

Factores pronósticos en la EPOC. El papel de la comorbilidad

P. Almagro Mena

Servicio de Medicina Interna. Hospital Mutua de Terrassa. Barcelona.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad en los países industrializados y se prevé que su importancia continúe aumentando en las próximas décadas¹. En España la enfermedad afecta al 9,1% de la población entre 40 y 69 años² y es la quinta causa de mortalidad global (la cuarta en varones). Estudios realizados en otros países muestran que la prevalencia de la enfermedad, la mortalidad y el número de ingresos hospitalarios continúa incrementándose después de los 70 años³⁻⁵. De este modo, y de acuerdo con las previsiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se espera que en el año 2020 la EPOC sea la tercera causa de muerte en el mundo y la quinta en cuanto a años de vida perdidos y años vividos en incapacidad⁶.

La EPOC es una entidad heterogénea, formada por la combinación de varios procesos patológicos como la bronquiolitis crónica obstructiva, el enfisema y la hipersecreción mucosa en diferentes proporciones⁷. El trastorno fisiológico principal es una caída acelerada del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV₁). No es de extrañar, pues, que el factor pronóstico más reconocido sea el propio FEV₁ y que prácticamente todas las guías clínicas lo hayan asumido como el principal criterio de gravedad^{8,9}. Recientemente Mannino y sus colaboradores han reafirmado su validez al evaluar los datos del estudio norteamericano sobre salud y nutrición (NHANES). En este estudio se reclutaron 5.542 sujetos entre los años 1971 y 1975. Tras 22 años de seguimiento, los autores vuelven a demostrar que en los individuos con EPOC la mortalidad es inversamente proporcional al valor inicial del FEV₁¹⁰.

Sin embargo, aunque el FEV₁ ayude al clínico en el diagnóstico, clasificación y pronóstico de la enfermedad, su relación con los síntomas de los pacientes y su calidad de vida es más dudosa¹¹. Además, es conocido que peores niveles de función pulmonar se asocian a un aumento de la mortalidad por otras causas como la neoplasia de pulmón y la enfermedad cardiovascular, en particular la cardiopatía isquémica, debido, en parte, a que el tabaquismo es un factor causal común a todas ellas¹²⁻²⁰.

Correspondencia: P. Almagro Mena.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Mutua de Terrassa.
Plaza Dr. Robert, 5.
08221 Terrassa. Barcelona.

Correo electrónico: palmagro@mutuaterrassa.es
19909pam@comb.es

TABLA 1
Índice de comorbilidad de Charlson

- Sumar 1 punto por cada una de las enfermedades siguientes:**
 - Cardiopatía isquémica
 - Insuficiencia cardíaca
 - Enfermedad vascular periférica
 - Enfermedad vascular cerebral (ataque isquémico transitorio o déficit discreto)
 - Demencia
 - EPOC
 - Enfermedad del tejido conectivo
 - Úlcera péptica
 - Enfermedad hepática leve (CH sin HTP/hepatitis crónica)
 - Diabetes en tratamiento con AO o insulina
 - Insuficiencia renal (creatinina 2-3 mg/dl)
- Sumar 2 puntos por cada una de las siguientes:**
 - Hemiplejía
 - Insuficiencia renal (creatinina superior a 3 mg/dl o diálisis)
 - Diabetes con neuropatía, retinopatía o neuropatía
 - Neoplasia
 - Leucemia
 - Linfoma
- Sumar 3 puntos por:**
 - Cirrosis hepática con hipertensión portal
- Sumar 6 puntos por:**
 - Cáncer sólido con metástasis
 - Sida

TOTAL:

CH: cirrosis hepática; HTP: hipertensión portal; AO: antidiabéticos orales.

Uno de los principales factores asociados al pronóstico de la enfermedad es la presencia de enfermedades comórbidas. Desafortunadamente no existe una definición consensuada de comorbilidad. Tradicionalmente se ha entendido como comorbilidad la presencia de enfermedades que coexisten con la enfermedad de estudio —en nuestro caso la EPOC—²¹. Sin embargo, la necesidad de un índice fácil y a ser posible cuantificable para permitir la comparación entre los diferentes estudios ha hecho que en muchos trabajos se utilice el índice de Charlson. Se trata de una escala validada y ampliamente utilizada, diseñada para valorar el riesgo de fallecimiento y su relación con enfermedades crónicas en estudios longitudinales^{22,23}. Este índice agrupa 15 enfermedades crónicas, con diferentes puntuaciones dependiendo de la gravedad (tabla 1) y ha sido utilizado tanto en estudios de supervivencia en la EPOC^{24,25} como en otras enfermedades²⁶⁻²⁹. Por el contrario, una de sus desventajas es la pérdida de información sobre patologías no incluidas en este índice y que pueden tener importancia en los síntomas y la evolución de la EPOC como la anemia o la depresión, entre otras³⁰⁻³².

EPOC y comorbilidad en pacientes ambulatorios

Los estudios realizados en los pacientes ambulatorios con EPOC demuestran que la presencia de comorbilidad es más frecuente que la observada en la población general. Soriano y sus colaboradores, en un estudio descriptivo basado en el análisis de 2.699 sujetos con diagnóstico reciente de EPOC, demuestran que las cardiopatías son 4 veces más frecuentes que en el grupo control, seguidas en orden de importancia por la patología digestiva y psiquiátrica³³. De forma similar los estudios realizados de manera prospectiva describen como patologías más prevalentes la enfermedad cardíaca en un 40% de los casos, las vasculopatías en un 53%, la diabetes en un 7% y las patologías psiquiátricas en un 30%³⁴. En otro trabajo realizado en pacientes incorporados a un programa de rehabilitación respiratoria, Gerardi y sus colaboradores refieren que un 28% de los mismos tienen hipertensión, un 27% enfermedad cardíaca, un 20% algún tipo de neoplasia, un 20% enfermedad gástrica péptica y un 17% patología psiquiátrica²⁴. Igualmente hasta un 32% de los pacientes con EPOC severa presentan disfunción ventricular izquierda, entendida como una fracción de eyección inferior al 40%³⁵.

Además, varias publicaciones reconocen la comorbilidad como un factor de riesgo para el ingreso hospitalario³⁶. Así, un estudio prospectivo realizado en centros de Asistencia Primaria de nuestro país, sobre 713 pacientes que consultaron por exacerbación de su EPOC, se documentó que los mejores predictores de hospitalización fueron la presencia de comorbilidad y el FEV₁^{37,38}. En una publicación posterior realizada por los mismos autores, se estudiaron 2.414 pacientes ambulatorios con exacerbación aguda. De ellos, 507 precisaron una nueva visita por persistencia o agravamiento de los síntomas y 84 (3,5%) requirieron hospitalización. En este estudio los predictores de mala evolución fueron presentar cardiopatía isquémica asociada, un mayor grado de disnea, y el número de visitas al médico de cabecera en el año previo^{39,40}. Estos datos han sido confirmados en otro estudio prospectivo realizado en 1.829 enfermos con EPOC severa (FEV₁ medio del 36%) donde los pacientes con cardiopatía asociada presentaban el doble de posibilidades de requerir hospitalización que el resto⁴¹.

Comorbilidad en pacientes hospitalizados por EPOC

La comorbilidad adquiere más importancia en los pacientes hospitalizados. Se trata, en general, de una población de edad avanzada, con severa afectación respiratoria que se acompaña de una comorbilidad elevada y un deterioro de la calidad de vida, comportando, además, un elevado consumo de recursos sanitarios^{42,43}. En EE. UU. se calcula que más del 70% de los gastos totales de la EPOC son generados por la hospitalización^{44,45}, mientras que en un estudio holandés llegaban a suponer hasta un 90%³⁵. Una investigación rea-

lizada entre los beneficiarios de Medicare en EE. UU. demuestra que el gasto sanitario *per capita* de los enfermos con EPOC es 2,4 veces más que el del resto de la población, mientras que el 10% de los pacientes con mayor gasto consumen prácticamente la mitad del gasto total del grupo con EPOC. En este análisis los gastos de hospitalización supusieron el 67% del total⁴⁶.

En nuestro país, los datos derivados de los estudios IBERPOC y DAFNE calculan que la asistencia hospitalaria de la EPOC genera entre el 41 y el 44% del coste total de la enfermedad^{47,48}, aunque según otros autores supone el 84%⁴⁹.

Este gasto se debe en gran parte a repetidas hospitalizaciones de estos pacientes, que oscilan entre el 40 y el 60% anual⁵⁰⁻⁵⁵. Una de las publicaciones más amplias realizadas sobre reingresos en la EPOC se basa en el análisis de 162.899 individuos estadounidenses mayores de 65 años que precisaron ingresar por EPOC en 1984 y fueron seguidos hasta 1991. En este trabajo, sólo un 14% de los pacientes no precisó una nueva hospitalización durante el seguimiento, mientras que el 48% fueron readmitidos 5 o más veces⁵⁶.

En esta población la presencia de comorbilidad es prácticamente la regla, alcanzando hasta el 90% de los pacientes ingresados⁵⁵, aunque la relación entre comorbilidad y reingreso difiere según los estudios. Lau y sus colaboradores, en un estudio retrospectivo sobre 551 pacientes hospitalizados por descompensación de su EPOC, demuestran que la presencia de cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca se asocia a un menor tiempo libre de rehospitalización⁵², mientras que en otro trabajo retrospectivo y basado en los códigos al alta, Crockett y sus colaboradores encuentran un mayor número de reingresos al mes en los pacientes con mayor número de diagnósticos al alta⁵⁷.

En nuestro país Vega y sus colaboradores, en un estudio prospectivo, encuentran diferencias significativas entre la comorbilidad y el reingreso hospitalario en el análisis bivalente, pero no en el multivalente⁵⁵. Por el contrario, ni García-Aymerich ni nuestro grupo, en dos estudios prospectivos, encontramos relación entre ambos, aunque sí en una medida indirecta de comorbilidad como es el uso de fármacos previos al ingreso^{42,50}. Tampoco Gudmundsson encuentra relación entre la diabetes y la patología cardiovascular y la necesidad de nuevas hospitalizaciones⁵⁸.

Donde existe mayor consenso es en la influencia de la comorbilidad en la mortalidad posthospitalaria. Es conocido que las hospitalizaciones por exacerbación de la EPOC se asocian a una elevada mortalidad posterior. Costello y sus colaboradores estudiaron prospectivamente a 85 pacientes ingresados por insuficiencia respiratoria (presión parcial de O₂ en sangre arterial [PaO₂] inferior a 60 mmHg). Un 20% de los pacientes fallecieron durante el ingreso inicial y sólo el 27% permanecía con vida a los 5 años⁵⁹. De forma similar, Connors y sus colaboradores, en un subanálisis del *Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments* (SUPPORT) centrado en los pacientes con EPOC severa, encuentran una tasa de mortalidad intrahospitalaria del 11%, que asciende al 43 y 49% al año y dos

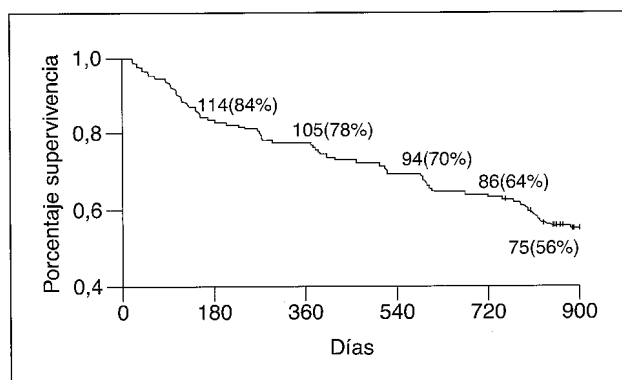


Fig. 1. Curva de supervivencia tras el alta hospitalaria.

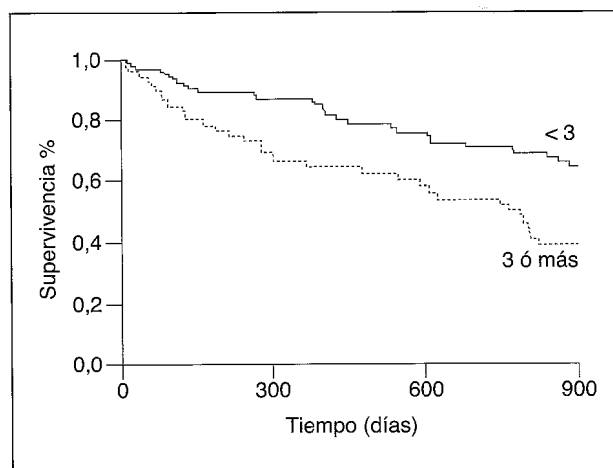


Fig. 2. Curvas de supervivencia y comorbilidad (índice de Charlson).

años respectivamente, en pacientes con EPOC que presentan hipercapnia al ingreso (presión parcial de CO_2 en sangre arterial [PaCO_2] superior a 50 mmHg)⁶⁰. Una publicación de nuestro grupo realizada en pacientes hospitalizados por exacerbación de la EPOC muestra una mortalidad a los dos años del alta hospitalaria del 35,6% (fig. 1)³². Las enfermedades asociadas más frecuentemente a la EPOC en esta cohorte fueron la insuficiencia cardíaca, presente en un tercio de los pacientes (32,8%), seguida de la cardiopatía isquémica (15,1%), la enfermedad vascular periférica (13,5%) y la diabetes mellitus (13,5%), mientras que la insuficiencia renal, las hepatopatías, la enfermedad cerebrovascular periférica y los tumores estaban presentes en un 5% de los casos. La presencia de insuficiencia cardíaca se asoció de forma significativa a la mortalidad en los 3 años siguientes al alta hospitalaria (p inferior a 0,001; *odds ratio* [OR] 2,3; intervalo de confianza [IC] 95% 1,39-2,83). En este trabajo la comorbilidad se puntuó utilizando el índice de Charlson, que demostró ser un predictor independiente de la mortalidad ($p < 0,001$). El análisis multivariante, ajustado entre otras variables por edad, sexo y FEV_1 , mostró que los pacientes con un índice de Charlson superior a 3 (equivalente a dos enfermedades comórbidas asociadas o una severa aparte de la EPOC) tenían más del doble de posibilidades de fallecer en el seguimiento que los que presentaban una puntuación inferior (OR 2,2, IC 95% 1,26-3,84, p inferior a 0,005) (fig. 2)⁵⁷.

En una publicación previa realizada en pacientes hospitalizados por EPOC, Antonelli-Incalzi y sus colaboradores encuentran como patologías comórbidas más frecuentes la hipertensión arterial en un 18% de los pacientes, la diabetes mellitus (14%), la cardiopatía isquémica (14%), la insuficiencia renal (6%), las hepatopatías (6%) y la enfermedad cerebrovascular (3%). En este estudio la insuficiencia renal y las alteraciones electrocardiográficas se asociaron significativamente a la supervivencia en los años siguientes, aunque no se encontró relación entre el índice de Charlson y la supervivencia⁶¹. Una posible razón es su carácter retrospectivo, en el que los datos de las enfermedades asociadas fueron obtenidos por la revisión de las historias clínicas. Esto justificaría la diferencia en las puntuaciones obtenidas -2,22 en nues-

tra serie comparada con 1,38 en el estudio de Antonelli- para poblaciones similares en cuanto a edad, FEV_1 e ingreso hospitalario.

Más recientemente Groenewegen encuentra mayor mortalidad al año del alta hospitalaria en el análisis bivariante en los pacientes con puntuaciones más altas en el índice de Charlson, aunque esta significación estadística se perdía en el análisis multivariante⁶². De forma similar, Patil y sus colaboradores, utilizando una adaptación de este índice, recogen retrospectivamente 71.130 hospitalizaciones con el código diagnóstico de EPOC al alta, encontrando una mortalidad durante la hospitalización del 2,5%, que se relaciona significativamente con el número de patologías asociadas⁶³. Estos resultados han sido confirmados en una publicación reciente realizada con 116 pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos y en la que los pacientes con mayor comorbilidad presentan menor supervivencia⁶⁴.

La EPOC como enfermedad comórbida. Causas de mortalidad en la EPOC

La coexistencia de la EPOC con otras patologías ha sido reconocida como un factor de mal pronóstico. Además, es sabido que las pruebas de función respiratoria son un predictor de mortalidad en la población general y especialmente en los pacientes con cardiopatía^{18,19}. Quizás por ello es difícil conocer 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 la misma. En cualquier caso, sabemos que los pacientes con EPOC presentan una menor esperanza de vida que la población general, como demuestran los datos de un estudio realizado en Gran Bretaña en el que los pacientes con EPOC severa fallecen tres años antes que aquellos con enfermedad moderada y cuatro años antes que los pacientes control a igualdad de edad y sexo⁶⁵.

Varios trabajos han valorado la relación de la EPOC con otras patologías. Un estudio realizado sobre 4.284 individuos a los que se les practicó un cateterismo coronario observa cómo la mortalidad a los 3 años fue más de dos veces superior en los pacientes que presentaban EPOC que en el resto (p inferior a 0,001; OR 2,14; IC 95%: 1,53-3,02)⁶⁶ (fig. 3). Más recientemente, Holquin y sus colaboradores utilizaron los códigos de altas hospitalarias en Norteamérica, entre los años 1979 y 2001, para reunir más de 47 millones de altas con el código EPOC como primer o segundo diagnóstico, lo que equivale a un 8,5% de todas las altas realizadas. En este estudio se encuentra una relación significativa entre el diagnóstico de EPOC y la mortalidad intrahospitalaria por insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, neumonía y cáncer de pulmón⁶⁷. En otro estudio caso-control se recoge el seguimiento de 1.522 sujetos con EPOC, demostrando una mayor prevalencia de enfermedad cardíaca, cáncer, enfermedades neurológicas y digestivas. Durante el seguimiento un 25% de los casos fueron hospitalizados, frente a un 10% de los controles. De estos ingresos sólo el 31% se debió a enfermedades respiratorias. Las hospitalizaciones por infecciones, neoplasias o patología psiquiátrica fueron más frecuentes en los pacientes con EPOC, y los debidos a enfermedad cardiovascular fueron prácticamente el doble que en los controles⁶⁸.

En los últimos años se han publicado las causas de mortalidad en varias cohortes prospectivas de pacientes con EPOC, con un elevado número de pacientes y seguimiento a largo plazo. Así, por ejemplo, Speizer en un estudio realizado en 8.427 individuos de entre 25 y 74 años, con control espirométrico y seguimiento a 12 años, documenta 940 fallecimientos, de los cuales sólo 45 (4,8%) son atribuibles a la EPOC⁶⁹. Mientras que Peto y sus colaboradores en 2.718 sujetos seguidos durante 25 años, encuentran una mortalidad por EPOC del 3,8%⁷⁰. Más recientemente, Anthonisen en un estudio diseñado originalmente para valorar la eficacia del bromuro de ipratropio en pacientes fumadores, incluyó 5.887 fumadores de entre 35 y 60 años, con un FEV₁ medio del 75% de su teórico, encontrando una mortalidad a 5 años del 2,5%, debida sobre todo al cáncer y a la enfermedad cardiovascular⁷¹.

Lógicamente las cohortes reclutadas entre pacientes con enfermedad más avanzada muestran una mayor mortalidad por causas de insuficiencia respiratoria. Así, Nishimura y sus colaboradores estudian a 183 pacientes con una edad media de 68 (± 7) años y un FEV₁ del 41% (± 17), y encuentran una mortalidad a 5 años del 27%, que en un 12% es atribuible a la EPOC. Otras causas de fallecimiento fueron, las neoplasias —especialmente el cáncer de pulmón—, la enfermedad cerebrovascular y cardíaca y la muerte súbita⁷². En nuestro país, Domingo-Salvany y sus colaboradores, en una cohorte de 321 varones, con una edad media de 65 ($\pm 9,7$) años y un FEV₁ del 44,5% ($\pm 17,8$), encuentran una mortalidad a los 5 años del 33%, que en un 36% fue atribuida a la EPOC, un 10% a otras causas respiratorias, un 17% a la enfermedad cardiovascular, un 8,5% al cáncer de pulmón y un 12% a otras neoplasias⁷³. Más recientemente, Soler-Cataluña ha publicado los datos de seguimiento

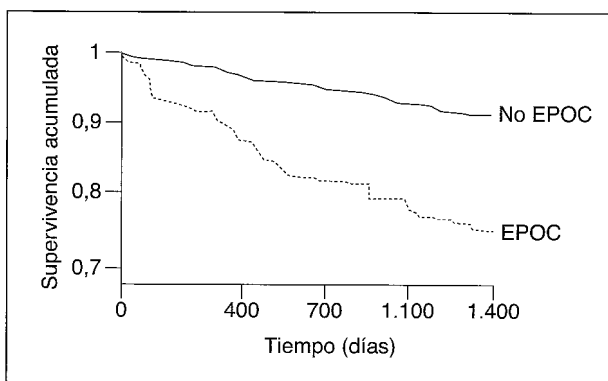


Fig. 3. Relación entre enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y supervivencia después de un cateterismo cardíaco. Adaptada de Berger JS⁶⁶.

de un grupo de 304 varones ambulatorios con EPOC, con una mortalidad observada a los 5 años del 38,2%. En este estudio las causas de fallecimiento fueron las enfermedades respiratorias en un 26%, un 4% se debió a la enfermedad cardiovascular o neoplasias y un 2% a la patología cardiovascular⁷⁴.

Las cifras más altas de mortalidad por causa respiratoria se han encontrado en los pacientes con EPOC más grave. Así Zielinsky y sus colaboradores, al estudiar una población con hipoxia crónica y FEV₁ medio de 0,72 l, encuentran cifras de mortalidad por causa respiratoria que llegan a alcanzar el 60%. El resto de los pacientes fallecieron por insuficiencia cardíaca, cáncer de pulmón y arritmias, entre otras causas⁷⁵. En una población similar, con una edad media de 67 años y una media de FEV₁ del 38% del teórico, Gerardi y sus colaboradores encuentran una mortalidad a los 40 meses de seguimiento del 26%. De estos fallecimientos un 60% se debió a su enfermedad respiratoria y el resto a causas cardíacas (16%), neoplasias (12%) o enfermedades neurológicas (5%)²⁴. En la cohorte utilizada por Celli y sus colaboradores para desarrollar y validar el índice BODE la mortalidad global observada fue del 26% a los 28 meses de seguimiento (extremos 4 a 68). La mayoría de los pacientes (61%) fallecieron de insuficiencia respiratoria, mientras que un 14% lo hicieron por infarto de miocardio y un 12% por cáncer de pulmón²⁵.

La mortalidad es mayor en las series realizadas en pacientes hospitalizados. En nuestra serie la mortalidad observada fue del 35,6% a los dos años del alta hospitalaria y las causas de mortalidad fueron insuficiencia respiratoria en el 50% de los casos, seguida por la enfermedad cardiovascular en un 20% y neoplasia de pulmón en un 6%³². Estos resultados son muy similares a los Antonelli Incalzi con una mortalidad atribuible a la EPOC del 63% en los 3,4 años siguientes, mientras que la de causa cardiovascular fue del 16% y la debida a cáncer de pulmón del 5%⁶¹.

En conclusión, la asociación de la EPOC con otras enfermedades crónicas, especialmente las cardiovasculares, no sólo es frecuente, sino que además modifica el pronóstico de ambas. Aunque las causas últimas de mortalidad son en muchas ocasiones difíciles de precisar, la mortalidad en la EPOC se debe no sólo a la

patología respiratoria sino también a neoplasias y patología cardiovascular, con las que comparte un factor de riesgo común y una alteración inflamatoria subyacente^{76,77}. Esto explicaría la utilidad de fármacos como las estatinas y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina en la reducción de la mortalidad en la EPOC^{78,79}.

BIBLIOGRAFÍA

- Hurd S. The impact of COPD on lung health worldwide: epidemiology and incidence. *Chest*. 2000;117:1S-4S.
- Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz C, 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.
- O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Hernández P, Marciniuk D, Balter M, et al. State of the Art Compendium: Canadian Thoracic Society recommendations for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J*. 2004;11:7B-59B.
- LAIA. Lung and Asthma Information Agency. [Consultado el 6 de diciembre de 2006]. Disponible en: <http://www.laia.ac.uk/copd.htm>.
- American Lung Association. Epidemiology and statistics unit research and scientific affairs. Trend in chronic bronchitis and emphysema, morbidity and mortality. Disponible en: www.lungusa.org/atf/cf/%7B7A8D42C2-FCCA-4604-8ADE-7F5D5E762256%7D/COPD1.pdf. [Consultado el 24 de diciembre 2005].
- Murray CJ, López AD. Evidence-based health policy-lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science*. 1996;274:740-3.
- Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J*. 2003;22:672-88.
- Pauwels RA, Buist S, Calverley PM, Jenkins CHR, Hurd S. Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of Chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1256-76.
- American Thoracic Society / European Respiratory Society Task Force. 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.
- Mannino DM, Buist AS, Petty TL, Enright PL, Redd SC. Lung function and mortality in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow up study. *Thorax*. 2003;58:388-93.
- Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:1283-9.
- Sin DD, Jones RL, Mannino DM, Paul Man SF. Forced expiratory volume in 1 second and physical activity in the general population. *Am J Med*. 2004;117:270-3.
- Schunemann HJ, Dorn J, Grant BJ, Winkelstein W Jr, Trevisan M. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest*. 2000;118:656-64.
- Peto R, Speizer FE, Cochrane AL, Moore F, Fletcher CM, Tinker CM, et al. The relevance in adults of air-flow obstruction, but not of mucus hypersecretion, to mortality from chronic lung diseases. *Am Rev Respir Dis*. 1983;128:491-500.
- Stavem K, Aaser E, Sandvik L, Bjornholt JV, Erikssen G, Thaulow E, et al. Lung function, smoking and mortality in a 26-year follow-up of healthy middle-aged males. *Eur Respir J*. 2005;25:618-25.
- Speizer FE, Fay ME, Dockery DW, Ferris BG. COPD mortality in Six U.S. Cities. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140:49S-55S.
- Anthonisen NR. Smoking, lung function and mortality. *Thorax*. 2000;55:729-34.
- Sin DD, Man FP. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2:8-11.
- Sunyer J, Ulrik CS. Level of FEV1 as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality: an effect beyond smoking and physical fitness. *Eur Respir J*. 2005;25:587-8.
- Sin DD, Man FP. Can inhaled steroids mend a broken heart in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2005;25:589-90.
- Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agustí AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J*. 2006;28:1245-57.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-83.
- Charlson ME, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994;47:1245-51.
- Gerardi DA, Lovett L, Benoit-Connors ML, Reardon JC, ZuWallack RL. Variables related to increased mortality following out-patient pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J*. 1996;9:431-5.
- 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.
- Birim O, Maat AP, Kappetein AP, van Meerbeeck JP, Damhuis RA, Bogers AJ. Validation of the Charlson comorbidity index in patients with operated primary non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;23:30-4.
- Torres OH, Muñoz J, Ruiz D, Ris J, Gich I, Coma E, et al. Outcome predictors of pneumonia in elderly patients: importance of functional assessment. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:1603-9.
- Chin MH, Goldman L. Correlates of early readmission or death in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1997;79:1640-4.
- Librero J, Peiro S, Ordinana R. Chronic comorbidity and outcomes of hospital care: length of stay, mortality, and readmission at 30 and 365 days. *J Clin Epidemiol*. 1999;52:171-9.
- Halpern MT, Zilberberg MD, Schmier JK, Lau EC, Shorr AF. Anemia, costs and mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cost Eff Resour Alloc*. 2006;4:17.
- Ng TP, Niti M, Tan WC, Cao Z, Ong KC, Eng P. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Arch Intern Med*. 2007;167(1):60-7.
- 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.
- 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.
- De Melo MN, Ernst P, Suissa S. Inhaled corticosteroids and the risk of a first exacerbation in COPD patients. *Eur Respir J*. 2004;23:692-7.
- Render ML, Weinstein AS, Blaustein AS. Left ventricular dysfunction in deteriorating patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1995;107:162-8.
- Oostenbrink JB, Rutten-van Molken MP. Resource use and risk factors in high-cost exacerbations of COPD. *Respir Med*. 2004;98:883-91.
- Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segu JL. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. The EOLO Study Group. *Respiration*. 2000;67:495-501.
- Miravittles M, Murio C, Guerrero T. Factors associated with relapse after ambulatory treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. DAFNE Study Group. *Eur Respir J*. 2001;17:928-33.
- Miravittles M. Fracaso en el tratamiento de las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Factores de riesgo e importancia clínica. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:304-14.
- Miravittles M, Murio C, Guerrero T. Factors associated with relapse after ambulatory treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. DAFNE Study Group. *Eur Respir J*. 2001;17:928-33.
- Niewoehner DE, Lokhnygina Y, Rice K, Kuschner WG, Sharafkhaneh A, Sarosi GA, et al. Risk indexes for exacerbations and hospitalizations due to COPD. *Chest*. 2007;131:20-8.
- García-Aymerich J, Farrero E, Felez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Anto JM. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax*. 2003;58:100-5.
- Lieberman D, Lieberman D, Gelfer Y, Varharvsky R, Dvoskin B, Leinonen M, et al. Pneumonic vs nonpneumonic acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2002;122:1264-70.
- Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. The economic burden of COPD. *Chest*. 2000;117:5S-9S.
- Strassels SA, Smith DH, Sullivan SD, Mahajan PS. The cost of treating COPD in the United States. *Chest*. 2001;119:344-52.
- Grasso ME, Weller WE, Shaffer TJ, Diette GB, Anderson GF. Capitation, managed care, and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:133-8.
- Miravittles M, Figueras M. El coste de la enfermedad obstructiva crónica en España. Opciones para una optimización de recursos. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:388-93.
- Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R. Costs of chronic bronchitis and COPD: a 1-year follow-up study. *Chest*. 2003;123:784-91.
- Izquierdo JL. The burden of COPD in Spain: results from the confronting COPD survey. *Respir Med*. 2003;97:61S-9S.
- Almagro P, Barreiro B, Ochoa de Echagüen A, Quintana S, Rodríguez Carballeira M, Heredia JL, et al. Risk factors for hospital readmission in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration*. 2006;73:311-7.
- Osman LM, Godden DJ, Friend JA, Legge JS, Douglas JG. Quality of life and hospital re-admission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1997;52:67-71.
- Lau AC, Yam LY, Poon E. Hospital re-admission in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2001;95:876-84.
- Tsoumakidou M, Tzanakis N, Voulgaraki O, Mitrouka I, Chrysafakis G, Samiou M, et al. Is there any correlation between the ATS, BTS, ERS and GOLD COPD's severity scales and the frequency of hospital admissions?. *Respir Med*. 2004;98:178-83.
- González C, Servera E, Ferris G, Blasco LM, Marín J. Factores predictivos de reingreso hospitalario en la agudización de la EPOC moderada-grave. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:502-7.
- Vega Reyes JA, Montero Pérez-Barquero M, Sánchez Guipo P. Factores pronósticos de reingreso en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:293-7.
- Cydulka RK, McFadden ER Jr, Emerman CL, Sivinski LD, Pisanelli W, Rimm AA. Patterns of hospitalization in elderly patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:1807-12.

57. Crockett AJ, Cranston JM, Moss JR, Alpers JH. An association between length of stay and co-morbidity in chronic airflow limitation. *Int J Qual Health Care*. 2000;12:41-6.
58. Gudmundsson G, Gislason T, Lindberg E, Hallin R, Ulrik CS, Brondum E, et al. Mortality in COPD patients discharged from hospital: the role of treatment and co-morbidity. *Respir Res*. 2006;7:109.
59. Costello R, Deegari P, Fitzpatrick M, McNicholas WT. Reversible hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease: a distinct pattern of respiratory failure with a favourable prognosis. *Am J Med*. 1997;102:239-44.
60. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, Harrell F, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:959-67.
61. Antonelli Incalzi R, Fuso L, De Rosa M, Forastiere F, Rapiti E, Nardecchia B, et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1997;10:2794-800.
62. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2003;124:459-67.
63. Patil SP, Krishnan JA, Lechtzin N, Diette GB. In-hospital mortality following acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2003;163:1180-6.
64. Mohan A, Premanand R, Reddy LN, Rao MH, Sharma SK, Kamity R, et al. Clinical presentation and predictors of outcome in patients with severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease requiring admission to intensive care unit. *BMC Pulm Med*. 2006;6:27.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. Mapel DW, Hurley JS, Frost FJ, Petersen HV, Picchi MA, Coultas DB. Health care utilization in chronic obstructive pulmonary disease. A case-control study in a health maintenance organization. *Arch Intern Med*. 2000; 160:2653-8.
69. Speizer FE, Fay ME, Dockery DW, Ferris BG. COPD mortality in Six U.S. Cities. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140:49S-55S.
70. Peto R, Speizer FE, Cochrane AL, Moore F, Fletcher CM, Tinker CM, et al. The relevance in adults of air-flow obstruction, but not of mucus hypersecretion, to mortality from chronic lung diseases. *Am Rev Respir Dis*. 1983; 128:491-500.
71. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:675-9.
72. 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.
73. 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*. 2000; 166:680-5.
74. 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.
75. 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.
76. Man SFP, Connett JE, Anthonisen NR, Wise RA, Tahkin DP, Sin DD. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*.
77. Torres JP, Crodoba-Lanus E, López Aguilar C, Muros de Fuentes M, Montejo de Garcini A, Aguirre Jaime A. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J*. 2006; 27:902-7.
78. Mancini J, Etminan M, Zhang B, Levesque LE, Fitzgerald M, Brophy JM. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptors blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2554-60.
79. Soyset V, Brekke PH, Simth P, Omland T. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *Eur Respir J*. 2007;29:279-83.