÍA

- Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ. Chronic obstructive pulmonary surveillance-United States 1971-2000. *MMWR Surveill Summ.* 2002;51:1-16.
- Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasanté C, Masa JF, et al. Geographical variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC multicenter epidemiological study. *Chest.* 2000;118:981-9.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Disponible en: <http://www.goldcopd.com>
- 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.
- Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J.* 1977;1:1645-8.
- Mannino DM, Buist AS, Petty TL, Enright PL, Redd SC. Lung function and mortality in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow up study. *Thorax.* 2003;58:388-93.
- Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest.* 1984;85:751-8.
- Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, Koyama H, Izumi T. Comparison of discriminative properties among disease specific questionnaires for measuring health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:785-90.
- Burge PS, Calverly PM, Jones PW, Spencer S, Anderson J, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe COPD: the ISOLDE trial. *BMJ.* 2000;320:1297-303.
- The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triancinolone on the decline in pulmonary function in COPD. *N Engl J Med.* 2000;343:1902-9.
- Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest.* 2002;121:1434-40.
- Celli BR, Cote CJ, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendes R, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350:1005-12.
- Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1999;54:581-6.
- Cotton DJ, Soporkar GR, Graham BL. Diffusing capacity in the clinical assessment of chronic airflow limitation. *Med Clin North Am.* 1996;80:549-69.

15. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1986;133:14-20.
16. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease: a clinical trial. *Ann Intern Med.* 1980;93:391-8.
17. Intermittent Positive Pressure Breathing Trial Group. Intermittent positive brathing therapy of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1983;99:612-20.
18. Marín JM, Carrizo SJ, Gascón M, Sánchez A, Gallego B, Celli BR. Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness, and exercise performance during the 6-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1395-9.
19. O'Donnell DE, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation: the role of lung hyperinflation. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148:1351-7.
20. Martínez FJ, Montes de Oca M, Whyte RI, Stetz J, Gay SE, Celli BR. Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:1984-90.
21. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:542-9.
22. Wegner RE, Jorres RA, Kirsten DK, Magnusen H. Factor analysis of exercise capacity, dyspnoea ratings and lung function in patients with severe COPD. *Eur Respir J.* 1994;7:725-9.
23. Casanova C, Cote CG, Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marín JM, Pinto-Plata V, et al. Lung hyperinflation (IC/TLC ratio) as predictor of outcome in COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:591-7.
24. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1791-7.
25. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1856-61.
26. Marín JM, Sánchez A, Alonso JE, Carrizo SJ, Celli B. Impact of severity of COPD exacerbation on health status and BODE components (body mass index, FEV1, dyspnea and endurance). *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:A208.