SUPERVIVENCIA Y PRONOSTICO A LARGO PLAZO DE ENFERMOS CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA, INGRESADOS POR INSUFICIENCIA RESPIRATORIA. AGUDIZADA EN UCI

J.Blasco Morilla*, I. Alfageme Michavila, I. De la Cruz Morón, N. Reyes Nuñez, F.Lucena Calderón*, F.Ortega Vinuesa*, J.Luis Rojas Box, J.Muñoz Méndez.

Unidad Respiratoria del Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias*. Sección de Neumología.Hospital Universitario Valme.Sevilla.

El objetivo ha sido evaluar la evolución y el pronóstico de los pacientes portadores de una Enfermedad Pulmonar Crónica Obstructiva (EPOC), que han estado ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios (UCIR) por fallo respiratorio agudo. Se exigió tener una espirografía previa o posterior al ingreso que confirmara el diagnóstico.

Se incluyen 27 pacientes varones con una edad media de 62±7 años. En el 34% de ellos existían otras enfermedades asociadas (en 4 Bronquiectasias, 1 con cáncer de pulmón, 1 con toracoplastia, 3 con SAOS). Hubo una mortalidad intraUCI del 22% (6 pacientes) y otro falleció antes de ser dado de alta del Hospital, el resto fueron seguidos una media de 35,7 meses (rango 21,646,7 meses). Durante el seguimiento fallecieron 3 pacientes de los 20 supervivientes (15%). Comparando las características de los pacientes que sobrevivieron a la estancia en UCI y los que no, encontramos diferencias estadísticamente significativas (expresadas como medianas) en edad (65 vs 59 años), porcentaje respecto al teórico en el FEV_1 (38 vs. 26), $PaCO_2$ en sangre arterial (42 vs. 57 mmHg) y número de ingresos previos cuando los hubo (1 vs. 4,5). No encontramos diferencias en el diagnóstico de base que tenía el paciente, el motivo por el que ingresó, los días de estancia en UCI o en el hospital, otros valores de la exploración funcional o de la gasometría, determinación de la bioquímica sanguínea habitual, necesidad de ventilación mecánica o tipo de la misma reingreso en UCI.

Palabras clave:

- EPOC
- Fallo respiratorio agudo
- Mortalidad
- Tabaquismo
- Supervivencia

SURVIVAL AND LONG TERM PROGNOSIS OF PATIENTS WITH COPD ADMITTED TO THE INTENSIVE CARE UNIT DUE TO ACUTE RESPIRATORY FAILURE.

The aim was to assess the outcome of patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) treated in a Respiratory Intensive Care Unit (RICU) due to acute respiratory failure. The inclusion criterion was to have a pre or post-admission espirometry with airway obstruction. 27 males with an average age of 62±7 were included. 34% of the patients suffered from other associated diseases (4 had bronchiectasia, 1 had lung cancer, 1 had thoracoplasty and 3 had SAS. The intra-ICU mortality rate was 22% (6 patients), one died before discharge from hospital and the rest had follow-up for an average of 35,7 months (range

21.6-46.7 mouths). During the follow-up, three of the 20 surviving patients died (15%). Comparing the characteristics between the patients who survived and the ones who did not, we found statistically significant differences in (given as medians): age (65 vs. 59 years), percentage of predicted FEV_1 (38 vs. 26), $PaCO_2$ in arterial blood (42 vs. 57 mmHg) and number of previous hospitalization, if at all (1 vs. 4.5). We found no differences in the patients' baseline diagnosis or in the cause for their admission to hospital. There were no differences in the following: the number of days in RICU or in hospital, the remaining values of pulmonary function tests or arterial blood gases measurements, the requirement of mechanical ventilation or the type of MV required, and rates of re-admission in the ICU.

Key words:

- COPD
- Acute respiratory failure
- Mortality
- Tobacco habit

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) está considerada como la 4 a causa de muerte más frecuente en USA[(1)] y la 5ª en España[(2)]. El fallo respiratorio agudo (FRA) de diferente origen es el episodio terminal en estos enfermos, pudiendo llegar a ocasionar hasta el 38% de las muertes entre los pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria crónica[(3)].

La mortalidad de los enfermos con EPOC hospitalizados por FRA que precisan ventilación mecánica oscila entre el 21%[(4)] y el 46%[(5)]. Esta mortalidad depende de varios factores entre los que se encuentran, la situación funcional previa de los enfermos, la causa de la descompensación y su posible reversibilidad, la necesidad de ventilación mecánica e intubación traqueal y las complicaciones derivadas de lo anterior[(4,5)]. Sin embargo la amplia variabilidad entre los pacientes arrojan resultados contradictorios y no confirman la relación entre estos parámetros y el desenlace final del FRA en un paciente determinado. Por otra parte, los sistemas de clasificación de gravedad como el APACHE II y el SAPS, útiles como predictores de supervivencia en un amplio grupo de pacientes, son mucho menos útiles en los pacientes con EPOC. Todo esto hace que la decisión del ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y la instauración de ventilación mecánica sea una decisión tomada en última instancia por el médico, valorando la causa de la descompensación y la calidad de vida previa del paciente.

Dado el elevado coste económico y personal de los episodios de hospitalización en la UCI, sería de gran utilidad conocer la efectividad de estas medidas en orden a prolongar la vida del paciente y encontrar parámetros que pudieran predecir de forma fiable el desenlace final en un paciente determinado.

El objetivo ha sido analizar la mortalidad y el pronóstico a largo plazo de un grupo de enfermos con EPOC, que han presentado un episodio de fallo respiratorio agudo tratado en la UCI, intentando encontrar factores que relacionen la supervivencia con las características de los enfermos y de la descompensación.

MATERIALY MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de todos los enfermos ingresados por FRA en la Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios de nuestro centro, durante el año 1993 con diagnóstico de EPOC. Para el diagnóstico de EPOC se exigía una clínica compatible y una espirometría con FEV_1 <80% y FEV_1/FVC <70%.

Treinta y ocho enfermos habían estado ingresados con el diagnóstico de EPOC durante el año 1993 en la Unidad de Cuidados Intensivos. Se excluyeron del estudio 11 pacientes: ocho Por carecer de una espirometría que confirmara el diagnóstico y tres pacientes por imposibilidad de seguimiento. Se incluyen un total de 27 pacientes con FRA que precisaron ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios.

Los criterios de ingreso en la UCI fueron: 1) disnea severa que no respondía al tratamiento de urgencia; 2) confusión, letargia o fatiga muscular respiratoria (respiración paradójica); 3) persistencia o empeoramiento de la hipoxemia a pesar de O_2 suplementario o acidosis respiratoria severa (pH<7,3); 4) necesidad de ventilación mecánica con técnica no invasiva o mediante intubación endotraqueal.

En un formulario se recogió la siguiente información sobre el paciente: a) previa a su ingreso en UCI: edad, sexo, altura, peso, historia de consumo de tabaco, enfermedades acompañantes, episodios anteriores de hospitalización por cualquier motivo y episodios de estancia en UCI anteriores al actual, prescripción de oxigenoterapia domiciliaria, calidad de vida previa, espirografía y valores de gasometría arterial con FiO_2 de 0,21. Y b) referente al ingreso actual: motivo de la descompensación, motivo del ingreso en UCI, alteraciones radiográficas, valores del hemograma y bioquímica estándar, valores de gasometría arterial (o cociente PaO_2 /FiO_2) y resultado final del episodio.

Posteriormente se hizo un seguimiento de los pacientes (a 20 pacientes, un mínimo de 36 meses o hasta que fallecieron), bien personalmente o a través de una encuesta telefónica cuando no pudieron desplazarse, recogiendo información sobre la calidad de vida después del ingreso. En casos de fallecimiento, se recogió la fecha y la causa del mismo, Puesto que todos ellos se produjeron en el mismo hospital.

La calidad de vida se valoró con arreglo a una simple escala: I) vida normal, familiar, social y laboral; II) limitación funcional al ejercicio ligera, paseos largos, alguna incapacidad laboral transitoria; III) limitación funcional importante con escasas salidas de casa y sin realizar esfuerzos; y IV) limitación fisica casi total, silla-cama.

Estudio estadístico. Los datos se procesaron en el programa estadístico Epi6. Debido al tamaño de la muestra, las variables numéricas no tenían una distribución normal y se expresan como mediana y rango intercuantílico. Las comparaciones entre variables cuantitativas de distribución no normal se hicieron mediante el test de Mann-Whitney. Las comparaciones entre variables cualitativas se hicieron mediante la Chi-cuadrado o test exacto de Fisher. Se tomó la supervivencia como variable dicotomizable, se analizaron el resto de variables usando la Chicuadrado en tablas de contingencia 2x2, Mantel-Haenszel Chi-cuadrado en tablas de contingencia 2x3. Se considera significativa una p inferior a 0,05.

RESULTADOS

La edad media y desviación estándar era de 62±7 años. Todos eran varones. En cuatro de ellos habían asociadas bronquiectasias, uno tenía un carcinoma pulmonar, que se diagnosticó en ese ingreso, otro tenía una toracoplastia y tres tenían un Síndrome de apnea del sueño (SAS) asociado.

De los 27 pacientes que estuvieron ingresados en la UCI, fallecieron seis y sobrevivieron a este episodio 21, lo que implica una mortalidad intra-UCI del 22%. Un séptimo paciente falleció en el hospital después de ser dado de alta de la UCI.

La causa de la descompensación que motivó el ingreso en la UCI fue un Neumotórax en dos casos, Insuficiencia cardíaca en tres, ingesta de sedantes en uno, Neumonía en siete, infección respiratoria sin neumonía radiográfica en cinco y no determinada o no aclarada en nueve. Las neumonías eran debidas en dos casos a Strep-tococcus pneumoniae con shock séptico en ambas y en cuatro casos a bacilos gram-negativos (Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter y Escherichia coli). En el caso restante que cursó con shock séptico, no se aisló ningún germen.

El motivo por el que el paciente ingresó en la UCI o fue trasladado a la misma se debió en 22 casos a la necesidad de ventilación mecánica (seis pacientes con parada respiratoria), hipercapnia severa en tres pacientes, agitación en un caso de Neumonía y disnea severa en un paciente enfisematoso. Dieciocho pacientes (66%) procedían del Servicio de Urgencias y los nueve restantes de las plantas de hospitalización.

TABLA 1

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES. PARÁMETROS PREVIOS AL INGRESO ACTUAL.

	Supervivientes n=21	Fallecidos n=6	P
Edad (años)	65 (60-69)	59 (57-63)	0,04
Ingreso previo	12 (57%)	6 (100%)	NS
Ingreso previo UCI	3 (14%)	2 (33%)	NS
Nº ingresos	1 (1-1,5)	4,5 (2-5)	0,03
O_2 domicilio	11 (52%)	6 (100%)	NS
Tabaquismo	12 (57%)	4 (66%)	NS
Calidad de vida			
II	11 (52%)	0	
III	9 (42%)	4 (66%)	0,02
IV	1 (5%)	2 (33%)	
FEV1 (ml)	1080 (850-1400)	830 (690-920)	NS
FEV1 (%)	38 (31-49)	26 (24-31)	0,028
FVC (ml)	1780 (1550-2280)	1710 (1670-2310)	NS
FVC (%)	47 (43-73)	53 (42-61)	NS
FEV1/FVC%	61 (44-70)	44 (38-59)	NS
PaO_2 (mm Hg)	64 (54-68)	54 (52-74)	NS
$PaCO_2$ (mm Hg)	42 (40-59)	57 (50-78)	0,04

Valores expresados como mediana y rango intercuantílico.
VM=ventilación mecánica.
NS=no significativo.

En la Tabla 1 se recogen las características clínicas y funcionales de los pacientes. Para compararlos se han separado en dos grupos según el resultado final de su estancia en UCI, el grupo de los que fallecieron y los que sobrevivieron. Como se puede apreciar en la Tabla 1, los pacientes que fallecieron tenian, a juzgar por la espirometría y la gasometría, una enfermedad más avanzada o grave a pesar de ser significativamente más jóvenes. Todos ellos precisaron ventilación mecánica convencional.

Cuando los pacientes ingresaron en la UCI presentaban un importante deterioro, en la Tabla 2 están recogidos los parámetros referidos al ingreso. El cociente PaO_2 /FiO_2, expresado como mediana era de 181 en los pacientes que sobrevivieron y de 171 en los pacientes que fallecieron. La determinación de $PaCO_2$ en uno y otro grupo era 86 mmHg y 94 mmHg respectivamente. La medida del pH expresado como mediana era 7,26 y 7,22 en los que sobrevivieron y en los que fallecieron en este episodio. En ninguno de estos parámetros había diferencia

significativa entre los pacientes que fallecieron y los que no, manifestando una situación de gravedad similar en uno y otro grupo.

En el seguimiento que se efectuó, los pacientes no siguieron unas visitas regladas a pesar de su gravedad, a esto puede contribuir que nuestra área hospitalaria cubre una zona rural que implica largos desplazamientos. No obstante la realización del seguimiento fue un criterio excluyente. El paciente con carcinoma de pulmón falleció en el hospital antes de ser dado de alta; el seguimiento se hizo a 20 pacientes un mínimo de 36 meses o hasta que fallecieron, (media de 35,7 meses, rango 21,6-46,7 meses). Durante el mismo, fallecieron 3 enfermos más: 2 por carcinoma de pulmón y uno por neumonía neumocócica, a los 34,2, 36,9 y 21,6 meses respectivamente. Esto hace una mortalidad total a los 3 años del 37% (10/27).

TABLA 2

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES. VALORES CORRESPONDIENTES AL INGRESO ACTUAL.

	SUPERVIVIENTES (n=21)	FALLECIDOS (n=6)	P
Días en UCI	11 (4-14)	13 (5-20)	NS
Días hospital	19 (14-29)	15 (5-30)	NS
VM convencional	13 (62%)	6 (100%)	
VM no invasiva	3	0	NS
No VM	5	0	
Días VM	10 (9-15)	12,5 (2-17)	NS
Glucosa (mg/dl)	149 (120-191)	160 (103-210)	NS
Urea (mg/dl)	48 (37-84)	54 (21-80)	NS
Creatinina (mg/dl)	0,94 (0,9-1,34)	1,01 (0,65-1,49)	NS
Hemoglobina(g/dl)	14,8 (13-16,5)	15,5 (13,4-16)	NS
PaO_2/FiO_2	181 (143-223)	171 (128-257)	NS
$PaCO_2$	86 (73-100)	94 (77-102)	NS
PH	7,26 (7,19-7,30)	7,22 (7,18-7,26)	NS

Valores expresados como mediana y rango intercuantílico.
VM=ventilación mecánica.
NS=no significativo.

DISCUSIÓN

La mortalidad entre nuestros enfermos con EPOC que precisaron ingreso en la UCI por fallo respiratorio agudo fue del 22% durante la estancia en la UCI y del 37% (10/27) a los tres años. Estos valores son inferiores a los referidos por otros autores que encuentran una mortalidad en enfermos con EPOC que han precisado ingreso hospitalario por una reagudización, con una $PaCO_2$ mayor o igual a 50 mmHg, del 43 % al año[7] y entre enfermos con EPOC que presentaron un fallo respiratorio que precisó de ventilación mecánica llegó hasta el 72%[8] al mes del episodio.

Los datos sobre la mortalidad de enfermos con fallo respiratorio agudo son dificiles de obtener y comparar. Las series incluyen a grupos diferentes de pacientes lo que hace dificil su comparación y otras veces las refieren a tratamientos seguidos, como son la ventilación mecanica con intubación traqueal o la ventilación mecánica no invasiva. Vasilyev[9] en un estudio multicéntrico realizado en 25 Unidades de cuidados intensivos de Europa y Estados Unidos analiza la mortalidad por fallo respiratorio agudo y encuentra una mortalidad global del 44,4%, siendo de un 37% para los casos de neumonía y un 54% para los de sepsis.

En un reciente estudio[10], la supervivencia media de 270 pacientes con EPOC que tenían una media de FEV_1 alrededor del 34% del teórico, era de 3,1 años. Este valor es similar al encontrado por otros autores[11], en pacientes con oxigenoterapia crónica domiciliaria o ventilación domiciliaria, también alrededor de 3 años. Entre los pacientes con EPOC que tienen insuficiencia respiratoria crónica y reciben oxigenoterapia domiciliaria[3], la causa más frecuente de muerte es el fallo respiratorio agudo en el 38% de los casos, seguido del fallo cardiaco (13%), infección pulmonar (11%), embolismo pulmonar (10%), arritmia cardiaca (8%) y cáncer de pulmón (7%).

Sin embargo, la supervivencia de los pacientes con EPOC tras una estancia hospitalaria o en la UCI, no está bien definida, en un reciente estudio de Vilkman[12], llevado a cabo en Finlandia que incluía a 2.237 pacientes diagnosticados de EPOC que habían tenido su primer ingreso hospitalario durante los años 1986-90, se encontró que la supervivencia media era de 5,71 años. El 48% de este grupo de enfermos había fallecido a final de 1993. En el caso de los hombres se encontró que el cáncer de pulmón contribuía de forma importante a esta mortalidad. De forma similar, dos de los tres pacientes que fallecieron a lo largo del seguimiento en nuestro estudio lo hicieron por cáncer de pulmón.

Ha habido múltiples intentos para correlacionar o encontrar factores pronósticos que permitan identificar al grupo de pacientes susceptibles de beneficiarse de la ventilación mecánica en casos de fallo respiratorio agudo. En nuestra experiencia la gravedad o la causa de la descompensación en el momento del ingreso en UCI no fue un factor determinante de la evolución de este grupo de pacientes; de hecho, no hubo diferencias significativas al evaluar los valores de la gasometría o la causa que motivó el ingreso. Sí que fueron factores determinantes, la situación previa del paciente, valorada por la gravedad de la afectación funcional, en forma de descenso del FEV_1, la hipercapnia en situación estable y la necesidad de oxigenoterapia domiciliaria; que en cierto modo son indicativas de una enfermedad avanzada. Esto coincide en parte con lo encontrado por otros autores como Menzies[4], que encuentra relación entre la supervivencia y el nivel de actividad premórbida, el FEV_1, nivel de albúmina sérica y severidad de la disnea. A diferencia, nosotros no encontramos relacion con ningun parámetro de la bioquímica sanguínea y sí con la hipercapnia crónica previa. Otros factores considerados clásicamente pronósticos, como la edad, en nuestros casos era al contrario, los pacientes que fallecieron en nuestra serie eran significativamente más jóvenes; esto puede ser debido a una preferencia de ingreso en la UCI de pacientes más jóvenes independientemente de la gravedad, lo que ocasionaría un sesgo de estos resultados.

En nuestra serie, el 44% de las descompensaciones se debían a una causa infecciosa (neumonías y cultivos positivos en secreciones bronquiales), posiblemente el componente infeccioso sea incluso mayor, puesto que en los pacientes en que no había una causa evidente de la descompensación podría existir al menos en el inicio del cuadro un componente infeccioso. Dadas las graves consecuencias que puede tener para estos pacientes y el elevado coste económico de la estancia hospitalaria, cualquier medida encaminada a evitar infecciones en estos pacientes, tales como la administración de vacunas (neumocócica, hemophilus) o el tratamiento antibiótico precoz deben ser potenciadas a nuestro juicio como una medida eficaz y útil de ahorro de vidas y dinero.

La mayor parte de ingresos en la UCI, fueron motivados por la necesidad de intubación traqueal y ventilación mecánica. El uso de VMNI (ventilación mecánica no invasiva) de forma secuencial ha demostrado ser más efectivo que el tratamiento médico convencional en el manejo de las exacerbaciones de los pacientes con EPOC[13]. La VMNI mediante aparatos de presión y administrada a través de mascarillas nasales u oronasales ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la exacerbación del EPOC, el edema pulmonar, las contusiones pulmonares, y en los pacientes con fallo respiratorio agudo que rechazan, o se piensa que no son buenos candidatos a la intubación[14]. Actualmente se propone el uso de este tipo de ventilación como una vía previa a la intubación traqueal, puesto que en muchos casos puede evitarla, así como disminuir la estancia en UCI y posiblemente la mortalidad. Vitacca[15] encuentra que la VMNI tiene una efectividad de hasta el 74%, encontrando que un tratamiento precoz mejora la supervivencia en EPOC con FRA; Ambrosino[16] encuentra un 78% de éxitos en el mismo tipo de pacientes y en una revisión bibliográfica posterior[17], de más de 400 pacientes con EPOC la tasa de éxito para este tipo de

ventilación osciló entre el 51 al 91%, aconsejando la VM convencional con intubación traqueal en casos de inestabilidad hemodinámica, arritmias que no se controlan, sangrado gastrointestinal y alto riesgo de aspiración. De acuerdo con lo anterior, en un meta-análisis[18], de siete estudios publicados (sobre una selección inicial de 212), se concluye que la adición de VMNI al tratamiento estándar en pacientes con fallo respiratorio agudo mejora la supervivencia y disminuye la necesidad de intubación traqueal, siempre que la causa del fallo respiratorio agudo se deba a una exacerbación del EPOC.

Todos los enfermos que fallecieron estaban con intubación traqueal y ventilación mecánica, esto podría indicar una mayor gravedad de los mismos. Cuando se recogieron los datos del estudio, no estaba tan difundido el uso de la VMNI, tal vez, un intento de ventilación no invasiva antes de que las condiciones de los pacientes se deterioraran, podría haber evitado a algún paciente la VM e intubación traqueal, que tiene mayor índice de complicaciones.

Como conclusión, el ingreso en una UCI de pacientes con EPOC severo durante una reagudización de su insuficiencia respiratoria, resuelve el episodio agudo en un gran porcentaje de pacientes (78%) con una mortalidad inferior a la de otras patologías y permite una supervivencia del 81 % a medio plazo (3 años). Creemos que se debe intentar disminuir las causas más frecuentes de descompensación, que en nuestra serie son las infecciosas, mediante la promoción de vacunaciones y el tratamiento antibiótico precoz y controlado, entre la población de riesgo y actuar sobre los factores de riesgo como el tabaco que intervienen en la mortalidad a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fiel SB. Chronic obstructive pulmonary disease. Mortality and mortality reduction. Drugs 1996; 52 suppl 2:5560.

2. Suryer J, García J, Antó J.M. Epidemiologia de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. En: V Sobradillo, editor. EPOC. Lo esencial. Mra, S.L, 1998:29-50.

3. Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J, Ambrosino N, Braghi roli A, Dolensky J, Howard P, Gorzelak K, Lahdensuo A, Strom. K, Tobiasz M, Weitzenblum E. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. Monaldi Arch Chest Dis 1997; 52 (1): 43-7.

4. Menzies R, Gibbons W, Goldberg P. Determinants of weaning and survival among patients with COPD who require mechanical ventilation for acute respiratory failure. Chest 1989; 95:398-405.

5. Rieves DR, Bass D, Carter RR, Griffith JE, Norman JR. Severe COPD and acute respiratory failure. Chest 1993; 104:854-60.

6. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG et al. The APACHE 111 prognostic system. Chest 1991;100:1619-36.

7. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, Harrel FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ, Kussin P, Bellamy P, Goldman L, Knaus WA. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154:959-67.

8. Portier F, Defouilloy C, Muir JF. Determinants of immediate survival among chronic respiratory insufficiency patients admited to an intensive care unit for acute respiratory failure. Chest 1992;101:204-10.

9. Vasilyev S, Schaap RN, Mortensen JD. Hospital survival rates of patients with acute respiratory failure in modem respiratory intensive care units. An international, multicenter prospective survey. Chest 1995; 107(4): 1083-8.

10. Antonelli Incalzi R, Fuso L, De Rosa M, Forastiere F, Rapiti E, Nardecchia B, Pistelli R. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 1997; 10 (12)2794-800.

11. Chailleux E, Fauroux B, Binet F, Dautzenberg B, Polu JM. Predictors of survival in patients receiving domiciliary oxygen therapy or mechanical ventilation. A 10-year analysis of ANTADIR Observatory. Chest 1996; 109(3):741-9.

12. Vilkman S, Keistinen T, Timponen T, Kivela SL. Survival and cause of death among elderly chronic obstructive pulmonary disease patients after first admission to hospital. Respiration 1997; 64(4): 281-4.

13. Hilbert G, Gruson D, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud JP. Sequential use of noninvasive pressure support ventilation for acute exacerbations of COPD. Intensive Care Med 1997; 23 (9): 955-61.

14. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation in acute respi ratory failure. Respir Care Clin N Am 1996; 2(2): 267-92.

15. Vitacca M, Clini E, Rubini F, Nava S, Foglio K, Ambrosino N. Non-invasive mechanical ventilation in severe chronic obstructive lung disease and acute respiratory failure: short and long-term prognosis. Intensive Care Med 1996; 22 (2):94-100.

16. Ambrosino N, Foglio K, Rubini F, Clini E, Nava S, Vitacca M. Non-invasive mchanical ventilation in acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: correlates for success. Thorax 1995; 50 (7):755-7.

17. Ambrosino N. Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure. Eur Respir J 1996; 9(4): 795-807.

18. Keenan SP, Kemerman PD, Cook DJ, Martin CM, McCormack D, Sibbald W.J. Effect of noninvasive positive pressure ventilation on mortality in patients admitted with acute respiratory failure: a meta-analysis. Crit Care Med 1997; 25 (10): 1685-92.