

Factores pronósticos en la EPOC

Juan José Soler Cataluña y Miguel Ángel Martínez García

Unidad de Neumología. Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Requena. Requena. Valencia. España.

Prolongar la supervivencia de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es, y ha sido durante décadas, un objetivo complicado. Sin embargo, poco a poco esta percepción empieza a cambiar. De la mano de un mejor conocimiento etiopatogénico de la enfermedad, del análisis de las causas de muerte y sobre todo de la identificación de diversos factores pronósticos, se van dando pasos firmes que permiten afrontar el futuro con mayor optimismo. La presente revisión pretende analizar de forma pormenorizada los principales determinantes pronósticos que se han descrito en la literatura médica y valorar sus posibles implicaciones terapéuticas. Tradicionalmente se ha aceptado que el volumen espiratorio forzado en el primer segundo y su descenso acelerado a lo largo del tiempo era uno de los mejores predictores de mortalidad. Este hecho condicionó durante décadas el objetivo terapéutico en la EPOC. Sin embargo, hoy sabemos que la EPOC es una enfermedad con múltiples dimensiones, algunas de las cuales tienen importantes consecuencias pronósticas. La hiperinsuflación pulmonar, la tolerancia al esfuerzo, las exacerbaciones, la comorbilidad y las manifestaciones sistémicas, especialmente las resultantes de la esfera cardiovascular, son dimensiones que en los últimos años se han revelado como potentes predictores de muerte. El sustrato inflamatorio, tanto local como sistémico, parece estar detrás de muchas de estas manifestaciones y por ello merece especial consideración. Estos nuevos factores pronósticos tienen la virtud de ser potencialmente modificables, lo que subraya la necesidad de planificar intervenciones terapéuticas orientadas a revertir sus efectos cambiando de alguna forma la estrategia tradicional.

Palabras clave: EPOC. Factores pronósticos. Predictores de mortalidad.

Introducción

Durante décadas hemos convivido con la idea de que poco o casi nada podía hacerse por frenar la progresión de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y limitar su mortalidad. Afortunadamente esa idea empieza a cambiar. De la mano de un mejor conocimiento etiopatogénico de la enfermedad, del análisis de las

Prognostic Factors in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Efforts over the last few decades to extend the life expectancy of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) have faced difficulties, but our perception of the problems involved is now starting to change. Improvements in our understanding of the pathogenic and etiological mechanisms of the disease, analysis of the causes of death, and, in particular, identification of the relevant prognostic factors have resulted in firm advances that allow us to face the future with greater optimism. The aim of this review is to provide a detailed analysis of the chief prognostic factors described in the literature and to evaluate the therapeutic implications of these findings. The traditional view maintained that the accelerated decline in forced expiratory volume in 1 second over time was one of the best predictors of mortality, and this belief has for decades determined the strategies used to treat COPD. However, we now know COPD to be a multidimensional disease and are aware that some of its other manifestations have important prognostic implications. Lung hyperinflation, exercise tolerance, exacerbations, comorbidity, and systemic manifestations—in particular those related to the cardiovascular system—have all been shown in recent years to be strong predictors of mortality. The inflammatory substrate, whether local or systemic, merits special consideration because it appears to be the cause of many of these manifestations. These newly identified prognostic factors are of great interest in that it may be possible to moderate their influence, a circumstance that highlights the need to change the traditional treatment approach and devise therapeutic interventions oriented towards reversing the effects of these factors.

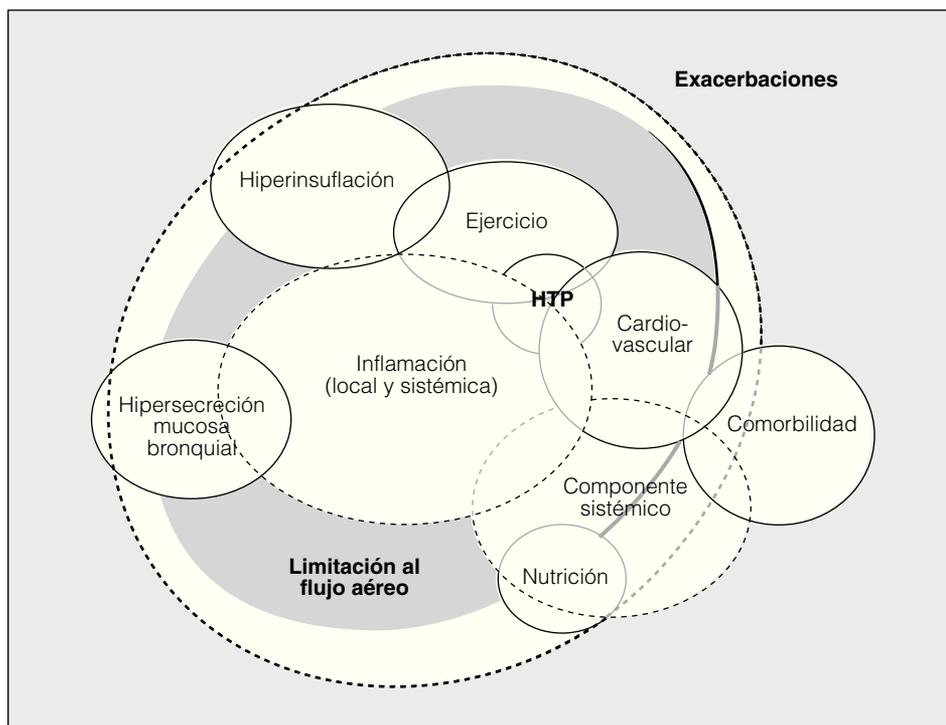
Key words: COPD. Prognostic factors. Predictors of mortality.

principales causas de muerte y sobre todo de la identificación de diversos factores pronósticos, se van dando pasos firmes que permiten afrontar el futuro con mayor optimismo. En este cambio conceptual, una de las circunstancias que posiblemente más han influido ha sido entender que más allá de la función pulmonar y su parámetro más relevante, el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), hay otros componentes de la enfermedad, potencialmente modificables, que ejercen una notable influencia pronóstica. Descubrir que la EPOC es una enfermedad inflamatoria crónica con connotaciones sistémicas, identificar su relación con la esfera cardiovascular, considerar la importancia de la comorbilidad o reconocer que las exacerbaciones tienen

Correspondencia: Dr. J.J. Soler Cataluña.
Unidad de Neumología. Servicio de Medicina Interna.
Hospital General de Requena.
Paraje Casablanca, s/n. 46340 Requena. Valencia. España.
Correo electrónico: jjsoler@telefonica.net

Recibido: 1-1-2007; aceptado para su publicación: 10-4-2007.

Fig. 1. Representación esquemática de las principales dimensiones pronósticas de la EPOC. La limitación al flujo aéreo es uno de los mecanismos que más condicionan la supervivencia. Alrededor de ella aparecen diversos componentes de la enfermedad con implicaciones pronósticas, entre los cuales existen múltiples interrelaciones. La inflamación, local y sistémica, puede ser el sustrato etiológico que sirve de nexo de unión entre las distintas dimensiones. HTP: hipertensión pulmonar.



un peso específico son algunos de los dominios que forman parte, en mi opinión, de este cambio conceptual. La presente revisión pretende analizar de forma pormenorizada los principales determinantes pronósticos que se han descrito en la literatura médica y valorar sus posibles implicaciones terapéuticas. A efectos prácticos, hemos dividido estos factores pronósticos en aquellos sobre los que no se puede actuar y aquellos otros, mucho más interesantes para el propósito terapéutico, que sí permiten posibles actuaciones, agrupados estos últimos según las diversas dimensiones de la enfermedad (fig. 1).

Factores pronósticos no modificables

Edad

Varios estudios, tanto en pacientes con enfermedad estable¹⁻⁴ como agudizada⁵⁻⁷, han observado que la edad se asocia inexorablemente a un aumento de la mortalidad, lo cual resulta lógico no sólo para la EPOC, sino para cualquier otra enfermedad. Desde el punto de vista terapéutico este hecho quizá tenga poca relevancia clínica. Sin embargo, metodológicamente obliga a estratificar y/o ajustar todos los modelos analíticos en función de la edad. Por ejemplo, la comorbilidad suele aumentar con la edad, y por tanto podría inferirse cierta interacción. Sin embargo, tras ajustar por edad, la comorbilidad sigue siendo un factor pronóstico adverso⁷.

Recientemente algunos autores han señalado que otros factores relacionados con la edad, pero potencialmente modificables, como el apoyo social, la incapacidad física, la depresión o la calidad de vida podrían ser los responsables del efecto pronóstico adverso que se

atribuye a la edad⁸. Almagro et al⁹, en un estudio donde evaluaron los predictores de muerte tras hospitalización, observaron que la edad tenía valor pronóstico en el análisis univariado, efecto que desaparecía en el análisis multivariado cuando se consideraban otras dimensiones, como el apoyo social, la incapacidad física, la depresión o la calidad de vida.

Sexo

La EPOC ha sido siempre una enfermedad más frecuente entre los varones. No obstante, en los últimos años hemos asistido a un aumento progresivo de las cifras de prevalencia entre las mujeres, especialmente en los países occidentales. Este incremento se vincula directamente al mayor consumo de tabaco en la población femenina. Sin embargo, algunos datos de la literatura médica indican que la mujer, además, puede tener mayor susceptibilidad para desarrollar la enfermedad¹⁰⁻¹², mayor gravedad e incluso mayor mortalidad asociada a la EPOC¹³. En estudios poblacionales las mujeres viven más que los varones¹⁴. Sin embargo, entre pacientes con EPOC la cuestión puede ser diferente. En un estudio reciente en pacientes con EPOC que recibían oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD), los autores observaron que las mujeres eran, en líneas generales, más jóvenes y tenían menor consumo de cigarrillos que los varones. Tras ajustar por diferentes variables de confusión, el riesgo relativo de muerte fue del 54% comparado con los varones¹³. Otros estudios han demostrado datos similares¹⁵, aunque también existen datos discordantes¹⁶⁻¹⁸. A pesar de que el debate no está cerrado, en un artículo de opinión reciente en el que se especula sobre el origen de las posibles diferencias de sexo se señala que quizá

éstas puedan deberse a diferencias en las complicaciones sistémicas de la EPOC, como la disfunción muscular o la depresión¹⁹. De hecho, entre los pacientes con EPOC las mujeres tienen casi 3 veces más depresión que los varones (el 38 frente al 13%)²⁰ y el doble de depleción de la masa libre de grasa (el 40 frente al 20%)²¹.

Factores pronósticos potencialmente modificables

Tabaquismo

El consumo de tabaco es con diferencia el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la EPOC²². El tabaquismo produce síntomas respiratorios, alteraciones en la función pulmonar y mortalidad²³⁻²⁵. El humo procedente de la combustión de biomasa (p. ej., humo de leña) también se ha descrito como un factor relacionado con el desarrollo de EPOC en países en vías de desarrollo²⁶, y recientemente se ha demostrado que la mortalidad que produce es similar a la observada en pacientes fumadores²⁷. A pesar de estas evidencias, pocos estudios han encontrado un papel directo del tabaquismo o del humo de leña como factor predictivo. Oga et al² observaron que existe relación entre tabaquismo acumulado (paquetes-año) y mortalidad en un análisis univariado. Sin embargo, el estado de tabaquismo al inicio del estudio no influyó en la mortalidad, al igual que sucede en otros estudios³. Probablemente la falta de efecto observada pueda tener su origen en un sesgo estadístico, ya que la situación basal del tabaquismo puede cambiar a lo largo del tiempo y, además, muchos fumadores dejan el tabaco precisamente cuando la enfermedad se encuentra en su fase más crítica.

Pulmonares

Volumen espiratorio forzado en el primer segundo. La EPOC se define como una "enfermedad caracterizada por una limitación al flujo aéreo que no es completamente reversible. La limitación al flujo es generalmente progresiva y se asocia a una respuesta inflamatoria anómala de los pulmones a partículas o gases nocivos..."^{22,28}. La medida que mejor refleja la limitación al flujo aéreo es el FEV₁; por tanto, no es de extrañar que múltiples estudios hayan demostrado que tanto los valores basales del FEV₁ como la caída anual de la función pulmonar son poderosos predictores de mortalidad y también de morbilidad^{1,29-32}. Estos hechos han contribuido a consolidar el concepto de una historia natural de la EPOC caracterizada por el descenso acelerado de la función pulmonar a lo largo del tiempo, idea desarrollada por Fletcher et al³³ y ampliada después por Burrows y Earle²⁹. Este planteamiento ha condicionado el tratamiento de la EPOC durante décadas, de tal forma que el principal objetivo terapéutico ha sido modificar la progresión de la enfermedad y su mortalidad mediante enfoques dirigidos a limitar el deterioro funcional. De todos ellos, sólo el abandono del tabaco ha demostrado frenar la pérdida de función pulmonar y reducir la mortalidad^{25,34}. Anthonisen et al³⁴, en el Lung Health Study, confirmaron que dejar de fumar frena la caída anual del FEV₁³⁴ y produce beneficios sobre la supervivencia²⁵.

En una amplia cohorte de pacientes con EPOC leve seguidos durante cerca de 15 años, los que recibieron tratamiento convencional tuvieron un riesgo relativo de muerte de 1,18 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,02-1,37) frente al grupo de pacientes incluidos en el programa de abandono tabáquico. La mortalidad también fue inferior en el grupo de intervención al analizarse los resultados por causa específica de muerte, aunque sólo se alcanzó significación en la mortalidad respiratoria no relacionada con cáncer de pulmón (1,08 frente a 0,56 por 1.000 personas y año; p = 0,01).

El hecho de que la EPOC se considere una enfermedad inflamatoria crónica, y que esa inflamación local se relacione con el grado de afectación funcional³⁵, hizo que durante la década de los noventa se realizaran varios ensayos clínicos dirigidos a evaluar la influencia de los esteroides inhalados sobre la caída anual del FEV₁³⁶⁻³⁹. Ninguno de ellos demostró un efecto estadísticamente significativo, aunque un metaanálisis posterior observó una reducción escasa, pero significativa, de 7,7 ml/año (IC del 95%, 1,3-14,2, p = 0,02)⁴⁰.

La función pulmonar es, sin duda, un elemento destacado para entender el concepto y la progresión de la enfermedad. Sin embargo, los resultados obtenidos al explorar esta vía han sido más bien escasos, lo que exige un nuevo análisis de la situación. En este sentido, conviene destacar que pacientes con un grado de afectación funcional similar presentan diferente morbimortalidad⁴¹ y que parámetros no explorados previamente —como el índice de masa corporal (IMC)^{18,42}, la disnea⁴, la capacidad de ejercicio^{2,43}, la hiperinsuflación⁴⁴, la calidad de vida⁴⁵, las exacerbaciones³, la inflamación sistémica⁴⁶ y algunas escalas multidimensionales⁴⁷— predicen la mortalidad de forma independiente de la función pulmonar e incluso son mejores predictores que el propio FEV₁^{2,3,44,47}. Estos nuevos estudios abren nuevas expectativas y obligan a reinterpretar el concepto de historia natural de la enfermedad.

Hiperreactividad bronquial. Pocos estudios han evaluado la posible asociación entre hiperreactividad bronquial inespecífica y mortalidad en pacientes con EPOC. Hoppers et al⁴⁸ siguieron durante cerca de 20 años a una cohorte poblacional de 2.008 habitantes en 3 comunidades de Holanda. Durante dicho período se produjeron 526 muertes. La mortalidad por EPOC fue más elevada entre los pacientes con hiperreactividad bronquial grave a la histamina. Este riesgo fue independiente del sexo, la edad, el tabaquismo, la función pulmonar y el IMC, entre otras variables de interés. Entre hiperreactividad bronquial y diámetro de la vía aérea existe una importante asociación, de tal suerte que la función pulmonar es una variable de confusión en estos estudios. Según Vestbo y Hansen⁴⁹, el estudio holandés no ajustó suficientemente la hiperreactividad a la histamina por función pulmonar, ya que los autores tan sólo clasificaron el FEV₁ en 3 categorías: mayor del 100%; del 80 al 100%, y menor del 80%. Esta última categoría parece muy amplia, e indudablemente la hiperreactividad bronquial puede variar dentro de este grupo por modificaciones en el calibre de la vía aérea.

Hiperinsuflación pulmonar. La pérdida de retracción elástica y el desarrollo de limitación al flujo espiratorio facilitan la presencia de atrapamiento aéreo progresivo, con un aumento del volumen pulmonar al final de la espiración y un descenso de la capacidad inspiratoria (CI). Esta hiperinsuflación pulmonar estática y su aumento durante el ejercicio (hiperinsuflación dinámica) se han asociado a limitaciones en la capacidad funcional de estos pacientes, con disnea e intolerancia al ejercicio^{50,51}. No obstante, no ha sido hasta hace muy poco cuando también se han señalado implicaciones pronósticas. Casanova et al⁴⁴, en un trabajo reciente sobre 689 pacientes ambulatorios con EPOC, observaron que la presencia de hiperinsuflación estática —expresada por el cociente CI/capacidad pulmonar total (TLC)— era un predictor independiente de mortalidad en la EPOC. A los 5 años de seguimiento la mortalidad en el grupo con CI/TLC del 25% o menor fue del 71%, frente al 29% de los pacientes con CI/TLC mayor. Martínez et al⁴¹ también observaron que los pacientes con volumen residual más alto tienen mayor mortalidad y encontraron una tendencia similar en los casos con bajo CI/TLC. Otros estudios han encontrado asimismo capacidad predictiva al expresar la hiperinsuflación como cociente entre el volumen residual y la TLC⁴. Sin embargo, cuando se emplean valores absolutos de CI los resultados no son concordantes. En un estudio longitudinal Schols et al⁵² analizaron la influencia pronóstica de la CI en reposo, como proporción del valor normal de CI, sin encontrar relevancia pronóstica. En otra serie, Celli et al⁴⁷ tampoco observaron capacidad predictiva de la CI en valores absolutos o de cualquier otro volumen pulmonar.

Los mecanismos que relacionan el atrapamiento aéreo y la mortalidad no se conocen en la actualidad. Sin embargo, al menos en el terreno especulativo podría anticiparse un cierto efecto beneficioso con la intervención terapéutica. La hiperinsuflación, ya sea estática o dinámica, puede modularse tanto desde el punto de vista quirúrgico como farmacológico. El NEET (National Emphysema Treatment Trial)⁵³ es un estudio multicéntrico destinado a evaluar el impacto de la cirugía de reducción pulmonar sobre la supervivencia de pacientes con EPOC muy grave. En líneas generales, el estudio no demostró la superioridad de la intervención quirúrgica frente al tratamiento conservador; sin embargo, los pacientes que presentaban enfisema en lóbulos superiores y baja capacidad de ejercicio presentaron una reducción significativa de la mortalidad⁵³. Varios fármacos han demostrado reducir, en mayor o menor grado, el atrapamiento aéreo^{54,55}, pero en la actualidad se desconoce si este mecanismo se asocia a beneficios en términos pronósticos. En estos momentos está en marcha el UPLIFT (Understanding the Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium), un estudio con cerca de 8.000 pacientes y seguimiento a 3 años⁵⁶. Aunque la variable principal del estudio continúa siendo la función pulmonar, está previsto realizar un análisis de supervivencia, por lo que los resultados se esperan con gran expectación.

Intercambio de gases. Desde hace décadas se acepta que la OCD prolonga la supervivencia de los pacientes

con EPOC avanzada e hipoxemia grave (cifra basal de presión arterial de oxígeno < 55 mmHg). Esta evidencia científica deriva de los resultados obtenidos en 2 grandes estudios controlados que se presentaron a principios de los ochenta: el británico del Medical Research Council¹⁶ y el norteamericano Nocturnal Oxygen Therapy Trial (NOTT)¹⁷. En ambas series se objetivó que los pacientes que recibían OCD durante al menos 15 h al día prolongaban la supervivencia, y se ha señalado que esta mejoría podría guardar relación con la prevención o estabilización de la hipertensión pulmonar⁵⁷⁻⁵⁹. Sin embargo, la esperanza de vida de los pacientes con EPOC que reciben OCD es baja, con una supervivencia a los 5 años de aproximadamente el 40%¹⁷, y en pacientes con hipoxemia moderada el beneficio de la OCD no se ha observado⁶⁰. El hecho de que la OCD mejore la supervivencia podría suponer, por una cuestión de lógica, que los pacientes con hipoxemia grave tuviesen mayor mortalidad. Sin embargo, los resultados son contradictorios. En estudios realizados antes de que se generalizase la OCD, la hipoxemia y la hipercapnia se describieron como buenos indicadores pronósticos^{30,61,62}. No obstante, estudios más recientes no encuentran esta asociación^{15,41,63,64}. La explicación más lógica radica en el efecto corrector de la oxigenoterapia. Con todo, la aparición de nuevas variables de confusión, como la comorbilidad o la capacidad de ejercicio, también pueden influir en estos resultados. Curiosamente, la administración de OCD es un predictor de mal pronóstico en alguna de estas series^{3,41}, quizá porque es un “epimarcador” de gravedad. No obstante, este aspecto quizá merezca mayor atención. La mayoría de los pacientes que reciben OCD presenta un grado muy elevado de inactividad. En fechas recientes se ha presentado un estudio en el que precisamente los pacientes con bajo grado de actividad física presentaban peor pronóstico⁶⁵.

La presencia de hipercapnia también se considera habitualmente un signo de mal pronóstico en las enfermedades respiratorias crónicas, sobre todo en la EPOC^{3,16,29,66,67}, aunque existe cierta controversia^{15,63,64,68}. Se ha apuntado que la hipercapnia podría ser un mecanismo adaptativo para algunos pacientes, de tal forma que se puede reducir el gasto energético del trabajo ventilatorio a expensas de aumentar la presión arterial de anhídrido carbónico en reposo⁶⁹. Por tanto, quizá debería distinguirse entre hipercapnia progresiva causada por insuficiencia respiratoria terminal e hipercapnia adaptativa.

Hipertensión pulmonar y cor pulmonale crónico. En los pacientes con EPOC la presencia de hipertensión arterial pulmonar se ha asociado clásicamente a menor supervivencia^{30,70}, hasta el punto de que un aumento de la presión media en la arteria pulmonar de 10 mmHg multiplica por 4 el riesgo de muerte⁷¹. La mayoría de estudios pronósticos que han evaluado el papel de la hipertensión pulmonar se realizaron antes de la introducción de la OCD. Potencialmente ésta puede estabilizar la presión en la arteria pulmonar e incluso frenar su progresión⁵⁷⁻⁵⁹; por lo tanto, podría esperarse un efecto beneficioso. Sin embargo, en un trabajo sobre 84 pacientes con OCD, Oswald-Mammosser et al⁷² observaron que la

supervivencia a los 5 años fue del 15% en el grupo de pacientes con presión en la arteria pulmonar mayor de 30 mmHg, mientras que los que tenían una presión menor presentaron una proporción de supervivencia del 63,9%. Curiosamente en este estudio ni el FEV₁ ni el grado de hipoxemia o hipercapnia tuvieron valor pronóstico. Más recientemente Burgess et al⁷³ han demostrado también la importancia de la hipertensión pulmonar y la disfunción ventricular como determinantes pronósticos, al observar cómo el grupo de pacientes que presentaban alteraciones ecocardiográficas de disfunción ventricular derecha tenían peor pronóstico. Incalzi et al⁷⁴ encontraron igualmente los mismos resultados en pacientes con signos electrocardiográficos de hipertrofia ventricular derecha o sobrecarga auricular derecha. Entre los signos de cor pulmonale crónico, la presencia de un patrón S1-S2-S3 fue el mayor predictor de mortalidad. Este patrón se ha asociado a la presencia de embolia pulmonar aguda y se ha descrito que es un patrón indicativo, pero inespecífico, de cor pulmonale crónico. No obstante, también se asocia con hiperinsuflación⁷⁴.

Ejercicio. La capacidad de ejercicio puede verse afectada por factores importantes y complejos, entre los que se incluyen la ventilación, el intercambio de gases, la circulación, la función muscular, el estado nutricional y los síntomas⁷⁵. La mayoría de estos aspectos se han descrito como variables pronósticas^{4,16,17,42,44,72,73}, por lo que resulta lógico prever que la capacidad de ejercicio pueda ser uno de los indicadores pronósticos más potentes. Oga et al², en un estudio sobre 150 pacientes con EPOC moderada-grave, observaron que la capacidad de ejercicio, medida mediante la determinación del consumo máximo de oxígeno, no sólo se asociaba de forma significativa a mortalidad, con independencia de la función pulmonar, sino que además fue el mejor predictor de mortalidad en su cohorte. Además, estos autores observaron que esta capacidad de ejercicio se va deteriorando con los años, al igual que sucede con la función pulmonar, lo que añade nueva información al concepto tradicional sobre la historia natural de la enfermedad⁷⁶.

La prueba de la marcha de 6 min, una prueba de esfuerzo probablemente submáximo que refleja mejor la actividad física diaria, también ha demostrado ser un buen predictor de mortalidad^{43,47,77}; de hecho, se ha descrito una estrecha correlación entre el consumo máximo de oxígeno y la distancia recorrida en los 6 min de marcha⁷⁸. Pinto-Plata et al⁴³ observaron que los pacientes que recorren menos de 100 m durante dicha prueba tienen una mortalidad superior al 80% al año. Recientemente esta prueba se ha incorporado a una escala pronóstica multidimensional, junto con la función pulmonar, la disnea y la valoración nutricional⁴⁷. De todas estas dimensiones, la prueba de la marcha de 6 min fue la de mayor capacidad pronóstica. Al igual que sucede con el consumo máximo de oxígeno, también se ha descrito un descenso anual en la distancia recorrida durante la prueba, que es especialmente relevante en el grupo de pacientes graves⁷⁹.

Síntomas

Hipersecreción bronquial crónica. La importancia de la hipersecreción mucosa crónica como predictor de supervivencia ha sido motivo de debate. Mientras que algunos estudios no encontraron asociación^{33,80,81}, otros sí han señalado un efecto perjudicial tanto sobre la mortalidad por todas las causas^{82,83} como sobre la mortalidad por EPOC^{84,85}. De todos estos estudios, quizá el que mayor información ha proporcionado es el Copenhagen City Heart Study. La cohorte original de este estudio se compone de cerca de 90.000 habitantes, de los cuales 3.677 tenían un edad superior a 65 años⁸⁵. En ellos la prevalencia de hipersecreción mucosa crónica fue del 8,2% entre las mujeres y del 12,5% en los varones. Los autores demostraron que la hipersecreción mucosa crónica fue un predictor independiente de muerte, con un riesgo relativo de 2,5 y 2,0 para mortalidad por enfermedad obstructiva bronquial y cáncer de pulmón, respectivamente. En los pacientes en quienes se pudo medir el FEV₁ de forma repetida durante los 15 años de seguimiento, la hipersecreción mucosa crónica no se asoció a una pérdida acelerada de la función pulmonar en esta población de edad avanzada, aunque observaciones previas en pacientes más jóvenes de la misma cohorte sí señalaron un descenso acelerado del FEV₁⁸⁶. Por el contrario, se observó una estrecha relación entre hipersecreción mucosa crónica y la presencia de infecciones respiratorias. Prescott et al⁸⁷, con datos de la misma cohorte, establecieron cierta asociación entre hipersecreción mucosa crónica, infección respiratoria y mortalidad. Los autores plantean que la hipersecreción únicamente podría desempeñar un papel significativo en pacientes con EPOC grave o terminal.

Disnea. La disnea es una sensación subjetiva de incapacidad respiratoria, resultado de mecanismos multifactoriales complejos. Estas alteraciones habitualmente interesan al sistema que controla la respiración, a los receptores neuromecánicos, ventilación, músculos respiratorios y alteración del intercambio de gases, entre otros⁸⁸. Quizá por ello la disnea, como manifestación clínica multifactorial, pueda aportar información pronóstica. Nishimura et al⁴, en un trabajo sobre 227 pacientes seguidos de forma prospectiva durante 5 años, demostraron que el grado de disnea, medido mediante la escala del Medical Research Council, fue un predictor de muerte, superior incluso a la clasificación de gravedad de la EPOC basada en la función pulmonar. En comparación con la disnea de grado II, el riesgo relativo de muerte fue de 2,21 (IC del 95%, 0,93-5,27) para la disnea de grado III; de 8,31 (IC del 95%, 3,41-20,27) para la disnea de grado IV, y de 61,3 (IC del 95%, 13,2-285,4) para el grado V. Otros autores también han encontrado hallazgos similares, aunque únicamente en el análisis univariado⁴¹.

Calidad de vida relacionada con la salud

La utilización de cuestionarios, tanto genéricos como específicos, para medir la calidad de vida relacionada con la salud ha aumentado enormemente en los últimos

años. Varios estudios han relacionado las medidas del estado de salud con la gravedad de la enfermedad⁸⁹⁻⁹¹, las exacerbaciones^{92,93} y la supervivencia de estos pacientes^{2,45,94}. Domingo-Salvany et al⁴⁵, en una cohorte de 321 varones con EPOC, encontraron que tanto el Short Form 36 (SF-36), un instrumento genérico de estado de salud, como el St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), un cuestionario específico de calidad de vida relacionada con la salud para pacientes con EPOC, se asociaron de forma independiente tanto a la mortalidad global como a la mortalidad respiratoria. Según estos autores, por cada 4 puntos de aumento en el SGRQ total, el riesgo de muerte por todas las causas aumentó un 5,1% (IC del 95%, 0,97-9,4%), mientras que la mortalidad respiratoria se incrementó un 12,9% (IC del 95%, 4,5-22%). Otros autores han encontrado resultados similares^{2,94}. En cambio, la puntuación total del Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ) es más controvertida como variable pronóstica^{2,95}: algunos autores no han evidenciado relación pronóstica, mientras que otros sí la encuentran⁹⁶.

Exacerbaciones

Durante décadas las exacerbaciones de la EPOC se han considerado epifenómenos en la historia natural de la EPOC. Sin embargo, evidencias recientes indican que, por el contrario, producen un efecto nocivo sobre la progresión de la enfermedad y su mortalidad⁹⁷. Diversos trabajos han apreciado un incremento notable de la mortalidad tras hospitalización^{5,6,9,98}. Connors et al⁵, en un estudio sobre 1.016 pacientes que precisaban ingreso por insuficiencia respiratoria hipercápnica, observaron una mortalidad al año del 43%. Otras series posteriores, en pacientes menos graves, hallaron cifras de mortalidad al año del 22-23%^{6,9}. Tradicionalmente este exceso de mortalidad se ha atribuido a la gravedad basal de la enfermedad; es decir, a mayor gravedad de la EPOC, mayor probabilidad de hospitalización y también mayor riesgo de muerte. Sin embargo, recientemente nosotros hemos observado que las exacerbaciones graves –es decir, las que precisan atención hospitalaria (visitas a urgencias y hospitalizaciones)– son predictores de muerte de carácter independiente³. En una serie de 304 varones con EPOC seguidos durante 5 años, la mortalidad aumentó a medida que se incrementaban la frecuencia de las exacerbaciones y la gravedad de éstas, de tal suerte que en los pacientes que presentaron 1 o 2 exacerbaciones al año el riesgo de muerte dobló al de aquellos que no habían experimentado ninguna, y los pacientes que presentaron 3 o más agudizaciones al año tuvieron un riesgo de muerte 4 veces superior. La gravedad de la propia exacerbación también se asoció a mayor mortalidad, de tal forma que los casos que precisaban ingreso tenían más mortalidad que los atendidos en urgencias sin necesidad de hospitalización. De confirmarse estos resultados en el futuro, los tratamientos capaces de reducir la gravedad o frecuencia de las exacerbaciones graves podrían potencialmente reducir la mortalidad inherente a ellas. La ventilación mecánica no invasiva durante la exacerbación ha demostrado re-

ducir la mortalidad intrahospitalaria, lo que subraya la necesidad de disminuir la gravedad de la exacerbación⁹⁹. No obstante, los resultados a largo plazo no son concluyentes¹⁰⁰. En cuanto a la prevención, afortunadamente contamos con diversos tratamientos capaces, en mayor o menor medida, de reducir el número de exacerbaciones (esteroides inhalados, broncodilatadores de acción prolongada, vacuna antigripal, rehabilitación, actividad física, antioxidantes, etc.). De todos ellos, los esteroides inhalados, quizá por su acción antiinflamatoria, se encuentran entre los fármacos más estudiados. Diversas series han documentado una reducción del número de exacerbaciones, cercana al 25%, lo que se asocia a una mejora significativa en la calidad de vida¹⁰¹. Un metaanálisis sobre una base de datos de más de 5.000 pacientes incluidos en distintos ensayos clínicos indica que estos fármacos podrían tener un efecto beneficioso sobre la supervivencia, pese a su escasa repercusión sobre la función pulmonar¹⁰². Muy recientemente se han comunicado los resultados preliminares del estudio TORCH (Towards a Revolution in COPD Health)¹⁰³, un ensayo clínico de 3 años de duración con algo más de 6.200 pacientes con EPOC moderada-grave, cuyo objetivo principal fue evaluar el efecto del tratamiento combinado con un esteroide inhalado y un adrenérgico β_2 de acción prolongada sobre la mortalidad. En el grupo de pacientes que utilizaron la combinación salmeterol/fluticasona se redujo la mortalidad frente a placebo en un 17,5% ($p = 0,052$). Los resultados indican que en un gran número de pacientes con EPOC, aunque posiblemente no en todos, este tratamiento puede alargar la supervivencia, con lo que se convertiría en el primer tratamiento farmacológico capaz de modificar la historia natural de la enfermedad. Los mecanismos íntimos de esta mejoría todavía están por analizar. No obstante, quizá la reducción de exacerbaciones pueda contribuir, ya que en el estudio se observó una reducción del 25% en las exacerbaciones en el grupo que recibió tratamiento combinado, frente a placebo¹⁰³, algo que ya se había documentado previamente^{104,105}. Otros fármacos como el tiotropio han demostrado asimismo reducir de forma significativa el número de exacerbaciones¹⁰⁶, por lo que quizá también podría esperarse un efecto beneficioso sobre la supervivencia. Entre los enfoques no farmacológicos, la actividad física regular también se ha asociado recientemente a menor mortalidad en la EPOC, quizá por reducir de forma significativa el número de hospitalizaciones⁶⁵.

Los mecanismos etiopatogénicos que condicionarían la muerte en los pacientes con exacerbaciones graves no se conocen en la actualidad. Se ha señalado que la inflamación, tanto local como sistémica, y las alteraciones cardiovasculares podrían desempeñar un papel importante³. Recientemente se ha descrito que casi el 25% de las exacerbaciones de etiología no aclarada pueden deberse a una embolia pulmonar¹⁰⁷. Se estima que la mortalidad al año debida a embolia pulmonar, en general, se cifran en torno al 25%¹⁰⁸. Carson et al¹⁰⁹ observaron que hasta un 53,3% de los pacientes con EPOC que presentaron embolia pulmonar fallecían al año, mortalidad muy superior a la observada en los pacientes con EPOC

sin embolia pulmonar. En un estudio prospectivo y aleatorizado, Modesto-Alapont et al¹¹⁰ estudiaron el papel de la profilaxis domiciliaria con heparina en un grupo de 87 pacientes con EPOC grave, sin encontrar reducciones significativas en la aparición de enfermedad tromboembólica ni en la mortalidad global. No obstante, el tamaño muestral fue reducido y quizá insuficiente para detectar diferencias significativas. El grupo que recibió heparina de bajo peso molecular tuvo un 9,1% de fallecimientos al año, frente a un 20,4% del grupo control ($p = 0,23$).

Manifestaciones sistémicas de la EPOC

Alteraciones nutricionales. Se ha observado que hasta un 20-30% de los pacientes con EPOC avanzada presenta bajo peso corporal ($IMC \leq 20 \text{ kg/m}^2$)^{18,111}, cuya capacidad predictiva de la mortalidad, con independencia de la función pulmonar, se ha demostrado tanto en estudios epidemiológicos como en pacientes graves con OCD^{18,42,52,111,112}. La pérdida de peso a lo largo del tiempo también se ha descrito como marcador pronóstico. Prescott et al¹¹³ observaron cómo los pacientes que perdían más de una unidad de IMC (aproximadamente 3,8 kg) tenían un riesgo relativo de muerte de 2,14 (IC del 95%, 1,18-3,89), después de ajustar por otras variables. En España la prevalencia de bajo peso corporal es sensiblemente inferior a la observada en otros países desarrollados, con cifras que oscilan entre el 4 y el 7%^{114,115}. Sin embargo, cuando se analiza la composición corporal, hasta el 62% de los pacientes con peso corporal normal y el 20,7% de los que presentan sobrepeso pueden llegar a presentar depleción muscular¹¹⁴. La pérdida de masa muscular se ha asociado a mayor deterioro de la función muscular esquelética¹¹⁶, peor tolerancia al ejercicio¹¹⁷, aumento de la disnea¹¹⁸, peor calidad de vida relacionada con la salud¹¹⁹ y, más recientemente, también a peor pronóstico^{114,120-122}, siendo incluso mejor marcador pronóstico que el IMC^{120,121}. Marquis et al¹²⁰ demostraron, empleando la tomografía computarizada, que un área transversal del muslo de 70 cm² o menor multiplicaba por 4 el riesgo de muerte, con independencia de otros factores pronósticos. Empleando medidas antropométricas, nosotros también observamos que los pacientes que tenían un área muscular del brazo inferior al percentil 25 del valor de referencia tenían peor pronóstico, incluso aunque tuviesen peso normal o sobrepeso¹¹⁴. Más recientemente Schols et al¹²¹, sobre una serie de 412 pacientes con EPOC moderada-grave en quienes se evaluó la composición corporal mediante bioimpedancia, también mostraron que los pacientes que tienen menor masa libre de grasa presentaron mayor mortalidad, con independencia de otras variables de confusión, resultados que ha sido confirmados por otros autores¹²².

Manifestaciones cardiovasculares de la enfermedad. Entre los pacientes con EPOC leve, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer de pulmón explican cerca de dos tercios de las defunciones²⁵. A medida que progresa la enfermedad, la insuficiencia respiratoria cobra

protagonismo. No obstante, entre los pacientes con EPOC moderada-grave la mortalidad de origen cardiovascular es también frecuente. Los resultados del estudio TORCH señalan que hasta un 27% de las muertes de pacientes con EPOC moderada-grave fueron de etiología cardiovascular, por lo que se hace necesario profundizar en el conocimiento de esta relación dual EPOC-enfermedad cardiovascular¹²³. La EPOC es un importante factor de riesgo para aterosclerosis; incluso pequeñas reducciones del FEV₁ comportan un aumento de 2-3 veces el riesgo de cardiopatía isquémica, ictus y muerte súbita cardíaca^{124,125}. El mecanismo responsable de esta asociación aún no se ha dilucidado, pero se ha planteado que la inflamación sistémica podría desempeñar un papel crucial. Sin y Man¹²⁶ han observado que, en presencia de obstrucción moderada y grave, la existencia de concentraciones elevadas de proteína C reactiva (PCR), un marcador de inflamación sistémica, aumenta de forma notable el riesgo de daño cardíaco. Este hallazgo podría potencialmente tener implicaciones terapéuticas en un doble sentido: por una parte, la reducción de la inflamación sistémica podría, al menos hipotéticamente, reducir el riesgo cardiovascular, mientras que, en dirección opuesta, una mejora tanto de la prevención como del tratamiento de los distintos factores de riesgo cardiovascular podría ayudar a prolongar la vida de los pacientes con EPOC.

Aunque hay muy pocos estudios, los esteroides inhalados han demostrado reducir la inflamación sistémica. En un estudio controlado con placebo que incluyó a 41 pacientes con EPOC, la fluticasona inhalada redujo en cerca del 50% los valores de PCR en sangre periférica, reduciendo también las concentraciones plasmáticas de interleucina-6¹²⁷. En esta misma dirección, un estudio farmacoepidemiológico con ciertas limitaciones metodológicas señaló que los esteroides inhalados a dosis bajas pueden reducir la incidencia de infarto de miocardio en pacientes con EPOC¹²⁸. Recientemente se ha apuntado que las estatinas, los inhibidores de la angiotensina o los bloqueadores del receptor de la angiotensina pueden contribuir a mejorar la supervivencia de los pacientes con EPOC^{129,130}. No obstante, estos datos provienen de estudios observacionales y retrospectivos, por lo que se necesitan más evidencias.

Anemia. En pacientes con hipoxemia arterial tradicionalmente se ha observado eritrocitosis compensadora, secundaria al estímulo de la eritropoyetina que produce la misma hipoxemia. Sin embargo, la EPOC también tiene una dimensión inflamatoria sistémica. En algunos pacientes con EPOC esta inflamación puede afectar a la eritropoyesis, tal como sucede con otros procesos inflamatorios crónicos, de tal forma que los valores de hemoglobina en los pacientes con EPOC podrían ser el reflejo del equilibrio entre la estimulación eritropoyética de la hipoxia y su depresión por inflamación. Recientemente un estudio retrospectivo y observacional de una amplia cohorte de pacientes (2.524 afectados de EPOC) que iban a iniciar OCD ha descrito que hasta el 12,6% de los varones y el 18,5% de las mujeres presentaban anemia¹³¹. En esta particular población, el

estudio señala una fuerte asociación entre hematocrito y supervivencia. La supervivencia acumulada a los 3 años de seguimiento fue del 24% entre los pacientes con hematocrito inferior al 35%, situándose en el 70% en los pacientes con hematocrito superior al 55%¹³¹.

Inflamación sistémica. La inflamación sistémica, como hemos visto anteriormente, se ha vinculado con diferentes manifestaciones de la enfermedad, muchas de ellas con implicaciones pronósticas. Las alteraciones nutricionales¹³², las manifestaciones cardiovasculares¹²⁶, la anemia¹³¹ e incluso recientemente la hipertensión pulmonar¹³³ se han vinculado con mayor o menor intensidad con la presencia de inflamación sistémica, especialmente con cifras elevadas de PCR. Todas estas asociaciones permiten postular la hipótesis de que quizá la inflamación sistémica observada en los pacientes con EPOC pudiera tener consecuencias pronósticas. En un estudio reciente Man et al⁴⁶ midieron la PCR en 4.803 participantes del Lung Health Study con EPOC leve-moderada. La PCR se asoció con mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular y mortalidad por cáncer. Comparando los quintiles superior e inferior de PCR, el riesgo relativo de muerte fue de 4,03 (IC del 95%, 1,23-13,21) para la mortalidad a un año; de 3,30 (IC del 95%, 1,38-7,86) para la mortalidad a los 2 años, y de 1,82 (IC del 95%, 1,22-2,68) para la mortalidad a los 5 años de seguimiento.

Comorbilidad

La comorbilidad habitualmente es un criterio de exclusión en muchos estudios pronósticos^{1,17,18,62,67}, mientras que en otros no se facilita información al respecto o simplemente no se evalúa este aspecto^{61,63,64,66}. Además, la mayoría de series excluye a pacientes de edad avanzada, y es precisamente en estas edades cuando suelen aparecer más enfermedades concurrentes. Finalmente, en ocasiones resulta difícil distinguir si la coexistencia de la EPOC con otra enfermedad es producto del azar o bien consecuencia de la propia EPOC, tal como se apuntaba antes¹³⁴. Por todas estas razones, resulta difícil enjuiciar la información sobre la capacidad pronóstica de la comorbilidad en la EPOC. Antonelli-Incalzi et al⁷ estudiaron este aspecto en una cohorte de 270 pacientes dados de alta tras hospitalización por EPOC. Tanto la insuficiencia renal como la cardiopatía isquémica fueron factores pronósticos muy relevantes en el análisis multivariado. Los autores también trataron de evaluar la comorbilidad mediante el empleo del índice de Charlson¹³⁵. Este índice trata de cuantificar la comorbilidad con la intención de evaluar el riesgo de muerte en pacientes hospitalizados, y está demostrada su capacidad predictiva en población geriátrica con enfermedades crónicas¹³⁶. Sin embargo, en el estudio mencionado el índice de Charlson no demostró capacidad predictiva en el análisis multivariado. Gronewegen et al⁶ también analizaron este índice pronóstico en pacientes hospitalizados por exacerbación de la EPOC. Más de las dos terceras partes de los pacientes presentaban al menos una comorbilidad, y el valor medio \pm desviación estándar

del índice de Charlson fue de $1,55 \pm 0,90$. Aunque el riesgo relativo de muerte se asoció de forma significativa con el índice de Charlson (riesgo relativo: 1,38; IC del 95%, 1,06-1,80; $p = 0,016$), el análisis multivariado no consiguió demostrar la existencia de una relación independiente. Algunos autores¹³⁷ han apuntado que la discrepancia de resultados puede deberse a que estos estudios asumen una relación lineal entre el índice de Charlson y la mortalidad, cuando ésta es probablemente exponencial. De hecho, en un estudio español con 135 pacientes hospitalizados por EPOC, el índice de Charlson sí se asoció de forma significativa a una supervivencia menor⁹. La insuficiencia cardíaca crónica fue la comorbilidad más frecuentemente encontrada en los pacientes fallecidos. El análisis multivariado, tras ajustar por diferentes variables, reveló que en los pacientes que presentaban un índice de Charlson igual o superior a 3 (equivalente a 2 enfermedades crónicas o una grave, aparte de la EPOC) el riesgo de muerte era el doble que en aquéllos con menor comorbilidad (*odds ratio* = 2,2; IC del 95%, 1,26-3,84; $p = 0,005$). Martí et al¹¹² también demuestran que el índice de Charlson es un factor de riesgo para muerte en pacientes que reciben OCD.

Escalas multidimensionales

Como se ha puesto de manifiesto a lo largo de esta revisión, la EPOC es hoy día una enfermedad que no sólo se caracteriza por la presencia de una limitación al flujo aéreo y sus consecuencias, sino también por la existencia de importantes manifestaciones sistémicas capaces de condicionar el pronóstico. Celli et al⁴⁷ recogieron esta idea y desarrollaron un índice multidimensional capaz de integrar los principales determinantes pronósticos: el índice BODE. Este índice, que fue validado en 625 pacientes, integra la información del IMC (B, de *body mass index*), FEV₁ (O, de *airflow obstruction*), disnea (D) y capacidad de ejercicio (E), evaluada mediante la prueba de la marcha de 6 min. Un incremento de un punto del índice BODE se asoció a un aumento del 34% en la mortalidad por todas las causas (razón de riesgos [*hazard ratio*] = 1,34; IC del 95%, 1,26-1,42; $p < 0,001$) y del 62% en la mortalidad de causa respiratoria (razón de riesgos = 1,62; IC del 95%, 1,48-1,77; $p < 0,001$). En conjunto, el índice BODE fue más efectivo que el FEV₁ como variable pronóstica⁴⁷, y también ha demostrado ser superior al CI/TLC propuesto por el mismo grupo⁴⁴. En la actualidad, se está validando su utilidad como marcador pronóstico en relación con diversas intervenciones terapéuticas^{138,139}, al tiempo que se están evaluando nuevas escalas multidimensionales, en las que se consideran otros aspectos como, por ejemplo, las exacerbaciones, la hiperinsuflación, la comorbilidad o la inflamación sistémica.

Más allá de su capacidad predictiva, el índice BODE ha supuesto, en nuestra opinión, un importante cambio conceptual. Frente a la escasa capacidad de maniobra que tenemos para modificar la función pulmonar, el "Santo Grial" del siglo xx, tal como lo bautizó el propio Celli¹⁴⁰, el índice BODE puede ser modificado mediante diversas intervenciones capaces de mejorar alguno de

sus componentes, lo que sin duda abre nuevas expectativas pronósticas. Recientemente Cote y Celli¹³⁸, en un estudio observacional sobre 246 pacientes que participaban en un programa de rehabilitación, han observado cómo los casos en que mejoró el BODE la supervivencia fue mayor. Imfeld et al¹³⁹ también han demostrado que el índice BODE tras cirugía de reducción pulmonar fue buen un predictor de mortalidad, lo que sin duda subraya la necesidad de seguir trabajando en esta dirección.

Conclusiones

El reconocimiento de nuevos factores de riesgo puede conducir a futuros cambios en la estrategia terapéutica de la EPOC, y por ello es un apartado de capital importancia. La presente revisión señala muchos y diversos factores de riesgo, pero conviene ser cauto y crítico a la hora de enjuiciar cualquier determinante pronóstico. Una de las principales limitaciones de este tipo de estudios reside precisamente en la importancia de los factores no considerados (no incluidos en el modelo predictivo). Este hecho puede explicar que, por ejemplo, diversos estudios señalen el FEV₁ como uno de los predictores más potentes de muerte^{1,29-33,61,62,67}, mientras que otros, en los que se consideran nuevas dimensiones de la enfermedad, no incluyan la función pulmonar en el modelo predictivo o le atribuyan menor relevancia^{2,3,6,9,41,44,72}. Los estudios futuros que se desarrollen en este ámbito deberían considerar de forma conjunta todas las esferas relevantes de la enfermedad, quizá mediante el empleo de escalas multidimensionales. En nuestra opinión, los datos actuales siguen señalando la función pulmonar como uno de los principales dominios pronósticos. Sin embargo, además de la medida del FEV₁ deben valorarse parámetros de hiperinsuflación pulmonar y de tolerancia al esfuerzo. Las exacerbaciones, la comorbilidad y las manifestaciones sistémicas, especialmente las resultantes de la esfera cardiovascular, son dimensiones pronósticas que en los últimos años se han revelado como potentes predictores de muerte. El sustrato inflamatorio, tanto local como sistémico, parece estar detrás de muchas de estas manifestaciones y por ello merece especial consideración. Estas dimensiones pronósticas tienen la virtud de ser potencialmente modificables, lo que subraya la necesidad de planificar intervenciones terapéuticas orientadas a revertir sus efectos y con ello prolongar la supervivencia de los pacientes con EPOC, un horizonte que afortunadamente cada vez se adivina más cercano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1986;133:14-20.
2. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:544-9.
3. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60:925-31.
4. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T, on behalf of the Kansai COPD Registry and Research Group in Japan. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest.* 2002;121:1434-40.
5. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:959-67.
6. Groenewegen KH, Schols AMWJ, Wouters E. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest.* 2003;124:459-67.
7. Antonelli-Incalzi RA, Fuso L, De Rosa M, Rapiti E, Nardecchia B, Pistelli R. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 1997;10:2794-800.
8. Yohannes AM, Connolly MJ. Effect of dichotomising age in multivariate model analysis. *Thorax.* 2006;61:548.
9. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echagüen A, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest.* 2002;121:1441-8.
10. Davis RM, Novotny TE. Changes in risk factors: the epidemiology of cigarette smoking on chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140:S82-S4.
11. Chen Y, Horne SL, Dosman JA. Increased susceptibility to lung dysfunction in female smokers. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143:1224-30.
12. Prescott E, Bjerg AM, Andersen PK, Lange P, Vestbo J. Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal population study. *Eur J Respir J.* 1997;10:822-7.
13. Machado MC, Krishnan JA, Buist SA, Bilderback AL, Fazolo GP, Santarosa MG, et al. Sex differences in survival of oxygen-dependent patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:524-9.
14. Mannino DM, Doherty DE, Sonia BA. Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Respir Med.* 2006;100:115-22.
15. Strom K. Survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving long-term domiciliary oxygen therapy. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147:585-91.
16. Medical Research Council Working Party. Report of long-term oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet.* 1981;36:752-8.
17. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. *Ann Intern Med.* 1980;93:391-8.
18. Chailleux E, Laaban J-P, Veale D. Prognostic value of nutritional depletion in patients with COPD treated by long-term oxygen therapy: data from ANTADIR observatory. *Chest.* 2003;123:1460-6.
19. Mannino D. Women and chronic obstructive pulmonary disease. Does sex influence survival? *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:488-9.
20. Di Marco F, Verga M, Reggente M, Maria CF, Santus P, Blasi F, et al. Anxiety and depression in COPD patients: the roles of gender and disease severity. *Respir Med.* 2006;100:1767-74.
21. Vermeeren MA, Creutzberg EC, Schols AM, Postma DS, Pieters WR, et al. Prevalence of nutritional depletion in a large outpatient population of patients with COPD. *Respir Med.* 2006;100:1349-55.
22. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLB/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1256-76.
23. Kanner RE, Connett JE, Williams DE, Buist AS; for the Lung Health Study Research Group. Effects of randomized assignment to a smoking cessation intervention and changes in smoking habits on respiratory symptoms in the Lung Health Study. *Am J Med.* 1999;106:410-6.
24. Granda-Orive JI, Martínez-Albiach JM. Deshabitación tabáquica en la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2005;41:625-33.

25. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med.* 2005;142:233-9.
26. Albalak R, Frisancho AR, Keeler GJ. Domestic biomass fuel combustion and chronic bronchitis in two rural Bolivian villages. *Thorax.* 1999;54:1404-8.
27. Ramírez-Venegas A, Sansores RH, Pérez-Padilla R, Regalado J, Velázquez A, Sánchez C, et al. Survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease due to biomass smoke and tobacco. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:393-7.
28. Celli BR, MacNee W. 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.
29. Burrows B, Earle RH. Prediction of survival in patients with chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis.* 1969;99:865-71.
30. Traver GA, Cline MG, Burrows B. Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a 15-year follow-up study. *Am Rev Respir Dis.* 1979;119:895-902.
31. Anthonisen NR. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease: results from multicenter clinical trials. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140:S95-S99.
32. 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.
33. Fletcher CM, Peto R, Tinker C, Speizer FE. The natural history of chronic bronchitis and emphysema. New York, Toronto: Oxford University Press; 1976.
34. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA.* 1994;272:1497-505.
35. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliot WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350:2645-53.
36. Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK, et al, on behalf of the ISOLDE study investigators. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease; the ISOLDE trial. *BMJ.* 2000;320:1297-303.
37. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 1999;340:1948-53.
38. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet.* 1999;353:1819-23.
39. The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2000;343:1902-9.
40. Sutherland ER, Allmers H, Ayas NT, Venn AJ, Martin RJ. Inhaled corticosteroids reduce the progression of airflow limitations and chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax.* 2003;58:937-41.
41. Martínez FJ, Foster G, Curtis JL, Criner G, Weinmann G, Fishman A, et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1326-34.
42. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almidal T. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1856-61.
43. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J.* 2004;23:28-33.
44. Casanova C, Cote C, De Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marín JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:591-7.
45. Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, García-Aymerich J, Alonso J, Félez M. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:680-5.
46. Man P, Connett JE, Anthonisen NR, Wise RA, Tashkin DP, Sin DD. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2006;61:849-53.
47. Celli BR, Cote CG, Marín JM, Casanova C, Montes de Oca M, Méndez RA, 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.
48. Hoppers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet.* 2000;356:1313-7.
49. Vestbo J, Hansen EF. Airway hyperresponsiveness and COPD mortality. *Thorax.* 2001;56 Suppl 2:11-4.
50. Díaz O, Villafranca C, Ghezzi H, Borzone G, Leiva A, Milic-Emili J, et al. Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without expiratory flow limitations at rest. *Eur Respir J.* 2000;16:269-75.
51. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:770-7.
52. Schols AMWJ, Slangen J, Volovics L, et al. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1791-7.
53. Fishman A, Martínez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al. National Emphysema Treatment Trial Research group. A randomised trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med.* 2003;348:2059-73.
54. O'Donnell, Flüge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J.* 2004;23:832-40.
55. O'Donnell D, Scirba F, Celli BR, Mahler DA, Webb K, Kalberg CJ, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest.* 2006;130:647-56.
56. Decramer M, Celli B, Tashkin DP, Pauwels RA, Burkhart D, Cassino C, et al. Clinical trial design considerations in assessing long-term functional impacts of tiotropium in COPD: the Uplift trial. *COPD.* 2004;1:303-12.
57. Timms RM, Khaja FU, Williams GW. The nocturnal oxygen trial group. Haemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1985;102:29-36.
58. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosseser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1985;131:493-6.
59. Tobiasz M, Sliwiński P, Hawrytewicz I, Patasiewicz G, Zieliński J. Pulmonary haemodynamics after 6 years of oxygen therapy in COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:A255.
60. Górecka D, Gorzelak K, Sliwinski P, Tobiasz M, Zielinski J. Effect of long term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax.* 1997;52:674-9.
61. Burrows B, Earle RH. Course and prognosis of chronic obstructive lung disease: a prospective study of 200 patients. *N Engl J Med.* 1969;280:397-404.
62. Postma DS, Burema J, Gimeno F, May JF, Smit JM, Steenhuis EJ, et al. Prognosis in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1979;119:357-67.
63. Keller R, Ragaz A, Borer P. Predictors of early mortality in patients with long-term oxygen home therapy. *Respiration.* 1985;48:216-21.
64. Cooper CB, Waterhouse J, Howard P. Twelve year clinical study of patients with hypoxic cor pulmonale given long-term domiciliary oxygen therapy. *Thorax.* 1987;42:105-10.
65. García-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Thorax.* 2006;61:772-8.
66. Skwarki K, MacNee W, Wraith PK, Sliwinski P, Zielinski J. Predictors of survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with long-term oxygen therapy. *Chest.* 1991;100:1522-7.
67. Boushy SF, Thompson HK, North LB, Beale AR, Snow TR. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1973;108:1373-83.

68. Aida A, Miyamoto K, Nishimura M, Aiba M, Kira S, Kawakami K, et al. Prognostic value of hypercapnia in patients with chronic respiratory failure during long-term oxygen therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:188-93.
69. Neff T, Petty TL. Tolerance and survival in severe chronic hypercapnia. *Arch Intern Med*. 1972;129:591-6.
70. Burrows B, Kettel LJ, Niden AH, Rabinowitz M, Diener CF. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1972;286:912-8.
71. Cooper R, Ghali J, Simmons BE, Castaner A. Elevated pulmonary artery pressure. *Chest*. 1991;99:112-20.
72. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier CI. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest*. 1995;107:1193-8.
73. Burgess MI, Mogulkoc N, Bright-Thomas RJ, Bishop P, Egan JJ, Ray SG. Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15:633-9.
74. Incalzi RA, Fuso L, De Rosa M, Di Napoli A, Basso S, Pagliari G, et al. Electrocardiographic signs of chronic cor pulmonale: a negative prognostic finding in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 1999;99:1600-5.
75. Nici L. Mechanisms and measures of exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2000;21:693-704.
76. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T, Mishima M. Exercise capacity deterioration in patients with COPD. Longitudinal evaluation over 5 years. *Chest*. 2005;128:62-9.
77. López Varela MV, Anido T, Larrosa M. Estado funcional y supervivencia de los pacientes con EPOC tras rehabilitación respiratoria. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:434-9.
78. Cahalin L, Pappagianopoulos P, Prevost S, Wain J, Ginns L. The relationship of the 6-min walk test to maximal oxygen consumption in transplant candidates with end-stage lung disease. *Chest*. 1995;108:452-9.
79. Casanova C, Cote CG, Marín JM, De Torres JP, Aguirre-Jaime A, Méndez R, et al. The six-minute walk distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2007;29:535-40.
80. Peto R, Speizer FE, Cochrane AL. The relevance in adults of airflow obstruction, but not of mucus hypersecretion, to mortality from chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis*. 1983;128:491-500.
81. Ebi-Kryston KL. Respiratory symptoms and pulmonary function as predictors of 10 year mortality from respiratory disease, cardiovascular disease, and all cause in the Whitehall study. *J Clin Epidemiol*. 1988;41:251-60.
82. Wiles FJ, Hnizdo E. Relevance of airflow obstruction and mucus hypersecretion to mortality. *Respir Med*. 1991;85:27-35.
83. Vollmer WM, McCamant LE, Johnson LR, Buist AS. Respiratory symptoms, lung function, and mortality in a screening center cohort. *Am J Epidemiol*. 1989;129:1157-69.
84. Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. The relation of ventilatory impairment and of chronic mucus hypersecretion to mortality from obstructive lung disease and from all causes. *Thorax*. 1990;45:579-85.
85. Pistelli R, Lange P, Miller DL. Determinants of prognosis of COPD in the elderly: mucus hypersecretion, infections, cardiovascular comorbidity. *Eur Respir J*. 2003;21 Suppl 40:10-4.
86. Vestbo J, Prescott E, Lange P and the Copenhagen City Heart Study Group. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV₁ decline and COPD morbidity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:1530-5.
87. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. *Eur Respir J*. 1995;8:1333-8.
88. American Thoracic Society. Dyspnea: mechanisms, assessment, and management; a consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:321-40.
89. Engström CP, Persson LO, Larson S, Ryden A, Sullivan M. Functional status and well being in chronic obstructive pulmonary disease with regard to clinical parameters and smoking: a descriptive and comparative study. *Thorax*. 1996;51:825-30.
90. Ferrer M, Alonso J, Morera J, Marrades R, Khalaf A, Aguar MC, et al. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life: the quality of life of chronic obstructive pulmonary disease study group. *Ann Intern Med*. 1997;127:1072-9.
91. Kauffmann F, Annesi I, Chwalow J. Validity of subjective assessment of changes in respiratory health status: a 30 year epidemiological study of workers in Paris. *Eur Respir J*. 1997;10:2508-14.
92. Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1418-22.
93. Soler JJ, Sánchez L, Román P, Martínez MA, Perpiña M. Risk factors of emergency care and admissions in COPD patients with high consumption of health resources. *Resp Med*. 2004;98:318-29.
94. Gudmundsson G, Gislason T, Lindberg E, Hallin R, Ulrik CS, Brondum E, et al. Mortality in COPD patients discharged from hospital: the role of treatment and co-morbidity. *Respir Res*. 2006;7:109.
95. Gerardi DA, Lovett L, Benoit-Connors ML, Readrdon JZ, ZuWallack RL. Variables related to increased mortality following out-patient pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J*. 1996;9:431-5.
96. Esteban C, Quintana JM, Aburto M, Moraza J, Capelastegui A. A simple score for assessing stable chronic obstructive pulmonary disease. *QJM*. 2006;99:751-9.
97. Soler Cataluña JJ. El papel de las exacerbaciones en la historia natural de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:55-8.
98. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, Mutlu LC, Gulbas G, Pehlivan E, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J*. 2005;26:234-41.
99. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliot MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326:185-9.
100. Plant PK, Owen JL, Elliot MW. Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: long term survival and predictors of in-hospital outcome. *Thorax*. 2001;56:708-12.
101. Alsaedi A, Sin DD, McAlister FA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomised placebo-controlled trials. *Am J Med*. 2002;113:59-65.
102. Sin DD, Wu L, Anderson JA, Anthonisen NR, Buist AS, Burge PS, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:992-7.
103. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:775-89.
104. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsuik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:449-56.
105. Szafransky W, Cukier A, Ramírez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol and formoterol in chronic obstructive pulmonary diseases. *Eur Respir J*. 2003;22:912-8.
106. Niewoehner DE, Rice K, Cote C, Paulson D, Cooper JA Jr, Kordicki L, et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005;143:317-26.
107. Tille-Leblond I, Marquette CH, Pérez T, Scherpereel A, Zanetti C, Tonnel AB, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med*. 2006;144:390-6.
108. Carson JL, Kelley MA, Duff AE, Weg JF, Fulkerson WJ, Palevsky HI, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 1992;326:1240-5.
109. Carson JL, Terrin ML, Duff A, Kelley MA. Pulmonary embolism and mortality in patients with COPD. *Chest*. 1996;110:1212-9.
110. Modesto-Alapont M, Nauffal-Manzur D, Ansótegui-Barrera E, Menéndez-Villanueva R, Ballesta A, Touza R, et al. ¿Puede reducir la mortalidad de los pacientes con EPOC la profilaxis domiciliar de la enfermedad tromboembólica venosa? *Arch Bronconeumol*. 2006;42:130-4.

111. Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, Macklem PT, Martin JG. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:961-6.
112. Martí S, Muñoz X, Ríos J, Morell F, Ferrer J. Body weight and comorbidity predict mortality in COPD patients treated with oxygen therapy. *Eur Respir J.* 2006;27:689-96.
113. Prescott E, Almdal T, Mikkelsen KL, Tofteng CL, Vestbo J, Lange P. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J.* 2002;20:539-44.
114. Soler JJ, Sánchez L, Román P, Martínez MA, Perpiñá M. Prevalencia de la desnutrición en pacientes ambulatorios con enfermedad pulmonar obstructiva crónica estable. *Arch Bronconeumol.* 2004;40:250-8.
115. Coronell C, Orozco-Levi M, Ramírez-Sarmiento A, Martínez-Llorens J, Broquetas J, Gea J. Prevalencia de la desnutrición en pacientes ambulatorios con enfermedad pulmonar obstructiva crónica estable. *Arch Bronconeumol.* 2002;38:580-4.
116. Engelen MPKJ, Schols AMWJ, Baken WC, Wesseling GJ, Wouter EFM. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in an outpatient population with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 1994;7:1793-7.
117. Baarends EM, Schols AM, Mosstert R, Wouters EF. Peak exercise response in relation to tissue depletion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 1997;10:2807-13.
118. Sahebajami H, Sathianpitayakul E. Influence of body weight on the severity of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:886-90.
119. Shoup R, Dalsky G, Warner S, Davis M, Connors M, Khan M, et al. Body composition and health-related quality of life in patients with obstructive airways disease. *Eur Respir J.* 1997;10:1576-80.
120. Marquis K, Debigaré R, Lacasse Y, LeBlanch P, Jobin J, Carrier G, et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:809-13.
121. Schols AMWJ, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:53-9.
122. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample. Findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:79-83.
123. McGarvey LP, John M, Anderson JE, Zvarich M, Wise R. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH clinical endpoint committee. *Torax.* 2007;62:411-5.
124. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, Hart GL, Gillis GR, Hawthorne VM. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ.* 1996;313:711-5.
125. Schunemann HJ, Dorn J, Grant BJ, Winkelstein W Jr, Trevisan M. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest.* 2000;118:656-64.
126. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease and increased risk of cardiovascular disease? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation.* 2003;107:1514-9.
127. Sin DD, Lacy P, York E, Man SFP. Effects of fluticasone on systematic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:760-5.
128. Huiart L, Ernst P, Ranouil X, Suissa S. Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction in COPD. *Eur Respir J.* 2005;25:634-9.
129. Mancini GJ, Etminan M, Zhang B, Levesque LE, FitzGerald M, Brophy JM. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptors blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:2554-60.
130. Soyseth V, Brekke PH, Smith P, Omland T. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *Eur Respir J.* 2007;29:279-83.
131. Chambellan A, Chailleux E, Similowski T, and the ANTADIR observatory group. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest.* 2005;128:1201-8.
132. Broekhuizen R, Wouters EFM, Creutzberg EC, Schols AMWJ. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax.* 2006;61:17-22.
133. Joppa P, Petrasova D, Stancak B, Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest.* 2006;130:326-33.
134. Soriano JB, Izquierdo JL. EPOC en la vida y la muerte. *Arch Bronconeumol.* 2006;42:421-2.
135. Charlson M, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis.* 1987;40:373-83.
136. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined index. *J Clin Epidemiol.* 1994;47:1245-51.
137. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agustí AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J.* 2006;28:1245-57.
138. Cote CG, Celli BR. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *Eur Respir J.* 2005;26:630-6.
139. Imfeld S, Bloch KE, Weder W, Russi EW. The BODE index after lung volume reduction surgery correlates with survival. *Chest.* 2006;129:873-8.
140. Celli BR. Predicting mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Chasing the "Holy Grail". *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1298-9.