



# ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



## Causas de mortalidad en la EPOC

Joan B. Soriano Ortiz<sup>a,b,\*</sup>, Pere Almagro<sup>c</sup> y Jaume Sauleda Roig<sup>b,d</sup>

<sup>a</sup>Programa de Epidemiología e Investigación Clínica, Fundación Caubet-CIMERA, Illes Balears, España

<sup>b</sup>CIBER de Enfermedades Respiratorias

<sup>c</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Mútua de Terrassa, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

<sup>d</sup>Servei de Pneumologia, Hospital Universitari Son Dureta, Palma de Mallorca, Illes Balears, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Comorbilidades  
EPOC  
Mortalidad  
Población general

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una de las principales causas de muerte tanto en España como en el mundo, y se estima que produce, respectivamente, 18.000 y 2,75 millones de fallecimientos anuales. Las previsiones son que la mortalidad continúe aumentando en los próximos años por la persistencia del tabaquismo y el envejecimiento poblacional. Múltiples estudios confirman la infradeclaración de la EPOC como causa de muerte en los certificados de defunción, por la dificultad de determinar el motivo último de fallecimiento en estos pacientes. Las principales causas de mortalidad en la EPOC varían desde el cáncer de pulmón y la enfermedad cardiovascular en los pacientes con EPOC leve, a la insuficiencia respiratoria en los estadios más avanzados. Afortunadamente, en sus últimas actualizaciones, las guías terapéuticas para el manejo y tratamiento de la enfermedad ya identifican la disminución de la mortalidad como uno de los objetivos clínicos a conseguir en estos pacientes.

© 2009 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Causes of mortality in COPD

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Comorbidities  
COPD  
Mortality  
General population

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the main causes of death in Spain and elsewhere in the world, with an estimated 18,000 and 2.75 million deaths annually. Mortality is predicted to increase in the next few years due to smoking and the aging population. Multiple studies confirm that COPD is underreported as a cause of death on death certificates, due to the difficulty of determining the final cause of death in these patients. The main causes of mortality in COPD range from lung cancer and cardiovascular disease in patients with mild COPD to respiratory failure in the most advanced stages. Fortunately, in the latest updates, guidelines for the management and treatment of the disease identify reduction of mortality as one of the main clinical objectives to be achieved in these patients.

© 2009 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) representa una importante carga de enfermedad en todo el mundo, no sólo por su alta prevalencia y elevada morbilidad, sino también por el enorme coste que supone tanto en términos económicos, como de pérdida de calidad de vida y mortalidad. Las estimaciones globales de mortalidad realizadas por la Organización Mundial de la Salud<sup>1</sup>, recientemente actualizadas<sup>2</sup>, reiteran que la EPOC, ha pasado de ser la

quinta causa de muerte en 1990, a la cuarta desde el año 2000 y se espera que sea la tercera en 2020. Según estos datos, en el mundo fallecen cada año al menos 2,75 millones de personas por la enfermedad, lo que dado su relación con el tabaquismo la convierten en una de las mayores causas de muerte evitable. En España, y según los datos del Instituto Nacional de Estadística, la EPOC fue la quinta causa de muerte entre los varones en el año 2002, con una tasa anual de 60 muertes por 100 mil habitantes y la séptima para las mujeres, con una tasa de 17 muertes por 100 mil habitantes y año<sup>3</sup>. Estos datos permiten estimar que cada año fallecen en España más de 18.000 personas debido a la EPOC.

Como ocurre con otras enfermedades crónicas relacionadas con el tabaco, la distribución de la EPOC depende fundamentalmente de la historia de exposición tabáquica y del envejecimiento paulatino

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jbsoriano@caubet-cimera.es (J.B. Soriano).

**Tabla 1**

Riesgo de muerte en los próximos 10 años por causas específicas seleccionadas en 1.000 individuos según edad y tabaquismo en varones y mujeres

Varones		Causa de muerte						
Edad	Tabaquismo	ECV	ACV	Cáncer de pulmón	Neumonía	EPOC	Accidentes	Todas las causas
45	Nunca fumador	6	1	1	1	< 1	6	35
	Fumador	21	3	8	1	1	6	91
60	Nunca fumador	32	5	2	2	1	5	115
	Fumador	56	11	59	3	16	4	256
75	Nunca fumador	137	32	8	11	6	11	449
	Fumador	140	39	109	16	60	9	667
Mujeres		Causa de muerte						
Edad	Tabaquismo	ECV	ACV	Cáncer de pulmón	Neumonía	EPOC	Accidentes	Todas las causas
45	Nunca fumadora	2	1	1	< 1	< 1	2	25
	Fumadora	9	3	7	< 1	2	2	45
60	Nunca fumadora	14	4	3	1	2	2	84
	Fumadora	31	8	41	2	18	2	167
75	Nunca fumadora	89	30	7	8	6	7	335
	Fumadora	99	34	58	14	61	7	463

ACV: accidente cerebrovascular; ECV: enfermedad cardiovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Nota: Un nunca fumador se define como alguien que fumó menos de 100 cigarrillos en su vida; un fumador se define como alguien que ha fumado al menos de 100 cigarrillos en su vida y actualmente fuma. Los números en cada fila no suman el total de la columna final puesto que hay otras muchas causas de muerte no incorporadas en la tabla. Adaptada de Woloshin et al<sup>5</sup>.

de la población. Por este motivo, resulta lógico proyectar que en España vamos a asistir a una verdadera epidemia de EPOC durante los próximos años, con un número de casos en el espacio y en el tiempo superior a lo esperado. Estas previsiones se sustentan en que, desgraciadamente, estamos a la cabeza de Europa en tabaquismo en adolescentes y entre los primeros del mundo en mujeres<sup>4</sup>. Además, las previsiones son que la población española llegue a su crecimiento máximo en 2050 con 53 millones de habitantes y un envejecimiento máximo alrededor de 2060<sup>3</sup>.

### Riesgo poblacional e individual de morir por EPOC

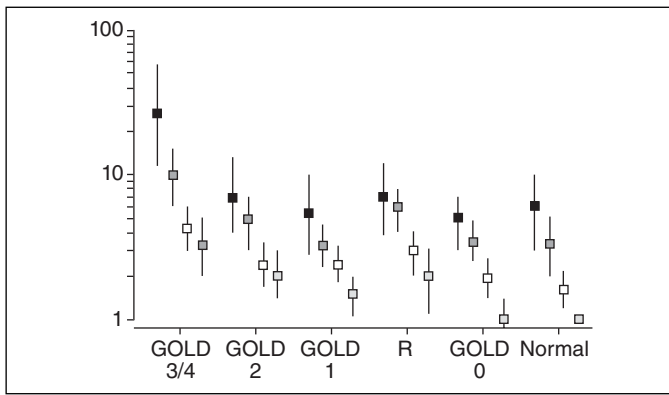
El riesgo poblacional y las tasas a veces son difíciles de interpretar a nivel individual y muchos fumadores no lo valoran como un riesgo personal real e inminente. En una modelización reciente, se presentaron unas novedosas tablas de mortalidad específicas por edad, sexo y tabaquismo, en las que se describe el gran riesgo individual de morir de forma prematura por causas específicas asociadas a fumar (tabla 1)<sup>5</sup>. Así, se calculó que a los 60 años, un fumador tiene 16 veces más probabilidades de morir durante los próximos 10 años por EPOC que un no fumador, mientras que en una fumadora de la misma edad el riesgo aumenta 18 veces. Este riesgo de fallecer por EPOC se mantiene elevado en fumadores y fumadoras de 75 años, siendo hasta 10 veces superior si se compara con la población no fumadora. También debe resaltarse la sustitución de las causas de muerte con la edad. Así, aunque las tasas de mortalidad se incrementen con la edad, la mortalidad por todas las causas siempre es superior en los fumadores de ambos sexos. Sin embargo, en una lectura transversal de la tabla 1, puede observarse como la importancia relativa de las enfermedades vasculares (enfermedad cardiovascular [ECV] y accidente cerebrovascular) se reduce paulatinamente entre los fumadores con la edad. De hecho, puede apreciarse que la diferencia en las tasas de mortalidad vasculares se hace inapreciable entre fumadores y no fumadores a partir de los 75 años, mientras que el incremento se mantiene en el caso de la EPOC y el cáncer de pulmón en fumadores. Este efecto paradójico se ha discutido previamente<sup>6</sup>. Así, contrariamente a la ECV, cuyo riesgo disminuye rápidamente tras dejar de fumar, el riesgo de fallecer por cáncer de pulmón o EPOC decae mucho más lentamente en los ex fumadores. Además, para que los pacientes experimenten todos los beneficios del abandono del hábito tabáquico sobre el riesgo de cáncer de pulmón y EPOC, no basta reducir el consumo, sino que se debe dejar de fumar por completo<sup>7</sup>.

La epidemiología y la distribución de la EPOC en la población general es todavía una asignatura pendiente. Recientemente, se han puesto en marcha varias iniciativas internacionales, lideradas por GOLD y otras entidades<sup>8</sup>, con el fin de obtener una evidencia poblacional, que en este momento es aún insuficiente. En nuestro medio, contamos con el estudio IBERPOC, quizás uno de los más citados internacionalmente cuando se evalúa la prevalencia de la EPOC en la población general<sup>9</sup>. IBERPOC cuantificó en un 9,1% la prevalencia de EPOC en población de 40-69 años, la EPOC definida por una relación volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>)/capacidad vital forzada posbroncodilatadora inferior al 88% del teórico en varones y del 89% en mujeres, y en ausencia de reversibilidad bronquial y asma. Sorprendentemente, el 80% de los pacientes no estaban diagnosticados y el 50% de los que presentaban obstrucción grave no recibía ningún tratamiento respiratorio pautado para su EPOC<sup>10</sup>. Es probable, además, que estos datos infravaloren aún más la prevalencia real de la enfermedad, dado que este estudio se limitó a los menores de 70 años y la prevalencia continúa aumentando después de esta edad. Lamentablemente, estos datos desalentadores obtenidos durante los años 1996 y 1997 no han mejorado recientemente<sup>11</sup>. Por otra parte, y aunque la mortalidad atribuible al tabaco en España descendió por primera vez en 2001<sup>12</sup>, las diferentes tasas y cifras de EPOC nacionales sólo pueden incrementarse en los próximos años, al igual que sus costes<sup>13,14</sup>.

Hasta hace pocos años, la EPOC era considerada una enfermedad irreversible y de escaso interés terapéutico. Los tratamientos existentes se consideraban sintomáticos y, aparte de la oxigenoterapia crónica en los pacientes con insuficiencia respiratoria y el abandono del tabaquismo<sup>7</sup>, no había intervenciones que modificaran la historia natural de la enfermedad e incrementaran la supervivencia. Esta visión pesimista se reflejaba en las guías para el manejo y el tratamiento de la EPOC, que sin embargo en sus últimas actualizaciones han cambiado, identificando la disminución de la mortalidad como un objetivo prioritario<sup>15,16</sup>.

### Causas de muerte en la EPOC

El concepto aún reinante de que la mayoría de los pacientes con EPOC mueren de insuficiencia respiratoria es erróneo, y se debe a que los primeros estudios estaban sesgados, ya que se basaron en pacientes con EPOC muy avanzada con insuficiencia respiratoria (presión parcial de oxígeno < 60 mmHg [ $< 8,0$  kPa]) y recibiendo oxigenoterapia<sup>17</sup>. De hecho, la enfermedad cardiovascular y el cáncer de



**Figura 1.** Riesgo relativo de muerte en 5 años según resultados de espirometría dependiendo del número de comorbilidades. No (□), una (◻), dos (◼) o tres (■) comorbilidades (diabetes, hipertensión o enfermedad cardiovascular). Adaptada de Mannino et al<sup>14</sup>.

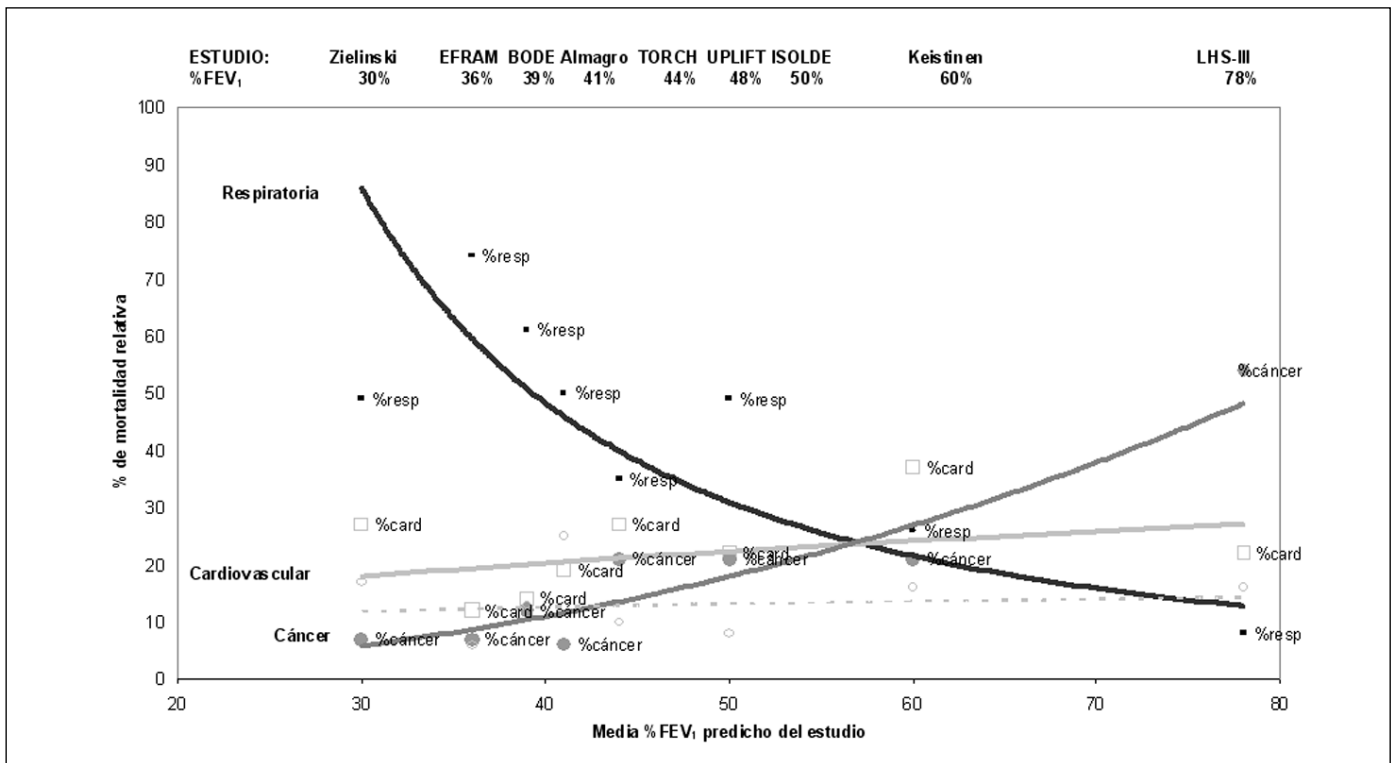
pulmón son las causas de muerte más frecuentes en las fases iniciales de la EPOC, como se describió en el Lung Health Study I y III, que incluyó a pacientes con EPOC leve<sup>7</sup>.

Es difícil cuantificar con certeza la mortalidad atribuible a la EPOC, dado que algunos pacientes fallecen con la enfermedad más que directamente por ella y otros lo hacen por complicaciones derivadas de ella. Además, médicos y pacientes no han aceptado de forma generalizada el término EPOC, y en su lugar se han utilizado los términos bronquitis crónica o enfisema pulmonar. Tampoco en todos los casos se dispone de espirometría, que es un requisito para su diagnóstico. En cualquier caso, se acepta que los pacientes con EPOC presentan una menor esperanza de vida que la población general. Un estudio realizado en Gran Bretaña en la década de 1990, demostró que los pacientes con EPOC grave fallecen al menos 3 años antes que aquellos con enfermedad moderada y éstos, 4 años antes que los pacientes control a igualdad de edad y sexo<sup>18</sup>.

Además del grado de obstrucción aérea, hay otras dimensiones de la EPOC, como edad, calidad de vida, índice BODE<sup>19</sup>, estado nutricional, comorbilidades, exacerbaciones o inflamación sistémica, entre otros, que deben tenerse en cuenta, ya que se asocian con un aumento de la mortalidad en esta enfermedad<sup>20</sup>. En un futuro debería abordarse la mortalidad según los diferentes fenotipos de la mortalidad, ya que puede ser cualitativamente y cuantitativamente diferente.

El estudio de las circunstancias que caracterizan el último período de la vida de los pacientes con EPOC es un terreno prácticamente virgen. Esto se debe en parte a la presencia de comorbilidades y a que las estadísticas habituales reflejan únicamente la causa fundamental de muerte, pero no incorporan las causas secundarias y acompañantes<sup>21</sup>. Diversos estudios indican que los datos obtenidos de los certificados de defunción infravaloran la importancia de la EPOC como causa de muerte. De este modo, según los datos del National Center for Health Statistics (NCHS), en un 8,2% de todos los fallecimientos registrados entre los años 1979 y 1993 en Estados Unidos, constaba la EPOC en el certificado de defunción. Sin embargo, en menos de la mitad se la consideró la causa fundamental del óbito<sup>22</sup>. Tasas similares de mortalidad y probable infradiagnóstico se han publicado en el Reino Unido, Irlanda, Polonia o Finlandia<sup>23-26</sup>. El principal motivo de esta infravaloración se produce por la discrepancia entre la causa fundamental de la muerte y la inmediata, que en el caso de la EPOC se debe en muchas ocasiones a complicaciones derivadas de ella. En una publicación ya clásica, Moser et al<sup>27</sup> se sorprendían cuando, en el seguimiento de 14 pacientes dados de alta después de un episodio de insuficiencia respiratoria que precisó ventilación mecánica, sólo en uno constaba la EPOC como causa de la muerte en el certificado de defunción, mientras que en los otros 13 el fallecimiento se consideró secundario a enfermedad cardíaca.

Determinar la causa última del fallecimiento de los pacientes con EPOC, incluso cuando la muerte ocurre en el ámbito hospitalario, es complejo y a menudo de escaso interés para el clínico. En general, se trata de pacientes mayores, con varias enfermedades crónicas que interactúan entre sí, en los que antiguamente había poco que ofrecer



**Figura 2.** Mortalidad relativa en estudios de enfermedad pulmonar obstructiva crónica ordenados según FEV<sub>1</sub>.

o esperar<sup>11</sup>. Así, por ejemplo, la prevalencia de insuficiencia cardíaca en pacientes con EPOC grave se cifra en un 32% y puede alcanzar el 50% en los pacientes ingresados en cuidados intensivos por descompensación de su enfermedad respiratoria<sup>28,29</sup>. Del mismo modo, la EPOC empeora el pronóstico de otras enfermedades, como la cardiopatía isquémica. En este sentido, Berger et al<sup>30</sup>, en un estudio realizado en 4.284 individuos a los que se practicó un cateterismo coronario por cardiopatía isquémica, demostraron que la mortalidad a los 3 años fue más del doble en los pacientes que presentaban EPOC que en el resto (*odds ratio* = 2,14; intervalo de confianza del 95%, 1,53-3,02). En otra publicación reciente, Holguin et al<sup>31</sup> demostraron una relación significativa entre el diagnóstico de EPOC y la mortalidad intrahospitalaria por insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, neumonía o cáncer de pulmón, entre otras causas.

Se calcula que más del 50% de los mayores de 65 años tiene al menos 3 enfermedades crónicas, y una proporción significativa presentan 5 o más. Numerosos estudios han demostrado que la presencia de enfermedades comórbidas es mayor en los pacientes con EPOC que en la población general<sup>32</sup>, en parte porque muchas de ellas comparten el tabaquismo como factor de riesgo, pero también por el componente inflamatorio de la enfermedad<sup>33</sup>. Recientemente, se ha demostrado el efecto de la presencia y el número de comorbilidades, independientemente del grado de obstrucción pulmonar (fig. 1)<sup>34</sup>. Así, a menor FEV<sub>1</sub> predicho, mayor probabilidad de muerte, pero

dentro de cada eslabón de gravedad de la EPOC, el incremento del número de comorbilidades también tiene un efecto directo en el incremento del riesgo de muerte.

Tal como se presenta en la figura 2, si se agrupan los resultados de diferentes estudios con diferentes diseños (series de casos, ensayos clínicos, etc.) realizados en pacientes con EPOC en los que se describe la causa de muerte, éstas varían según la gravedad de la enfermedad. Tal como puede observarse en la figura 2, el porcentaje relativo de mortalidad por insuficiencia respiratoria es muy bajo en los pacientes con EPOC leve y se incrementa de forma paulatina durante la evolución de la enfermedad hasta ser la principal causa de fallecimiento en la EPOC grave y muy grave. Por el contrario, el cáncer de pulmón es la principal causa de muerte en EPOC leve, y su porcentaje relativo como causa de muerte disminuye al avanzar la enfermedad. Entremedio, se puede observar que el porcentaje de muerte por causa cardiovascular, que es cuantitativamente la causa más frecuente en la población general, oscila entre el 20 y el 30% en todos los estadios de gravedad de la EPOC. Además de la función pulmonar basal, la variabilidad en otros factores resumidos en la tabla 2, como la edad media o la duración del seguimiento de la muestra, también influirán en el porcentaje relativo de las causas de muerte<sup>17,19,35-40</sup>.

En general, pues, conocer las causas últimas y específicas de muerte desde el punto de vista individual tiene sólo un interés parcial, y como agentes de salud de enfermedades crónicas los clínicos

**Tabla 2**

Resumen de las causas de muerte observadas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en series hospitalarias y ensayos seleccionados

Estudio	n	Edad media (años)	FEV1 medio (L. y/o% predicho)	Seguimiento medio (años)	N.º de muertes	Causas de muerte (%)
Zielinski et al <sup>17</sup>	215	66	0,72 L (30%)	ND	215	Insuficiencia respiratoria crónica (38%) Insuficiencia cardíaca (13%) Neumonía (11%) TEP (10%) Arritmia (8%) Cáncer de pulmón (7%) Infarto de miocardio (6%) Otras (7%)
EFRAM <sup>35</sup>	340	69	36%	1,1	98	Respiratorias (74%) Cardiovasculares (12%) Cáncer de pulmón (5%) Otros cánceres (2%) Otras (6%)
BODE <sup>19</sup>	625	66	39%	2,3	162	Respiratorias (61%) Cardiovasculares (14%) Cáncer (12%) Otras (13%)
Almagro et al <sup>36</sup>	135	72	41% post-BD	2,2	64	Respiratorias (50%) Cardiovasculares (19%) Cáncer (6%) Otras (25%)
TORCH <sup>37</sup>	6,111	65	1,2 L (44% post-BD)	3	875	Respiratorias (35%) Cardiovasculares (27%) Cáncer (21%) Otras (10%)
UPLIFT <sup>38</sup>	5,993	65	1,3 L (48% post-BD)	4	941	
ISOLDE <sup>39</sup>	751	64	1,4 L (50% post-BD)	2,8	103	Respiratorias (49%) Cardiovasculares (22%) Cáncer de pulmón (11%) Otros cánceres (10%) Otras (8%)
Keistinen et al <sup>40</sup>	2,727	52	ND	8,5	973	Cardiovasculares (37%) EPOC (22%) Cáncer de pulmón (13%) Otros cánceres (8%) Otras pulmonares (4%) Otras (16%)
LHS <sup>7</sup>	5,887	48	2,7 L (78% post-BD)	14,5	731	Cáncer de pulmón (33%) Cardiovasculares (22%) Otros cánceres (21%) Otras pulmonares (8%) Otras (16%)

ECV: enfermedad cardiovascular; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; post-BD: posbroncodilatador; TEP: tromboembolia pulmonar.

deberían, además de alargar la vida/enfermedad, añadir vida a los años. Quizás es igual de importante, además de intentar curar, investigar las causas de la mala salud de estos pacientes, para intervenir revirtiendo estos conceptos<sup>41</sup>.

### Más investigación

En los próximos años será necesario estudiar más en detalle la relación de la EPOC con diversas comorbilidades y causas de muerte, ya que, aunque se ha propuesto que la inflamación pulmonar y sistémica puede actuar como factor desencadenante de cardiopatía isquémica y/o cáncer de pulmón, el mecanismo responsable último en la EPOC aún no se conoce<sup>34,42</sup>. Además, se postula que el tratamiento y el manejo, con fármacos respiratorios o no respiratorios, de estas dos enfermedades puede influir en el pronóstico y la supervivencia de los pacientes con EPOC<sup>43,44</sup>.

Hay que investigar si hay algunos fenotipos de la enfermedad que presenten mayor mortalidad y evaluar si existen causas específicas de muerte. En este sentido, se espera con interés conocer los resultados de varios estudios multicéntricos en marcha, incluidos PAC-EPOC<sup>45</sup> y ECLIPSE<sup>46</sup>, que probablemente proporcionarán datos relevantes al respecto.

La EPOC es tratada por multitud de profesionales en España, médicos de familia, neumólogos e internistas en la comunidad, mientras que la gran mayoría de hospitalizaciones se producen en los servicios de Neumología o Medicina Interna. San Román-Terán et al<sup>47</sup>, en un estudio realizado a partir de los códigos de alta en España, demostraron que los pacientes hospitalizados por EPOC diferían en sus características según el servicio encargado. Así, en los servicios de medicina interna, los pacientes eran más viejos y presentaban mayor comorbilidad, mientras que los ingresados en neumología tenían más a menudo neumonía, *cor pulmonale* y alteraciones del sueño, lo cual indica que su afectación respiratoria era probablemente mayor<sup>47</sup>.

Desgraciadamente, se mantiene secularmente una infradeclaración crónica de la EPOC como causa determinante o acompañante de muerte en los certificados de defunción<sup>48,49</sup>, lo que no ayuda a la comparación con la carga poblacional de otras enfermedades comunes. La aplicación de nuevas metodologías<sup>37,38</sup>, sin duda, mejorará la validez de la certificación de cómo y qué mata a los pacientes con EPOC, al menos en los ensayos clínicos.

Los clínicos que atienden a estos pacientes deben familiarizarse no sólo con la enfermedad de interés, en nuestro caso la EPOC, sino también con el manejo de las enfermedades asociadas, lo que obliga a una reinterpretación de nuestro papel dentro del contexto complejo y heterogéneo de cualquier paciente crónico y, en muchas ocasiones, añoso<sup>50</sup>. Mientras tanto, probablemente morir con EPOC es y será mucho más frecuente que morir de EPOC.

### Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1498-504.
- Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J*. 2006;27:397-412.
- Disponible en: <http://www.inebase.es>
- WHO Atlas of smoking worldwide; 2003.
- Woloshin S, Schwartz LM, Welch HG. The risk of death by age, sex, and smoking status in the United States: putting health risks in context. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:845-53.
- Pride NB, Soriano JB. Chronic obstructive pulmonary disease in the United Kingdom: trends in mortality, morbidity, and smoking. *Curr Opin Pulm Med*. 2002;8:95-101.
- Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*. 2005;142:233-9.
- Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA, Buist AS, Thun MJ, et al. The Global Burden of COPD: Epidemiology and costs of COPD. *Eur Respir J*. 2006;27:188-207.
- Sobradillo-Peña V, Miravittles M, Jiménez MA, Gabriel R, Viejo JL, Fernando J, et al. Estudio IBERPOC en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo. *Arch Bronconeumol*. 1999;35:159-66.
- Sobradillo-Peña V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasanté 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.
- Izquierdo JL. The burden of COPD in Spain: Results from the Confronting COPD Survey. *Respiratory Medicine*. 2003;97:s61-s67.
- Banegas JR, Díez Gañán L, González Enriquez J, Villar Álvarez F, Rodríguez Artalejo. La mortalidad atribuible al tabaquismo comienza a descender en España. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:769-71.
- Masa JF, Sobradillo V, Villasanté C, Jiménez-Ruiz CA, Fernández-Fau L, Viejo JL, et al. Costes de la EPOC en España. Estimación a partir de un estudio epidemiológico poblacional. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:72-9.
- Izquierdo JL, De Miguel J. Economic impact of pulmonary drugs on direct costs of stable chronic obstructive pulmonary disease. *J COPD*. 2004;1:215-23.
- Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23:932-46.
- Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía práctica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: guías conjuntas SEPAR-ALAT. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:271-81.
- Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J, Ambrosino N, Braghiroli A, Dolensky J, et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1997;52:43-7.
- Soriano JB, Maier WC, Egger P, Visick G, Thakrar B, Sykes J, et al. Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. *Thorax*. 2000;55:789-94.
- 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.
- Soler Cataluña JJ, Martínez García MA. Factores pronóstico en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:680-91.
- Rodríguez-Roisin R, Soriano JB. Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Lung Cancer and/or Cardiovascular Disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:842-7.
- Mannino DM, Brownm C, Giovino GA. Obstructive lung disease deaths in the United States from 1979 through 1993. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:814-8.
- Hansell AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. *Eur Respir J*. 2003;22:809-14.
- Smyth ET, Wright SC, Evans AE, Sinnamonn DG, MacMahon J. Death from airways obstruction: accuracy of certification in Northern Ireland. *Thorax*. 1996;51:293-7.
- May KL. Death certificates in asthma and COPD patients (survey of statistical data in Warsaw). *Monaldi Arch Chest Dis*. 2002;57:253-7.
- Vilkman S, Keistinen T, Tuuonen T, Kivela SL. Survival and cause of death among elderly chronic obstructive pulmonary disease patients after first admission to hospital. *Respiration*. 1997;64:281-4.
- Moser KM, Shibel EM, Beamon AJ. Acute respiratory failure in obstructive lung disease. Long-term survival after treatment in an intensive care unit. *JAMA*. 1973;225:705-7.
- Render ML, Weinstein AS, Blaustein AS. Left ventricular dysfunction in deteriorating patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1995;107:162-8.
- Abrog F, Ouanes-Besbes L, Nciri N, Sellami N, Addad F, Hamda KB, et al. Association of left-heart dysfunction with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic performance of cardiac biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:990-6.
- Berger JS, Sanborn TA, Sherman W, Brown DL. Effect of chronic obstructive pulmonary disease on survival of patients with coronary heart disease having percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2004;94:649-51.
- Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest*. 2005;128:2005-11.
- Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest*. 2005;128:2099-107.
- 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.
- Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32:962-9.
- García-Aymerich J, Barreiro E, Ferrero E, Marrades RM, Morera J, Antó JM. Patients hospitalized for COPD have a high prevalence of modifiable risk factors for exacerbation (EFRAM study). *Eur Respir J*. 2000;16:1037-42.
- Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echagüen A, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest*. 2002;121:1441-8.
- McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA; TORCH Clinical Endpoint Committee. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax*. 2007;62:411-5.
- Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhardt D, Kesten S, Menjoge S, et al; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1543-54.
- Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ*. 2000;320:1297-303.

40. Keistinen T, Tuuponen T, Kivelä SL. Survival experience of the population needing hospital treatment for asthma or COPD at age 50-54 years. *Respir Med.* 1998;92:568-72.
41. Editorial. The burden of disease. *BMJ.* 2002;325:925-8.
42. Soriano JB, Sauleda J. How the COPD patient should be assessed for comorbidities. En: Rennard SI, Rodríguez-Roisin R, Huchon G, Roche N, editors. *Clinical management of chronic obstructive pulmonary disease.* 2nd ed. New York: Informa healthcare; 2007. p. 211-38.
43. Löfdahl CG, Postma DS, Pride NB, Boe J, Thorén A. Possible protection by inhaled budesonide against ischaemic cardiac events in mild COPD. *Eur Respir J.* 2007;29:1115-9.
44. Kiri VA, Fabbri LM, Davis KJ, Soriano JB. Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among COPD patients who quit smoking. *Respir Med.* 2009;103:85-90.
45. García-Aymerich J, Gómez FP, Antó JM, on behalf of the PAC-COPD Research Study Group. Phenotype characterisation and course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the PAC-COPD Study: design and methods]. *Arch Bronconeumol.* 2009;45:4-11.
46. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, Crim C, Dawber F, Edwards L, et al; ECLIPSE investigators. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *Eur Respir J.* 2008;31:869-73.
47. San Román-Terán CM, Guijarro-Merino R, Gómez Huelgas R, Montero-Ribas L Pérez M. Epidemiología hospitalaria de la EPOC en España. *Rev Clin Esp.* 2007;207(Supl 1):3-7.
48. Jensen HH, Godtfredsen NS, Lange P, Vestbo J. Potential misclassification of causes of death from COPD. *Eur Respir J.* 2006;28:781-5.
49. Goldacre MJ. Cause-specific mortality: understanding uncertain tips of the disease iceberg. *J Epidemiol Community Health.* 1993;47:491-6.
50. Fabbri LM, Luppi F, Beghé B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2008;31:204-12.