

PRINCIPALES CAUSAS DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA SEGÚN LA LIMITACIÓN AL FLUJO AÉREO

C.M. Carrasco Carrasco¹, I. Alfageme Michavila².

¹Unidad de Gestión Clínica de Neumología y Alergia. Hospital Universitario de Jerez de la Frontera. Cádiz. España.

²Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla.

RESUMEN

Introducción: la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) afecta a millones de personas, siendo actualmente la tercera causa de muerte en el mundo. El objetivo de este trabajo es analizar las causas de mortalidad en pacientes con EPOC y su relación con el grado de limitación del flujo aéreo.

Método: se trata de un estudio de cohortes retrospectivo. Los datos se obtuvieron de una base de 596 pacientes del área perteneciente al Hospital Virgen de Valme que comenzaron a recogerse en octubre de 1999. Los pacientes fueron seguidos desde su incorporación al estudio hasta la fecha de su fallecimiento conocido; sólo 56 pacientes seguían vivos al 30 de marzo de 2023. Se recogieron variables demográficas, clínicas, de función pulmonar y causa de muerte. Se utilizó el análisis de regresión de Cox para mortalidad y el método de Kaplan Meier.

Resultados: se incluyeron en el estudio 581 pacientes, 551 hombres (94,8%) y 30 mujeres (5,2%). Durante los 24 años de seguimiento fallecieron 525 pacientes (90,4%). 201 pacientes (34,60%) tuvieron un patrón obstructivo moderado (GOLD 2), 280 pacientes (48,20%) tuvieron un patrón obstructivo severo (GOLD 3) y 100 pacientes (17,20%) tuvieron un patrón obstructivo muy severo (GOLD 4). La causa más común de mortalidad en general fue la insuficiencia respiratoria 210 (40,0%), seguida de las neoplasias 107 (20,4%) y las enfermedades cardiovasculares 101 (19,2%).

En pacientes con EPOC GOLD 2 la primera causa de muerte fueron las enfermedades cardiovasculares 47 (27,5%) mientras que en pacientes con EPOC GOLD 3 y GOLD 4 fue la insuficiencia respiratoria 107 (41,6%) y 59 (60,8%) respectivamente.

Identificamos que la probabilidad de muerte aumentaba a medida que aumentaba la obstrucción del flujo aéreo, duplicándose significativamente en pacientes con un FEV¹ inferior al 35 % en comparación con aquellos con un FEV¹ superior al 50 % (RR 2,04; IC 95% 1,50 - 2,76; p < 0,0001). En cuanto a la supervivencia, el grupo GOLD2 tuvo una mediana de supervivencia de 10,58 años (IC 95%: 8,92 a 12,23), el grupo GOLD 3 tuvo una mediana de supervivencia de 7,25 años (IC 95%: 6,30 a 12,23). 8,19) y el GOLD 4 de 4,75 años (IC 95%: 3,77 a 5,72).

Conclusiones: el FEV¹ es un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes con EPOC, aumentando el riesgo relativo de muerte a medida que disminuye su valor. La edad, el índice de masa corporal, el índice de paquete-año, el índice de Charlson, el grado de disnea y el número de exacerbaciones también fueron factores de supervivencia independientes en nuestra cohorte.

Palabras clave: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, mortalidad, función pulmonar, FEV¹.

MAIN CAUSES OF MORTALITY IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE ACCORDING TO AIR FLOW LIMITATION

ABSTRACT

Introduction: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) affects millions of people, currently being the third cause of death in the world. The objective of this work is to analyze the causes of mortality in patients with COPD and its relationship with the degree of airflow limitation.

Methods: this is a retrospective cohort study. The data were obtained from a base of 596 patients from the area belonging to the Hospital Virgen de Valme that began to be collected in October 1999. The patients were followed from their incorporation into the study until the date of their known death; only 56 patients were still alive as of March 30, 2023. Demographic, clinical, lung function and cause of death variables were collected. Cox regression analysis for mortality and the Kaplan Meier method were used.

Results: 581 patients were included in the study, 551 men (94.8%) and 30 women (5.2%). During the 24 years of follow-up, 525 patients (90.4%) died. 201 patients (34.60%) had a moderate obstructive pattern (GOLD 2), 280 patients (48.20%) had a severe obstructive pattern (GOLD 3) and 100 patients (17.20%) had a very severe obstructive pattern (GOLD 4). The most common cause of mortality in general was respiratory failure 210 (40.0%), followed by neoplasian 107 (20.4%) and cardiovascular diseases 101 (19.2%).

In patients with COPD GOLD 2 the first cause of death was cardiovascular diseases 47 (27.5%) an in patients with COPD GOLD 3 and GOLD 4 it was respiratory failure 107 (41.6%) and 59 (60.8 %) respectively.

We identified that the probability of death increased as airflow obstruction increased, significantly doubling in patients with an FEV¹ less than 35% compared to those with an FEV¹ greater than 50% (RR 2.04; 95% CI 1.50 - 2.76; p < 0.0001). Regarding survival, the GOLD2 group had a median survival of 10.58 years (95% CI: 8.92 to 12.23), the GOLD 3 group had a median survival of 7.25 years (CI 95%: 6.30 to 12.23). 8.19) and GOLD 4 of 4.75 years (95% CI: 3.77 to 5.72).

Conclusions: FEV¹ is an independent risk factor for mortality in patients with COPD, increasing the relative risk of death as its value decreases. Age, body mass index, pack-year index, Charlson index, degree of dyspnea, and number of exacerbations were also independent survival factors in our cohort.

Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, mortality, lung function, FEV¹.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) causa gran morbilidad y mortalidad a nivel global, con una prevalencia global estimada del 10,3%¹ y es según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la tercera causa de muerte en el mundo, ocasionando más de tres millones de defunciones a nivel global cada año².

Además, supone una carga de enfermedad significativa en términos de mortalidad prematura, discapacidad, deterioro de la calidad de vida de la persona que lo padece y sus familiares y altos costes sanitarios³.

Existen distintas definiciones de la EPOC según las diferentes sociedades científicas pero todas ellas reconocen la obstrucción crónica al flujo aéreo como criterio diagnóstico. Esta obstrucción es habitualmente progresiva y está relacionada con la respuesta inflamatoria anormal a partículas o gases nocivos, siendo el tabaco el factor de riesgo más importante en nuestro medio^{4, 5}.

Los mecanismos etiopatogénicos de la EPOC y sus trastornos patológicos originan grandes alteraciones de la función respiratoria que determinarán las manifestaciones clínicas de la enfermedad, su progresión y el desarrollo de complicaciones asociadas.

La limitación al flujo aéreo es el trastorno fisiopatológico que define la EPOC, produciéndose una disminución del FEV¹ a medida que progresa su gravedad⁶. El FEV¹ ha sido utilizado en la EPOC como principal variable determinante de la presencia de enfermedad, su gravedad y la respuesta a diferentes modalidades de tratamiento durante años y se ha asociado desde hace muchos años con el aumento de la mortalidad en esta enfermedad⁷.

En virtud de ello, la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD)⁵, la Guía Española de la EPOC (GesEPOC)⁸ y otras normativas realizan una clasificación espirométrica de la gravedad basada en la limitación al flujo aéreo (FEV¹ postbroncodilatador) estableciéndose: GOLD 1, leve (FEV¹ ≥80% del valor esperado); GOLD 2, moderada (50% ≤ FEV¹ <80% del valor esperado); GOLD 3, grave (30% ≤ FEV¹ <50% del valor esperado) y GOLD 4, muy grave (FEV¹ <30% del valor esperado) y la Guía Española de la EPOC (GesEPOC) lo utiliza como factor para la evaluación de riesgo, ya que la inclusión del FEV¹ ha mostrado añadirle valor predictivo de forma significativa⁹ y estudios recientes han evidenciado la adecuación de la clasificación de riesgo a la realidad asistencial y su contribución en la selección del tratamiento farmacológico¹⁰.

El objetivo de este trabajo es analizar las causas de mortalidad en una gran cohorte de pacientes diagnosticados de EPOC y con un seguimiento a largo plazo e investigar la relación entre la mortalidad y el grado de limitación al flujo aéreo. Como objetivo secundario, examinaremos la relación entre la función pulmonar de estos pacientes y la causa del éxitus, analizando qué factores influyen en la mortalidad de los pacientes con EPOC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo. Los datos fueron obtenidos de una base de 596 pacientes provenientes de un trabajo previo de eficacia de la vacunación antineumocócica y que se empezó a recoger en octubre de 1999¹¹. Todos los pacientes pertenecían al Área Sanitaria del Hospital Universitario Virgen de Valme y fueron reclutados tanto desde consultas externas como desde la planta de hospitalización, por lo que se trataba principalmente de pacientes con EPOC de grado moderado a muy severo¹².

Los pacientes fueron seguidos desde su incorporación al estudio hasta la fecha de su muerte conocida, en 435 pacientes (74,9%) había registro exacto de la fecha de fallecimiento y en 90 pacientes (15,5%) se consideró como final de seguimiento el último contacto que hubo con el paciente por parte de su médico/a de cabecera, médico/a de hospital o enfermero/a de área, aunque en el registro figuraran como fallecidos. 56 pacientes (9,6%) continuaban vivos a fecha 30 de marzo de 2023.

Se incluyeron pacientes diagnosticados de EPOC mediante criterios clínicos y espirométricos.

Se excluyeron pacientes que presentaran embarazo, inmunosupresión, neoplasia conocida previa a su inclusión en el estudio, insuficiencia renal en diálisis, infección por virus de inmunodeficiencia humana, hipogammaglobulinemia o asplenia.

Se registraron los datos de las siguientes variables:

-Variables demográficas: edad, sexo e índice de masa corporal.

-Variables clínicas: tabaquismo, grado de disnea, episodios de exacerbación de su EPOC, cualquier evento que pudiera tener significación clínica en su evolución (neumonías, neoplasias, etc.).

-Variables de función pulmonar: FVC, FEV¹, FEV¹%FVC en valores absolutos y en porcentajes con respecto a sus teóricos correspondientes.

-Causa de la muerte.

Los datos demográficos, clínicos y espirométricos fueron obtenidos al inicio del estudio. El diagnóstico de neumonía se hizo en base a la aparición de nuevos infiltrados concordantes con el proceso junto a clínica respiratoria típica. Se consideró neumonía nosocomial aquella que ocurría tras más de tres días de ingreso en el hospital o antes de cuatro días tras el alta hospitalaria.

Respecto al hábito tabáquico, se consideró exfumador al paciente que llevaba al menos 3 meses sin fumar.

Las exacerbaciones agudas de la EPOC fueron definidas según los criterios de Anthonisen¹³, excluyéndose exacerbaciones de causas conocidas, como las debidas a neumonía, neumotórax, episodios de arritmias, etc.

La causa de muerte en pacientes hospitalizados se determinó a través de la historia clínica informatizada del paciente. Para los fallecimientos ocurridos fuera del ámbito hospitalario, se contactó con el centro de salud, familiares, cuidadores o médicos, y la causa de la muerte se determinó con base en varios criterios clínicos.

Se consideró muerte de causa cardiovascular según la definición de Criterios CAPS (muerte ocurrida en la hora siguiente la aparición de síntomas o que ocurren en el últimas 24 horas desde que se atendió al paciente), muerte por infarto de miocardio (aparición repentina de síntomas con dolor/opresión torácica acompañada de disnea), accidente cerebrovascular (episodio neurológico súbito y con déficit persistente), o insuficiencia cardíaca congestiva (antecedentes de ortopnea, disnea paroxística y edema en el miembros inferiores).

Se definió como causa de la muerte para enfermedad neoplásica en pacientes con diagnóstico previo de cáncer registrado en informes clínicos y en pacientes sin un cuadro clínico compatible con enfermedades cardiovasculares, infecciones o enfermedades respiratorias crónicas importantes en etapas avanzadas.

El fallo respiratorio se estableció como la causa de muerte en pacientes con diagnóstico previo de enfermedad respiratoria crónica y al menos un ingreso previo o visita en la que se hizo referencia a la situación de insuficiencia respiratoria crónica grave en un estado estable y en aquellos sin un diagnóstico de cáncer terminal o historia clínica compatible con infección o insuficiencia cardíaca descompensada.

Se consideró muerte súbita en aquellas situaciones en las que no se encontró una causa de la muerte según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE). Según la OMS es aquella muerte que sucede de forma natural y no esperada en el transcurso de una hora desde la aparición del primer síntoma.

En los casos en los que no se disponía de información directa sobre la causa de la muerte, esta se consideró de causa desconocida. En casos de muerte por insolación (efecto producido por la exposición del sujeto a los rayos solares o a un fuerte calor) o suicidio, se aceptó la información proporcionada por la familia.

ASPECTOS ÉTICOS

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para poder utilizar su información médica anonimizada en los estudios médicos que de ella se derivaran al inicio del primer estudio, siendo el presente trabajo, además, aprobado por el Comité Ético de Sevilla Sur (código 2268-N-21).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizó SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corporation, Somers, NY, EE. UU) versión 21 para Windows.

Las variables numéricas se expresan como la mediana y el rango intercuartílico o como la media y desviación estándar. La prueba de Mann-Whitney fue utilizada para la comparación de variables cuantitativas. Las variables cualitativas se compararon mediante el análisis de regresión de Cox. El método Kaplan Meier fue utilizado para generar curvas de supervivencia. Se consideró significativo un valor de *p* menor de 0,05.

El análisis multivariante se llevó a cabo mediante el análisis de regresión de Cox y la variable principal fue la muerte del paciente. Las variables que obtuvieron valores significativos en el análisis bivariante se incluyeron como covariables. La limitación al flujo aéreo se consideró como una variable y los pacientes fueron estratificados como GOLD 2 (obstrucción moderada al flujo aéreo), GOLD 3 (obstrucción grave al flujo aéreo) y GOLD 4 (obstrucción muy grave al flujo aéreo).

RESULTADOS

De estos 596 pacientes iniciales, en 15 no se pudo obtener información sobre las causas de su fallecimiento por lo que se excluyeron del estudio, analizando únicamente los 581 pacientes en los que sí se tuvo información contrastada, lo que supone una pérdida del 2,5% de los pacientes iniciales.

Se incluyeron en el estudio 581 pacientes, de los cuales 551 eran hombres (94,8%) y 30 mujeres (5,2%). Durante el periodo de seguimiento 525 pacientes fallecieron (90,4%).

Las características de los pacientes se muestran en la **tabla 1**.

Tabla 1: Distribución demográfica y resultados de los 581 participantes del estudio.

	Total (n = 581)	Fallecidos (n = 525)	Vivos (n = 56)	p
Edad (años)	65,7 ± 9,6	67,1 ± 8,7	53,1 ± 8,2	<0,001
Sexo				
Hombres	551 (94,8%)	500 (86,1%)	51 (8,8%)	NS*
Mujeres	30 (5,2%)	25 (4,3%)	5 (0,9%)	
IMC (kg/m ²)	29,2 ± 5,7	29,1 ± 5,7	30,6 ± 5,8	NS
FVC (ml)	2126,2 ± 640,2	2055,9 ± 592,9	2784,3 ± 695,6	<0,001
FVC (%)	54,1 ± 11,0	62,1 ± 15,1	71,2 ± 14,5	<0,001
FEV ₁ (ml)	1152,8 ± 414,3	1108,6 ± 388,1	1567,1 ± 426,5	<0,001
FEV ₁ (%)	43,6 ± 13,3	42,9 ± 13,3	49,6 ± 11,4	<0,001
FEV ₁ /FVC	63,0 ± 15,3	53,9 ± 11,1	56,3 ± 9,2	<0,001
Grado disnea mMRC	2,4 ± 1,0	2,4 ± 1,0	2,1 ± 0,9	0,012
Índice de Charlson	2,1 ± 1,8	2,2 ± 1,9	1,3 ± 0,7	<0,001
IPA (paq-año)	50,4 ± 21,6	51,4 ± 21,8	40,6 ± 16,8	<0,001
Neoplasia	117 (39,8%)	106 (20,2%)	11 (19,6%)	NS
GOLD (n%)				
Grado 2	201 (34,6%)	171 (29,4%)	30 (5,2%)	0,001
Grado 3	280 (48,2%)	257 (44,2%)	23 (4,0%)	
Grado 4	100 (17,2%)	97 (16,7%)	3 (0,5%)	
AEPOC	488 (84%)	443 (76,2%)	45 (7,7%)	NS
AEPOC ambulatoria	5,9 ± 6,4	6 ± 6	7 ± 8	NS
Ingreso por AEPOC	1,4 ± 2,6	2 ± 3	1 ± 2	0,003

IMC, índice de masa corporal; FVC, capacidad vital forzada; FEV₁, volumen espiratorio forzado en un segundo; IPA, índice de paquetes-año; clasificación GOLD, grados 2 a 4; AEPOC, agudización de EPOC.

Valores numéricos expresados como medias y desviación estándar. Valores cualitativos expresado como porcentajes.

Comparación realizada por la prueba de Mann-Whitney para valores cuantitativos. Comparación realizada por prueba de Chi-cuadrado para valores cualitativos.

* Comparación realizada con la prueba exacta de Fisher.

En comparativa, los fallecidos fueron en su mayoría hombres con una media de edad más elevada, un IMC más bajo y peor función pulmonar. Así mismo y de forma significativa, presentaban un mayor grado de disnea medida por la mMRC, un índice de Charlson más elevado y un IPA superior a los no fallecidos. La media de ingresos por exacerbación de EPOC también fue superior comparativamente en el grupo de los fallecidos.

La causa más frecuente de mortalidad de forma global fue la insuficiencia respiratoria 210 (40,0%), seguida de las neoplasias 107 (20,4%), las enfermedades cardiovasculares 101 (19,2%) y las neumonías 43 (8,2%). Las causas de muerte estratificadas por la clasificación GOLD se muestran en la **tabla 2**.

Las muertes debidas a causas cardiovasculares más frecuentes fueron la insuficiencia cardíaca congestiva, la cardiopatía isquémica, el accidente cerebrovascular y la muerte súbita. Los fallecimientos secundarios a causas infecciosas fueron debidos en su mayoría a neumonía, la mayoría de ellas sin aislamiento conocido y a sepsis de diferentes orígenes no pulmonares. Entre las muertes por neoplasia, la más frecuente fue la de pulmón, seguida de la neoplasia vesical y colorrectal. Las muertes debidas a causas digestivas más frecuentes fueron la cirrosis, la pancreatitis y la colecistitis. Las muertes debidas a otras

causas incluyeron el Alzheimer, la insuficiencia renal, el suicidio y un caso de golpe de calor (insolación).

Tabla 2: Causas de muerte de los 525 fallecidos en el estudio.

	GOLD			Total N = 525 (%)	p
	Moderado N = 171 (%)	Severo N = 257 (%)	Muy severo N = 97 (%)		
Insuficiencia respiratoria	44 (25,7)	107 (41,6)	59 (60,8)	210 (40,0)	<0,0001
Cardiovascular	47 (27,5)	44 (17,1)	10 (10,3)	101 (19,2)	0,001
Cáncer	42 (24,6)	50 (19,5)	15 (15,5)	107 (20,4)	0,18
Neumonía	11 (6,4)	22 (8,6)	10 (10,3)	43 (8,2)	0,51
Infección no respiratoria	8 (4,7)	5 (1,9)	1 (1,0)	14 (2,7)	0,75
Gastrointestinal	10 (5,8)	10 (3,9)	0 (0)	20 (3,8)	0,05
Otras	3 (1,8)	9 (3,5)	1 (1,0)	13 (2,5)	0,22
Desconocida	6 (3,5)	10 (3,9)	1 (1,0)	17 (3,2)	0,38

El análisis bivalente y multivariante de otras variables para ambos grupos fue realizado mediante la regresión de Cox, los resultados se muestran en la **tabla 3**. En el análisis bivalente observamos que los hombres tienen mayor riesgo de muerte que las mujeres, sin embargo, esto no se objetiva de forma significativa en el análisis multivariante cuando el sexo actúa como covariable. En cuanto a la edad, en ambos análisis se confirma un aumento del riesgo de muerte a mayor edad.

Tabla 3: Análisis bivalente y multivariante de mortalidad en 581 pacientes con EPOC.

	Análisis bivalente				Análisis multivariante			
	IC 95%				IC 95%			
	HR	Inf	Sup	p	HR	Inf	Sup	p
Edad (años)	1,06	1,05	1,07	<0,0001	1,06	1,05	1,08	<0,0001
Sexo								
Mujeres	Referencia							
Hombres	1,51	1,01	2,26	0,04	1,12	0,70	1,79	NS
IMC	0,97	0,96	0,99	<0,0001	0,98	0,96	0,99	0,01
IPA	1,01	1,01	1,02	<0,0001	1,00	1,00	1,01	<0,0001
Í. Charlson	1,20	1,15	1,26	<0,0001	1,12	1,08	1,19	<0,0001
Disnea mMRC	1,22	1,12	1,32	<0,0001	1,24	1,12	1,37	<0,0001
Neoplasia								
No	Referencia							
Sí	1,06	0,86	1,31	NS				
GOLD								
Moderado	Referencia							
Grave	1,37	1,13	1,67	0,001	1,38	1,12	1,69	0,002
Muy grave	2,15	1,67	2,77	<0,0001	2,04	1,50	2,76	<0,0001
Total AEPOC	0,98	0,97	0,99	<0,0001	1,06	1,02	1,09	0,002
AEPOC ambulatorias	0,96	0,95	0,98	<0,0001	0,89	0,85	0,93	<0,0001
Ingresos AEPOC*	1,00	0,98	1,03	NS				

aCovariables linealmente dependientes o constantes

IMC, índice de masa corporal; FVC, capacidad vital forzada; FEV₁, volumen espiratorio forzado en un segundo; clasificación GOLD, grados 2 a 4; IPA, índice paquetes-año; EA, exacerbaciones agudas.

Respecto al IMC, objetivamos que el riesgo de muerte disminuye a mayor valor de forma significativa en ambos análisis, por lo que actúa como factor protector. IMC bajos tendrían mayor riesgo de mortalidad (pacientes desnutridos, caquéticos etc.). El IPA y un mayor grado de disnea (mMRC) influyen de forma negativa en la supervivencia de los pacientes, así como una puntuación mayor en el índice de Charlson de forma significativa. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos respecto al diagnóstico de neoplasias diagnosticadas durante el seguimiento, tampoco en el análisis multivariante.

En cuanto a los estadios de GOLD, el riesgo de muerte aumenta a medida que la función pulmonar declina de forma significativa en ambos análisis, duplicándose el riesgo de muerte de los EPOC con obstrucción al flujo aéreo grave respecto a los moderados (HR 2,15; IC95% 1,67 - 2,77, p <0,0001). El número de agudizaciones también ensombrece el pronóstico, siendo además más favorable para la supervivencia de los pacientes un menor nivel de gravedad de las mismas; tras realizar el análisis estadístico bivalente se objetivó colinealidad entre la variable ingresos por agudización de EPOC y el número de agudizaciones totales por lo que ésta primera no se incluyó en el análisis multivariante

En la **tabla 4** se muestra un análisis bivalente de los factores cuantitativos que influyen en la mortalidad estratificados por los estadios de GOLD.

Tabla 4: Características demográficas, funcionales y exacerbaciones, según categoría GOLD de 581 pacientes con EPOC.

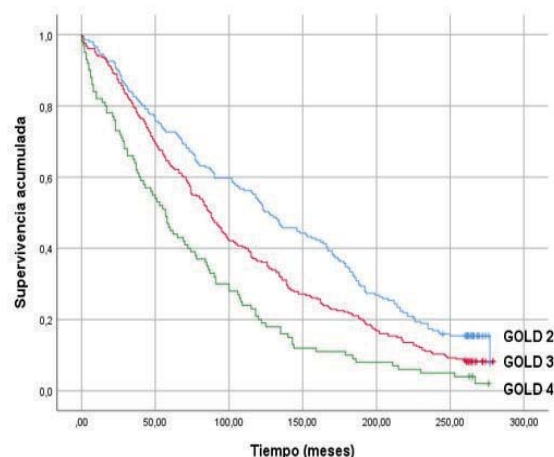
Factores	GOLD 2=201			GOLD 3=280			GOLD 4=100		
	Fallecidos =171	Vivos=30	p	Fallecidos=257	Vivos=23	p	Fallecidos =97	Vivos=3	p
Edad	68 (63-75)	54,5 (46-61)	<0,0001	68 (63-73)	53 (46-59)	<0,0001	66 (59,5-70)	53 (45-53*)	0,01
IMC	29,62 (26-33,7)	29,2 (26-32)	NS	28,8 (25,8-32,4)	29,8 (27,5-37,2)	NS	26,6 (23,6-30,5)	30,5 (29,7-30,5*)	NS
FVC (ml)	2400 (2060-2770)	3085 (2637,5-3522,5)	<0,0001	1970 (1625-2325)	2530 (2000-3140)	<0,0001	1530 (1305-1875)	1920 (1880-1920*)	NS
FVC%	73 (66-81)	75 (66,5-89)	NS	59 (51-69,5)	63 (55-73)	NS	44 (38-54)	55 (43-55*)	NS
FEV1 (ml)	1490 (1260-1680)	1870 (1705-2097)	<0,0001	1020 (860-1160)	1300 (1050-1480)	<0,0001	660 (580-765)	870 (710-870*)	0,03
FEV1%	59 (55-62)	59 (53,8-63)	NS	40 (34,5-45)	43 (36-47)	NS	26 (22,5-27)	26 (25-26*)	NS
FEV1% FVC	63 (56-70)	59,5 (54-68,3)	NS	53 (44,5-61)	51 (47-60)	NS	43 (36-49)	39 (34-39*)	NS
IPA	48 (41-56)	38 (28,8-46)	0,001	50 (43-56)	42 (36-53)	0,01	49 (44-64)	33 (25-33*)	0,01
mMRC	2 (1-3)	2 (1-2)	NS	2 (2-3)	2 (2-3)	NS	4 (3-4)	3 (1-3*)	NS
Ingresos EA	0 (0-1)	0 (0-0)	0,03	1 (0-2)	1 (0-1)	NS	1 (0-3)	1 (0-3,5)	NS
Total EA	4 (1-10)	3,5 (2-10,75)	NS	6 (2-10)	6 (4-18)	0,04	6 (2-11)	8 (2-12)	NS

IMC, índice de masa corporal; FVC, capacidad vital forzada; FEV¹, volumen espiratorio forzado en un segundo; IPA, índice paquetes-año; EA, exacerbaciones agudas. Valores expresados en medianas (rango intercuartílico). * Valores expresados en medianas (rango intercuartílico 25-50).

En todos ellos, la edad, el IPA y la función pulmonar medida en mililitros muestran valores significativos, es decir, en cualquiera de los grupos estratificados por función pulmonar, una mayor edad, un menor IMC y un mayor IPA actuaron como factores que aumentaban la mortalidad de forma independiente. Así mismo, los pacientes con moderada obstrucción al flujo aéreo presentaron mayor número de ingresos y los pacientes con obstrucción grave al flujo aéreo un mayor número de exacerbaciones totales de forma significativa.

Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en función del grado de obstrucción según los grados de obstrucción de la GOLD se muestran en la **Figura 1**. En cuanto a la supervivencia, el grupo de EPOC con moderada obstrucción al flujo aéreo presentó una mediana de supervivencia de 10,58 años (IC95%: 8,92 a 12,23), para los EPOC con obstrucción grave al flujo aéreo fue de 7,25 años (IC95%: 6,30 a 8,19) y para los EPOC con obstrucción muy grave al flujo aéreo fue de 4,75 años (IC95%: 3,77 a 5,72).

Figura 1: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier por estudios GOLD en pacientes con EPOC.



DISCUSIÓN

La cohorte comprende a un total de 581 pacientes con EPOC, cuyo seguimiento ha sido de casi 24 años, tiempo muy superior al de la mayoría de las series publicadas. Como variables asociadas a mortalidad de forma global se encontraron la edad, el FVC, el FEV¹, FEV¹%FVC, el grado de disnea según la mMRC, el índice de Charlson, el estadio GOLD y los ingresos por agudización de EPOC. La edad, el IMC, el IPA, el índice de Charlson, el grado de disnea, el FEV¹ y el número de exacerbaciones fueron factores independientes de supervivencia en nuestra cohorte. Estos datos respaldan los hallazgos ya descritos en la literatura, que sugieren que el aumento de la edad se asocia con una peor supervivencia^{14, 15}.

Respecto al género, se objetivó en el análisis univariante que los hombres presentaban más riesgo de mortalidad que las mujeres (HR 1,51, IC95% 1,01 - 2,26, $p < 0,04$), dato que no se confirmó en el análisis multivariado. Estos datos coinciden con lo descrito en algunos estudios respecto a que las pacientes EPOC tienen un mejor pronóstico en comparación con los hombres, si bien es cierto que en otros con cohortes de décadas similares como el de Martínez et al.¹⁴ tampoco observó dichas diferencias. Este dato debe ser tomado con cautela, debido al bajo número de mujeres EPOC incluidas en nuestro estudio, proporción que concuerda con el bajo número de pacientes mujeres diagnosticadas de EPOC en el momento en que se inició el seguimiento de la cohorte^{16, 17}.

El tabaco es el factor de riesgo más importante para la EPOC además de ser un factor de riesgo importante para muchas de sus consecuencias sistémicas y comorbilidades¹⁸. Sin embargo, en nuestra cohorte el tabaquismo activo no se ha asociado de forma significativa a un aumento de mortalidad, pero sí el índice de paquetes año, es decir, el consumo acumulado de tabaco del paciente a lo largo de su vida, tanto de forma global como estratificado por función pulmonar.

En cuanto a las causas de muerte, las enfermedades cardiovasculares con un 19,2% del porcentaje global, son la tercera causa global de muerte de los pacientes incluidos en el estudio y la primera causa de muerte en los EPOC GOLD 2 representando en dicho subgrupo el 27,5% de los fallecimientos, quedando relegadas al tercer lugar para los pacientes con EPOC GOLD 3 y GOLD 4, es decir, estas enfermedades afectan con mayor gravedad afuera más frecuentes en pacientes con moderada obstrucción al flujo aéreo en nuestro estudio, coincidiendo con lo descrito en otros artículos¹⁹⁻²¹. En este sentido, es conocido que la EPOC es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular, por cada 10% de disminución en el FEV₁, la mortalidad cardiovascular aumenta en aproximadamente un 28% y los eventos coronarios no fatales aumentan en aproximadamente un 20% en la EPOC leve a moderada¹⁹⁻²¹.

La segunda causa de muerte en los pacientes con EPOC de nuestra cohorte fueron las neoplasias desarrolladas durante el seguimiento. La más letal fue el cáncer de pulmón representando el 43% de las neoplasias. En contraste con lo descrito en otras series^{22, 23}, no encontramos diferencias significativas en términos de mortalidad respecto a los pacientes EPOC sin neoplasia desarrollada durante el seguimiento bivariante. El cáncer de pulmón, que es la primera causa de muerte por cáncer, se diagnostica habitualmente en estadios avanzados

con una supervivencia media a cinco años del 12%^{24, 25}. En nuestro país, el CP es el tercer tumor en frecuencia, diagnosticándose alrededor de 29.000 casos nuevos al año²⁶.

El consumo de tabaco es el factor etiopatogénico más importante (siete de cada 10 casos), factor de riesgo que comparte con la EPOC, por lo que evitar el hábito tabáquico y la implantación de medidas de detección precoz como los programas de cribado pueden reducir las tasas de morbilidad del cáncer de pulmón^{24, 26, 27}. Ensayos como el National Lung Screening Trial (NLST)²⁸ y el Nederlands Levenslongkanker Screenings ONderzoek (NELSON)²⁹ demuestran una reducción de la mortalidad que justifican la implantación del cribado en población de riesgo.

Las neumonías son la cuarta causa de muerte de nuestra serie (8,2%). El neumococo es el microorganismo más frecuentemente implicado en la neumonía adquirida en la comunidad en los adultos (30 - 35%) y la enfermedad neumocócica, según la OMS, es la primera causa de muerte prevenible en el mundo en niños y adultos al disponer de vacuna³⁰. Además, en la EPOC los mecanismos de defensa locales están alterados, permitiendo que gérmenes que en condiciones normales serían eliminados, puedan persistir colonizando la vía aérea de forma crónica³¹. Estudios epidemiológicos apuntan a una mayor frecuencia de neumonías en los pacientes con EPOC, por lo que las guías de práctica clínica recomiendan desde hace años la vacunación antigripal y en los últimos años se ha añadido a esta recomendación la prevención de la infección neumocócica con la vacuna conjugada de 13 serotipos³⁰.

Respecto a las principales causas de muerte en pacientes con EPOC, el estudio Towards a Revolution in COPD Health (TORCH)³² atribuyó a la EPOC el 27%, a causas cardiovasculares en el 26%, a otras causas respiratorias en el 9% y al cáncer en el 21%, otras causas supusieron el 10% y el 8% restante a causas desconocidas. En un estudio reciente de Labaki et al.²² basado en datos del estudio de Epidemiología Genética de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (COPD Gene) y con una mediada de seguimiento de 10,1 años, los pacientes PRISm (preserved ratio impaired spirometry) fallecieron más frecuentemente por causas cardiovasculares (31%), los pacientes con GOLD 1 - 2 de neoplasia (18%) y los pacientes con GOLD 3 - 4 de causas respiratorias, especialmente aquellos que presentaban un BODE más alto. En nuestra cohorte, la insuficiencia respiratoria secundaria a la EPOC fue la primera causa de muerte global de los pacientes de nuestra cohorte (40%), ocupando también el primer lugar entre los pacientes con obstrucción severa y muy severa

al flujo aéreo, datos semejantes a los descritos en estas series, por lo que queda de manifiesto, la importancia de la obstrucción al flujo aéreo en términos de mortalidad.

El grado de obstrucción ha sido ampliamente estudiado y en la mayoría de casos se ha relacionado con la mortalidad^{14, 33-37}. El riesgo relativo de morir por cada aumento de 1% en el FEV1 en los diferentes estudios oscila entre 0,94 – 0,97%. En el estudio de Ries et al.³⁶ el riesgo se calculó por cada 100 ml de aumento del FEV1 y hallaron un riesgo relativo de 0,84. Schols et al.³⁸ no hallaron un aumento del riesgo relativo de morir por el cambio en el FEV1 una vez ajustado el análisis con la edad, el IMC y la presión parcial arterial de oxígeno (PaO²). Anthonisen et al.³⁷ analizaron el FEV1 basal y postbroncodilatador, y aunque ambos podían predecir la supervivencia, el postbroncodilatador tenía un mayor peso. En nuestra serie los pacientes que fallecieron presentaban menor FEV¹ de forma significativa tanto de forma global como al estratificar a la cohorte por categorías GOLD. Además, como puede objetivarse en el análisis bivariante y multivariante la probabilidad de muerte aumentaba a medida que aumentaba la obstrucción al flujo aéreo, llegando a duplicarse para los pacientes con un FEV¹ menor al 35% en comparación con los que presentaban un FEV¹ superior al 50% de forma significativa (RR 2,04; IC95% 1,50 - 2,76; p <0,0001).

En cuanto a la importancia del estado nutricional, el IMC fue un factor independiente de mortalidad, análisis bivariante y observamos que los pacientes fallecidos presentaban un IMC más bajo, además de disminuir este de forma progresiva en los pacientes con peor flujo aéreo que presentaban un peor estado nutricional.

Respecto a la disnea, es el síntoma fundamental y más debilitante en pacientes con EPOC, en nuestro estudio se ha valorado mediante la escala Medical Research Council dyspnea questionnaire modificada dicha variable como predictora independiente de supervivencia en el análisis multivariante (p <0,0001). Sin embargo, el riesgo de muerte no se relacionó significativamente con la estadificación de la EPOC basada en el FEV¹, por lo que concluimos que el nivel de disnea tuvo un efecto más significativo sobre la supervivencia que sobre la gravedad de la enfermedad según el nivel de flujo aéreo. Esto coincide con lo descrito en otras series como la de Nishimura et al.³³.

Las comorbilidades tienen una influencia significativa en la calidad de vida del paciente, el uso de recursos y el pronóstico de la EPOC. En nuestra cohorte se registraron mediante el índice de Charlson, objetivándose diferencias significativas en términos de mortalidad bivariante con una puntuación promediada 2,1 de forma global,

ligeramente inferior al registrado en otras series como la del estudio ESMI³⁹.

El impacto de las exacerbaciones de la EPOC ha sido identificado en varios estudios como factor independiente en el curso de la enfermedad, demostrándose un aumento de la mortalidad a mayor frecuencia y severidad de las exacerbaciones, sobre todo en aquellos enfermos que requieren ingreso hospitalario^{40, 41}. En nuestra serie, hasta un 76,2% de los pacientes fallecidos presentaron alguna agudización de EPOC a lo largo del seguimiento, requiriendo ingresos por dicha causa con mayor frecuencia (p = 0,003). En el análisis multivariante, también encontramos que un mayor número de agudizaciones por EPOC era factor independiente de mortalidad (HR 1,06, IC95% 1,02 - 1,09, p = 0,002). Varios estudios han demostrado que las exacerbaciones de la EPOC afectan la progresión de la enfermedad. Donaldson et al.⁴² demostraron que los pacientes con antecedentes de exacerbaciones frecuentes presentaban una disminución acelerada, en torno al 25% del FEV¹. Kanner et al.⁴³ también demostraron que los episodios de infecciones respiratorias afectan la disminución del FEV¹. Un estudio reciente de COPDGene⁴⁴ mostró que el efecto de las exacerbaciones sobre la disminución del FEV¹ fue mayor en pacientes con EPOC leve (estadio GOLD 1), presentando con cada evento una disminución adicional de 23 ml/año.

Una de las limitaciones del estudio es que nuestros datos son retrospectivos, si bien en nuestra cohorte la gran mayoría de los datos se han obtenido de la historia clínica del paciente en la que el certificado de la defunción ha sido realizado por personal médico tanto en los fallecimientos hospitalarios como en los fallecimientos en domicilio, donde han sido certificados por su médico de Atención primaria o equipo médico de urgencias. En muy pocos casos la información fue proporcionada por los familiares, por lo que la calidad de la información es veraz. Otra limitación es el bajo número de mujeres con EPOC, debido probablemente al bajo número de diagnóstico y menor tasa de tabaquismo de las mismas en la época en la que se incluyó a los pacientes en el estudio.

Otra limitación es el bajo número de mujeres con EPOC, debido probablemente al bajo número de diagnóstico y menor tasa de tabaquismo de las mismas en la época en la que se incluyó a los pacientes en el estudio.

Por último, mencionar que los pacientes fueron reclutados de manera inicial para un estudio clínico de vacunación, no diseñado al inicio para determinar mortalidad en la serie. Sin embargo, la cohorte cuenta con un alto número de pacientes que provienen de una misma área sanitaria con criterios similares en todos ellos, a diferencia de lo que sucede en otras grandes bases

de pacientes provenientes de múltiples centros, y todos presentaban un diagnóstico clínico y espirométrico. Además, el tiempo de seguimiento es el mayor descrito en la literatura para una cohorte de pacientes con EPOC.

En conclusión, el FEV¹ es un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes EPOC, identificándose en este trabajo un aumento del riesgo relativo de muerte a medida que desciende su valor, llegando a duplicarse en pacientes con obstrucción muy grave al flujo aéreo. Por tanto, prevenir los factores que provocan su descenso continuado resultará en una mejora de la supervivencia del paciente. Además, el número de exacerbaciones, la edad, el IMC, el IPA, el índice de Charlson y el grado de disnea fueron factores independientes de supervivencia en nuestra cohorte, por lo el tratamiento multidisciplinar de estos pacientes para prevenir la desnutrición, los programas de deshabituación tabáquica y el control de las comorbilidades por los distintos especialistas debería ser imperativo.

BIBLIOGRAFÍA

- Adeloye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med*. 2022 May 1;10(5):447–58.
- WHO. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Datos y cifras. 2022.
- Garrido PC, Díez J de M, Gutiérrez JR, Centeno AM, Vázquez EG, de Miguel ÁGet al. Negative impact of chronic obstructive pulmonary disease on the health-related quality of life of patients. Results of the EPIDEPOC study. *Health Qual Life Outcomes*. 2006 May 23;4.
- Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JAet al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021: Updated Pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol*. 2022 Jan 1;58(1):69–81.
- Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2022 Report. 2022.
- Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Mark Elliott W, Buzatu Let al. The Nature of Small-Airway Obstruction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. Vol. 26, n engl j med. 2004. Available from: www.nejm.org
- Celli BR, Cote CG, Lareau SC, Meek PM. Predictors of Survival in COPD: More than Just the FEV 1. *Journal of Respiratory Medicine*. 2008.
- Cosío BG, Hernández C, Chiner E, Gimeno-Santos E, Pleguezuelos E, Seijas Net al. Actualización 2021 de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento no farmacológico. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2022;58(4):345–51. Available from: <https://www.archbronconeumol.org/en-actualizacion-2021-guia-espanola-epoc-articulo-S0300289621002283>
- Golpe R, Suárez-Valor M, Veiga-Teijeiro I, Veres-Racamonde A, Pérez-de-Llano LA. ¿Debe incluirse la función pulmonar en la estratificación de riesgo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica propuesta por GesEPOC? *Arch Bronconeumol*. 2019 Aug;55(8):436–7.
- Pereszlenyi A, Igaz M, Majer I, Harustiak S. Role of endotracheal stenting in tracheal reconstruction surgery - Retrospective analysis. In: *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2004. p. 1059–64.
- Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Muñoz J, Fernández A, Hernandez Met al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax*. 2006 Mar;61(3):189–95.
- Marin JM, Alfageme I, Almagro P, Casanova C, Esteban C, Soler-Cataluña JJet al. Multicomponent indices to predict survival in COPD: The COCOMICS study. *European Respiratory Journal*. 2013 Aug 1;42(2):323–32.
- Anthonisen NR, Manfreda J, W Warren CP, Hershfield ES, M Harding GK, Nelson NA. Antibiotic Therapy in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. Vol. 106, *Annals of Internal Medicine*. 1987. Available from: <http://annals.org/>
- Martinez FJ, Foster G, Curtis JL, Criner G, Weinmann G, Fishman Aet al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Jun 15;173(12):1326–34.
- Mendes De Leon CF, Krumholz HM, Vaccarino V, Williams CS, Glass TA, Berkman LFet al. A Population-Based Perspective of Changes in Health-Related Quality of Life After Myocardial Infarction in Older Men and Women. Vol. 51, *J Clin Epidemiol*. 1998.
- Sunyer J, Antó JM, Mcfarlane D, Domingo A, Tobias A, Barceló MAet al. Sex Differences in Mortality of People Who Visited Emergency Rooms for Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. Vol. 158, *Am J Respir Crit Care Med*. 1998. Available from: www.atsjournals.org
- Barnes Peter J. Sex Differences in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2016;193:813–24. Available from: www.atsjournals.org
- Rabinovich RA, Louvaris Z, Raste Y, Langer D, Van Remoortel H, Giavedoni Set al. Validity of physical activity monitors during daily life in patients with COPD. *European Respiratory Journal*. 2013 Nov 1;42(5):1205–15.
- Izquierdo Alonso JL. Comorbilidades de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2016 Nov 1;52(11):547–8.
- Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. Vol. 5, *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008. p. 549–55.
- Vázquez Rosa A, Marcos T, De Ávila R. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y comorbilidad Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidity. *Tárraga López PJ Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y comorbilidad JONNPR*. 2020;5(10):1195–220.
- Mannino DM. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Definition and Epidemiology. *Respir Care*. 2003;48(12):1185–93.
- Mannino DM, Watt G, Hole D, Gillis C, Hart C, McConnachie Aet al. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. Vol. 27, *European Respiratory Journal*. 2006. p. 627–43.
- Hoffman RM, Sanchez R. Lung Cancer Screening. Vol. 101, *Medical Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2017. p. 769–85.
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021 Jan;71(1):7–33.
- Cervera Deval J, Barrios Benito M, Peñalver Cuesta JC, Martínez Pérez E, Sandiego Contreras S, Cruz Mojarrieta Jet al. Lung Cancer Screening: Survival in an Extensive Early Detection Program in Spain (I-ELCAP). *Arch Bronconeumol*. 2022 May 1;58(5):406–11.
- Adjei AA. Lung Cancer Worldwide. Vol. 14, *Journal of Thoracic Oncology*. Elsevier Inc; 2019. p. 956.
- Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, Caughey ABet al. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2021 Mar 9;325(10):962–70.

29. De Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *New England Journal of Medicine*. 2020 Feb 6;382(6):503–13.
30. Casas Maldonado F, Alfigeme Michavila I, Barchilón Cohen VS, Peis Redondo JI, Vargas Ortega DA. Recomendación de la vacuna antineumocócica en las enfermedades respiratorias crónicas. *SEMERGEN - Medicina de Familia*. 2014 Sep;40(6):313–25.
31. Marin A, Monsó E, García-Nuñez M, Sauleda J, Noguera A, Pons Jet al. Variability and effects of bronchial colonisation in patients with moderate COPD. *European Respiratory Journal*. 2010 Feb;35(2):295–302.
32. McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: Operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax*. 2007 May;62(5):411–5.
33. 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 [Internet]*. 2002 May 1;121(5):1434–40. Available from: <https://doi.org/10.1378/chest.121.5.1434>
34. Solanesa I, Casana P, Sangenisa M, Calafa N, Giraldo B, Güella R. Factores de riesgo de mortalidad en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2007;43(8):445–9.
35. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(4):544–9.
36. Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM, Prewitt LM. Effects of Pulmonary Rehabilitation on Physiologic and Psychosocial Outcomes in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. 1995. Available from: <http://annals.org/>
37. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease 1-3. *AM REV RESPIR*. 1986;133:14–20.
38. Schols AMWJ, Slangen J, Volovics L, Wouters EFM. Weight Loss Is a Reversible Factor in the Prognosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. Vol. 157, *Am J Respir Crit Care Med*. 1998. Available from: www.atsjournals.org
39. Almagro P, Cabrera FJ, Diez J, Boixeda R, Alonso Ortiz MB, Murio Cet al. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: The EPOC en servicios de medicina interna (ESMI) study. *Chest*. 2012;142(5):1126–33.
40. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MÁ, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005 Nov;60(11):925–31.
41. Ritchie AI, Wedzicha JA. Definition, Causes, Pathogenesis, and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. Vol. 41, *Clinics in Chest Medicine*. W.B. Saunders; 2006.
42. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax [Internet]*. 2002;57:847–52. Available from: www.thoraxjnl.com
43. Kanner RE, Anthonisen NR. Lower Respiratory Illnesses Promote FEV 1 Decline in Current Smokers But Not Ex-Smokers with Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease Results from the Lung Health Study [Internet]. Vol. 164, *Am J Respir Crit Care Med*. 2001. Available from: www.atsjournals.org
44. Transfield MT, Kunisaki KM, Strand MJ, Anzueto A, Bhatt SP, Bowler RP et al. Acute exacerbations and lung function loss in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Feb 1;195(3):324–30.