



Revisión

La heterogeneidad fenotípica de la EPOC

Judith Garcia-Aymerich^{a,b,c,d}, Àlvar Agustí^{c,e}, Joan A. Barberà^f, José Belda^g, Eva Farrero^h, Antoni Ferrerⁱ, Jaume Ferrer^j, Juan B. Gáldiz^k, Joaquim Gea^{l,m,n}, Federico P. Gómez^f, Eduard Monsó^o, Josep Morera^p, Josep Roca^f, Jaume Sauleda^{c,e}, Josep M. Antó^{a,b,c,d,*}, en nombre del Grupo de Trabajo sobre la Caracterización Fenotípica y Evolución de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (PAC-COPD)

^a Centro de Investigación en Epidemiología Ambiental (CREAL), Barcelona, España

^b Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM), Barcelona, España

^c CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, España

^d Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, España

^e Servicio de Neumología, Hospital Universitari Son Dureta, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

^f Fundació Caubet-Cimera, Bunyola, Islas Baleares, España

^g Servicio de Neumología, Hospital Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

^h Hospital General Universitari, Valencia, España

ⁱ Servicio de Neumología, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^j Servicio de Neumología, Hospital de Sabadell, Corporació Parc Taulí, Institut Universitari Parc Taulí (Universitat Autònoma de Barcelona), Sabadell, Barcelona, España

^k Servicio de Neumología, Hospital General Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

^l Servicio de Neumología, Hospital de Cruces, Barakaldo, Vizcaya, España

^m Servicio de Neumología, Hospital del Mar-IMIM, Barcelona, España

ⁿ Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, España

^o Servicio de Neumología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^p CIBER de Enfermedades Respiratorias (CibeRes), España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de diciembre de 2007

Aceptado el 20 de octubre de 2008

Available online 25 February 2009

Palabras clave:

Epidemiología

Fenotipo

EPOC

RESUMEN

La definición funcional de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), basada en la limitación al flujo aéreo, ha predominado durante largo tiempo en el ámbito de la neumología. Sin embargo, ha surgido una nueva perspectiva que establece que en la EPOC tiene lugar una compleja variedad de manifestaciones celulares, orgánicas, funcionales y clínicas, y se ha incrementado el interés por desentrañar la heterogeneidad fenotípica de dicha enfermedad. La presente revisión se basa en la opinión de unos autores que tienen una amplia experiencia en la investigación de los diversos aspectos de la EPOC. La revisión parte de la base de que el conocimiento actual sobre la fisiopatología y el cuadro clínico de la EPOC permite clasificar la información fenotípica en función de las siguientes dimensiones: síntomas respiratorios y estado de salud, exacerbaciones agudas, función pulmonar, cambios estructurales, inflamación local y sistémica, y efectos sistémicos. Se han identificado 26 rasgos fenotípicos que se han asignado a alguna de las 6 dimensiones. Para cada dimensión se proporciona un resumen de la mejor evidencia sobre la relación existente entre los rasgos fenotípicos —en concreto, entre aquellos que corresponden a diferentes dimensiones— y sobre la relación entre dichos rasgos y las manifestaciones relevantes en la evolución natural de la EPOC. Toda la información se ha organizado gráficamente en una matriz fenotípica donde cada celda que representa un par de rasgos fenotípicos está vinculada a referencias bibliográficas relevantes. La información podría ayudar a comprender mejor la heterogeneidad de los fenotipos de la EPOC y a planificar estudios futuros sobre aspectos que todavía no se han investigado.

© 2007 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Phenotypic Heterogeneity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

ABSTRACT

A functional definition of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) based on airflow limitation has largely dominated the field. However, a view has emerged that COPD involves a complex array of cellular, organic, functional, and clinical events, with a growing interest in disentangling the phenotypic heterogeneity of COPD. The present review is based on the opinion of the authors, who have extensive research experience in several aspects of COPD. The starting assumption of the review is that current knowledge on the pathophysiology and clinical features of COPD allows us to classify phenotypic

Key words:

Epidemiology

Phenotype

Chronic obstructive pulmonary disease

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmanto@creal.cat (J.M. Antó).

information in terms of the following dimensions: respiratory symptoms and health status, acute exacerbations, lung function, structural changes, local and systemic inflammation, and systemic effects. Twenty-six phenotypic traits were identified and assigned to one of the 6 dimensions. For each dimension, a summary is provided of the best evidence on the relationships among phenotypic traits, in particular among those corresponding to different dimensions, and on the relationship between these traits and relevant events in the natural history of COPD. The information has been organized graphically into a phenotypic matrix where each cell representing a pair of phenotypic traits is linked to relevant references. The information provided has the potential to increase our understanding of the heterogeneity of COPD phenotypes and help us plan future studies on aspects that are as yet unexplored.

© 2007 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Una visión histórica de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

La EPOC es una de las principales causas de discapacidad y mortalidad. La mayoría de los casos puede atribuirse al consumo de tabaco, cuya eliminación sería suficiente para reducir drásticamente la aparición de la enfermedad. Se ha pronosticado que la EPOC se convertirá en la quinta causa principal de discapacidad y mortalidad en todo el mundo en el año 2020¹, y sin embargo no se han realizado muchas investigaciones sobre esta enfermedad hasta fechas recientes. Entre las prioridades de investigación, la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) destaca la necesidad de conocer mejor las características fenotípicas que la definen^{2,3}.

EPOC es un término relativamente reciente que deriva de la convergencia de 2 perspectivas históricas: una, predominante en el Reino Unido, consideraba la bronquitis crónica una enfermedad progresiva que daba lugar a una obstrucción crónica e irreversible; la otra, más extendida en EE.UU., contemplaba la bronquitis crónica como una enfermedad benigna, pero señalaba el enfisema como el trastorno fundamental que originaba una obstrucción persistente e irreversible de las vías respiratorias. Una tercera línea de pensamiento, la hipótesis holandesa, propuso en los años sesenta que el asma y la EPOC podrían constituir los 2 extremos de una misma afección en desarrollo. Más recientemente se ha definido la EPOC como una disminución al flujo aéreo, por lo general progresiva, aunque no del todo irreversible, que genera alteraciones en las vías respiratorias centrales, los bronquios y bronquiolos periféricos, y el parénquima pulmonar^{4,5}.

Durante las últimas décadas, tanto en la práctica clínica como en el ámbito de la investigación, el diagnóstico de la EPOC se ha basado en la disminución del flujo espiratorio, medido a través del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y su razón con la capacidad vital forzada (FEV₁/FVC). Sin embargo, a pesar del amplio acuerdo que ha concitado esta definición funcional de la EPOC, que ha sido la predominante, tradicionalmente también se han contemplado determinados fenotipos como manifestaciones diferentes de la EPOC por diversos motivos. Dornhorst⁶ describió 2 fenotipos clínicos extremos de insuficiencia respiratoria: a) el enfisema del tipo disneico acianótico (*pink puffer*, literalmente, "soplador rosado"), con pérdida muscular, y b) la bronquitis crónica del tipo congestivo cianótico (*blue bloater*), con insuficiencia ventricular derecha congestiva⁶. Las alteraciones de las vías respiratorias y la pérdida de las paredes alveolares pueden darse en ambos fenotipos⁷. Hoy día no es frecuente encontrar dichos fenotipos extremos⁷, probablemente debido a los avances en el tratamiento². Por su parte, Burrows et al⁸ propusieron distinguir entre los diferentes fenotipos de obstrucción crónica al flujo aéreo basándose en el pronóstico y definieron 2 fenotipos: el enfisematoso (fumadores sin alergia ni asma diagnosticada), con una mayor mortalidad y peor función pulmonar, y la bronquitis asmática (personas alérgicas o no fumadoras con asma diagnosticada). Aunque el solapamiento entre el asma y la EPOC sigue sin resolverse, en la actualidad ha cobrado mayor interés porque diversos estudios muestran que el

asma crónica persistente puede acompañarse de una obstrucción crónica al flujo aéreo que revierte sólo parcialmente a pesar del tratamiento con dosis elevadas de corticoides⁹. Además, las personas con asma pierden función pulmonar de forma más rápida que la población sana¹⁰, y los asmáticos que fuman y no son alérgicos tienen un mayor riesgo de pérdida de la función pulmonar¹¹. Aunque por lo general puede distinguirse entre el asma y la EPOC y ambas enfermedades presentan diferencias por lo que se refiere a la inflamación de las vías respiratorias¹², a menudo se manifiestan conjuntamente.

Flenley¹³ empleó el término "síndrome de solapamiento" para aludir a la asociación del síndrome de apneas del sueño y la EPOC¹⁴, aunque en un amplio estudio epidemiológico se encontró que en pacientes con y sin EPOC la frecuencia de un índice de apnea-hipopnea superior a 10 acontecimientos por hora era similar¹⁵. Otros posibles subtipos de EPOC que han suscitado atención clínica son la enfermedad ampollosa, la deficiencia de alfa-1- antitripsina, la EPOC de inicio precoz y otras enfermedades de las vías respiratorias de menor gravedad.

El número de investigaciones sobre la EPOC ha aumentado durante la última década, lo que ha dado lugar a un crecimiento exponencial de la información sobre sus características clínicas y fisiopatológicas. Por consiguiente, los componentes de la heterogeneidad fenotípica de la EPOC pueden comprenderse con más facilidad y es más probable que esta información aporte nuevos enfoques diagnósticos o posibilidades de tratamiento. Gracias a este incremento del conocimiento, se ha puesto de manifiesto que en la EPOC intervienen diferentes órganos diana, así como un complejo conjunto de acontecimientos celulares, orgánicos, funcionales y clínicos¹⁶, que se han reflejado en las nuevas definiciones de la EPOC¹⁷. Por lo tanto, no debe sorprender el creciente interés por desentrañar la heterogeneidad fenotípica de la EPOC, con la esperanza de establecer nuevas entidades, como ya ha ocurrido en el caso del asma y otras enfermedades crónicas¹⁸⁻²⁰. En este trabajo se revisan los diversos rasgos fenotípicos de la EPOC, prestando especial atención a las relaciones existentes entre ellos y en cómo podría comprenderse mejor esta compleja red de relaciones.

Métodos

Esta revisión se basa en la opinión de expertos que participan en un proyecto de investigación sobre la heterogeneidad fenotípica de la EPOC. Parte de la base de que el conocimiento actual sobre la fisiopatología y el cuadro clínico de la EPOC permite clasificar sus características fenotípicas en diversas dimensiones: síntomas respiratorios y estado de salud, exacerbaciones, anomalías en la función respiratoria (p. ej., disminución del flujo aéreo, hiperreactividad bronquial, hiperinsuflación, intercambio de gases), alteraciones estructurales (como enfisema o insuficiencia respiratoria), inflamación local y sistémica, y otros efectos sistémicos. El uso de dimensiones para clasificar un número elevado de variables clínicas relacionadas está bien desarrollado tanto conceptual como métricamente mediante instrumentos que miden la calidad de vida relacionada con la salud²¹.

Tabla 1
Dimensiones y rasgos fenotípicos de la EPOC

Síntomas respiratorios y estado de salud	Hipersecreción mucosa crónica
	Disnea
	Calidad de vida relacionada con la salud
Exacerbaciones	Exacerbaciones
	Colonización
	Infección
Anomalías de la función respiratoria	FEV ₁ , FEV ₁ /FVC
	Gravedad (FEV ₁)
	Hiperreactividad bronquial
	Reversibilidad
	Hiperinsuflación dinámica
	Capacidad inspiratoria
	Intercambio de gases: PaO ₂ , PaCO ₂ , DLCO
Alteraciones estructurales	Enfisema
	Bronquitis crónica
	Bronquiolitis
	Bronquiectasia
Inflamación local y sistémica	Inflamación local: marcadores inflamatorios o células en el esputo o tejido pulmonar
	Inflamación sistémica: marcadores inflamatorios o células en la sangre o suero
	Proteólisis
	Estrés oxidativo
	Remodelación vascular
Efectos sistémicos	Estado nutricional
	Músculos estriados (respiratorios y periféricos)
	Capacidad de ejercicio
	Trastornos cardiovasculares

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; DLCO: difusión alveolar de monóxido de carbono corregida para el volumen alveolar; PaCO₂: presión arterial de anhídrido carbónico; PaO₂: presión arterial de oxígeno.

Los miembros del Grupo de Trabajo sobre la Caracterización Fenotípica y Evolución de la EPOC (PAC-COPD) que cuentan con experiencia en estas dimensiones han seleccionado la mejor evidencia sobre los rasgos fenotípicos más importantes, las relaciones existentes entre ellos y la relación entre los rasgos fenotípicos y las principales manifestaciones en la evolución natural de la EPOC. Se han realizado búsquedas bibliográficas sobre los principales rasgos fenotípicos. En total se han incluido 26 rasgos fenotípicos que se han asignado a alguna de las 6 dimensiones (tabla 1), prestándose especial atención a aquéllos asociados con la gravedad de la enfermedad y la mortalidad. En la tabla 1 se muestran los rasgos y las dimensiones.

Como las relaciones entre los rasgos fenotípicos parecen complejas y difíciles de organizar, se ha desarrollado una matriz fenotípica multidimensional de la EPOC (fig. 1). Esta matriz es una tabla 2 x 2 que recoge la información sobre las relaciones entre rasgos de la misma dimensión o de diferentes dimensiones, así como entre dichos rasgos y la evolución de la enfermedad. La matriz también incluye las referencias bibliográficas que demuestran dichas relaciones. Además de destacar los vínculos entre las dimensiones, la matriz también muestra las áreas vacías que pueden ser el resultado de la carencia de investigaciones y, por lo tanto, puede ayudar a planificar futuros estudios.

Dimensiones y rasgos fenotípicos de la EPOC

Síntomas respiratorios y estado de salud

La tos crónica y la expectoración constituyen manifestaciones habituales de la EPOC, por lo que debería considerarse este diagnóstico cuando se presentan dichos síntomas¹⁷. Sin embargo, al principio se pensaba que su presencia en fumadores era algo benigno, independiente de la EPOC¹⁰¹. Esto se puso en duda

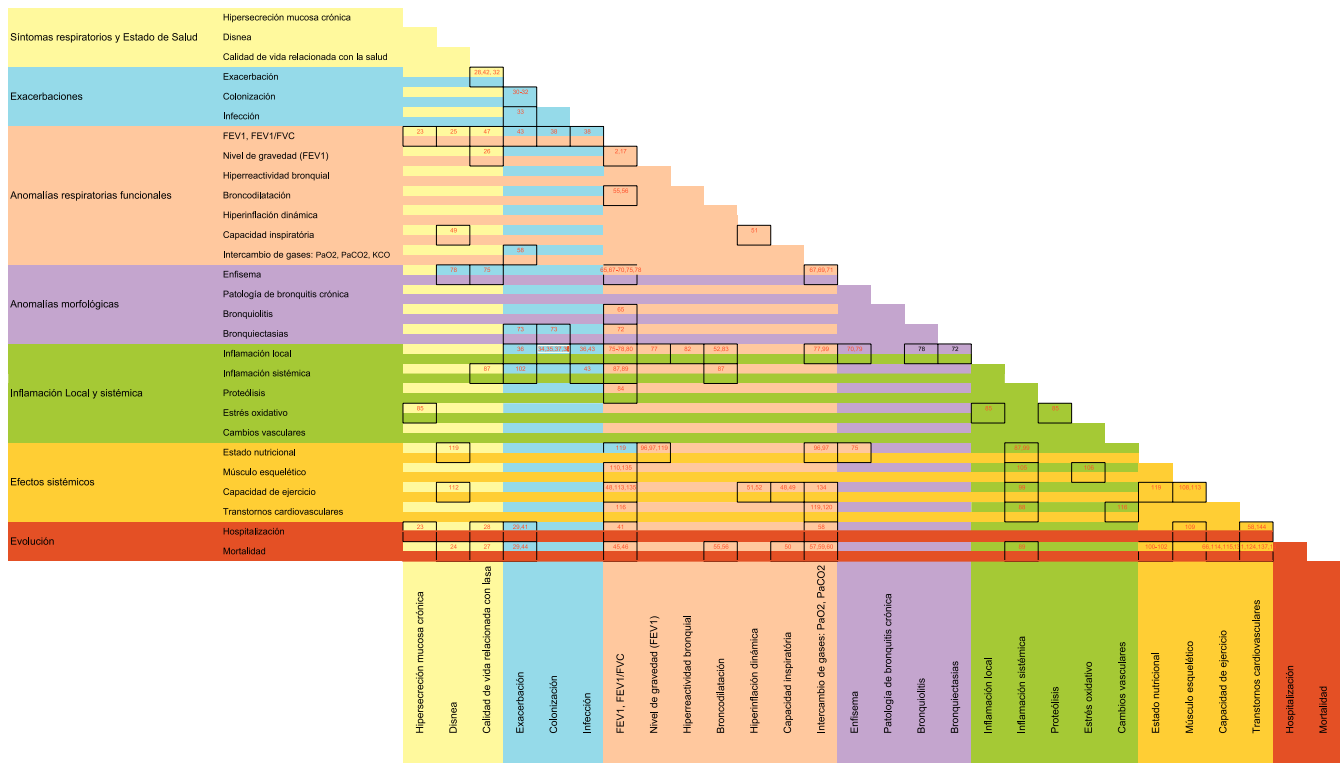


Figura 1. Matriz fenotípica multidimensional de EPOC. Cada celda incluye las referencias bibliográficas más relevantes sobre la interrelación de los rasgos fenotípicos interseccionados. FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; DLCO: difusión alveolar de monóxido de carbono corregida para el volumen alveolar; PaCO₂: presión arterial de anhídrido carbónico; PaO₂: presión arterial de oxígeno.

cuando se observó que había una asociación entre la hipersecreción bronquial, la pérdida de FEV₁ y los ingresos hospitalarios por EPOC²⁸. Se observó que los pacientes con EPOC y bronquitis crónica presentaban una disminución del recuento de eosinófilos en las biopsias bronquiales y un mayor porcentaje de eosinófilos en el esputo que aquéllos sin síntomas⁸⁴. En los casos de EPOC moderada-grave, la disnea constituye uno de los síntomas principales, además de ser un factor pronóstico independiente de mortalidad²⁹. Sin embargo, el grado de disnea varía de manera considerable en los pacientes con EPOC y sólo se corresponde parcialmente con la pérdida de la función pulmonar³³, lo que aumenta su potencial utilidad como característica fenotípica definitoria de la enfermedad. Además, en la EPOC la mala calidad de vida relacionada con la salud se correlaciona con la gravedad⁸⁶ y se asocia tanto con la mortalidad total y por causas respiratorias, independientemente del FEV₁²², como con los ingresos hospitalarios por reagudizaciones de la enfermedad¹⁰². En una amplia muestra de pacientes con EPOC grave, la puntuación total del Saint George's Respiratory Questionnaire se ha relacionado tanto con la prueba de la marcha de 6 min, como con el resultado obtenido en pruebas de ejercicio cardiopulmonar²⁵. La discapacidad funcional, determinada con el índice de Barthel, se ha asociado a un mayor riesgo de muerte en pacientes con EPOC tras ajustar por la comorbilidad²⁶.

Exacerbaciones agudas

Las exacerbaciones agudas contribuyen al deterioro de los pacientes con EPOC, puesto que su frecuencia se asocia a un peor estado de salud^{24,27}, una disminución drástica de la función pulmonar⁵⁰ y una mayor frecuencia de ingreso hospitalario y muerte⁵¹. La frecuencia y la intensidad de las reagudizaciones aumentan con la gravedad de la EPOC, aunque algunos pacientes son más propensos que otros a las reagudizaciones recurrentes. Esta mayor tendencia a presentar reagudizaciones, se ha considerado una característica fenotípica de la EPOC. La colonización bacteriana de los bronquios⁴⁹, la aparición de nuevos microorganismos potencialmente patógenos en las vías respiratorias inferiores^{52,32} y las infecciones víricas¹⁰³ se han relacionado con las reagudizaciones. Los marcadores inflamatorios de las secreciones bronquiales como la mieloperoxidasa, la elastasa neutrófila, el leucotrieno B₄, la interleucina (IL) 8 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) están relacionados con la carga de microorganismos potencialmente patógenos en la colonización y en la infección bronquial, con un patrón de dosis-respuesta^{23,31,104}. Asimismo, la adquisición de un nuevo microorganismo potencialmente patógeno en las vías respiratorias inferiores se asocia a un incremento de los marcadores inflamatorios en el esputo (TNF- α y elastasa neutrófila) y en el suero (proteína C reactiva), y la resolución de la exacerbación se acompaña de una reducción de las concentraciones de los marcadores inflamatorios⁸⁶. La carga bacteriana de las vías respiratorias se ha asociado a una disminución del FEV₁ en pacientes con EPOC. La respuesta inflamatoria y la gravedad de la reagudización dependen de la naturaleza del organismo causante de la infección, y las coinfecciones víricas y bacterianas se asocian a una mayor gravedad^{32,87}. Se ha observado que en las reagudizaciones de la EPOC, además de las infecciones, intervienen otros factores, como la presencia de tromboembolismo pulmonar, que también se ha identificado en un porcentaje de las reagudizaciones de EPOC grave de origen desconocido⁸⁸, los ingresos hospitalarios previos debidos a reagudizaciones de la EPOC y la oxigenoterapia a largo plazo³⁰.

Función pulmonar

El FEV₁ y el cociente FEV₁/FVC han constituido las características funcionales que definen la EPOC, así como la base para su

estadificación¹⁷. El FEV₁ está estrechamente relacionado con el riesgo de ingreso hospitalario por EPOC⁸⁸ y la mortalidad⁷⁴, incluso en la población general³⁶. En cambio, guarda una escasa correlación con los síntomas y la calidad de vida relacionada con la salud⁸⁹. Los volúmenes pulmonares estáticos y la capacidad inspiratoria (un índice de hiperinsuflación pulmonar) también pueden contribuir a una mejor caracterización de la enfermedad. La reducción de la capacidad inspiratoria constituye un mejor predictor de la tolerancia al ejercicio que la reducción del FEV₁ o de la FVC³⁷. La capacidad inspiratoria también está muy vinculada con una mejora de la tolerancia al ejercicio y de la disnea tras la administración de broncodilatadores inhalados⁵⁷, y su razón con la capacidad pulmonar total constituye un factor de riesgo independiente de mortalidad en los pacientes con EPOC¹⁰⁵. La hiperinsuflación dinámica durante el ejercicio físico se relaciona mejor con la capacidad inspiratoria en reposo y puede ayudarnos a comprender la dificultad que experimentan los pacientes con EPOC ante un aumento de las demandas mecánicas y metabólicas durante el ejercicio físico^{34,106}.

La hiperreactividad bronquial constituye otro rasgo fenotípico que puede estar presente en más de la mitad de los pacientes con EPOC³⁵. Algunos estudios iniciales señalaron que la bronquitis asmática⁸ podría ser un fenotipo particular de la obstrucción crónica al flujo aéreo, cuyo pronóstico más favorable podría relacionarse con una mayor concentración de eosinófilos en las secreciones y la mucosa bronquiales⁹⁰. Estudios más recientes han mostrado que la reversibilidad de la obstrucción al flujo aéreo constituye un predictor independiente de mejor supervivencia y de un descenso más lento del FEV₁ en la EPOC^{38,91}.

Algunos pacientes con EPOC avanzada presentan una alteración del intercambio gaseoso, causada principalmente por una mala relación ventilación-perfusión, lo que se ha relacionado con la mortalidad⁹² y los ingresos hospitalarios por reagudizaciones¹⁰⁷. Los pacientes con hipoxemia diurna leve pueden experimentar una grave hipoxemia nocturna transitoria y desaturaciones de oxígeno durante el ejercicio físico, trastornos ambos que se relacionan con una supervivencia menor¹⁰⁸. En cambio, en un estudio, los pacientes con desaturación de oxígeno nocturna, seleccionados de entre una amplia población de pacientes con EPOC, presentaron un estado de salud, una calidad del sueño y una función diaria similares a los de aquéllos sin desaturación nocturna¹⁰⁹. Las medias de los valores de la presión arterial pulmonar y de la presión arterial de anhídrido carbónico se han identificado como indicadores de la gravedad de la desaturación nocturna¹¹⁰. Debido a su posible valor pronóstico, tanto la hipoxemia en reposo como la inducida durante el ejercicio físico y la hipercapnia constituyen el centro de los estudios que se realizan en la actualidad^{41,95}.

Alteraciones estructurales

El enfisema, la bronquitis crónica y la bronquiolitis son las principales alteraciones estructurales de la EPOC^{42,43}. Sin embargo, no se ha conseguido distinguir fenotipos de EPOC a partir del predominio de los componentes bronquiales o enfisematosos¹⁶, probablemente por la insuficiente resolución de la radiografía de tórax. Los nuevos avances que ha experimentado la tomografía computarizada de alta resolución (TACAR)⁴⁴, incluida la tomografía computarizada helicoidal, permiten una valoración cuantitativa del enfisema. A pesar de que la valoración del enfisema mediante tomografía computarizada se relaciona bien con la histología⁴⁵, los estudios sobre su correlación con la limitación al flujo aéreo, la gasometría y otros parámetros de volumen pulmonar han proporcionado resultados contradictorios^{40,44,46-48,111}. Un estudio reciente de 458 pacientes con EPOC,

que ha establecido la validez la medición del enfisema mediante radiografía de tórax, ha observado que aquéllos con enfisema presentaban un menor índice de masa corporal, FEV₁ y capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO), una peor calidad de vida y una mayor limitación de la actividad física⁵³.

Algunos estudios han investigado la relación existente entre el enfisema medido con TACAR y la función pulmonar. En general, los estudios más recientes han observado una peor función respiratoria, incluida la DLCO, en pacientes con mayor grado de enfisema^{39,54,55,60}, a pesar de que en un estudio dicha relación sólo se halló en pacientes con EPOC que habían presentado bronquitis crónica¹¹². Otros rasgos que se han relacionado con la presencia de enfisema en los pacientes con EPOC son la elastasa en esputo, el índice BODE (que incorpora el índice de masa corporal, el grado de obstrucción, la disnea y la capacidad de ejercicio) y la disnea. La TACAR puede también resultar útil para evaluar el componente bronquiolar de la EPOC y la presencia de bronquiectasias, que se observan en el 30-50% de los casos^{56,58}. Las bronquiectasias se han relacionado con reagudizaciones más graves, con colonización bacteriana de las vías respiratorias inferiores y con un incremento de los marcadores inflamatorios en el esputo⁵⁶, así como con el FEV₁¹¹².

Inflamación local y sistémica

Hasta la fecha se han identificado 3 mecanismos celulares que intervienen en el desarrollo y la evolución de la EPOC: la inflamación, la proteólisis y el estrés oxidativo. La EPOC se considera una enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias y el parénquima pulmonar, caracterizada por un incremento de la cantidad de neutrófilos, macrófagos y linfocitos CD8⁶⁴. Se ha observado una relación entre la inflamación local y la gravedad de la limitación al flujo aéreo o la evolución de la enfermedad⁶⁵. Coincidiendo con estos resultados, los mediadores de la inflamación pulmonar, como la IL-6 y la IL-8^{61,113}, y las células inflamatorias, como los linfocitos T CD8⁺ y los neutrófilos, se han relacionado con la limitación al flujo aéreo^{63,80,81}. Asimismo, se ha observado una aceleración en la disminución del FEV₁ en pacientes con concentraciones más elevadas de IL-6 y de leucocitos en el esputo¹¹⁴. También se han detectado diversos marcadores de inflamación y de estrés oxidativo en el aire exhalado de pacientes con EPOC, tales como isoprostanos, leucotrienos, citocinas, productos de la peroxidación lipídica y otros marcadores de estrés oxidativo y nitrosativo¹¹⁵. La presencia de eosinófilos en el esputo de pacientes con EPOC se ha relacionado con la hiperreactividad bronquial¹¹⁶, la respuesta a períodos cortos de tratamiento con esteroides inhalados^{117,118} y la presencia de enfisema medido por TACAR¹¹⁵. Otros marcadores de inflamación relacionados con el enfisema son las metaloproteinasas de la matriz-9 y la razón entre éstas y el inhibidor tisular de las metaloproteinasas-1¹¹⁹. Asimismo, el desequilibrio entre proteasas y antiproteasas se ha relacionado con la limitación al flujo aéreo y podría ser potencialmente importante⁶⁷. En pacientes con EPOC, el estrés oxidativo pulmonar se ha relacionado con la hipersecreción mucosa, la proteólisis y la inflamación pulmonar⁶⁸.

Actualmente se considera que la inflamación pulmonar que se observa en la EPOC se extiende a otros territorios titulares más allá de los pulmones hasta convertirse en sistémica. En comparación con los grupos de control, los pacientes con EPOC presentan concentraciones séricas más elevadas de leucocitos y un incremento de los valores de biomarcadores como citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α), fibrinógeno y proteína C reactiva (PCR)¹²⁰. Asimismo, en dichos pacientes la PCR —un marcador de la inflamación sistémica aguda— se ha relacionado con la función pulmonar y el estado de salud⁵⁹, la respuesta a la

prueba de la marcha y la presión arterial de oxígeno⁹³, los trastornos cardiovasculares⁹⁴ y la mortalidad⁶², de manera que, en combinación con la presencia de síntomas, podría resultar útil en el diagnóstico de las reagudizaciones¹²¹. La PCR resultó ser un predictor potente e independiente de ingresos hospitalarios por EPOC y de mortalidad en una cohorte de base poblacional¹²². Asimismo, se ha observado que sus concentraciones disminuyen tras la administración de corticoides inhalados⁷¹ o pravastatina⁷². Por el contrario, en un estudio prospectivo de pacientes con EPOC se ha demostrado que el fibrinógeno, pero no otros biomarcadores de inflamación sistémica, entre los que se incluye la PCR, está asociado de forma independiente con las reagudizaciones¹²³. Con las nuevas tecnologías de micromatrices se han incrementado considerablemente las posibilidades de examinar un amplio número de biomarcadores en un mismo estudio. Siguiendo este enfoque, en un estudio reciente se han analizado 143 biomarcadores de diferente naturaleza (quimioatrayentes, de inflamación, de destrucción y reparación de tejidos) en muestras de suero de pacientes con EPOC y de controles, y en 24 de ellos se observaron relaciones con el FEV₁, la respuesta a la prueba de la marcha de 6 min, la DLCO, el índice BODE y las reagudizaciones⁷⁷.

Efectos sistémicos de la EPOC: estado nutricional, músculos esqueléticos, capacidad de ejercicio físico y trastornos cardiovasculares

Recientemente los efectos sistémicos de la EPOC han sido objeto de un creciente interés por parte de los investigadores^{69,82}. Algunos autores postulan que un manejo adecuado de la EPOC implicaría contemplarla como una enfermedad de múltiples componentes¹²⁴, y se ha planteado la hipótesis de que son las citocinas proinflamatorias las que llevan la EPOC más allá de los pulmones⁷³. A continuación se describen algunos de los que podrían considerarse componentes extrapulmonares de la EPOC.

Estado nutricional

Diversos estudios han observado anomalías nutricionales en los pacientes con EPOC^{82,75}. La manifestación clínica más evidente de estas anomalías nutricionales es la pérdida de peso no atribuible a otras causas, que es particularmente prevalente (aproximadamente un 50%) en pacientes con EPOC grave e insuficiencia respiratoria crónica⁹⁶, aunque también se ha observado en un 25% de los pacientes con enfermedad leve-moderada⁹⁷. Sin embargo, su frecuencia puede variar entre áreas geográficas⁷⁸. Es interesante la asociación existente entre concentraciones más elevadas de TNF- α en sangre y la pérdida de peso¹²⁵. El adelgazamiento se ha relacionado con una menor supervivencia^{66,126}, asociación que puede revertirse con suplementos nutricionales¹²⁵. La estratificación de la masa corporal en masa grasa y masa libre de grasa es importante para el pronóstico, como se ha resaltado recientemente, debido a su asociación con la gravedad⁷⁹ y la mortalidad¹²⁷.

Músculos esqueléticos

Un importante componente sistémico de la EPOC es la disfunción de los músculos esqueléticos. Los músculos respiratorios sufren una pérdida de fuerza y resistencia a pesar de las diversas respuestas adaptativas¹²⁸. En los músculos periféricos, especialmente en las extremidades inferiores, la pérdida de masa muscular y las anomalías en el metabolismo muscular resultan incluso más patentes¹²⁹. En los pacientes con EPOC, los músculos alterados pueden presentar un incremento de los valores de células y moléculas proinflamatorias⁹⁹, así como de marcadores del estrés oxidativo¹³⁰. Las anomalías musculares se han asociado a una disminución de la actividad física¹³¹ y de la capacidad de

ejercicio¹³², así como a un incremento del uso de los servicios sanitarios¹³³, pero no al grado de limitación al flujo aéreo¹³⁴.

Capacidad de ejercicio

La disminución de la capacidad de ejercicio es una consecuencia grave de la EPOC debida a factores como la dificultad de ventilación (hiperinfluación dinámica), las anomalías en el intercambio de gases, la disminución del gasto cardíaco, las alteraciones de la musculatura respiratoria y sistémica, y los trastornos nutricionales¹³⁵. Aunque cuando se compara a los pacientes con EPOC con controles sanos la disnea y la fatiga en las extremidades inferiores parecen ser las principales causas de la limitación de la capacidad de ejercicio⁹⁸, en los pacientes con EPOC grave son la fuerza muscular y la función pulmonar las variables que más se correlacionan con la capacidad de ejercicio¹³⁶. La importancia de la capacidad de ejercicio como rasgo fenotípico de la EPOC radica en su asociación independiente con la mortalidad^{76,137}, y dicha asociación es más estrecha que la correspondiente al consumo máximo de oxígeno medido durante el esfuerzo máximo⁷⁰. En un estudio prospectivo de pacientes con EPOC, la disminución del FEV₁ se asoció a un peor resultado en las pruebas de rendimiento físico y una menor distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 min¹³⁸.

Trastornos cardiovasculares

Se ha postulado que la EPOC por sí sola constituye un factor de riesgo independiente de morbilidad y mortalidad cardiovasculares. Por cada disminución de un 10% del FEV₁, la mortalidad cardiovascular aumenta un 28% y los acontecimientos coronarios no mortales casi un 20%¹⁰⁰, y se ha planteado la hipótesis de que este incremento del riesgo cardiovascular puede deberse a la inflamación sistémica de la EPOC⁹³. Por el contrario, en un amplio ensayo aleatorizado de pacientes con insuficiencia cardíaca, los parámetros ecocardiográficos fueron similares en los pacientes con y sin EPOC¹³⁹. La hipertensión pulmonar moderada no es infrecuente en la EPOC¹⁴⁰, y hallazgos recientes respaldan la hipótesis de que puede ser la consecuencia de la remodelación pulmonar vascular o de los daños inducidos por el tabaco¹⁴¹, más que de la hipoxemia inducida por el ejercicio o durante el sueño^{142,143}. La importancia de evaluar la hipertensión pulmonar en los pacientes con EPOC sigue siendo poco clara, a pesar de que aquella se relaciona de forma independiente con la mortalidad^{83,144} y con los ingresos hospitalarios por EPOC⁹². Otras anomalías cardiovasculares poco estudiadas en el contexto de la EPOC, como la disfunción ventricular izquierda¹⁴⁵ y la hipertensión arterial, no se comprenden del todo en el contexto de la EPOC, pero podrían tener una influencia relevante en la evolución de la enfermedad. No obstante, la EPOC no resultó ser un predictor de mortalidad en un estudio de pacientes con insuficiencia cardíaca¹⁴⁶.

Otras enfermedades

El cáncer^{147,148}, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa¹⁴⁹ y la anemia^{150,151} también se han relacionado con la EPOC. Por ejemplo, la anemia se ha asociado a una mayor utilización de servicios sanitarios¹⁵², a un grado mayor de disnea y a una menor distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 min¹⁵³. Igualmente se ha observado que la depresión es más prevalente en pacientes con EPOC¹⁵⁴ que en controles, y que su presencia se asocia a un peor estado de salud¹⁵⁵. Asimismo, se ha puesto de manifiesto que la comorbilidad disminuye la respuesta a la rehabilitación respiratoria¹⁵⁶. En la mayoría de estas enfermedades no se dispone de evidencia suficiente para determinar si la asociación con la EPOC se corresponde a la distribución conjunta que cabe esperar en una población de edad avanzada, a fenotipos

interrelacionados debido a mecanismos fisiopatológicos comunes y/o al resultado de los determinantes medioambientales comparados.

Conocer la heterogeneidad fenotípica en la EPOC: un enfoque clínico-epidemiológico

Diversos estudios han analizado la heterogeneidad fenotípica de la EPOC utilizando técnicas estadísticas descriptivas como el análisis de clusters y el análisis factorial. Estos enfoques agrupan diferentes variables correlacionadas entre sí en unos pocos factores estadísticamente independientes y conceptualmente relevantes. De hecho, este enfoque se ha utilizado a menudo para explorar las dimensiones subyacentes a la fisiopatología de la EPOC¹⁵⁷⁻¹⁶². Varios de estos estudios han identificado como mínimo 3 factores independientes y relevantes: a) la capacidad de ejercicio y el grado de disnea; b) la limitación al flujo aéreo, y c) el volumen pulmonar (hiperinfluación y retención de aire), que en conjunto explican más de un 60% de la variancia total¹⁵⁶⁻¹⁵⁹. Sin embargo, en un estudio que incluyó en el análisis factores como la inflamación y la reversibilidad de la obstrucción bronquial se obtuvo un patrón diferente, con estos 3 factores: a) limitación al flujo aéreo y alteración de los volúmenes pulmonares; b) reversibilidad de la obstrucción bronquial, aumento de la inmunoglobulina E y disminución de la DLCO, y c) aumento del óxido nítrico exhalado y de los neutrófilos y eosinófilos en el esputo¹⁶¹. Una de las limitaciones más importantes de estos estudios es que la mayoría se llevó a cabo en un número reducido y no representativo de pacientes, e incluyeron un número limitado de variables y dimensiones de la EPOC. Además, parte de la variabilidad descrita podría no estar relacionada con la heterogeneidad de la enfermedad en sí misma, sino más bien con el hecho de que los pacientes se encontraban en diferentes etapas de la evolución natural de la enfermedad¹⁶³.

Una vez que la heterogeneidad fenotípica se ha sintetizado en una serie de grupos de variables que proporcionan información diferente e independiente sobre el fenotipo de la EPOC, el paso siguiente consiste en evaluar la relación entre los grupos fenotípicos independientes y las manifestaciones de la enfermedad, de manera que pueda valorarse su relevancia clínica y sanitaria. A pesar de que la bibliografía disponible muestra que muchos rasgos fenotípicos están relacionados con la manifestación de la enfermedad, es decir, que las medidas de estado de salud en pacientes con EPOC están relacionadas con la mortalidad relativa a la función pulmonar⁸⁵, estos estudios se han basado en un número limitado de rasgos fenotípicos, generalmente marcadores diferentes de la misma dimensión fenotípica. Una de las pocas excepciones es la evaluación del valor pronóstico de un índice multidimensional de la gravedad de la EPOC¹⁶⁴, el índice BODE, que ha demostrado ser mejor predictor de la mortalidad total y por causas respiratorias, que la estratificación basada en el FEV₁.

Aunque los estudios sobre la heterogeneidad fenotípica de la EPOC incluidos en esta revisión suponen una importante contribución, la mayoría de ellos incluyó sólo un número limitado de rasgos fenotípicos. En nuestra revisión hemos identificado 26 rasgos fenotípicos, que se han agrupado en 6 dimensiones y que han proporcionado información sobre las interrelaciones entre dichos rasgos y sobre su relación con diversos resultados clínicos importantes (fig. 1). Esta información puede resultar útil tanto para integrar los estudios disponibles como para diseñar futuras investigaciones. Esta revisión se ha realizado como parte del estudio PAC-COPD, que ha incluido a una cohorte inicial de 342 pacientes procedentes de 9 hospitales y seleccionados tras su primer ingreso hospitalario por una exacerbación aguda de la

EPOC, y ha procedido a su seguimiento. La extensa evaluación fenotípica que se llevará a cabo en dichos pacientes, junto con la información de los ingresos hospitalarios previos y la mortalidad, deberá permitir que se avance en el conocimiento sobre la heterogeneidad fenotípica de la EPOC.

La presente revisión tiene diversas limitaciones que deben tenerse en cuenta. No se basa en una revisión sistemática de la literatura médica, puesto que hemos dado por sentado que la gama de intereses de investigación de los autores era lo suficientemente amplia para abarcar las diferentes dimensiones fenotípicas de la EPOC. Aunque es posible que no se hayan incluido algunos estudios, es poco probable que esto afecte seriamente al conjunto de rasgos y dimensiones fenotípicas que hemos planteado. Un aspecto más problemático hace referencia a la validez interna de los estudios incluidos. Cuando ha sido posible, hemos seleccionado estudios de diseño longitudinal (o transversal de ser apropiado) con muestras de tamaño suficiente. No obstante, a menudo la única información disponible procede de estudios clínicos con muestras pequeñas que presentan sesgos de selección potencialmente importantes. Por lo tanto, es posible que en algunos aspectos las conclusiones a las que hemos llegado sobre las relaciones entre rasgos fenotípicos se hayan basado en resultados sesgados. Por último, esta revisión se ha centrado exclusivamente en el fenotipo de la EPOC, ya que consideramos que éste es el primer paso necesario para la investigación de la heterogeneidad fenotípica. No obstante, deben tenerse en cuenta otros enfoques, en concreto, la investigación sistemática de los mecanismos genéticos que intervienen en la expresión de los rasgos fenotípicos de la EPOC¹⁶⁵. Si bien hay pocas dudas de que el conocimiento de los mecanismos genéticos permitirá identificar algunas variantes de la EPOC^{166,167}, el empleo de los enfoques genéticos para entender la complejidad del fenotipo de la EPOC requiere un esfuerzo multidisciplinario¹⁶⁸. Nuevos enfoques, entre los que figuran la exploración extensa del genoma y modelos animales con EPOC¹⁶⁹, así como estudios de proteómica¹⁷⁰, que cada vez son más viables, posiblemente contribuirán a desenmarañar la heterogeneidad genética de esta enfermedad.

Miembros del Grupo de Trabajo sobre la Caracterización Fenotípica y Evolución de la EPOC (PAC-COPD)

Centro de Investigación en Epidemiología Ambiental (CREAL), Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM), Barcelona: Josep M. Antó (investigador principal), Judith Garcia-Aymerich (coordinadora de proyecto), Marta Benet, Jordi de Batlle; Hospital del Mar-IMIM, Barcelona: Joaquim Gea (coordinador del centro), Eva Balcells, Àngel Gayete, Maurício Orozco-Levi; Hospital Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona: Joan Albert Barberà (coordinador del centro), Federico P. Gómez, Carles Paré, Josep Roca, Robert Rodríguez-Roisin; Hospital General Universitari Vall d'Hebron, Barcelona: Jaume Ferrer (coordinador del centro), Esther Pallissa, Esther Rodríguez; Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona: Pere Casan (coordinador del centro), Rosa Güell, Ana Giménez; Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona: Eduard Monsó (coordinador del centro), Alicia Marín, Josep Morera; Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat: Eva Farrero (coordinador del centro), Joan Escarrabill; Hospital de Sabadell, Corporació Parc Taulí, Institut Universitari Parc Taulí (Universitat Autònoma de Barcelona), Sabadell: Antoni Ferrer (coordinador del centro); Hospital Universitari Son Dureta, Palma de Mallorca: Jaume Saulea (coordinador del centro), Àlvar G.N. Agustí; Hospital de Cruces, Barakaldo: Juan Bautista Gáldiz (coordinador del centro), Lorena López; Hospital General Universitari, Valencia: José Belda.

Financiación

El trabajo realizado para esta publicación estuvo parcialmente subvencionado por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS-PI020541), del Ministerio de Salud de España; la Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigaciones Médicas (AATRM035/20/02), de la Generalitat de Catalunya; la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR2002/137); la Fundació Catalana de Pneumologia (FUCAP2003, Beca Marià Ravà); la Red Respira (RTICC03/11); la Red RCESP(RTICC03/09); el Fondo de Investigación Sanitaria (PI052486 y PI052302); la Fundació La Marató de TV3 (n.º o0411110); el DURSI (2005SGR00392), así como por una subvención educativa ilimitada de Novartis Farmacéutica, España. J. Garcia-Aymerich cuenta con un contrato de investigación del Instituto de Salud Carlos III (CP05/00118), Ministerio de Salud, España. Los patrocinadores no han contribuido en el contenido del presente informe ni han participado en la decisión de cómo presentarlo para su publicación. El CIBER de Epidemiología y Salud Pública es una iniciativa y está financiado por el Instituto de Salud Carlos III.

Bibliografía

- Murray CJ, López AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1498-504.
- National Heart, Lung, and Blood Institute/World Health Organization Workshop. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Disponible en: <http://www.goldcopd.com/workshop>.
- Last JM. A dictionary of epidemiology. New York: Oxford University Press; 2001.
- American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152:S77-S121.
- Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J*. 1995;8:1398-420.
- Dornhorst AC. Respiratory insufficiency. *Lancet*. 1955;268:1185-7.
- Petty TL. COPD: clinical phenotypes. *Pulm Pharmacol Ther*. 2002;15:341-51.
- Burrows B, Bloom JW, Traver GA, Cline MG. The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in a sample from the general population. *N Engl J Med*. 1987;317:1309-14.
- Ulrik CS. Outcome of asthma: longitudinal changes in lung function. *Eur Respir J*. 1999;13:904-18.
- Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med*. 1998;339:1194-200.
- Ulrik CS, Backer V. Nonreversible airflow obstruction in life-long nonsmokers with moderate to severe asthma. *Eur Respir J*. 1999;14:892-6.
- Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, Casoni G, Busljetic K, Turato G, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:418-24.
- Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med*. 1985; 6:651-61.
- Guilleminault C, Cummiskey J, Motta J. Chronic obstructive airflow disease and sleep studies. *Am Rev Respir Dis*. 1980;122:397-406.
- Sanders MH. The upper airway and sleep-disordered breathing: getting the big picture. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:509-10.
- Calverley PMA, Walker P. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2003;362:1053-61.
- Celli BR, MacNee W. ATS/ERS Task Force. 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.
- Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet*. 2006;368:804-13.
- A plea to abandon asthma as a disease concept [editorial]. *Lancet*. 2006; 368:705.
- Thornton-Wells TA, Moore JH, Haines JL. Genetics, statistics and human disease: analytical retooling for complexity. *Trends Genet*. 2004;20:640-7.
- Ware JE, Kosinski M, Gandek B, Aaronson NK, Apolone G, Bech P, et al. The factor structure of the SF-36 Health Survey in 10 countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *J Clin Epidemiol*. 1998;51:1159-65.
- Domingo-Salvany, Lamarca R, Ferrer M, Garcia-Aymerich J, Alonso J, Féliz M, et al. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Care Med*. 2002;166: 680-5.

23. Chin CL, Manzel IJ, Lehman EE, Humlicek AI, Shi L, Starner TD, et al. *Haemophilus influenzae* from patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation induce more inflammation than colonizers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:85-91.
24. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Álvarez-Sala JL, Masa F, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax.* 2004;59:387-95.
25. Brown CD, Benditt JO, Sciruba FC, Lee SM, Criner GJ, Mosenifar Z, National Emphysema Treatment Trial Research Group, et al. Exercise testing in severe emphysema: association with quality of life and lung function. *COPD.* 2008; 5:117-24.
26. Ranieri P, Bianchetti A, Margiotta A, Virgillo A, Clini EM, Trabucchi M. Predictors of 6-month mortality in elderly patients with mild chronic obstructive pulmonary disease discharged from a medical ward after acute nonacidotic exacerbation. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:909-13.
27. Langsetmo L, Platt RW, Ernst P, Bourbeau J. Underreporting exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a longitudinal cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;15:396-401.
28. Vestbo J, Prescott E, Lange P, Copenhagen City Heart Study Group. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV₁ decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:1530-5.
29. 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.
30. Garcia-Aymerich J, Monsó E, Marrades RM, Escarabill J, Féliz MA, Sunyer J, et al. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. EFRAM Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164: 1002-7.
31. Hill AT, Campbell EJ, Hill SL, Bayley DL, Stockley RA. Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis. *Am J Med.* 2000;109:288-95.
32. Wilkinson TM, Patel IS, Wilks M, Donaldson GC, Wedzicha JA. Airway bacterial load and FEV₁ decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1090-5.
33. 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.
34. 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.
35. Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, et al. The Lung Health Study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 145:301-10.
36. Ashley F, Kannel WB, Sorlie PD, Masson R. Pulmonary function: relation to aging, cigarette habit, and mortality. *Ann Intern Med.* 1975;82:739-45.
37. Milic-Emili J. Inspiratory capacity (IC) and exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J.* 2000;7:282-5.
38. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1986;133:14-20.
39. Cerveri I, Dore R, Corsico A, Zoia MC, Pellegrino R, Brusasco V, et al. Assessment of emphysema in COPD: a functional and radiologic study. *Chest.* 2004;125:1714-8.
40. Klein JS, Gamsu G, Webb WR, Golden JA, Muller NL. High-resolution CT diagnosis of emphysema in symptomatic patients with normal chest radiographs and isolated low diffusing capacity. *Radiology.* 1992;182:817-21.
41. O'Donnell DE, D'Arsigny C, Fitzpatrick M, Webb KA. Exercise hypercapnia in advanced chronic obstructive pulmonary disease: the role of lung hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:663-8.
42. Thurlbeck WM. Pathology of chronic airflow obstruction. *Chest.* 1990;97: 6S-10S.
43. 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.
44. Müller NL, Coxson H. Chronic obstructive pulmonary disease. 4: imaging the lungs in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002; 57:982-5.
45. Gelb AF, Hogg JC, Müller NL, Schein MJ, Kuei J, Tashkin DP, et al. Contribution of emphysema and small airways in COPD. *Chest.* 1996;109:353-9.
46. Gould GA, Redpath AT, Ryan M, Warren PM, Best JJ, Flenley DC, et al. Lung CT density correlates with measurements of airflow limitation and the diffusing capacity. *Eur Respir J.* 1991;4:141-6.
47. Baldi S, Miniati M, Bellina CR, Battolla L, Catapano G, Begliomini E, et al. Relationship between extent of pulmonary emphysema by high-resolution computed tomography and lung elastic recoil in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:585-9.
48. Kauczor HU, Heussel CP, Fischer B, Klamm R, Mildemberger P, Thelen M. Assessment of lung volumes using helical CT at inspiration and expiration: comparison with pulmonary function tests. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;171: 1091-5.
49. Patel IS, Seemungal TA, Wilks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character and severity of COPD exacerbations. *Thorax.* 2002;57:759-64.
50. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002;57:847-52.
51. Connors Jr. AF, Dawson NV, Thomas C, Harrell Jr. FE, Desbiens N, Fulkerson WJ, The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments), et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:959-67.
52. Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2002; 347:465-71.
53. Miniati M, Monti S, Stolk J, Mirarchi G, Falaschi F, Rabinovich R, et al. Value of chest radiography in phenotyping chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2008;31:509-15.
54. Boschetto P, Quintavalle S, Zeni E, Leprotti S, Potena A, Ballerin L, et al. Association between markers of emphysema and more severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2006;61:1037-42.
55. Vignola AM, Paganin F, Capieu L, Scichilone N, Bellia M, Maakeel L, et al. Airway remodelling assessed by sputum and high-resolution computed tomography in asthma and COPD. *Eur Respir J.* 2004;24:910-7.
56. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax.* 2000;55:635-42.
57. 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.
58. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:400-7.
59. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax.* 2006;61: 17-22.
60. Camiciottoli G, Bartolucci M, Maluccio NM, Moroni C, Mascalchi M, Giuntini C, et al. Spirometrically gated high-resolution CT findings in COPD: lung attenuation vs lung function and dyspnea severity. *Chest.* 2006;129: 558-64.
61. Hacievliyagil SS, Gunen H, Mutlu LC, Karabulut AB, Temel I. Association between cytokines in induced sputum and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2006;100:846-54.
62. Man SF, 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.
63. O'Donnell RA, Peebles C, Ward JA, Daraker A, Angco G, Broberg P, et al. Relationship between peripheral airway dysfunction, airway obstruction, and neutrophilic inflammation in COPD. *Thorax.* 2004;59:837-42.
64. Riise GC, Ahlstedt S, Larsson S, Enander I, Jones I, Larsson P, et al. Bronchial inflammation in chronic bronchitis assessed by measurement of cell products in bronchial lavage fluid. *Thorax.* 1995;50:360-5.
65. Peleman RA, Rytilla PH, Kips JC, Joos GF, Pauwels RA. The cellular composition of induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 1999;13:839-43.
66. Landbo OC, 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.
67. Vernooij JH, Lindeman JH, Jacobs JA, Hanemaaijer R, Wouters EF. Increased activity of matrix metalloproteinase-8 and matrix metalloproteinase-9 in induced sputum from patients with COPD. *Chest.* 2004;126:1802-10.
68. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2: 50-60.
69. Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003;21:347-60.
70. Cote CG, Pinto-Plata V, Kasprzyk K, Dordely LJ, Celli BR. The 6-min walk distance, peak oxygen uptake, and mortality in COPD. *Chest.* 2007;132: 1778-85.
71. Sin DD, Lacy P, York E, Man SF. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:760-5.
72. Lee TM, Lin MS, Chang NC. Usefulness of C-reactive protein and interleukin-6 as predictors of outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving pravastatin. *Am J Cardiol.* 2008;101:530-5.
73. Sevenoaks MJ, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and co-morbidity—a common inflammatory phenotype? *Respir Res.* 2006;7:70.
74. Speizer FE, Fay ME, Dockery DW, Ferris Jr. BG. Chronic obstructive pulmonary disease mortality in six US cities. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140:S49-55.
75. Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic effects in COPD. *Chest.* 2002; 121:127S-30S.
76. 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.
77. Pinto-Plata V, Toso J, Lee K, Park D, Bilello J, Mullerova H, et al. Profiling serum biomarkers in patients with COPD: associations with clinical parameters. *Thorax.* 2007;62:595-601.
78. Coronell C, Orozco-Levi M, Gea J. COPD and body weight in a Mediterranean population. *Clin Nutr.* 2002;21:437.
79. Ischaki E, Papatheodorou G, Gaki E, Papa I, Koulouris N, Loukides S. Body mass and fat-free mass indices in COPD: relation with variables expressing disease severity. *Chest.* 2007;132:164-9.

80. Saetta M, Baraldo S, Corbino L, Turato G, Braccioni F, Rea F, et al. CD8+ve cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:711-7.
81. Banerjee D, Khair OA, Honeybourne D. Impact of sputum bacteria on airway inflammation and health status in clinical stable COPD. *Eur Respir J.* 2004;23:685-91.
82. Wouters EF. Chronic obstructive pulmonary disease: systemic effects of COPD. *Thorax.* 2002;57:1067-70.
83. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest.* 1995;107:1193-8.
84. Snoeck-Stroband JB, Lapperre TS, Gosman MM, Boezen HM, Timens W, Ten Hacken NH, Groningen Leiden Universities Corticosteroids in Obstructive Lung Disease (GLUCOLD) Study Group, et al. Chronic bronchitis sub-phenotype within COPD: inflammation in sputum and biopsies. *Eur Respir J.* 2008;31:70-7.
85. Ferrer M, Alonso J, Morera J, Marrades R, Khalaf A, Aguar MC, The quality of life of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study Group, et al. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. *Ann Intern Med.* 1997;127:1072-9.
86. Sethi S, Wrona C, Eschberger K, Lobbins P, Cai X, Murphy TF. Inflammatory profile of new bacterial strain exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:491-7.
87. Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Wilks M, Donaldson GC, Wedzicha JA. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infections in exacerbations of COPD. *Chest.* 2006;129:317-24.
88. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez 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.
89. Alonso J, Antó JM, González M, Fiz JA, Izquierdo J, Morera J. Measurement of general health status of non-oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease patients. *Med Care.* 1992;30:125-35.
90. Hargreave FE, Leigh R. Induced sputum, eosinophilic bronchitis, and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:553-7.
91. Hansen EF, Phanareth K, Laursen LC, Kok-Jensen A, Dirksen A. Reversible and irreversible airflow obstruction as predictor of overall mortality in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1267-71.
92. 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.
93. De Torres JP, Cordoba-Lanus E, López-Aguilar C, Muros de Fuentes M, Montejo de Garcini A, Aguirre-Jaime A, et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J.* 2006;27:902-7.
94. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation.* 2003;107:1514-9.
95. Solanes I, Casan P, Sangesis M, Calaf N, Giraldo B, Güell R. Factores de riesgo de mortalidad en la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2007;43:445-9.
96. Laaban JP, Kouchakji B, Dore MF, Orvoen-Frija E, David P, Rochemaure J. Nutritional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Chest.* 1993;103:1362-8.
97. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147:1151-6.
98. Killian KJ, Leblanc P, Martin DH, Summers E, Jones NL, Campbell EJ. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146:935-40.
99. Montes de Oca M, Torres SH, De Sanctis J, Mata A, Hernández N, Talamo C. Skeletal muscle inflammation and nitric oxide in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2005;26:390-7.
100. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2:8-11.
101. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J.* 1977;1:1645-8.
102. Fan VS, Curtis JR, Tu SP, McDonnell MB, Fihn SD. Ambulatory Care Quality Improvement Project Investigators. Using quality of life to predict hospitalization and mortality in patients with obstructive lung diseases. *Chest.* 2002;122:429-36.
103. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1114-21.
104. White AJ, Gompertz S, Bayley DL, Hill SL, O'Brien C, Unsal I, et al. Resolution of bronchial inflammation is related to bacterial eradication following treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax.* 2003;58:680-5.
105. 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.
106. 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.
107. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:158-64.
108. Paciocco G, Martínez FJ, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2001;17:647-52.
109. Lewis CA, Ferguson W, Eaton T, Zeng I, Kolbe J. Isolated nocturnal desaturation in COPD: prevalence and impact on quality of life and sleep. *Thorax.* 2008 Apr 4. In press.
110. Toraldo DM, Nicolardi G, De Nuccio F, Lorenzo R, Ambrosino N. Pattern of variables desaturator COPD patients, as revealed by cluster analysis. *Chest.* 2005;128:3828-37.
111. Boschetto P, Miniati M, Miotto D, Braccioni F, De Rosa E, Bononi I, et al. Predominant emphysema phenotype in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J.* 2003;21:450-4.
112. Orlandi I, Moroni C, Camiciottoli G, Bartolucci M, Pistolesi M, Villari N, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: thin-section CT measurement of airway wall thickness and lung attenuation. *Radiology.* 2005;234:604-10.
113. Yamamoto C, Yoneda T, Yoshikawa M, Fu A, Tokuyama T, Tsukaguchi K, et al. Airway inflammation in COPD and sputum levels of interleukin-8. *Chest.* 1997;112:505-10.
114. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, Bhowmik A, Wilkinson TM, Hurst JR, et al. Airway and systematic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest.* 2005;128:1995-2004.
115. Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled markers of pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1693-722.
116. Rutgers SR, Timens W, Tzanakis N, Kauffman HF, van der Mark TW, Koeter GH, et al. Airway inflammation and hyperresponsiveness to adenosine 5'-monophosphate in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy.* 2000;30:657-62.
117. Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Birring SS, Green RH, Siva R, et al. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60:193-8.
118. Leigh R, Pizzichini MM, Morris MM, Maltais F, Hargreave FE, Pizzichini E. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. *Eur Respir J.* 2006;27:964-71.
119. Boschetto P, Quintavalle S, Zeni E, Leprotti S, Potena A, Ballerin L, et al. Association between markers of emphysema and more severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2006;61:1037-42.
120. Gan WQ, Man SF, Sinthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax.* 2004;59:574-80.
121. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson TM, Bilello JA, Hagan GW, et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:867-74.
122. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:250-5.
123. Groenewegen KH, Postma DS, Hop WC, Wielders PL, Schlösser NJ, Wouters EF, COSMIC Study Group. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations. *Chest.* 2008;133:350-7.
124. Agustí AG. COPD, a multicomponent disease: implications for management. *Respir Med.* 2005;99:670-82.
125. De Godoy I, Donahoe M, Calhoun WJ, Mancino J, Rogers RM. Elevated TNF-alpha production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:633-7.
126. 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.
127. 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.
128. Ramírez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Barreiro E, Méndez R, Ferrer A, Broquetas J, et al. Expiratory muscle endurance in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002;57:132-6.
129. Wouters EF. Chronic obstructive pulmonary disease: systemic effects of COPD. *Thorax.* 2002;57:1067-70.
130. Barreiro E, De la Puente B, Minguella J, Corominas JM, Serrano S, Hussain SN, et al. Oxidative stress and respiratory muscle dysfunction in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:1116-24.
131. Serres I, Gautier V, Varray A, Prefaut C. Impaired skeletal muscle endurance related to physical inactivity and altered lung function in COPD patients. *Chest.* 1998;113:900-5.
132. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:976-80.
133. Decramer M, Gosselink R, Troosters T, Verschueren M, Evers G. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J.* 1997;10:417-23.

134. Engelen MP, Schols AM, Does JD, Wouters EF. Skeletal muscle weakness is associated with wasting of extremity fat-free mass but not with airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*. 2000;71:733–8.
135. Belman MJ. Exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1993;48:936–46.
136. Wijkstra PJ, TenVergert EM, Van der Mark TW, Postma DS, Van Altena R, Kraan J, et al. Relation of lung function, maximal inspiratory pressure, dyspnoea, and quality of life with exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1994;49:468–72.
137. Gerardi DA, Lovett L, Benoit-Connors ML, Reardon JZ, ZuWallack RL. Variables related to increased mortality following out-patient pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J*. 1996;9:431–5.
138. Eisner MD, Iribarren C, Yelin EH, Sidney S, Katz PP, Ackerson L, et al. Pulmonary function and the risk of functional limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Epidemiol*. 2008;167:1090–101.
139. Staszewsky L, Wong M, Masson S, Barlera S, Carretta E, Maggioni AP, et al. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. Clinical, neurohormonal, and inflammatory markers and overall prognostic role of chronic obstructive pulmonary disease in patients with heart failure: data from the Val-HeFT heart failure trial. *J Card Fail*. 2007;10:797–804.
140. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, Chaouat A, Aykut A, Ducolone A, et al. "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:219–24.
141. Barberà JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;21:892–905.
142. Christensen CC, Ryg MS, Edvardsen A, Skjongsberf OH. Relationship between exercise desaturation and pulmonary haemodynamics in COPD patients. *Eur Respir J*. 2004;24:580–6.
143. Jounieaux V, Rose D, Aubry P. Relationships between exercise-induced pulmonary hypertension and nocturnal desaturation. *Eur Respir J*. 2005;25:1126–7.
144. Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, Mirhom R, Rasajolinjanahary J, Ehrhart M. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1981;36:752–8.
145. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol*. 2006;16:63–70.
146. De Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-González Moro JM, Bellón-Cano JM, Ancochea-Bermúdez J, Calle-Rubio M, et al. Asociación de factores de riesgo cardiovascular y EPOC. Resultados de un estudio epidemiológico (estudio ARCE). *Arch Bronconeumol*. 2008;44:233–8.
147. Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man SF, Pare PD, Sin DD. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2005;60:570–5.
148. Ballaz S, Mulshine JL. The potential contributions of chronic inflammation to lung carcinogenesis. *Clin Lung Cancer*. 2003;5:46–62.
149. Ekbohm A, Brandt L, Granath F, Löfdahl CG, Egesten A. Increased risk of both ulcerative colitis and Crohn's disease in a population suffering from COPD. *Lung*. 2008;186:167–72.
150. Chambellan A, Chailleux E, Similowski T, ANTADIR Observatory Group. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest*. 2005;128:1201–8.
151. Similowski T, Agustí A, MacNee W, Schonhofer B. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *Eur Respir J*. 2006;27:390–6.
152. Shorr AF, Doyle J, Stern L, Dolgits M, Zilberberg MD. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: epidemiology and economic implications. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:1123–30.
153. Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, Dordelly LJ, Celli B. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J*. 2007;29:923–9.
154. Fan VS, Ramsey SD, Giardino ND, Make BJ, Emery CF, Diaz PT, National Emphysema Treatment Trial (NETT) Research Group, et al. Sex, depression, and risk of hospitalization and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2007;167:2345–53.
155. Ng TP, Niti M, Tan WC, Cao Z, Ong KC, Eng P. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Arch Intern Med*. 2007;167:60–7.
156. Crisafulli E, Costi S, Luppi F, Cirelli G, Cilione C, Coletti O, et al. Role of comorbidities in a cohort of COPD patients undergoing pulmonary rehabilitation. *Thorax*. 2008;63:487–92.
157. Ries AL, Kaplan RM, Blumberg E. Use of factor analysis to consolidate multiple outcome measures in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Epidemiol*. 1991;44:497–503.
158. Mahler DA, Harver A. A factor analysis of dyspnea ratings, respiratory muscle strength, and lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145:467–70.
159. Wegner RE, Jorres RA, Kirsten DK, Magnussen H. Factor analysis of exercise capacity, dyspnoea ratings and lung function in patients with severe COPD. *Eur Respir J*. 1994;7:725–9.
160. Kostianev SS, Hodzhev VA, Todorov IT, Hristova AS, Mandulova PV, Iluchev DH. A factor analysis of dyspnea indexes and lung function parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Folia Med (Plovdiv)*. 2001;43:27–31.
161. Fuchs-Climent D, Le Gallais D, Varray A, Desplan J, Cadopi M, Prefaut CG. Factor analysis of quality of life, dyspnea, and physiologic variables in patients with chronic obstructive pulmonary disease before and after rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil*. 2001;80:113–20.
162. Lapperre TS, Snoeck-Stroband JB, Gosman MM, Stolk J, Sont JK, Jansen DF, et al. Dissociation of lung function and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:499–504.
163. Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell P. Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. *JAMA*. 1994;272:234–7.
164. Celli BR, Cote CG, Marin 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.
165. Gerlai R. Phenomics: fiction or the future? *Trends Neurosci*. 2002;25:506–9.
166. Barnes PJ. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54:245–52.
167. Sandford AJ, Silverman EK. Chronic obstructive pulmonary disease...1: susceptibility factors for COPD the genotype-environment interaction. *Thorax*. 2002;57:736–41.
168. Kauffman F. Post-genome respiratory epidemiology: a multidisciplinary challenge. *Eur Respir J*. 2004;24:471–80.
169. Silverman EK. Progress in chronic obstructive pulmonary disease genetics. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:405–8.
170. Bowler RP, Ellison MC, Reisdorph N. Proteomics in pulmonary medicine. *Chest*. 2006;130:567–74.