

## Disnea y calidad de vida en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

C. Sanjuás

Servei de Pneumologia. Hospital del Mar. Barcelona.

### La disnea y otros determinantes del estado de salud en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Entre los síntomas propios de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la disnea es el síntoma que más afecta a los pacientes. La disnea limita las actividades que requieren esfuerzo físico, y cuando es intensa produce incapacidad. Si bien en la EPOC la disnea es más importante conforme empeora la limitación al flujo aéreo, se ha constatado que la relación entre la intensidad de la disnea y la gravedad de la EPOC (determinada por el grado de disminución del FEV<sub>1</sub>), en contra de lo que cabría esperar, es débil<sup>1</sup>. Este hecho se explica por la complejidad de múltiples factores que intervienen en la disnea, tanto fisiológicos como psicológicos<sup>2</sup>. Entre los primeros, parece que ocupa un lugar destacado la hiperinsuflación dinámica o empeoramiento del atrapamiento de aire que tiene lugar en los pacientes con EPOC como consecuencia del ejercicio físico. Se ha comprobado la existencia de hiperinsuflación dinámica en situaciones de esfuerzo submáximo, como la prueba de los 6 min de marcha, lo que sugiere que este mecanismo puede actuar en situaciones de ejercicio habituales en la vida de los pacientes<sup>3</sup>. Los fármacos broncodilatadores mejoran la disnea al disminuir la hiperinsuflación dinámica, independientemente de los cambios en el FEV<sub>1</sub>, que suelen ser de escasa magnitud<sup>4</sup>. En la disnea del paciente con EPOC se han implicado también otros mecanismos, como el incremento de la demanda ventilatoria necesario para compensar el aumento del espacio muerto, el mayor esfuerzo inspiratorio necesario para vencer el incremento de la resistencia de la vía aérea y la debilidad de los músculos inspiratorios junto con la disminución en la capacidad de generar fuerza por parte del diafragma debido a su aplanamiento y acortamiento, secundarios a la hiperinsuflación pulmonar<sup>2</sup>.

Por otra parte, en los pacientes con EPOC existe con frecuencia una debilidad de la musculatura esquelética de las extremidades, debida al desacondicionamiento y posiblemente también a efectos sistémicos de la enfermedad relacionados con fenómenos inflamatorios<sup>5</sup>, lo que contribuye, con la disnea, a limitar su capacidad para realizar esfuerzos.

Pero en el modo en que la disnea y las limitaciones físicas, y por consiguiente de relación, afectan al paciente influyen también factores de orden psicológico como la personalidad, el estado emocional, la experiencia y las expectativas e incluso la presencia de ansiedad o depresión, frecuentes en los pacientes con EPOC<sup>6</sup>. Es bien conocido que el paciente con EPOC puede mitigar el impacto negativo de la enfermedad si es capaz de afrontar los síntomas habituales mediante estrategias adaptativas de tipo psicológico que le permitan ejercer un control o un dominio sobre los mismos<sup>7</sup>.

En definitiva, el estado de salud percibido por los pacientes, conocido también como calidad de vida relacionada con la salud, es el resultado de la interacción de múltiples factores fisiológicos y psicológicos y su alteración es consecuencia, en gran parte, de los síntomas, de los trastornos de la esfera emocional, así como de las limitaciones físicas y del papel social que ocasiona la enfermedad<sup>8</sup>. Es evidente, por tanto, que en la EPOC, como en otras enfermedades crónicas limitantes, las medidas fisiológicas de uso habitual en la evaluación de la gravedad no proporcionan toda la información necesaria para conocer o deducir el estado de salud de los pacientes. Para ello, es necesario utilizar instrumentos apropiados y diseñados para este fin, como los cuestionarios de calidad de vida relacionada con la salud<sup>8</sup>. Los estudios en pacientes con EPOC han demostrado, en efecto, que su calidad de vida se correlaciona de forma débil o moderada con las pruebas de función pulmonar y, como cabría esperar por todo lo anteriormente mencionado, más consistentemente con la disnea y la limitación al esfuerzo<sup>1-8</sup>. En esta misma línea, mediante un modelo de análisis multivariado, los autores del St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), un cuestionario de calidad de vida específico para la EPOC, evidenciaron que la disnea, la tos, las sibilancias, la ansiedad y la distancia recorrida en la prueba de los 6 min explicaban un 72% de la variancia de la puntuación total del cuestionario, mientras que el FEV<sub>1</sub> no se asoció de forma significativa<sup>9</sup>. También se ha observado que la estratificación de los pacientes con EPOC según el grado de disnea se corresponde mejor con su calidad de vida que la clasificación clásica de gravedad por el FEV<sub>1</sub><sup>1,10</sup>, por lo que la disnea podría ser más útil en la práctica que la espirometría para categorizar la incapacidad en los ensayos clínicos que evalúen el efecto de la rehabilitación respiratoria.

Correspondencia: Dr. C. Sanjuás.  
Servei de Pneumologia. Hospital del Mar.  
P.º Marítim, 25-29. 08003 Barcelona.  
Correo electrónico: Csanjuas@imas.imim.es

Recibido: 26-4-2002; aceptado para su publicación: 21-5-2002.

### Cuestionarios de calidad de vida específicos para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

En los últimos años se han desarrollado varios cuestionarios específicos para la medida de la calidad de vida en la EPOC. El lector interesado puede encontrar detalles acerca de sus características en 2 revisiones recientes<sup>8,11</sup>. Dos de ellos, el Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ)<sup>12</sup> y el SGRQ<sup>9</sup>, son los que han adquirido mayor difusión. El CRQ ha sido adaptado al español por Güell et al<sup>13</sup> y el SGRQ por Ferrer et al<sup>14</sup>. En el proceso de adaptación se ha seguido en ambos casos una metodología rigurosa de traducción-retraducción, por lo que pueden ser utilizados con confianza en estudios en nuestro país. La equivalencia de las versiones adaptadas con los instrumentos originales hace posible, además, la participación en estudios multinacionales en los que se analice la calidad de vida en pacientes con EPOC.

Los primeros estudios publicados, de tipo metodológico, demostraron que estos cuestionarios reúnen las propiedades de fiabilidad, validez y sensibilidad al cambio necesarias para que puedan ser aplicados, tanto con carácter discriminativo (capacidad de diferenciar transversalmente entre niveles de gravedad) como evaluativo (capacidad de reflejar cambios longitudinales)<sup>9,12-14</sup>, al tiempo que evidenciaron que el estado de salud de los pacientes con EPOC, incluso leve, se encuentra afectado<sup>15</sup>. La calidad de vida o estado de salud de los pacientes se ha visto asociado en diferentes estudios con variables indicativas de la gravedad de la enfermedad: de forma débil o moderada con el FEV<sub>1</sub>, el atrapamiento aéreo y la PaO<sub>2</sub>, y más consistentemente con la capacidad de ejercicio y el grado de disnea<sup>8</sup>.

El CRQ fue diseñado por Guyatt et al en 1987, con el objetivo de determinar el efecto del tratamiento sobre la calidad de vida de los pacientes en los ensayos clínicos<sup>12</sup>. Este cuestionario ha de ser administrado por un entrevistador entrenado y precisa entre 20 y 30 min en el caso de que se trate de la primera entrevista y entre 10 y 15 min en las administraciones posteriores. Se compone de 20 preguntas o ítems y se divide en 4 secciones o dimensiones de la salud: disnea, fatiga, función emocional y control sobre la enfermedad. Los 5 ítems de la dimensión disnea son individualizados: el paciente selecciona en la primera entrevista las 5 actividades más importantes en su vida diaria en las que se encuentra limitado por sus problemas respiratorios, que se mantendrán en las administraciones sucesivas del cuestionario. El paciente selecciona una respuesta para cada ítem, a partir de una escala de 7 posibles respuestas equidistantes. Se puntúan por separado cada una de las dimensiones y también se obtiene una puntuación total. En el CRQ, las puntuaciones más altas indican una mejor calidad de vida. El mayor inconveniente del CRQ en la práctica estriba en la necesidad del entrevistador. Para obviarlo, se ha publicado recientemente una nueva versión en formato autoadministrado (CRQ-SR) con la que se han obtenido resultados similares, si bien los autores desaconsejan que ambos instrumentos se utilicen indistintamente<sup>16</sup>.

El SGRQ es un cuestionario diseñado por Jones et al en 1992 para ser utilizado en enfermedades obstructivas de las vías aéreas, EPOC y asma<sup>9</sup>. Su formato es autoadministrado y está constituido por 76 ítems, en 3 subescalas: síntomas, actividad (actividades que causan o están limitadas por disnea) e impactos (funcionamiento social y trastornos psicológicos causados por la enfermedad respiratoria). El paciente necesita 10-15 min para completarlo. Algunos ítems del cuestionario se responden a partir de una escala de 5 respuestas, mientras que otros son dicotómicos (sí/no). En el cálculo de la puntuación hay que tener en cuenta que se aplican pesos a las respuestas, por lo que el procedimiento resulta bastante complejo y se necesita la ayuda del ordenador. La puntuación, para cada una de las dimensiones y la puntuación total, oscila entre 0 y 100. En este cuestionario las puntuaciones más altas indican una peor calidad de vida. Dentro del proyecto IBERPOC se han obtenido valores de referencia para este cuestionario en la población general española, lo que contribuirá, sin duda, a una mejor interpretación de los resultados de los estudios<sup>17</sup>.

En los últimos años se han publicado los resultados de algunos estudios que comparan directamente las características operativas del CRQ y el SGRQ. En el estudio de Harper et al<sup>18</sup>, el SGRQ demostró un mayor poder de discriminación entre niveles de gravedad y una sensibilidad al cambio similar al CRQ, pero con mayor número de respuestas perdidas que este último. Hay que señalar, no obstante, que el CRQ fue administrado por un entrevistador y el SGRQ fue autoadministrado sin ningún tipo de supervisión, por lo que los resultados de cumplimentación de ambos no pueden ser comparados. Por su parte, Hajiro et al<sup>19</sup>, en un estudio transversal, analizaron las propiedades discriminativas del SGRQ y el CRQ y observaron que ambos cuestionarios se correlacionaban de forma similar con las variables fisiológicas, la capacidad de ejercicio y la valoración de la disnea, la ansiedad y la depresión. Rutten-van Mólken et al<sup>20</sup> compararon los resultados obtenidos con el SGRQ y la forma autoadministrada del CRQ en un ensayo clínico en que los pacientes fueron tratados con salmeterol, salmeterol y bromuro de ipratropio o placebo. La proporción de respuestas perdidas fue baja con ambos instrumentos en este estudio, en el que el SGRQ demostró unas propiedades discriminativas mejores que el CRQ. La mayor sensibilidad al cambio se observó en la dimensión de función emocional y la puntuación total del CRQ y en la dimensión de síntomas del SGRQ. En definitiva, de estos 3 estudios cabe concluir que no existe una superioridad clara de un instrumento sobre otro y que, en todo caso, el SGRQ parece algo mejor que el CRQ en lo que respecta a capacidad discriminativa.

### Cambios en la calidad de vida como respuesta al tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y su significación clínica

Una aplicación valiosa de la medición de la calidad de vida es su contribución a una evaluación más completa de la eficacia de los tratamientos. En los últimos

años, muchos ensayos clínicos en pacientes con EPOC incorporan cuestionarios de calidad de vida entre los parámetros que definen la respuesta a un tratamiento, ya sea farmacológico, rehabilitador o quirúrgico. La cuantificación de la calidad de vida mediante cuestionarios permite analizar numéricamente los cambios en el estado de salud de los pacientes. Aunque los cuestionarios de calidad de vida de tipo general, como el Perfil de Salud de Nottingham o el cuestionario SF-36, han demostrado ser útiles como instrumentos discriminativos (entre pacientes), los cuestionarios específicos son superiores a los generales como instrumentos evaluativos, por ser más sensibles a los cambios en el estado de salud<sup>21</sup>. Entre los cuestionarios específicos, el CRQ y el SGRQ han sido muy utilizados en ensayos clínicos en los últimos años en pacientes con EPOC.

Un aspecto de la medición de la calidad de vida que ha sido objeto de gran interés por parte de los investigadores es la interpretación clínica de los cambios en el curso de la enfermedad o de las diferencias transversales entre pacientes en su estado de salud, en función de los resultados de los cuestionarios. Como ocurre con otros parámetros biológicos, como el FEV<sub>1</sub>, las diferencias estadísticamente significativas en la calidad de vida pueden no ser clínicamente relevantes. El concepto de "diferencia mínima clínicamente importante" (DMCI) se ha desarrollado con el objetivo de proporcionar significación clínica a los resultados de los ensayos. La DMCI se ha definido como la diferencia más pequeña en puntuación en una dimensión de interés que los pacientes perciben como beneficiosa y que justificaría, en ausencia de efectos secundarios y/o un excesivo coste económico, un cambio en el manejo del paciente<sup>22</sup>. De acuerdo con esta definición, la DMCI sería el cambio de puntuación en un cuestionario de calidad de vida de aquellos pacientes que respondan "un poco mejor" o "un poco peor" a una pregunta de estimación global de cambio en su estado de salud o "tratamiento algo efectivo" a una pregunta sobre la respuesta a un tratamiento<sup>23</sup>. No obstante, se ha sugerido que la determinación de la DMCI a partir de la percepción del paciente es poco fiable y depende de la escala de opciones de respuesta a la pregunta de estimación global de cambio<sup>24</sup>. De hecho, este método de obtención de la DMCI, aunque muy utilizado, no ha sido validado<sup>23</sup>. Mediante este procedimiento, se ha descrito una DMCI de 0,5 puntos para el CRQ y de 4 puntos para el SGRQ<sup>23</sup>. Un procedimiento alternativo al anterior se basa, no en la percepción de cambio por los pacientes, sino en el criterio de los clínicos que habrían de decidir qué cambios de puntuación del cuestionario reflejan, según su criterio, un cambio significativo en el estado de salud de los pacientes. Con este procedimiento se ha descrito una DMCI para el CRQ y el SGRQ también de 0,5 y 4, respectivamente. Un tercer método, propuesto por Jones<sup>23</sup>, que tendría la ventaja de no depender de la subjetividad de los pacientes o de los clínicos, consistiría en establecer diferencias clínicamente importantes asociadas a un criterio de salud. Así, se ha descrito una diferencia de 4 puntos en el SGRQ entre los pacientes con EPOC que en el curso de un año después de una exacerbación rein-

gresan o fallecen respecto a los que no sufren estos episodios o entre pacientes con disnea de grados 4 y 5 en la escala del Medical Research Council<sup>23</sup>. En definitiva, los resultados de diversos estudios, realizados con métodos diferentes, parecen ser consistentes en cuanto a la magnitud de la MDCI para estos 2 cuestionarios.

La comprensión de los cambios en la calidad de vida se ve dificultada en la práctica por el escaso significado clínico que tiene un determinado cambio de puntuación de un cuestionario, a diferencia de lo que ocurre con los cambios en el FEV<sub>1</sub> o en una escala de disnea, cuyo significado es más evidente para el clínico. Jones propone como una posible solución a este problema trasladar los cambios de puntuación de los cuestionarios a escenarios clínicos; por ejemplo, un cambio de 4 puntos en el SGRQ se corresponde, entre otros, con un escenario en que un paciente con EPOC ha mejorado, de manera que ya no tiene que caminar más despacio que los demás y ya no le falta la respiración cuando se lava o se viste o cuando se agacha<sup>23</sup>.

En varios ensayos clínicos se ha evidenciado una mejoría de la calidad de vida de los pacientes con EPOC en respuesta a los fármacos broncodilatadores. Así, en un estudio paralelo, de 16 semanas de duración, que comparaba salmeterol a dosis de 50 µg/12 h, salmeterol 100 µg/12 h y placebo, se observó una mejoría clínicamente significativa en la puntuación del SGRQ con salmeterol 50 µg/12 h pero no con la dosis de 100 µg/12 h, lo que sería atribuible a los mayores efectos secundarios de la dosis más alta; los cambios observados en el FEV<sub>1</sub>, aunque significativos, fueron mínimos<sup>25</sup>. En otro ensayo que comparaba formoterol, otro β<sub>2</sub>-agonista de larga duración, con bromuro de ipratropio durante 12 semanas, se observaron cambios significativos en el FEV<sub>1</sub> con ambos fármacos y una mejoría de la calidad de vida, evaluada mediante el SGRQ, con formoterol; las diferencias entre formoterol y bromuro de ipratropio fueron clínicamente relevantes para las dimensiones de actividad e impactos del SGRQ<sup>26</sup>. En dos estudios recientes, de mayor duración que los anteriores, se evalúa el efecto del tiotropio, un nuevo anticolinérgico que se administra cada 24 h, en pacientes con EPOC durante un año de tratamiento<sup>27,28</sup>. En ambos se observó en el grupo tratado con tiotropio, respecto a bromuro de ipratropio y placebo, respectivamente, una mejoría significativa en comparación con los parámetros iniciales en el grado de disnea, en la función pulmonar y la calidad de vida, medida con el cuestionario SGRQ; en la mitad de los pacientes, aproximadamente, el cambio en la puntuación total del SGRQ alcanzó a ser clínicamente relevante.

En los últimos años se ha acumulado una gran evidencia acerca de la mejoría que la rehabilitación respiratoria produce en la disnea y la capacidad de ejercicio de los pacientes con EPOC. La evaluación de la calidad de vida es, por tanto, una de las medidas del resultado más importantes al evaluar la rehabilitación. Los resultados de un metaanálisis publicado en 1996, que incluía 14 ensayos controlados, pusieron de manifiesto una mejoría clínicamente importante en las dimensiones de disnea y control sobre la enfermedad del CRQ<sup>29</sup>. Un buen número

ro de estudios posteriores han confirmado el beneficio de la rehabilitación respiratoria en la EPOC, tanto en pacientes ingresados como ambulatorios o realizada en el domicilio del paciente. En uno de ellos, que incluyó a 200 pacientes ambulatorios, seguidos durante un año, se evidenció con la rehabilitación una mejoría significativa y clínicamente importante en la puntuación de ambos cuestionarios, CRQ y SGRQ<sup>30</sup>. Por otra parte, el efecto positivo de la rehabilitación parece perdurar a largo plazo. En un ensayo, con un período de seguimiento de 2 años, en pacientes ambulatorios, se mantuvo la mejoría significativa obtenida con la rehabilitación respiratoria sobre la disnea, la capacidad de esfuerzo y las dimensiones disnea, fatiga y función emocional del CRQ<sup>31</sup>.

Si bien el papel de la cirugía de reducción de volumen pulmonar en el tratamiento del enfisema grave está aún por definir debido a la falta de resultados de los estudios controlados y aleatorizados actualmente en curso, a corto plazo se ha descrito una mejoría significativa del estado de salud de los pacientes sometidos a cirugía, que se asocia a la disminución de la hiperinsuflación pulmonar<sup>32</sup>.

El desarrollo actual de la medición de la calidad de vida en la EPOC hace previsible que en los próximos años asistamos a una generalización de su inclusión en los estudios con pacientes, especialmente en lo que se refiere a los ensayos clínicos, que puede verse facilitada por la introducción de cuestionarios que, sin perder fiabilidad ni validez, sean más breves y fáciles de administrar y puntuar.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:581-6.
- Marín JM. Manifestaciones clínicas: la disnea y su importancia en el paciente con EPOC. *Arch Bronconeumol* 2001;37(Supl 1):8-13.
- Marín JM, Carrizo SJ, Gascón M, Sánchez A, Gallego B, Celli BR. Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness, and exercise performance during the 6-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1395-9.
- Belman MJ, Botnick WC, Shin JW. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:967-75.
- Debigaré R, Côté CH, Maltais F. Peripheral muscle wasting in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Clinical relevance and mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1712-7.
- American Thoracic Society. Dyspnea: mechanisms, assessment and management: a consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:321-40.
- McCarthy HCF, Spence SH, Tate RL. Adjustment to chronic obstructive pulmonary disease: the importance of psychological factors. *Eur Respir J* 2002;19:47-53.
- Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56:880-7.
- Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1321-7.
- Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, Oga T, Izumi T. A comparison of the level of dyspnea vs disease severity in indicating the health-related quality of life of patients with COPD. *Chest* 1999;116:1632-7.
- Ferrer M, Alonso J. Medición de la calidad de vida en los pacientes con EPOC. *Arch Bronconeumol* 2001;37(Supl 2):20-6.
- Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987;42:773-778.
- Güell R, Casan P, Sengenís M, Morante F, Belda J, Guyatt GH. Quality of life in patients with chronic respiratory disease: the Spanish version of the Chronic Respiratory Questionnaire. *Eur Respir J* 1998;11:55-60.
- Ferrer M, Alonso J, Prieto L, Plaza V, Monsó E, Marrades R, et al. Validity and reliability of the St. George's Respiratory Questionnaire after adaptation to a different language and culture: the Spanish example. *Eur Respir J* 1996;9:1160-6.
- Ferrer M, Alonso J, Morera J, Marrades RM, Khalaf A, Aguar MC, et al. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. *Ann Intern Med* 1997;127:1072-9.
- Williams JEA, Singh SJ, Sewell L, Guyatt GH, Morgan MDL. Development of a self-reported Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ-SR). *Thorax* 2001;56:954-9.
- Ferrer M, Villasante C, Alonso J, Sobradillo V, Gabriel R, Vilagut G, et al. Interpretation of quality of life scores from the St. George's Respiratory Questionnaire. *Eur Respir J* 2002;19:405-13.
- Harper R, Brazier JE, Waterhouse JC, Walters SJ, Jones NMB, Howard P. Comparison of outcome measures for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in an outpatient setting. *Thorax* 1997;52:879-87.
- Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, Koyama H, Izumi T. Comparison of discriminative properties among disease-specific questionnaires for measuring health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:785-90.
- Rutten-van Mólken M, Roos B, Van Noord JA. An empirical comparison of the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) and the Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ) in a clinical trial setting. *Thorax* 1999;54:995-1003.
- Guyatt GH, King DR, Feeny DH, Stubbings D, Goldstein RS. Generic and specific measurement of health-related quality of life in a clinical trial of respiratory rehabilitation. *J Clin Epidemiol* 1999;52:187-92.
- Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials* 1989;10:407-15.
- Jones PW. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. *Eur Respir J* 2002;19:398-404.
- Hajiro T, Nishimura K. Minimal clinically significant difference in health status: the thorny path of health status measures? [editorial]. *Eur Respir J* 2002;19:390-1.
- Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1283-9.
- Dahl R, Greefhorst LAPM, Nowak D, Nonikov V, Byrne AM, Thomson MH, et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:778-84.
- Vincken W, Van Noord JA, Greefhorst APM, Bantje TA, Kesten S, Korducki L, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002;19:209-16.
- Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San Pedro G, Zupallack RL, et al. A long term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;19:217-24.
- Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;348:1115-9.
- Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, Lewis-Jenkins V, Mullins J, Shiels K, et al. Results of a year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:362-8.
- Güell R, Casan P, Belda J, Sengenís M, Morante F, Guyatt GH, et al. Long-term effects of outpatient rehabilitation of COPD: a randomized trial. *Chest* 2000;117:976-83.
- Leyensson V, Furukawa S, Kuzma AM, Cordova F, Travaline J, Criner GJ. Correlation of changes in quality of life after lung volume reduction surgery with changes in lung function, exercise, and gas exchange. *Chest* 2000;118:728-35.