



Editorial

Causas de muerte y predicción de mortalidad en la EPOC

Causes of Death and Prediction of Mortality in COPD

Ingrid Solanes García^{a,*} y Pere Casan Clarà^b^a Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España^b Instituto Nacional de Silicosis (INS), Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una patología con elevada prevalencia y una de las que produce mayor morbilidad y mortalidad en todo el mundo^{1–4}. El estudio epidemiológico IBERPOC⁵ determinó que la prevalencia de EPOC en España era del 9,1% en sujetos entre 40–69 años (con diferencias en función de las regiones). De todas formas, los criterios diagnósticos utilizados hace 10 años no eran los establecidos en las actuales guías de la GOLD⁶. La EPOC, que en 1990 era la quinta causa de muerte en el mundo, pasó a ser la cuarta causa en 2000 y se estima que en 2020 ocupará la tercera posición⁷. Hay que tener en cuenta, además, que es una patología infradiagnosticada⁵ y hasta hace pocos años con escasas opciones terapéuticas.

Aunque el órgano diana es el pulmón, su repercusión puede ser multiorgánica^{6,8,9} de manera que puede afectar cualquier tejido, bien sea por la hipoxia y/o hipercapnia, por la inflamación sistémica o por el sedentarismo secundario a la disnea que sufren estos pacientes. En fases avanzadas de su enfermedad presentan un deterioro tanto del estado físico general, de la calidad de vida relacionada con la salud como de la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria. Asimismo, la supervivencia está claramente disminuida en relación a la población general.

La mortalidad global, a los 4–7 años, en los pacientes diagnosticados de EPOC con una edad media de 65–70 años, oscila entre el 30–48%^{10–13} y depende sobre todo de la gravedad de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Domingo-Salvany et al¹⁰ en un grupo de 303 pacientes diagnosticados de EPOC [volumen espirado en el primer segundo (FEV₁) (± DE) de 45 (± 18)%] seguidos durante un período medio de 4,8 años, hallaron una mortalidad del 33%. Solanes et al¹¹ en un seguimiento a 7 años de 60 pacientes con EPOC (FEV₁ 35 [± 14]%) encontraron una mortalidad del 47%. Recientemente, Moreno et al¹⁴, en un análisis retrospectivo de 203 pacientes EPOC (FEV₁ 31 [± 8]%), con un período medio de seguimiento de 38 meses, detectaron que la mortalidad al año, 3 y 5 años era del 20%, 47% y 74% respectivamente. Otros autores han detectado una mayor mortalidad pero han analizado pacientes con enfermedad más

evolucionada. Martínez et al¹² siguieron un grupo de pacientes con enfisema e intensa limitación al flujo aéreo (FEV₁ 27 [± 7]%) durante un período medio de 3,9 años y hallaron una mortalidad del 48%.

La principal causa de muerte es la evolución de la propia enfermedad. Entre el 50–80% de los pacientes con EPOC, en nuestro entorno, mueren por causa respiratoria^{10–14} ya sea por agudización (30–50%) de la propia EPOC, por neoplasia de pulmón (8,5–27%) o por otras causas de origen respiratorio. En fases más iniciales de la enfermedad, las causas de muerte son en mayor proporción de origen no respiratorio, aunque la mayoría relacionadas con el consumo de tabaco, sobretudo neoplasias y enfermedades vasculares (cardiopatía isquémica y accidente vascular cerebral).

El pronóstico de esta enfermedad ha sido ampliamente estudiado y se ha relacionado con múltiples factores. La importancia de identificar un factor pronóstico radica en que se pueda actuar sobre él, bien mediante la prevención o bien mediante el manejo terapéutico. Por este motivo, los clasificamos en los propios del individuo y en modificables por intervenciones terapéuticas.

Entre los primeros, la mayoría de estudios han detectado un aumento del riesgo relativo de morir por la propia edad: Anthonisen et al¹⁵, Nishimura et al¹⁶, Domingo-Salvany et al¹⁰, Oga et al¹⁷, y Solanes et al¹¹ describieron, de forma estadísticamente significativa, un riesgo relativo de muerte de 1,058; 1,12; 1,06; 1,09 y 1,108 respectivamente, por cada año de más del individuo. Martínez et al¹² detectaron un aumento de riesgo relativo de 1,56 (IC del 95%: 1,23–2,32) entre los mayores de 70 años, respecto los que no alcanzaban dicha edad (p < 0,0001). Por el contrario, el grupo de Ries et al¹⁷ no detectaron un riesgo aumentado por la edad, aunque en este estudio se calculó el riesgo por bloques cada 5 años. Bowen et al¹⁸ detectaron una tendencia a morir relacionada con la edad pero no llegó a ser estadísticamente significativa (p=0,08). De todas maneras, la edad no es un factor modificable y por lo tanto identificarlo como factor pronóstico, probablemente tiene poca relevancia en la práctica clínica.

De la misma manera que la edad, el grado de alteración funcional y, sobre todo, el grado de obstrucción, ha sido ampliamente estudiado y en la mayoría de casos se ha relacionado con la mortalidad^{11,12–17}. El riesgo relativo de morir por cada

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: isolan@santpau.cat (I. Solanes García).

aumento de 1% en el FEV₁ en los diferentes estudios, oscila entre 0,94-0,97%. En el estudio de Ries et al¹³ el riesgo se calculó por cada 100ml de aumento del FEV₁ y hallaron un riesgo relativo de 0,84. Schols et al¹⁹ no hallaron un aumento del riesgo relativo de morir por el cambio en el FEV₁, una vez ajustado el análisis con la edad, el IMC y la presión parcial arterial de oxígeno (PaO₂). El grupo de Anthonisen¹⁴ analizó el FEV₁ basal y postbroncodilatador, y aunque ambos podían predecir la supervivencia, el postbroncodilatador tenía un mayor peso. Otras variables de función pulmonar se han relacionado con la supervivencia. La capacidad inspiratoria²⁰ y la relación capacidad inspiratoria/capacidad pulmonar total, han demostrado ser un factor pronóstico independiente para predecir la supervivencia en los pacientes con EPOC^{12,21}.

En cuanto a la hiperreactividad bronquial parece ser un factor de mal pronóstico. Hospers et al²² siguieron durante 30 años a 2.008 individuos, a quienes habían realizado una prueba de provocación bronquial con histamina. La mortalidad en el grupo de pacientes con EPOC se relacionaba con el grado de hiperreactividad bronquial, de manera que el riesgo relativo de morir aumentaba a medida que se requería menor concentración de histamina para desencadenar una respuesta positiva en la prueba de provocación bronquial respecto aquellos en los que la prueba era negativa. En cualquier caso, es precisamente el grupo de pacientes con una prueba de histamina positiva el que más se podría beneficiar del tratamiento con corticoides inhalados y, por lo tanto, una intervención farmacológica sobre este grupo de pacientes podría mejorar su peor pronóstico.

La EPOC se asocia a una respuesta inflamatoria de los pulmones frente a agentes nocivos⁶ y es una enfermedad que suele cursar con frecuentes agudizaciones y reingresos. Las agudizaciones y reingresos de estos pacientes son factores independientes a la hora de predecir la mortalidad, de manera que la mortalidad aumenta a medida que aumenta la severidad y frecuencia de estas exacerbaciones^{23,24}. Esta inflamación no solo se produce a nivel local sino que parecen existir manifestaciones sistémicas que juegan un papel importante en la patogenia de la enfermedad⁸. El biomarcador más extendido para evaluar dicha inflamación sistémica es la PCR que se encuentra aumentada en algunos de los pacientes con EPOC²⁵, y además ha demostrado ser un factor predictor independiente de mortalidad en esta enfermedad²⁶.

Algunos estudios han evidenciado un peor pronóstico de la enfermedad en aquellos pacientes que partían de un IMC bajo^{15,17,27}. Landbo et al²⁸ demostraron un peor pronóstico en los pacientes con bajo IMC, solo si se asociaba a un grado intenso de alteración funcional. Por otro lado, Bowen et al¹⁸, Domingo-Salvany et al¹⁰ y Solanes et al¹¹ no detectaron un incremento del riesgo relativo relacionado con el IMC, pero en estos 3 estudios el IMC medio era sensiblemente superior que en los estudios previos. Marquis et al²⁹ y Schols et al³⁰ detectaron que más que el peso era la pérdida de masa muscular o pérdida de masa libre de grasa la que empeoraba el pronóstico de la enfermedad.

La calidad de vida relacionada con la salud y la disnea la medimos y la cuantificamos con distintos cuestionarios y no todos ellos parecen ser iguales predictores de la supervivencia. El Chronic Respiratory Disease Questionnaire no parece ser un cuestionario lo suficiente sensible para predecir supervivencia¹¹, aunque el área de disnea es la que mejor podría utilizarse para este fin¹⁶. Otros cuestionarios, como el St. George's Respiratory Questionnaire^{10,12,17}, el cuestionario de problemas respiratorios¹⁷ o la escala de disnea de 5 puntos de Fletcher modificada¹⁶ han demostrado ser mejores para predecir la mortalidad.

La tolerancia al esfuerzo submáximo y máximo han demostrado tener poder de predicción de supervivencia. Hay controversia en cuál de las distintas pruebas es la óptima para este fin.

Bowen et al¹⁸ detectaron que la tolerancia al ejercicio submáximo, evaluada con una prueba de los 6 min de la marcha (6-MWT) después del programa de rehabilitación respiratoria, podía predecir la supervivencia mejor que este parámetro antes del programa. Casanova et al³¹ detectaron además que la desaturación durante la prueba aumentaba aun más el riesgo de morir. Oga et al¹⁷ y Solanes et al¹¹ detectaron que las variables relacionadas con la prueba de esfuerzo máximo eran las que mejor podían predecir la supervivencia. Cote et al³² compararon específicamente la prueba de los 6-MWT con la ventilación minuto en la prueba de esfuerzo y detectaron que la prueba de 6-MWT tenía mayor poder de predicción para mortalidad que la ventilación minuto en la prueba máxima.

Dado que son varios los parámetros que han demostrado poder predecir la supervivencia, algunos autores han trabajado para hallar un índice que contenga la combinación de diferentes factores. Celli et al³³ describieron el índice BODE que incluye: el IMC, el grado de obstrucción, medido con el FEV₁, el grado de disnea con la escala de la Medical Research Council y la capacidad de ejercicio medida con la prueba de 6-MWT. A partir de la puntuación obtenida, permitiría predecir mejor el pronóstico de la enfermedad que cada uno de ellos por separado. Además, a igual puntuación en este índice entre varones y mujeres, la supervivencia en estas es superior³⁴. Una vez descrito este índice se han planteado pequeñas modificaciones para que resulten, como mínimo, tan buenos a la hora de predecir la supervivencia. Cote et al³⁵ reemplazaron la prueba de los 6-MWT por el consumo de oxígeno máximo en la prueba de esfuerzo máxima (mBODE). El valor para predecir la mortalidad del nuevo índice no era superior al índice BODE, pero si más difícil de obtener. Soler-Cataluña et al³⁶ en un intento de simplificar el índice BODE, reemplazaron la prueba de 6-MWT (difícil de obtener en consulta de atención primaria) por la frecuencia de exacerbaciones y describieron el índice BODEx que es capaz de predecir la mortalidad tan correctamente como el clásico índice BODE. También existen otros índices, que resultan buenos predictores. El «COPD Prognostic index» es una escala de 100 puntos que no solo es capaz de predecir la mortalidad sino también las exacerbaciones e ingresos³⁷. Recientemente Puhan et al³⁸ han descrito y analizado el índice ADO que incluye la edad, la disnea y la obstrucción al flujo aéreo. Este índice parece ser útil como factor pronóstico en los pacientes con EPOC y más fácil de obtener que los anteriores.

Desde la publicación del índice BODE en 2004³³, los profesionales que tratan e investigan dicha enfermedad buscan el índice, combinando diversas variables, que mejor pueda predecir la supervivencia, sin tener en cuenta que, probablemente, hay uno de los parámetros mencionados anteriormente que por sí solo nos da mucha información, la prueba de esfuerzo máxima. El resultado en esta prueba está influido por todas las demás variables: la edad, el IMC, la disnea, la tolerancia al esfuerzo, el grado de entrenamiento, el grado de atrofia muscular, el estado cardiovascular, el grado de obstrucción, el atrapamiento de aire y, en definitiva, el grado de reserva funcional del individuo. La falta de uso de esta prueba se justifica porqué en muchos centros no se dispone de ella pero, ¿no es cierto que no se entendería el trabajo de un cardiólogo sin la posibilidad de realizar la prueba de esfuerzo?, ¿por qué los neumólogos nos conformamos y no le damos a la prueba de esfuerzo la importancia que tiene para nuestros pacientes?

En cuanto a los factores modificables por las intervenciones terapéuticas, en la literatura disponemos de 2 estudios clásicos en los que se demostró que la oxigenoterapia mejoraba la supervivencia de los pacientes con EPOC en insuficiencia respiratoria y unas determinadas características^{39,40}. El primero³⁹ demostró que el oxígeno continuo 24 h al día, mejoraba la supervivencia

respecto a la utilización de 12 h durante la noche. El segundo⁴⁰, estableció un mínimo de 15 h de oxigenoterapia al día en los pacientes con intensa hipoxemia y cor pulmonale. En pacientes con hipoxemia moderada (PaO₂ 56-65 mmHg) el tratamiento con oxigenoterapia domiciliario no ha demostrado mejorar la supervivencia⁴¹. La rehabilitación respiratoria en fase estable ha demostrado mejorar determinados parámetros relacionados con la supervivencia⁴², sobre todo en relación a la calidad de vida, disnea, tolerancia al ejercicio y por lo tanto también en el índice BODE⁴³. A pesar de ello, no hay estudios contundentes que demuestren que la rehabilitación respiratoria en fase estable, mejore la supervivencia⁴², probablemente porque los estudios realizados para este fin tienen un tamaño de muestra insuficiente y por una falta de continuidad en estos programas, de manera que el efecto se pierde si este deja de realizarse. Los programas de rehabilitación respiratoria después de una agudización podrían tener un efecto beneficioso en la mortalidad. Puhan et al⁴⁴ en un metaanálisis en el que se incluyeron 6 estudios con un total de 230 pacientes después de una agudización de su enfermedad, hallaron una disminución de la mortalidad en aquellos que habían entrado en un programa de rehabilitación, con un riesgo relativo extrapolado de 0,45 (IC del 95% 0,22-0,91).

La mayoría de los estudios realizados para determinar el efecto de los distintos tratamientos farmacológicos sobre la mortalidad está financiado por la industria farmacéutica. El estudio TORCH⁴⁵, que evaluó el tratamiento con salmeterol y propionato de fluticasona en pacientes con EPOC y un seguimiento de 3 años, demostró una reducción en la caída de la función pulmonar en el grupo tratado con los 2 fármacos respecto al grupo placebo, y aunque había una tendencia del grupo con la combinación a una mejor supervivencia, esta no llegó a la significación estadística (p=0,052). Posteriormente el estudio UPLIFT⁴⁶, evaluó la supervivencia de los pacientes con EPOC en tratamiento con bromuro de tiotropio versus placebo y un seguimiento de 4 años. A los 4 años, en que se tenía información de más del 95% de los sujetos, había una mejor supervivencia del grupo con tiotropio respecto al grupo control (Riesgo relativo 0,87 IC del 95%:0,76-0,99). En cambio, a los 4 años y 30 días (aunque se había perdido información sobre buena parte de los pacientes) la diferencia entre ambos grupos en cuanto a mortalidad no llegó a la significación estadística. El estudio INSPIRE⁴⁷ comparó en pacientes con EPOC y seguidos durante 2 años el tratamiento con bromuro de tiotropio respecto salmeterol-propionato de fluticasona y aunque el estudio no fue diseñado específicamente para evaluar diferencias de mortalidad y por tanto los resultados deben ser interpretados con cautela, mostró una pequeña diferencia, estadísticamente significativa de la supervivencia a favor de los tratados con salmeterol-fluticasona.

En cuanto a los tratamientos farmacológicos merece una especial atención el estudio del efecto de la estatinas sobre el pronóstico de la enfermedad por su efecto inmunomodulador y antiinflamatorio sistémico. Un reciente metaanálisis⁴⁸ mostró que las estatinas podían reducir la morbilidad y/o la mortalidad en los pacientes con EPOC. De todas maneras faltan más estudios controlados para asegurar dicha afirmación.

La supervivencia (cantidad), al igual que ocurre con otras enfermedades, es muy importante en la EPOC y todas las variables que nos permitan predecirla y cuantificarla son de gran interés. Probablemente, las de mayor poder a la hora de predecir son las que contienen la capacidad de realizar ejercicio, ya sea máximo o submáximo, al medir la reserva funcional del organismo, ya sea respiratoria, cardíaca o metabólica. Aunque esta supervivencia, como hemos visto, ha sido ampliamente estudiada, probablemente no sea el único concepto a tener en cuenta en la evaluación global de la EPOC. La forma en que pueden vivirse estos años desde el diagnóstico y las limitaciones que la enfermedad

introduce en la vida diaria (calidad de vida) son elementos que pueden y deben cuantificarse y que deberían también formar parte de nuestras investigaciones en la EPOC. Al igual que los clásicos griegos disponían de 2 términos para definir el «tiempo», deberíamos añadir al concepto meramente cronológico de la supervivencia (chronos) el de la calidad con que se vive (kairos). Chronos y kairos, siempre en ambos extremos de la tan socorrida EPOC.

Bibliografía

- World Health Organization. Geneva:World health report. Disponible en: <http://www.who.int/whr/2000/en/statistics.htm>. 2000.
- Hurd SS. International efforts directed at attacking the problem of COPD. *Chest*. 2000;117(Supl 2):336-8.
- Stang P, Lydick E, Silberman C, Kempel A, Keating ET. The prevalence of COPD: using smoking rates to estimate disease frequency in the general population. *Chest*. 2000;117(Supl 2):354-9.
- Hurd S. The impact of COPD on lung health worldwide: epidemiology and incidence. *Chest*. 2000;117(Supl):1-4.
- Pena VS, Miravittles M, Gabriel R, Jimenez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000;118:981-9.
- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:532-55.
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002-2030. *PLoS Med*. 2006;3:e442.
- 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.
- Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic effects in COPD. *Chest*. 2002;121(Supl):127-30.
- Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, Garcia-Aymerich J, Alonso J, Felez M, et al. 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.
- Solanes I, Casan P, Sangenis M, Calaf N, Giraldo B, Guell R. Factores de riesgo de mortalidad en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:445-9.
- Martinez 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.
- Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM, Prewitt LM. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1995;122:823-32.
- Moreno A, Monton C, Belmonte Y, Gallego M, Pomares X, Real J. Causas de muerte en pacientes con EPOC grave. Factores pronósticos. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:181-6.
- Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1986;133:14-20.
- 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.
- 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.
- Bowen JB, Votto JJ, Thrall RS, Haggerty MC, Stockdale-Woolley R, Bandyopadhyay T, et al. Functional status and survival following pulmonary rehabilitation. *Chest*. 2000;118:697-703.
- 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.
- Tantucci C, Donati P, Nicosia F, Bertella E, Redolfi S, De Vecchi M, et al. Inspiratory capacity predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2008;102:613-9.
- Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin 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.
- Hospers 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.
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:925-31.
- Fruchter O, Yigla M. Predictors of long-term survival in elderly patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2008;13:851-5.
- Torres JP, Cordoba-Lanus E, Lopez-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.
26. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen S, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard. C-reactive protein as a predictor factor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:250–5.
 27. 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.
 28. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1856–61.
 29. Marquis K, Debigare R, Lacasse Y, LeBlanc P, Jobin J, Carrier G, et al. Mid thigh 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.
 30. Schols A, Broekhuizen R, Weling-Scheepers C, Wouters E. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:53–9.
 31. Casanova C, Cote C, Marin JM, Pinto-Plata V, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, et al. Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD. *Chest*. 2008;134:746–52.
 32. Cote CG, Pinto-Plata V, Kasprzyk K, Dordelly LJ, Celli BR. The 6-min walk distance, peak oxygen uptake, and mortality in COPD. *Chest*. 2007;132:1778–85.
 33. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez 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.
 34. de Torres JP, Cote CG, Lopez MV, Casanova C, Diaz O, Marin JM, et al. Sex differences in mortality in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2009;33:528–35.
 35. Cote CG, Pinto-Plata VM, Marin JM, Nekach H, Dordelly LJ, Celli BR. The modified BODE index: validation with mortality in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32:1269–74.
 36. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez LS, Tordera MP, Sánchez PR. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med*. 2009;103:692–9.
 37. Briggs A, Spencer M, Wang H, Mannino D, Sin DD. Development and validation of a prognostic index for health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2008;168:71–9.
 38. Puhan MA, García-Aymerich J, Frey M, ter Riet G, Antó JM, Agustí AG, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet*. 2009;374:704–11.
 39. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med*. 1980;93:391–8.
 40. Report of the Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet*. 1981;1:681–6.
 41. Gorecka 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.
 42. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2007;131:4–42.
 43. Barakat S, Michele G, George P, Nicole V, Guy A. Outpatient pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3:155–62.
 44. Puhan MA, Scharplatz M, Troosters T, Steurer J. Respiratory rehabilitation after acute exacerbation of COPD may reduce risk for readmission and mortality – a systematic review. *Respir Res*. 2005;6:54.
 45. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:332–8.
 46. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1543–54.
 47. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:19–26.
 48. Dobler CC, Wong KK, Marks GB. Associations between statins and COPD: a systematic review. *BMC Pulm Med*. 2009;12:9–32.