

Aspectos sistémicos y factores pronósticos

Ciro Casanova Macario^a, Juan Pablo de Torres Tajés^b y María Montes de Oca^c

^aServicio de Neumología. Unidad de Investigación. Hospital Universitario La Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. España.

^bServicio de Neumología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. España.

^cServicio de Neumología. Universidad Central de Venezuela. Caracas. Venezuela.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ha sufrido importantes cambios conceptuales en los últimos años. A esto ha contribuido su reconocimiento como enfermedad inflamatoria, multicompartimental dentro del territorio pulmonar y con clara extensión fuera de éste. Además, se ha observado que esta afectación presenta una gran heterogeneidad (diversidad fenotípica) e impacta de forma relevante en la evolución natural de la enfermedad, sobre todo en formas avanzadas. La importancia de la afectación sistémica incrementa con gran rapidez, incorporando aspectos que antes considerábamos dentro de la comorbilidad que acompañaba a la enfermedad. Múltiples citocinas y mediadores inflamatorios han sido implicados en las vías de unión entre el pulmón y la afectación extrapulmonar, pero permanecen en el campo de la investigación y la especulación. Posiblemente, estas interacciones sean multifactoriales, complejas y condicionadas genéticamente. Esta afectación, más allá de la propia obstrucción de la vía aérea, se ha basado en evidencias científicas sólidas y, a su vez, ha generado nuevos estudios que han demostrado que otros factores afectan a la supervivencia de los pacientes con EPOC, independientemente de la afectación pulmonar expresada a través del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV₁) y la presión arterial de oxígeno (PaO₂). En los próximos años, estos parámetros deberán ser incluidos, de forma racional y adecuada, en las guías y consensos para su implementación en la práctica clínica habitual.

Palabras clave: EPOC. Sistémico. Pronóstico.

Introducción

Las guías actuales sobre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) coinciden en su importante afectación extrapulmonar o sistémica, que se hace más patente en los estadios avanzados de la enfermedad¹⁻³. Este reconocimiento, está basado en múltiples estudios que evidencian la presencia de una disfunción multiorgánica,

Correspondencia: Dr. C. Casanova Macario.
Servicio de Neumología. Unidad de Investigación.
Hospital Universitario de la Candelaria.
Carretera del Rosario, s/n. 38010 Santa Cruz de Tenerife. España.
Correo electrónico: ccasanova@canarias.org

Systemic involvement and prognostic factors

In the last few years, the concept of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has significantly changed, partly due to recognition of this entity as a multidimensional inflammatory disease affecting both the lung and other areas of the body. Moreover, systemic involvement shows wide heterogeneity (phenotypic diversity) and has a significant impact on the natural history of the disease, especially in advanced stages. The importance of systemic involvement rapidly increases, incorporating features that used to be considered as part of the comorbidity that accompanies this disease.

Multiple cytokines and inflammatory mediators have been implicated in the association between lung disease and extrapulmonary involvement but these theories remain purely speculative. The underlying mechanisms are probably multifactorial, complex and genetically determined. Extrapulmonary involvement, beyond airway obstruction, is based on solid scientific evidence, which in turn has generated new studies that have demonstrated how other factors influence survival in patients with COPD, independently of FEV₁ and PaO₂. In the next few years, these parameters should be included, based on scientific evidence, in guidelines and consensus documents for their implementation in routine clinical practice.

Key words: EPOC. Systemic. Prognostic.

que conlleva una gran comorbilidad y tiene una gran influencia pronóstica más allá de la propia afectación pulmonar⁴. En la actualidad, los mecanismos o posibles vías entre la afectación pulmonar y sistémica permanecen en debate. La profundización y un mejor entendimiento de éstos constituyen aspectos prioritarios en las líneas de investigación actuales, ya que podrían suponer un avance y, posiblemente, un cambio radical en el manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes con EPOC⁵.

La revisión de la afectación sistémica en la EPOC, junto con la actualización de todos los nuevos factores pronósticos que impactan en esta enfermedad, es el objetivo principal de este capítulo.

Aspectos sistémicos

Analizaremos las posibles vías patogénicas, los factores implicados y los órganos, o sistemas, que se engloban dentro de la afectación extrapulmonar de la EPOC. Aunque es posible que esto cambie en un futuro próximo, en la actualidad consideraremos el esquema descrito en la última revisión de la GOLD (tabla I).

Vías patogénicas de inflamación sistémica

En la EPOC “la obstrucción al flujo aéreo está asociada a una respuesta inflamatoria anómala de los pulmones a gases o partículas nocivas”, que afectará a las vías aéreas, el parénquima y la vasculatura pulmonar. Habrá un patrón inflamatorio característico en el que intervienen los macrófagos, los neutrófilos y los linfocitos T (CD4+ y CD8+) y B. Estas células son, a su vez, una importante fuente de mediadores inflamatorios⁶. Además, la inflamación pulmonar es, posteriormente, amplificada por procesos de estrés oxidativo y el aumento de proteasas en el parénquima pulmonar.

La evidencia científica de la presencia de una inflamación crónica sistémica de bajo grado en la EPOC es muy reciente, y se basa en estudios que demuestran unos valores aumentados de estrés oxidativo, de los mediadores y de las células inflamatorias en la circulación periférica. Esto fue consolidado por Gan et al⁷ en un metaanálisis de los artículos publicados sobre marcadores inflamatorios sistémicos en la EPOC estable (factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α], interleucina [IL]-6, IL-8, proteína C-reactiva [PCR], fibrinógeno y leucocitos), que mostró que sus valores séricos estaban aumentados respecto a la población normal.

A pesar de que los consensos actuales aceptan la presencia de inflamación sistémica en los pacientes con EPOC, se conoce muy poco sobre los mecanismos fisiopatológicos subyacentes. La teoría más aceptada sobre la respuesta inflamatoria pulmonar anómala que ocurre en los pacientes con EPOC es la llamada “amplificación de la respuesta fisiológica” que surge frente a estímulos inflamatorios, especialmente el humo del cigarrillo. Por razones aún desconocidas, el equilibrio daño/reparación se torna aberrante, amplificándose y persistiendo a pesar del abandono del hábito tabáquico⁸. Esto sugiere que el proceso de inflamación crónica que ocurre en la EPOC pudiera estar asociado a un mecanismo de autoperpetuación.

Otra de las teorías que podrían explicar la inflamación sistémica de bajo grado es el fenómeno de “derramamiento” que ocurre sobre la circulación sistémica como consecuencia del intenso proceso inflamatorio que sucede en la vía aérea, el parénquima y la circulación pulmonar de los pacientes con EPOC. Los media-

TABLA I
Afectación sistémica o extrapulmonar en la EPOC según la GOLD

Sistema cardiovascular
Alteración nutricional (caquexia)
Miopatía
Sistema osteomuscular
Anemia
Depresión

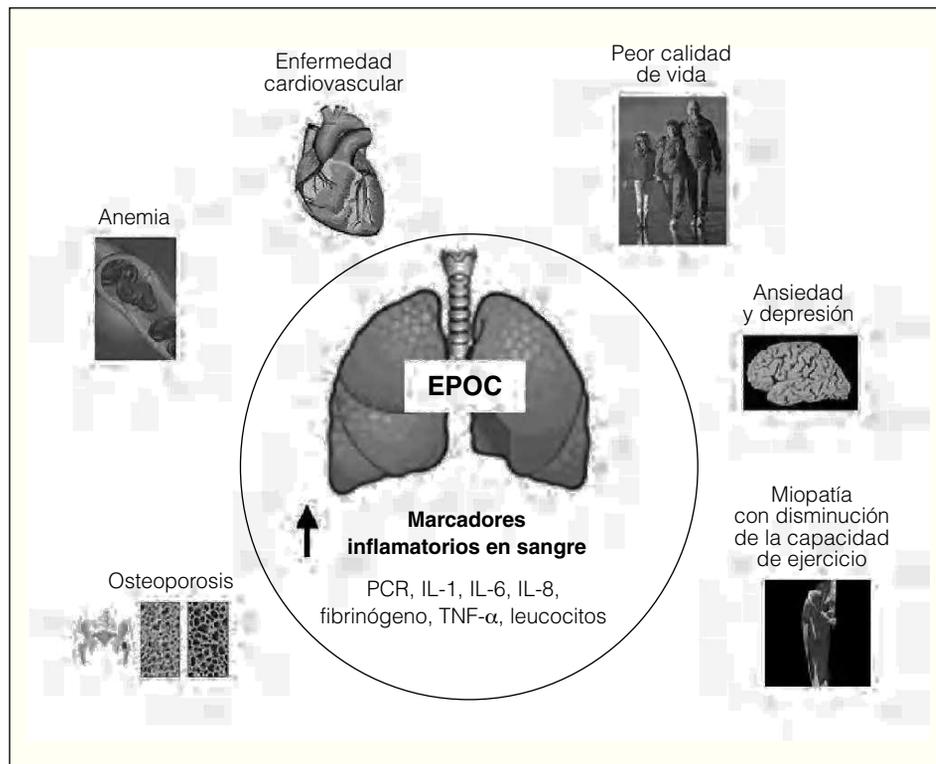


Fig. 1. La figura muestra todos los marcadores inflamatorios que se han descrito elevados en la sangre periférica de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en fase estable y los efectos sistémicos de la enfermedad conocidos hasta el momento. PCR, proteína C reactiva; IL-1: interleucina 1; IL-6: interleucina 6; IL-8: interleucina 8; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

dores inflamatorios y productos del estrés oxidativo, originados en el pulmón son liberados a la circulación sistémica por la circulación pulmonar, y van a activar a los leucocitos de la sangre periférica. Recientemente, Oudijk et al⁹ demostraron que la expresión de genes que codifican la expresión de IL-1 β , MIP-1 β , IL-1 receptor 2 y CD83 en los neutrófilos de sangre periférica de pacientes con EPOC se correlacionaba de forma inversa con su grado de obstrucción de la vía aérea. No obstante, otros trabajos, como el de Vernooij et al¹⁰, no soportan esta hipótesis ya que ellos no encontraron correlación entre los niveles en esputo y plasmáticos de la IL-8 o de los receptores solubles del TNF- α .

Es importante destacar que los mediadores inflamatorios hallados en la circulación periférica de los pacientes con EPOC pueden originarse en células extrapulmonares (leucocitos circulantes, endotelio o células musculares). Un ejemplo de esto son los trabajos que nos muestran una relación entre los niveles de TNF- α con la hipoxemia, la malnutrición y la pérdida de masa muscular¹¹.

Recientemente, Cosío y Agustí¹² formularon la hipótesis de que la respuesta adaptativa inmunológica a epítomos alterados es un componente esencial en el proceso patológico sistémico de la EPOC. El humo de tabaco y la colonización bacteriana crónica se han reconocido como fuente de epítomos y antígenos que causarían la proliferación de células B y T con producción de anticuerpos que mantendrían la inflamación y el proceso autoinmunitario.

Es también lógico plantear que las células circulatorias de individuos predispuestos genéticamente a desarrollar una respuesta inflamatoria amplificada son más susceptibles a los efectos del humo del cigarrillo. La evidencia sugiere que esta respuesta es modulada por la carga genética¹³. Las alteraciones genéticas más estudiadas y comunes son los polimorfismos de un solo nucleótido (*single nucleotide polymorphism*, SNP) que pueden causar cambios en la función o producción de la proteína que codifican. Numerosos trabajos, publicados en los últimos años, asocian la presencia de determinados SNP en los genes que codifican los reactantes de fase aguda (PCR, fibrinógeno, etc.) o en los genes inductores de citocinas (miembros de la familia de TNF, IL-6, IL-1) asociados a la presencia de la enfermedad o de sus manifestaciones sistémicas.

Marcadores sistémicos en la EPOC

Proteína C-reactiva. La PCR es una proteína de fase aguda sintetizada en el hígado. En la EPOC estable se han observado concentraciones elevadas de PCR que se correlaciona con el mayor grado de obstrucción de la vía aérea^{14,15}, se eleva durante las exacerbaciones¹⁶ y puede disminuir por efecto de los corticoides orales o inhalados¹⁷. Además, se ha demostrado que los niveles elevados de PCR se correlacionan positivamente con el grado de disnea, la hipertensión pulmonar e inversamente con la PaO₂, la calidad de vida y los aspectos sistémicos de la enfermedad, como son la capacidad de ejercicio y el porcentaje de masa muscular o el índice de masa corporal^{15,18}. Además, datos recientes de cohorte

poblacionales demuestran que sus valores predicen la mortalidad global y cardiovascular, fundamentalmente en pacientes con obstrucción leve-moderada al flujo aéreo¹⁹. A pesar de las evidencias disponibles para postular a la PCR como un marcador sérico de la inflamación sistémica en la EPOC, se necesitan trabajos adicionales que confirmen esta hipótesis. Por último, datos preliminares sugieren la posibilidad de una influencia genética en los valores de PCR y que uno de los genes candidatos podría ser el de la proteína B del surfactante²⁰.

Familia de los factores de necrosis tumoral

– **TNF- α .** Es producido principalmente por los monocitos y los macrófagos. Los valores elevados de TNF- α se han hallado en biopsias bronquiales, lavado broncoalveolar, esputo inducido y suero periférico de pacientes con EPOC. La relación entre este marcador inflamatorio y los efectos sistémicos de la enfermedad se han demostrado, particularmente, en pacientes con bajo peso, pérdida de masa muscular e hipertensión pulmonar^{11,18}. El TNF- α desempeña un papel fundamental en la activación del factor de transcripción nuclear NF- κ B, el cual es el “elemento llave” en la producción de citoquinas inflamatorias. Los SNP del gen promotor del TNF- α más estudiados en pacientes con EPOC han sido el 308G/A y el 238G/A. El primero se ha asociado a la presencia de EPOC en poblaciones asiáticas, sin poder ser replicado en poblaciones europeas. Se desconoce si la presencia de esos SNP se correlacionan con valores más elevados de TNF- α circulante.

– **TNF- β .** La linfotóxina- α (o TNF- β) es una proteína soluble secretada fundamentalmente por los linfocitos activados y se cree que actúa como modulador de la respuesta inmunitaria. Sus concentraciones séricas están elevadas en pacientes con EPOC y bajo peso¹¹. No obstante, diferentes estudios del SNP 252A/G no han observado una asociación con la presencia de EPOC o con la pérdida de función pulmonar.

– **Receptores solubles de TNF (*sTNF-R55* y *sTNF-R75*).** Valores séricos elevados de ambos receptores se encontraron en pacientes con bajo peso, pérdida de masa muscular e intolerancia al ejercicio¹¹. En la actualidad, no existen evidencias de que el SNP del TNF-R55 (36A/G) y del TNF-R75 (587T/G) esté relacionado con la EPOC.

IL-6. Algunos estudios han demostrado que las concentraciones de IL-6 están elevadas en el esputo inducido, el lavado broncoalveolar y en el condensado del aire exhalado de pacientes con EPOC, fundamentalmente, durante las exacerbaciones. Los monocitos de estos pacientes liberan mayor cantidad de IL-6 en respuesta al estímulo con lipopolisacáridos. También sus niveles séricos elevados se asocian al bajo peso, a la pérdida de masa muscular y en respuesta al ejercicio²¹. Al igual que sucede con los valores de PCR, los valores de IL-6 disminuyen en respuesta a corticoides inhalados o sistémicos. De los SNP más estudiados en relación con el gen promotor de la IL-6 (-174G/C, -572G/C, -597G/A), sólo el SNP -174G/C se ha estudiado en pacientes con EPOC, y si no se encontraron asociaciones significati-

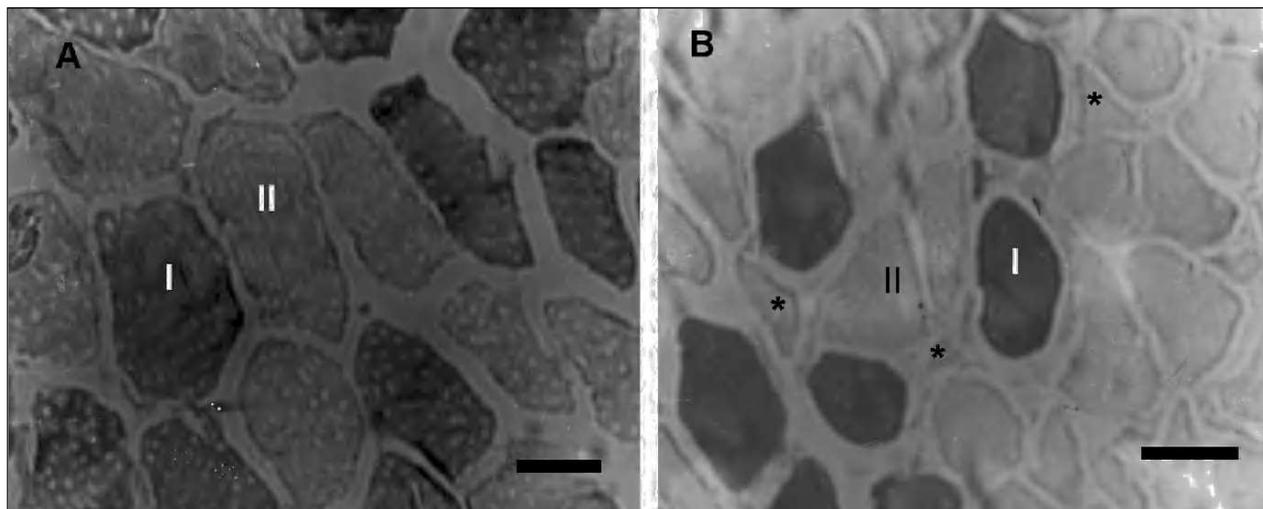


Fig. 2. Alteraciones histoquímicas en el músculo esquelético de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Secciones transversales del músculo cuádriceps. A: sujeto control. B: paciente con EPOC. Reacción de adenosina trifosfatasa (ATP asa) con pH de preincubación de 4,37. Nótese en el paciente con EPOC la menor proporción de fibras tipo I y mayor proporción de fibras tipo II, respecto al sujeto control. *Atrofia de las fibras tipo IIb; barra: 50 μ m.

vas. Nuestro grupo ha analizado la relación existente entre el SNP $-572G/C$ y el diagnóstico de EPOC en una población canaria de 154 pacientes y 413 controles y ha observado que la presencia del alelo GC se asociaba a la presencia de la enfermedad (datos no publicados).

IL-8. Esta proteína es un importante mediador inflamatorio responsable de la migración y activación pulmonar de los neutrófilos. Su transcripción está regulada, fundamentalmente, por el $TNF-\alpha$, lo que le proporcionaría un importante papel en los efectos sistémicos de la enfermedad. Hasta el momento se han descrito niveles aumentados de IL-8 especialmente durante las exacerbaciones y en aquellos pacientes con pérdida de peso o masa muscular¹¹. En un estudio reciente, Mahler et al²² demostraron que el tratamiento con anticuerpos anti-IL-8 (ABX-IL-8), durante 6 meses, en un grupo de pacientes con EPOC moderada y severa, era seguro y bien tolerado. Se observó una mejoría de la disnea, pero no se objetivaron cambios significativos en la capacidad de ejercicio, la función pulmonar o el estado de salud. El SNP más estudiado del gen que codifica la IL-8 es el $-251T/A$, pero, hasta el momento, no se ha encontrado asociación con la presencia de la enfermedad o su progresión.

Afectación cardiovascular

La enfermedad cardiovascular es una de las principales causas de mortalidad en la EPOC, fundamentalmente, en pacientes con enfermedad leve a moderada²³. La EPOC aumenta de manera independiente el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular: arteriosclerosis, ictus, insuficiencia cardíaca (RR = 4,09), arritmias (RR = 2,81) e infarto agudo de miocardio (RR = 1,51)²⁴. Padeecer una EPOC aumenta de manera independiente el riesgo de mortalidad cardiovascular entre 3 y 4 veces²⁵. A pesar de la estrecha asociación existente entre estas

dos enfermedades (que tienen al hábito tabáquico como factor de riesgo común), no se conoce aún con exactitud los mecanismos patológicos que las relacionan. Algunos estudios apoyan la hipótesis de que la existencia de una inflamación crónica de bajo grado, en los pacientes con EPOC, favorece la formación de placas de aterosclerosis. Moléculas como la PCR podrían estar involucradas en el proceso de amplificación de la respuesta inflamatoria junto con el aumento de la producción de citocinas, la activación del complemento y la captación de moléculas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) por los macrófagos creando el nicho para la adhesión de leucocitos al endotelio²⁶.

Músculos periféricos

Existe una importante información sobre anomalías estructurales, funcionales y metabólicas en los músculos esqueléticos de los pacientes con EPOC²⁷⁻³⁷. Algunos estudios han descrito una disminución de la fuerza y de la resistencia de los músculos esqueléticos en pacientes con EPOC, siendo los miembros inferiores los más afectados. También se ha descrito que la disminución de la fuerza muscular es proporcional a su masa y se relaciona con el compromiso respiratorio, la capacidad de esfuerzo y la utilización de recursos sanitarios^{27,28,30}.

Es probable que la alteración estructural más relevante sea el cambio en la distribución de las fibras³³. A diferencia de los sujetos normales, los pacientes con EPOC tienen una mayor proporción de fibras tipo II, principalmente IIb, menor proporción de fibras tipo I, disminución en el área promedio de las fibras, así como del número de capilares^{34,35}. La figura 2 muestra las diferencias estructurales del vasto lateral (músculo cuádriceps) de un paciente con EPOC y un sujeto control.

La actividad de las enzimas oxidativas (citrato sintasa, β -hidroxy-acil-CoA-deshidrogenasa, etc.) también se encuentra alterada. Los hallazgos sugieren un cambio

del metabolismo aeróbico oxidativo hacia el glucolítico anaerobio. Sin embargo, el análisis de la actividad de la enzima glucolítica (LDH) ha mostrado resultados variables^{36,37}. Existen cinco tipos de isoenzimas de LDH y es posible que el total de esta enzima no esté alterado, pero sí el patrón de distribución de las isoenzimas.

Los datos disponibles indican que las alteraciones de los músculos periféricos en EPOC se deben a un complejo proceso de origen multifactorial, en el que probablemente participan factores como la hipoxia, el desentrenamiento físico, las anormalidades nutricionales, los fármacos y el desarrollo de un proceso inflamatorio sistémico. Con frecuencia los pacientes con EPOC son forzados a vivir un estilo de vida sedentario y entran en un círculo vicioso de inactividad física y desentrenamiento, que puede conducirlos al desarrollo de anormalidades musculares. Los programas de rehabilitación respiratoria mejoran la función muscular, la capacidad oxidativa de los músculos esqueléticos y la tolerancia al ejercicio^{38,39}. Estas observaciones apoyan la importancia etiopatogénica del desentrenamiento; sin embargo, la persistencia de algunas anormalidades tras el entrenamiento físico sugiere la participación de otros mecanismos diferentes del desuso.

En la EPOC se han observado valores elevados de mediadores inflamatorios y es posible que la inflamación sistémica contribuya en la disfunción de los músculos esqueléticos por sus efectos adversos sobre la proteólisis muscular^{40,41}. Las anormalidades nutricionales también se han asociado con el compromiso de la masa muscular y la síntesis de proteínas. Estudios recientes sugieren la presencia de alteraciones en el metabolismo del óxido nítrico (NO) muscular en esta enfermedad^{42,43}. El NO es una molécula que, a concentraciones bajas, participa en la regulación de procesos fisiológicos; sin embargo, a concentraciones elevadas, tiene gran capacidad oxidante y puede producir lesión celular. En la EPOC existen evidencias que sugieren la presencia de un proceso inflamatorio local y estrés oxidativo asociado a las alteraciones de los músculos esqueléticos⁴³. Con la información expuesta, en la actualidad, la etiopatogenia de la disfunción de los músculos esqueléticos en la EPOC (“efecto del desacondicionamiento frente a una verdadera miopatía”) permanece en debate (fig. 3) y es posible que tenga un origen multifactorial.

Muchos factores se han relacionado con la intolerancia al esfuerzo de los pacientes con EPOC. Algunos de ellos destacan la importancia de los componentes centrales (cardiopulmonar), mientras que otros apoyan la participación del componente periférico (músculos esqueléticos). El hecho de que la capacidad de ejercicio tras un trasplante pulmonar no se normalice sería un claro argumento de que no sólo los factores centrales influyen en la tolerancia al esfuerzo.

Con frecuencia, los pacientes con EPOC tienen un compromiso de la calidad de vida relacionada con la salud, incluso en fases relativamente tempranas de la enfermedad. Los factores que determinan este aspecto son menos conocidos, pero existe información que lo relacionan con la proporción de fibras tipo I, la obstrucción del flujo aéreo y el índice de masa corporal (IMC)²⁹.

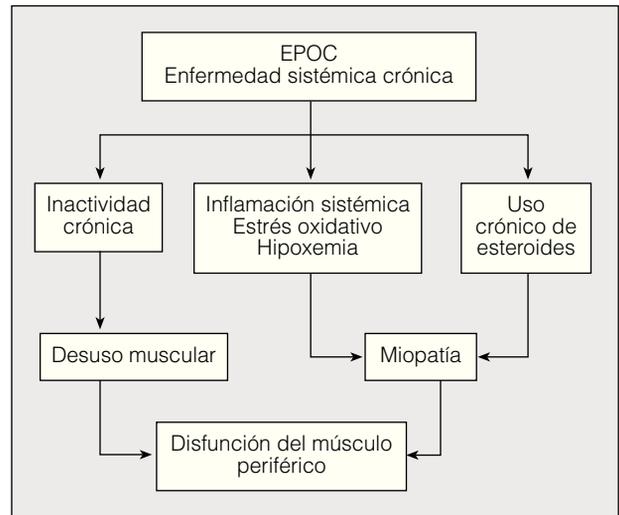


Fig. 3. Factores relacionados con la disfunción de músculos periféricos en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Anormalidades nutricionales

En la EPOC, la depleción nutricional puede empeorar el pronóstico (véase más adelante). Su prevalencia es variable y está relacionada con el método de evaluación nutricional y las características de la población estudiada. Esto queda bien reflejado en la tabla II, donde se aprecian las diferencias en la distribución de la composición corporal descrita en una población seleccionada de pacientes con EPOC⁴⁴, y la encontrada en un estudio de base poblacional⁴⁵.

El deterioro nutricional en EPOC está, aparentemente, determinado por las alteraciones en la ingesta calórica, la composición corporal y el incremento del metabolismo basal. Schols et al⁴⁶ observaron que la pérdida de peso en estos enfermos está principalmente condicionada por la pérdida de masa magra o muscular, y en menor proporción por la disminución de la masa grasa.

Tradicionalmente, se ha indicado que la presencia de síntomas podría afectar a la ingesta dietética en estos pacientes. Sin embargo, en la actualidad, se cree que la disminución de la ingesta calórica no es muy prominente, excepto en los períodos de exacerbación. En contraste, se dispone de evidencias que indican un incremento del metabolismo basal y de los requerimientos metabólicos que, con frecuencia, no se acompañan de un au-

TABLA II
Composición corporal en pacientes con EPOC de acuerdo al tipo de población estudiada

Población EPOC (ref.)	Normal (%)	Atrofia muscular (%)	Semi-deplecionado (%)	Caquexia (%)
Seleccionada (41)	73	15	1	11
Poblacional (42)	83,8	13,1	0,7	2,4

Normal: índice de masa corporal (IMC) e índice masa magra (IMM) normales.
Atrofia muscular: IMC normal e IMM bajo.
Semi-deplecionado: IMC bajo e IMM normal.
Caquexia: IMC e IMM bajos.

mento proporcional en la ingesta calórica. Las causas de este aumento son todavía inciertas y se especula con que la presencia de una respuesta inflamatoria sistémica, a través de mediadores como el TNF- α , puede ser uno de los mecanismos principales.

Anemia

Aunque la EPOC se asocia tradicionalmente a policitemia, evidencias recientes, provenientes de estudios en poblaciones seleccionadas, sugieren la presencia de anemia crónica en el 10-15% de los pacientes, en particular en aquellos con enfermedad más grave⁴⁷⁻⁵¹. No se dispone de datos provenientes de estudios epidemiológicos que informen sobre la prevalencia de este problema en pacientes con EPOC.

Los mecanismos que influyen en el desarrollo de la anemia en la EPOC están pobremente estudiados. Los datos indican una relación con el proceso de inflamación sistémica y la interferencia de ésta a diferentes niveles de la hematopoyesis. Al igual que en otras manifestaciones sistémicas, es probable que en la patogenia de la anemia participen otros factores como la malnutrición, las pérdidas hemáticas de origen digestivo, el tabaquismo y los fármacos.

Tres estudios recientes demuestran la importancia pronóstica de la anemia en la EPOC. En el primero, en un grupo de pacientes que recibían oxigenoterapia ambulatoria el hematocrito fue un factor predictor independiente de supervivencia a los 3 años⁴⁸. Posteriormente, también en un grupo seleccionado de pacientes con EPOC muy grave y fenotipo enfisematoso como es la amplia cohorte del estudio multicéntrico NETT (National Emphysema Trial Treatment) realizado en EE.UU., se observó que cifras de hemoglobina bajas (< 13,4 g/dl) fueron un factor de predicción independiente y más fuerte que el FEV₁⁵⁰. Un tercer y ulterior estudio demuestra que la anemia, en la EPOC, también se asocia a otras consecuencias clínicas, como la disnea y la capacidad de ejercicio. Son necesarios estudios adicionales que permitan aclarar la etiopatogenia de estos hallazgos

TABLA III
Factores pronósticos en la EPOC

Tabaquismo
FEV ₁
IMC
Actividad física
Capacidad de ejercicio
Exacerbaciones
Hiperinsuflación pulmonar (CI/TLC)
Hipertensión pulmonar
PaO ₂
PaCO ₂
Disnea
Calidad de vida (SGRQ)
Índice BODE
Comorbilidad
Anemia
Depresión
Proteína C-reactiva

FEV₁: volumen de aire espirado en el primer segundo; IMC: índice de masa corporal; PaO₂: presión arterial de O₂; PaCO₂: presión arterial de CO₂; TLC: capacidad pulmonar total.

y los beneficios de una intervención terapéutica dirigida a corregir la anemia⁵¹.

Sistema osteomuscular

La osteoporosis es un problema frecuente en pacientes con EPOC. En 62 pacientes con enfermedad severa, Jorgensen et al⁵² observaron que el 68% de los sujetos tenía osteoporosis u osteopenia. Los resultados de este estudio indican que el uso de corticoides, por sí solo, no pudo explicar la aumentada prevalencia de osteoporosis en este grupo de pacientes.

Existen datos que asocian la pérdida de la densidad mineral con la pérdida de masa magra⁵³ y cabría la posibilidad de especular con la participación de mecanismos comunes en la patogenia de ambos problemas. Es probable que la osteoporosis en estos enfermos sea también de origen multifactorial, a la que contribuirían mecanismos como el desuso, la malnutrición, el uso de corticoides y la inflamación sistémica.

Depresión

La presencia de depresión en los pacientes con EPOC es muy prevalente. Aunque, tradicionalmente, se ha considerado dentro de la comorbilidad asociada a la EPOC, algunos estudios han observado que su presencia se correlaciona con valores elevados de citoquinas proinflamatorias muy relacionadas con la EPOC, como el TNF- α ⁵⁴ y esto ha conducido a que la última revisión del consenso de la GOLD incluya a la depresión dentro de la afectación sistémica de la enfermedad¹. Un trabajo reciente en una cohorte amplia de pacientes confirma su elevada prevalencia en los pacientes con EPOC que ingresan en los hospitales por exacerbación. Asimismo, durante los 12 meses de seguimiento tras su alta, los pacientes con síntomas depresivos tenían una menor supervivencia después de ajustar los datos por el FEV₁, el tabaquismo, el IMC, la calidad de vida y otros factores de comorbilidad. Además, la depresión se asoció a una mayor estancia hospitalaria, persistencia del hábito tabáquico y deterioro de la calidad de vida estimada por el St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)⁵⁵. Este último aspecto deja abiertas algunas dudas sobre la relación entre la calidad de vida y la mortalidad, ya que en los dos principales estudios en que ésta fue analizada la presencia de depresión fue una covariante que no fue controlada en el análisis multivariable. Esto, posiblemente, también sería extensible a los estudios en los que se evaluó el valor pronóstico de la disnea.

Factores pronósticos

El concepto de la EPOC como enfermedad multidimensional se ha basado y a su vez ha favorecido la profusión de múltiples estudios que han demostrado de forma sólida cómo otros factores diferentes del FEV₁ ayudan a comprender mejor la evolución de los pacientes con EPOC (tabla III). Algunos de estos factores pronósticos, como la anemia, la depresión y la PCR, se han descrito dentro del apartado de la afectación sistémica.

Volumen de aire espirado en el primer segundo

Es el mejor parámetro estudiado longitudinalmente en la EPOC, lo que ha condicionado su utilización como factor pronóstico de referencia y la clasificación de la enfermedad con sus diferentes rangos de severidad^{1,3,56}. La disminución de la función pulmonar estimada por el FEV₁ ha demostrado incrementar la mortalidad en la EPOC de causa respiratoria, cardiovascular y por neoplasia⁵⁷⁻⁵⁹. Esto ha sido observado después de ajustar por el tabaquismo y otros factores relacionados con la mortalidad no respiratoria. En relación con esta última, aunque no están claros los posibles mecanismos, la teoría de la inflamación sistémica es la más aceptada en la actualidad.

Tabaquismo

A pesar de su previsible impacto en la evolución de la enfermedad por su afectación sobre el FEV₁, sólo recientemente se ha evidenciado su influencia en la mortalidad de los pacientes con EPOC a través de un ensayo clínico aleatorizado⁵⁸. En este amplio estudio multicéntrico realizado en Norteamérica, el abandono del hábito tabáquico disminuyó la mortalidad en un 18%; su efecto fue mayor en la mortalidad cardiovascular y en la relacionada con el cáncer.

Índice de masa corporal

Existe una relación inversa, no lineal, entre el IMC y la supervivencia en la EPOC, que tiene un valor umbral, que la mayor parte de los estudios sitúan en 20-21, por debajo del cual la mortalidad aumenta^{45,60}. No obstante, esta disminución severa del peso es muy poco prevalente y la proporción de pacientes afectados sólo supera el 10% en formas avanzadas de la enfermedad y en particular en el sexo femenino⁴⁵. La pérdida de masa magra también puede ser relevante en pacientes⁴⁵ con IMC < 25. Aunque el IMC fue uno de los parámetros pioneros que demostró su fortaleza frente al FEV₁, los datos actuales de seguimiento longitudinal más prolongado de cohortes amplias y la aparición de nuevos parámetros pronósticos han disminuido su trascendencia como marcador evolutivo de la enfermedad.

Actividad física

Su disminución estimada a través de cuestionarios, aumenta el número de admisiones hospitalarias⁶¹ y la mortalidad global y respiratoria⁶². Con la medición más objetiva de la actividad física mediante acelerómetros se ha observado que está claramente disminuida en los pacientes con EPOC con respecto a la población normal. Esta situación se presenta conforme aumenta la disnea de esfuerzo y aunque, lógicamente, esto ocurre cuando progresa la obstrucción de la vía aérea, guarda una mayor relación con la capacidad de ejercicio⁶³.

Capacidad de ejercicio

Su estimación mediante pruebas de esfuerzo submáximo con la prueba de la marcha de 6 min (PM6M) o

tras esfuerzo máximo con la cicloergometría han demostrado ser un fuerte factor de predicción de mortalidad e independiente del FEV₁^{64,65}. En la PM6M, el parámetro más estudiado es la distancia caminada en metros. Su influencia parece mayor en la EPOC severa. Valores inferiores a 350 m y descensos anuales superiores a 40 m son signos de mal pronóstico^{64,66}. También parece que la desaturación durante la PM6M podría tener influencia pronóstica al igual que en la enfermedad pulmonar intersticial difusa o la hipertensión pulmonar primaria⁶⁷. En la cicloergometría (de menor uso en la práctica clínica habitual), un VO₂ máximo de 654 ml/min puede representar el umbral de riesgo, por debajo del cual se incrementa notablemente la mortalidad⁶⁵.

Exacerbaciones

Aunque las formas leves pueden disminuir la calidad de vida⁶⁸, sólo las que por su gravedad necesitan tratamiento hospitalario han demostrado influir en el pronóstico de la enfermedad⁶⁹. Su impacto es mayor si aumenta la frecuencia de las exacerbaciones (≥ 3) o si los pacientes precisaron de ingreso hospitalario⁶⁹ y/o si además requirieron asistencia ventilatoria no invasiva⁷⁰ o ingreso en una unidad de cuidados intensivos⁷¹.

Presión arterial de O₂

El papel pronóstico de la hipoxemia severa no ha sido cuestionado después de los estudios clásicos de oxigenoterapia de la NOTT y la MRC^{72,73}. No obstante, es probable que la cohorte de pacientes incluida en estos estudios no represente la heterogeneidad fenotípica de la EPOC. Niveles de hipoxemia moderada no han demostrado aumentar de mortalidad.

Presión arterial de CO₂

La importancia de la hipercapnia como factor pronóstico en la EPOC mostró resultados discordantes en el NOTT (no influyó en la supervivencia) y en el de la MRC (sí influyó en la supervivencia). No obstante, la experiencia más reciente del grupo ANTADIR (Association Nationale pour le Traitement a Domicile de l'Insuffisance Respiratoire Chronique) parece diferenciar dos situaciones en relación a la PaCO₂: a) hipercapnia permisiva (PaCO₂ \leq 55 mmHg), como mecanismo adaptativo de los pacientes con EPOC y perfil de bronquitis crónica; b) hipercapnia progresiva (PaCO₂ > 55 mmHg) que se asocia a una situación muy avanzada de la enfermedad con una elevada mortalidad a corto-medio plazo⁷⁴.

Hiperinsuflación pulmonar

Expresada por la capacidad inspiratoria (CI) corregida por la capacidad pulmonar total (TLC) (CI/TLC) impacta de forma relevante en la mortalidad⁷⁵. Conceptualmente, el cociente CI/TLC se describió con el término de fracción inspiratoria, ya que representa el volumen de aire inhalado después de una inspiración

máxima en relación a la capacidad total de aire que pueden albergar los pulmones. Su expresión de forma más práctica, con el valor umbral del 25%, demostró una enorme capacidad pronóstica, ya que la mortalidad de los pacientes se triplicaba cuando alcanzaban cifras inferiores al mismo. La influencia de la CI/TLC en el pronóstico de los pacientes con EPOC era esperable, dada la buena correlación de la hiperinsuflación pulmonar con otros factores predictores de mortalidad de gran fortaleza como son la disnea y la capacidad de ejercicio⁷⁶.

Hipertensión pulmonar

Aunque las formas severas son muy infrecuentes⁷⁷, cifras de presión arterial media superiores a 25 mmHg han demostrado disminuir la supervivencia a largo plazo⁷⁸.

Disnea

Valorada por la escala de la MRC, ha demostrado su papel como factor de predicción de mortalidad independiente del FEV₁. Aunque el estudio fue prospectivo, y con 5 años de seguimiento, el tamaño de la muestra resultó muy pequeño en el subgrupo de mayor severidad de disnea⁷⁹.

Calidad de vida

Domingo-Salvany et al⁸⁰ demostraron por primera vez que un incremento de 4 puntos en la escala del SGRQ se asociaba a un aumento del 5% de la mortalidad global y a un 12% de la mortalidad respiratoria. La mortalidad aumentaba cuando la puntuación del SRGQ total era superior a 40. Estos datos fueron corroborados posteriormente por otro estudio prospectivo japonés⁶⁵, aunque hubo disparidad en el impacto de los cuestionarios genéricos, ya que en este trabajo el CRQ no demostró capacidad pronóstica y el SF-36 sí lo hizo en el grupo español.

Comorbilidad

A pesar de que algún estudio a finales de la década de los años noventa mostraba su importancia⁸¹, sólo recientemente se ha reconocido su relevancia en la EPOC¹. Algunas comorbilidades, como la cardiovascular y el cáncer broncogénico, son las causas principales de muerte en formas leves y moderadas de la EPOC. No obstante, en la actualidad no existe una definición clara de comorbilidad aunque se acepta la de “una patología diferente de la enfermedad con la que coexiste y que no forma parte de la historia natural de su enfermedad”. Aunque algunos estudios evidencian una elevada comorbilidad en la EPOC (que se incrementa en estadios más avanzados), resulta complicado separar cuáles serían las asociadas al tabaquismo y a la edad de otras que pueden estar asociadas a la inflamación sistémica de la enfermedad y que, para algunos autores, formarían parte de la propia EPOC (dentro del concepto de enferme-

dad multidimensional con afectación sistémica) y que no podríamos considerarlas como comorbilidad asociada^{1,4}.

Índice BODE

Recientemente, se ha publicado un nuevo índice multivariable (BODE) que intenta abarcar las dimensiones pulmonares y sistémicas de la EPOC⁶⁰. Este nuevo instrumento utiliza variables con un gran poder pronóstico, previamente expuestas, de fácil medición, no invasivas y de bajo coste económico (disnea, FEV₁, IMC y la PM6M). Su puntuación oscila entre 0 (mejor valor) y 10 (peor valor, mayor gravedad de la EPOC). El índice BODE demostró ser superior al FEV₁ como factor predictor de mortalidad global y respiratoria. El incremento en una unidad de su puntuación aumentaba ambos tipos de mortalidad en un 34 y un 62%, respectivamente. Su superioridad respecto al FEV₁ se refuerza en pacientes con obstrucción muy severa, donde el componente sistémico se hace más patente y otras variables que componen el índice, como la PM6M, pueden reflejar mejor este problema y adquieren una mayor relevancia pronóstica. El índice BODE también ha demostrado que puede capturar las diferencias de las dimensiones de la enfermedad asociadas al sexo⁸² y el impacto que las exacerbaciones producen en la evolución de la EPOC⁸³. Además, se ha observado que este índice es sensible a modificarse por intervenciones terapéuticas como la rehabilitación pulmonar con trascendencia pronóstica⁸⁴. Estas buenas expectativas del índice BODE se han confirmado por otros grupos científicos en la predicción de exacerbaciones y en la selección de pacientes para la cirugía de reducción de volumen pulmonar⁸⁵ y el trasplante pulmonar. En este último grupo, se ha consolidado en las guías internacionales como el factor más importante en la selección de los pacientes que serán referidos a un centro trasplantador (índice BODE > 5) y para la decisión de efectuar el trasplante (índice BODE 7-10)⁸⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pauwels R, Buist SA, Calverley P, Jenkins C, Hurd S. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1256-76. Update 2006.
2. 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.
3. Peces-Barba G, Agusti A, Barberá JA, et al. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Normativa SEPAR-ALAT. *Arch Bronconeumol.* 2007. En prensa.
4. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J.* 2006;28:1245-57.
5. Agustí A. Systemic effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2:367-70.
6. 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.
7. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax.* 2004;59:574-80.
8. Turato G, Di Stefano A, Maestrelli P, Mapp CE, Ruggieri MP, Roggeri A, et al. Effect of smoking cessation on airway inflamma-

- tion in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1262-7.
9. Oudijk EJ, Nijhuis EH, Zwank MD, Van de Graaf EA, Mager HJ, et al. Systemic inflammation in COPD visualised by gene profiling in peripheral blood neutrophils. *Thorax.* 2005;60:538-44.
 10. Vernooij JH, Kucukaycan M, Jacobs JA, Chavannes NH, Buurman WA, Dentener MA, et al. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1218-24.
 11. Schols AM, Buurman WA, Staal van den Brekel AJ, Dentener MA, Wouters EF. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1996;51:819-24.
 12. Cosio BG, Agusti A. Autoinmunidad en la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2005;41 Supl 5:10-4.
 13. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wouters EF. Systemic inflammation in COPD: is genetic susceptibility a key factor? *COPD.* 2006;3:51-61.
 14. Pinto-Plata VM, Mullerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax.* 2006;61:23-8.
 15. De 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.
 16. Hurst JR, Donaldson GC, Pererea WR, et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:867-74.
 17. Sinn 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.
 18. Joppa P, Petrasova D, Stancak B, Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest.* 2006;130:326-33.
 19. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive Protein as a Predictor of Prognosis in COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:250-5.
 20. Hersh CP, Miller DT, Kwiatkowski DJ, Silverman EK. Genetic determinants of C-reactive protein in COPD. *Eur Respir J.* 2006;28:1156-62.
 21. Van Helvoort HA, Heijdra YF, Thijs HM, Vina J, Wanten GJ, Dekhuijzen PN. Exercise-induced systemic effects in muscle-wasted patients with COPD. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38:1543-52.
 22. Mahler DA, Huang S, Tabrizi M, Bell GM. Efficacy and safety of a monoclonal antibody recognizing interleukin-8 in COPD: a pilot study. *Chest.* 2004;126:926-34.
 23. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest.* 2005;127:1952-9.
 24. Friedman GD, Klatsky AL, Siegel AB. Lung function and risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med.* 1976;294:1071-5.
 25. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E Jr, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol.* 2006;16:63-70.
 26. Verma S, Yeh ET. C-reactive protein and atherothrombosis—beyond a biomarker: an actual partaker of lesion formation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003;285:1253-6.
 27. 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.
 28. Toral J, Ortega F, Cejudo P, Elias T, Sanchez H, Montemayor T. Fuerza de los músculos periféricos en pacientes con EPOC estable: correlación con parámetros funcionales respiratorios y de calidad de vida. *Arch Bronconeumol.* 1999;35:117-21.
 29. Montes de Oca M, Torres SH, Gonzalez Y, Romero E, Hernández N, Tálamo C. Peripheral muscle composition and health status in patients with COPD. *Respiratory Medicine.* 2006;100:1800-6.
 30. 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.
 31. Marquis K, Debigaré R, Lacasse Y, LeBlanc P, Jobin J, Carrier G, et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:809-13.
 32. Schols A, Slangen J, Volovics L, Wouters E. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1791-7.
 33. Whittom F, Jobin J, Simard P, Leblanc P, Simard C, Bernard S, et al. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in COPD patients. *Med Sci Sports Exerc.* 1998;30:1467-74.
 34. Jobin J, Maltais F, Doyon J, Leblanc P, Simard P, Simard A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: capillary and fiber-type characteristics of skeletal muscle. *J Cardiopulm Rehabil.* 1998;18:432-7.
 35. Gosker H, Engelen M, Van Maceren H, Van Dijk P, Van der Vusse G, Wouters E, et al. Muscle fiber type IIX atrophy is involved in the loss of fat-free mass in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:113-9.
 36. Jakobsson P, Jorfeldt L, Heriksson J. Metabolic enzyme activity in the quadriceps femoris muscle in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:374-7.
 37. Maltais F, Simard A, Simard C, Jobin J, Desgagnés P, Leblanc P. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:288-93.
 38. Maltais F, LeBlanc P, Simard C, Jobin J, Berube C, Bruneau J, et al. Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:442-7.
 39. Montes de Oca M, Torres S, Gonzalez Y, Romero E, Hernández N, Tálamo C. Cambios en la tolerancia al ejercicio, calidad de vida y características de los músculos periféricos después de 6 semanas de entrenamiento en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol.* 2005;41:413-8.
 40. Eid A, Ionescu A, Nixon L, Lewis-Jenkins V, Matthews S, Griffiths T, et al. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1414-8.
 41. Di Francia M, Barbier D, Mege J, Orejek J. Tumor necrosis factor-alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:1453-5.
 42. Agusti A, Morla M, Saulea J, Saus C, Busquets X. NF-kappaB activation and iNOS upregulation in skeletal muscle of patients with COPD and low body weight. *Thorax.* 2004;59:483-7.
 43. Montes de Oca M, Torres SH, De Sanctis J, Mata A, Hernández N, Tálamo C. Skeletal muscle inflammation and nitric oxide in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2005;26:390-7.
 44. Vermeeren M, Creutzberg E, Schols A, Postma D, Pieters W, Roldaan A, et al; on behalf of the COSMIC Study Group. Prevalence of nutritional depletion in a large out-patient population of patients with COPD. *Respir Med.* 2006;100:1349-55.
 45. 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.
 46. Schols A, Soeters P, Dingemans A, Mostert R, Frantzen P, Wouters E. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147:1151-6.
 47. John M, Hoernig S, Doehner W, Okonko DD, Witt C, Anker SD. Anemia and inflammation in COPD. *Chest.* 2005;127:825-9.
 48. Chambellan A, Chailleux E, Similowski T, and the ANTADIR observatory group. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving longterm oxygen therapy. *Chest.* 2005;128:1201-8.
 49. Similowski T, Agusti A, MacNee W, Schonhofer B. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *Eur Respir J.* 2006;27:390-6.
 50. Martínez FJ, Foster G, Curtis JL, et al. NETT Research Group. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1326-34.

51. Cote C, Zilberger 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.
52. Jorgensen NR, Schwarz P, Holme I, Henriksen BM, Petersen LJ, Backer V. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease-A cross sectional study. *Respir Med*. 2007;101:177-85.
53. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, Pettit RJ, Edwards PH, Stone MD, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:1286-93.
54. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29:201-17.
55. Ng TP, Niti M, Tan WC, Cao Z, Ong KC, Enq 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.
56. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J*. 1977;1:1645-8.
57. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE, the IPPB Trial Group. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1986;133:14-20.
58. 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.
59. Sin DD, Wu L, Anderson JA, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:992-7.
60. Celli BR, Cote C, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez R, et al. The Body Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, Exercise Performance (BODE) Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1005-12.
61. García-Aymerich J, Ferrero E, Félez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Antó JM. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax*. 2003;58:100-5.
62. García-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr T, Anto JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Thorax*. 2006;61:772-8.
63. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gose-link R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:972-7.
64. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J*. 2004;23:28-33.
65. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factor related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:544-9.
66. Casanova C, Cote CG, Marín JM, De Torres JP, Aguirre-Jaime A, Mendez R, et al. The six-minute walk distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2007;29:535-40.
67. Takigawa N, Tada A, Soda R, et al. Distance and oxygen desaturation in 6-min walk test predict prognosis in COPD patients. *Respir Med*. 2007;101:561-7.
68. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1418-22.
69. Soler JJ, Martinez-Garcia MA, Roman P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:925-31.
70. Chu CM, Chan VL, Lin AW, Wong IW, Leung WS, Lai CK. Readmission rates and life threatening events in COPD survivors treated with non-invasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure. *Thorax*. 2004;59:1020-5.
71. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:959-67.
72. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med*. 1980;93:391-8.
73. Medical Research Council. Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema: report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet*. 1981;1:681-6.
74. Chailleux E, Fauroux B, Binet F, Dautzenberg B, Polu JM. Predictors of survival in patients receiving domiciliary oxygen therapy or mechanical ventilation. *Chest*. 1996;106:741-9.
75. Casanova C, Cote C, De Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marín JM, Pinto-Plata V, et al. The inspiratory to total lung capacity ratio predicts mortality in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:591-7.
76. Marín JM, Carrizo SJ, Gascon M, Sanchez 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.
77. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:189-94.
78. Oswal-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. *Chest*. 1995;107:1193-8.
79. 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.
80. Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, Garcia-Aymerich J, Alonso J, Félez 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.
81. Incalzi RA, Fuso L, De Rosa M, et al. Co-morbidity contributes to predict mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1997;10:2794-800.
82. De Torres JP, Casanova C, Montejo de Garcini A, Aguirre-Jaime A, Celli BR. COPD heterogeneity: gender differences in the multidimensional BODE index. *Journal of COPD*. 2007. En prensa.
83. Cote CG, Dordelly LJ, Celli BR. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. *Chest*. 2007;131:696-704.
84. Cote CG, Celli BR. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *Eur Respir J*. 2005;26:630-36.
85. Imfeld S, Bloch KE, Weder W, Russi EW. The BODE index after lung volume reduction surgery correlates with survival. *Chest*. 2006;129:873-8.
86. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update—a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:745-55.