



ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



Hacia un tratamiento individualizado e integrado del paciente con EPOC

Julio Ancochea^{a,*}, Teresa Gómez García^b y Javier de Miguel Díez^b

^aServicio de Neumología, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IP), Madrid, España

^bServicio de Neumología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Tratamiento individualizado
Fenotipos

El concepto de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es amplio y genérico. En la práctica clínica y en investigación, la definición de EPOC se basa en la medida de la limitación al flujo aéreo mediante espirometría. Sin embargo, hoy sabemos que la EPOC incluye una compleja variedad de manifestaciones celulares, anatómicas, funcionales y clínicas que pueden permitir definir diferentes fenotipos de la enfermedad. Por otra parte, la gravedad de la EPOC no sólo depende de la función pulmonar valorada mediante espirometría, sino también de otras variables como la sintomatología clínica, las exacerbaciones y la presencia de complicaciones y comorbilidades, aspectos que contribuyen a definir estos diferentes fenotipos. La heterogeneidad fenotípica puede afectar a la respuesta del paciente al tratamiento y a la evolución de la EPOC. Ésta es, pues, una enfermedad compleja en la que es preciso realizar una valoración integral y multidimensional para así establecer un tratamiento más individualizado e integrado.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Toward personalized and integrated treatment of patients with COPD

ABSTRACT

Keywords:

Chronic obstructive pulmonary disease
Individualized treatment
Phenotypes

The concept of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is broad and generic. In clinical practice and research, the definition of COPD is based on the extent of airflow obstruction measured through spirometry. However, it is currently known that this disease encompasses a complex variety of cellular, anatomical, functional and clinical manifestations that could allow distinct COPD phenotypes to be defined. Moreover, the severity of COPD depends not only on pulmonary function evaluated through spirometry but also on other variables such as clinical symptoms, exacerbations and the presence of complications and comorbidities, which contribute to distinguishing among the distinct phenotypes. Phenotypic heterogeneity may affect treatment response and the clinical course of the disease. COPD is, therefore, a complex entity requiring comprehensive and multidimensional evaluation to establish more personalized and integrated treatment.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las normativas actuales de las sociedades científicas, tanto nacionales como internacionales, definen la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) como una enfermedad progresiva, que se caracteriza por una obstrucción crónica y parcialmente reversible, asociada a una reacción inflamatoria anómala, principalmente frente al humo del tabaco, y que conlleva una afectación sistémica^{1,2}. El valor del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) sigue

considerándose, en estas guías, como la medida de referencia para evaluar la gravedad y la progresión de la enfermedad. Sin embargo, cada vez hay más estudios que identifican que algunas manifestaciones clínicas de la enfermedad, como el grado de disnea, la limitación al ejercicio o la debilidad muscular, entre otras, pueden predecir mejor la mortalidad en la EPOC. Se trata, por lo tanto, de una enfermedad compleja y heterogénea, en la que es preciso realizar una valoración integral y multidimensional antes de plantear un abordaje terapéutico completo. Éstos fueron, precisamente, los objetivos del estudio ECLIPSE, un proyecto internacional y prospectivo de 3 años de duración, que pretendía describir diferentes subtipos de EPOC y definir marcadores predictivos de su progresión para individualizar, y así mejorar, el tratamiento de esta enfermedad³.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: j.ancochea@separ.es (J. Ancochea).

Valoración multidimensional

En los últimos años se han elaborado diversos índices o cuestionarios multidimensionales con una implicación pronóstica, que deberían incluirse en las diferentes estrategias de tratamiento^{4,5}. En este apartado se describen algunos de ellos.

Durante mucho tiempo, en diferentes estudios se ha demostrado el valor del FEV₁ como un factor predictor de morbimortalidad. Como consecuencia de ello, durante décadas, el principal objetivo terapéutico de la EPOC no ha sido otro que el de limitar el deterioro funcional de la enfermedad. Posteriormente, otros parámetros han ido cobrando importancia hasta llegar a ser considerados como factores pronóstico de supervivencia independientes. Entre ellos se encuentra el estado nutricional, medido mediante el índice de masa corporal y la masa libre de grasa. La disnea, que puede valorarse mediante la escala del Medical Research Council (MRC) y la escala de Börg, ha resultado ser también una variable predictora de supervivencia a 5 años, mejor incluso que el FEV₁⁶.

Otro aspecto esencial a considerar es el de las exacerbaciones de la EPOC. Estos acontecimientos constituyen un factor de mal pronóstico a largo plazo, habiéndose demostrado que pueden ejercer un impacto negativo sobre la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes con esta enfermedad^{7,8}. Sin embargo, la tendencia a presentar exacerbaciones no es igual en todos los casos. Así, se ha comprobado que existen pacientes con exacerbaciones frecuentes, hasta el punto de que en la actualidad se postula que podrían constituir un fenotipo distinto que implicaría la existencia de algún mecanismo biológico, genético, o incluso comportamental, que determinaría la susceptibilidad a las exacerbaciones recurrentes, con independencia de la severidad de la enfermedad. El estudio de este subgrupo de pacientes tiene una especial importancia, dadas las implicaciones pronósticas y terapéuticas diferentes que pueden tener.

La EPOC presenta frecuentes manifestaciones extrapulmonares y comorbilidades asociadas a la propia enfermedad, al tabaquismo y al envejecimiento que, a su vez, condicionan el tratamiento, el consumo de recursos y el pronóstico de la enfermedad. El manejo adecuado de las comorbilidades tendrá efectos beneficiosos en estos pacientes, incluso en términos de supervivencia, según se recoge en algunos estudios observacionales recientes⁹.

El componente perceptivo del paciente, así como la adherencia y el cumplimiento terapéutico han ganado protagonismo recientemente. Partiendo del hecho de que los marcadores biológicos o funcionales no reflejan este aspecto, se han diseñado herramientas que permitan obtener la información, bien a través de los cuestionarios de calidad de vida, o bien a través de los denominados PRO (*patient outcome report*), como sugiere la estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud (tabla 1)¹⁰.

Entre las escalas multidimensionales que integran la mayor parte de los aspectos antes mencionados, la más conocida es el BODE (Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea and Exercise capacity). En la actualidad se considera que predice mejor la mortalidad que el FEV₁ por sí solo y también es un buen predictor de exacerbaciones y del estado de salud del paciente. Entre las ampliaciones o modificaciones de esta escala que se han descrito con posterioridad cabe destacar el denominado e-BODE, que también tiene en cuenta las exacerbaciones¹¹. Otros índices como el ADO (Age, Dyspnea, Obstruction) basan su evaluación en los resultados de las pruebas funcionales, el grado de disnea y la edad de los pacientes¹².

Fenotipos en la EPOC

Los avances biotecnológicos que se han producido en los últimos años han permitido definir, más allá de las descripciones clásicas de los 2 arquetipos clínicos formulados por Dornhorst¹³, diversos fenotipos de la enfermedad¹⁴. En una revisión reciente, García-Aymerich et al¹⁵ proponen, basándose en el conocimiento actual de la fisiopatología y el cuadro clínico de la EPOC, la identificación de 26 rasgos fenotípicos agrupados en 6 dimensiones: síntomas respiratorios y estado de salud, exacerbaciones agudas, función pulmonar, cambios estructurales, inflamación local y sistémica, y afectación sistémica. El estudio para la caracterización fenotípica y evolución de la EPOC pretende mejorar la comprensión de la heterogeneidad de esta enfermedad, así como su relación con la evolución y el pronóstico de ésta¹⁶. Ello ayudará a diseñar estrategias terapéuticas más novedosas que abarquen toda la expresión clínica de la enfermedad.

típicos agrupados en 6 dimensiones: síntomas respiratorios y estado de salud, exacerbaciones agudas, función pulmonar, cambios estructurales, inflamación local y sistémica, y afectación sistémica. El estudio para la caracterización fenotípica y evolución de la EPOC pretende mejorar la comprensión de la heterogeneidad de esta enfermedad, así como su relación con la evolución y el pronóstico de ésta¹⁶. Ello ayudará a diseñar estrategias terapéuticas más novedosas que abarquen toda la expresión clínica de la enfermedad.

Tratamiento de la EPOC

Los objetivos del tratamiento de la EPOC son, en general, prevenir la progresión de la enfermedad, reducir las exacerbaciones y su gravedad, mejorar la tolerancia al ejercicio y a las actividades de la vida diaria, y reducir la mortalidad¹⁷. A continuación se describen algunas de las herramientas de las que disponemos en la actualidad para aproximarnos a los objetivos descritos.

Educación

Los programas educativos orientados a la deshabitación del tabaco, a la correcta aplicación de las técnicas inhalatorias y al reconocimiento temprano de las exacerbaciones, junto con las campañas de vacunación, han demostrado que tienen un gran impacto en la progresión de la enfermedad¹⁸. De esta manera, se considera que estas intervenciones son fundamentales y deben situarse en el primer escalón terapéutico en el abordaje de la EPOC.

Broncodilatadores

Los broncodilatadores constituyen la base del tratamiento farmacológico de la EPOC, ya que consiguen mejorar los síntomas en estos pacientes. Los broncodilatadores de acción corta mejoran la tolerancia al esfuerzo y clásicamente han estado indicados en estadios muy iniciales de la enfermedad, como medicación de rescate para el alivio sintomático. Sin embargo, hoy en día se recomienda iniciar el tratamiento con broncodilatadores de acción larga, ya sean agonistas-β₂-adrenérgicos (salmeterol, formoterol o indacaterol) o anticolinérgicos (bromuro de tiotropio), puesto que tienen una eficacia superior en la reducción del número de agudizaciones y hospitalizaciones^{19,20}. Otro aspecto a tener en cuenta a la hora de pautar los broncodilatadores de acción larga es el mejor cumplimiento y adhesión terapéutica que permite su comodidad de administración.

Asociación de 2 broncodilatadores o de broncodilatador y corticoide inhalado

La evolución a estadios intermedios de la enfermedad plantea alternativas terapéuticas, en atención a la variabilidad de la limitación fun-

Tabla 1

Características recomendadas para la valoración multidimensional en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

EPOC leve	EPOC moderada	EPOC grave o muy grave
FEV ₁	FEV ₁	FEV ₁
Disnea (escala MRC o Börg)	Disnea (escala MRC o Börg)	Disnea (escala MRC o Börg)
IMC	IMC	IMC
Comorbilidades	Comorbilidades	Comorbilidades
	Exacerbaciones	Exacerbaciones
	Adherencia y cumplimiento terapéutico	Adherencia y cumplimiento terapéutico
		Factores psicosociales
		Voluntades anticipadas

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; IMC: índice de masa corporal.

Modificada de la Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud¹⁰.

cional de la EPOC. Cuando se compara la respuesta terapéutica de la combinación de 2 broncodilatadores frente a la asociación de un broncodilatador y un corticoide inhalado, sólo hay un ensayo clínico que apunta hacia al beneficio de la primera combinación²¹. Por otra parte, en el estudio TORCH se ha demostrado que el tratamiento combinado de fluticasona y salmeterol provoca una disminución de la mortalidad del 2,6% en comparación con el placebo, con una diferencia casi estadísticamente significativa ($p = 0,052$), consiguiendo también reducir el número de agudizaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes, incluso en estadios precoces de la enfermedad^{22,23}. En estudios posteriores en los que, a diferencia del estudio TORCH, se han incluido también enfermos con un test broncodilatador positivo, se ha demostrado una mejor respuesta al tratamiento en este subgrupo de pacientes²⁴. Por lo tanto, parece que los pacientes con rasgos clínicos sugestivos de asma, con reversibilidad o hiperrespuesta bronquial, son los que obtienen un mayor beneficio al introducir los corticoides inhalados, en asociación al escalón terapéutico previo. Además, hay que tener en cuenta que, aunque los corticoides inhalados no han demostrado modificar o mejorar la capacidad funcional en estos enfermos, sí consiguen disminuir el número de exacerbaciones y la gravedad de éstas entre los pacientes que tienen un mayor deterioro del FEV₁. No obstante, deberían emplearse a la dosis mínima eficaz, con la intención de reducir al mínimo los efectos secundarios relacionados con su administración.

Por otra parte, existe la necesidad de nuevos tratamientos con actividad antiinflamatoria más selectiva y capacidad para modificar diferentes *outcomes* en subgrupos de pacientes. Roflumilast puede representar un nuevo paradigma en este sentido.

Tratamiento individualizado: una propuesta de cambio

Si se tienen en cuenta todos los avances anteriormente mencionados, no resulta extraño que hayan surgido múltiples propuestas de manejo terapéutico, cada vez más individualizado y orientado a los diferentes fenotipos de la EPOC. Así, el abordaje puede ser diferente según el perfil clínico del paciente: exacerbaciones frecuentes o no, presencia y tipo de comorbilidad asociada, manifestaciones clínicas sugestivas de hipersecreción mucosa, signos de enfisema, etc. En este sentido, en los últimos años se han publicado diferentes estrategias de estandarización del tratamiento, cada una de las cuales enfatiza la importancia de diferentes variables. Así, por ejemplo, O'Donnell et al¹⁷ proponen escalar el tratamiento en atención a la función pulmonar y al número o frecuencia de exacerbaciones del paciente. Miratvilles et al²⁵ establecen 2 líneas terapéuticas claramente separadas dependiendo de la presencia o no de un fenotipo asmático. Arcnalich et al²⁶ hacen hincapié en efectuar un tratamiento dirigido ante la presencia de hiperreactividad bronquial, hiperinsuflación, hipersecreción y/o asociación con otras patologías. López-Campos sugiere que se seleccionen como variables determinantes el FEV₁, el grado de disnea y la frecuencia de las exacerbaciones y con ellas plantea una estrategia tridimensional con 3 brazos (uno por cada variable antes mencionada), permitiendo que el más severo sea el que rijga el tratamiento²⁷. En un intento de integrar estas propuestas, nosotros hemos diseñado un esquema de tratamiento en el que se recogen diversos aspectos relacionados con un tratamiento más individualizado de la EPOC (fig. 1).

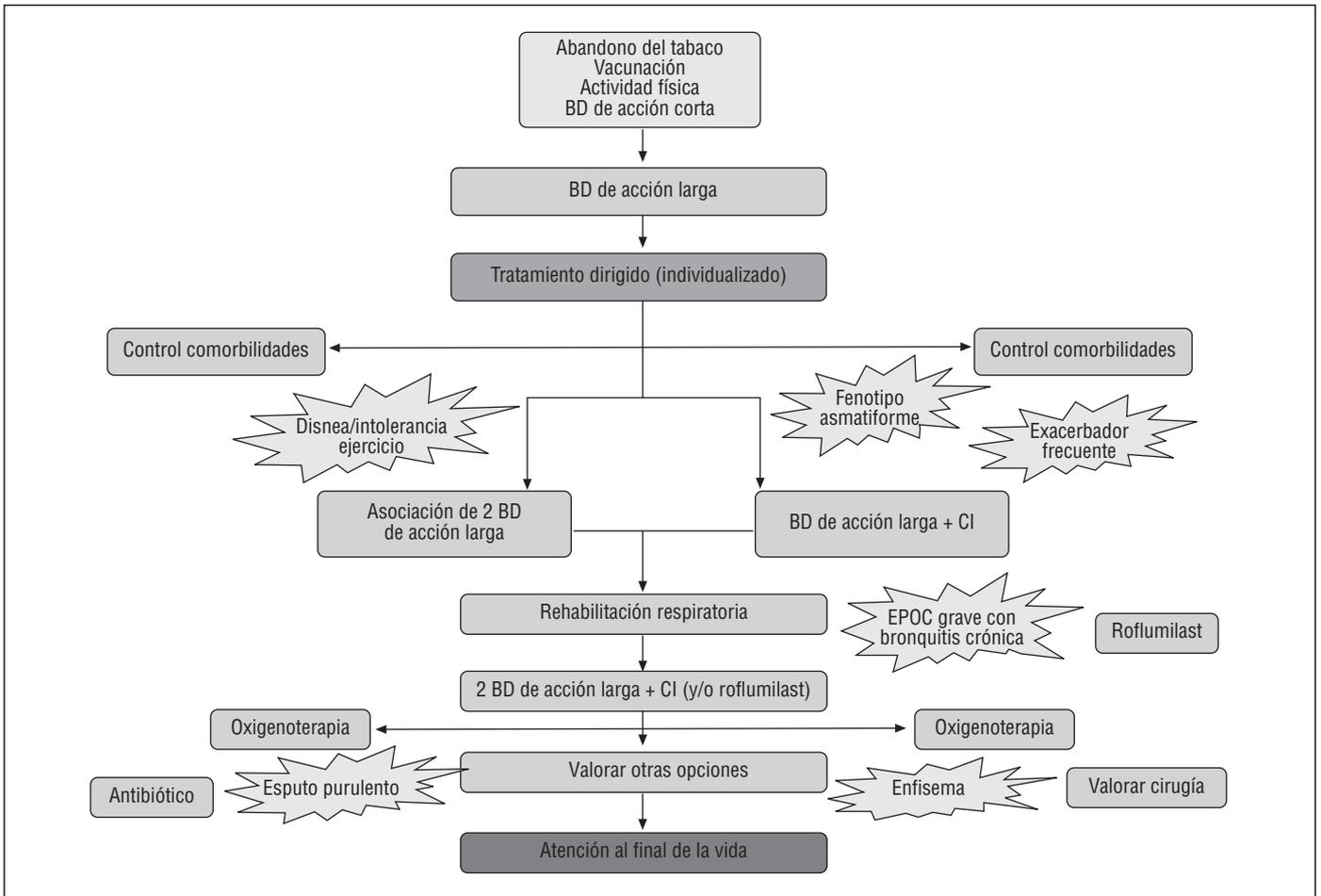


Figura 1. Propuesta de una estrategia terapéutica. BD: broncodilatadores; CI: corticoides inhalados.

Exacerbaciones

Como se ha descrito anteriormente, el uso de corticoides inhalados consigue disminuir el número de exacerbaciones y la gravedad de las mismas, incluso entre los pacientes que tienen un mayor grado de deterioro funcional²⁸. Por ese motivo, constituyen una opción terapéutica útil en los pacientes con exacerbaciones frecuentes.

Por otra parte, recientemente se ha aprobado en Europa el roflumilast, un inhibidor de la fosfodiesterasa 4, que ejerce un papel importante en la regulación de la actividad inflamatoria a través de su implicación en la degradación del AMP cíclico. Este mecanismo de acción justifica su mayor beneficio en el tratamiento de mantenimiento de los enfermos con una EPOC moderada o grave que presentan una historia de exacerbaciones frecuentes²⁹. En el algoritmo que nosotros proponemos podría situarse, como un escalón adicional, en el grupo de pacientes con exacerbaciones frecuentes que tienen un control insuficiente de su enfermedad a pesar del tratamiento con una combinación de broncodilatadores y corticoides inhalados, así como en pacientes con EPOC grave con perfil clínico de bronquitis crónica.

Los corticosteroides sistémicos constituyen una opción terapéutica útil en los casos de exacerbación grave, aunque deberían administrarse a la menor dosis posible y mantenerse el mínimo tiempo necesario, con el objetivo de intentar reducir la aparición de complicaciones, entre las que se incluyen la aparición de neumonía y la osteoporosis.

Otro aspecto clave en el manejo de las exacerbaciones es la elección de la antibioterapia empírica, que debe ir dirigida a los microorganismos más frecuentemente implicados en el proceso. Así, en los pacientes que no tienen factores de riesgo, los microorganismos que deberían cubrirse son *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y *Streptococcus pneumoniae*. En los que tienen factores de riesgo, como un FEV₁ < 50%, más de 3 exacerbaciones al año, empleo de antibioterapia en los 3 meses previos o uso de corticoides, es fundamental tener en cuenta la posible implicación de microorganismos Gram negativos, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*¹.

Comorbilidades

En relación con el componente extrapulmonar de la enfermedad, es importante señalar que el manejo adecuado de las comorbilidades asociadas ha demostrado que disminuye la mortalidad en la EPOC⁹. Debido a ello, es aconsejable valorar de forma integral a los pacientes con EPOC e identificar precozmente a los que tienen comorbilidades asociadas. Así, por ejemplo, cada vez se detecta una mayor frecuencia de anemia en estos enfermos, que se ha puesto en relación con la inflamación que acompaña a los procesos crónicos. En este sentido, se ha demostrado que la disminución del hematocrito se asocia con una mayor mortalidad en los pacientes respiratorios⁴ y que la transfusión de hemoconcentrados, cuando es preciso, mejora los parámetros fisiológicos y clínicos en estos enfermos^{30,31}.

Entre las comorbilidades que más frecuentemente se asocian a la EPOC se encuentran la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca, la diabetes mellitus y los trastornos del ánimo. Cada una de ellas requiere un abordaje terapéutico, que debería individualizarse en los pacientes con EPOC. Así, por ejemplo, en el manejo de las enfermedades cardiovasculares, el empleo de agentes bloqueadores beta cardiosselectivos, cuando están indicados, es seguro, aunque se recomienda comenzar el tratamiento a dosis bajas e ir aumentándolas gradualmente hasta alcanzar la dosis necesaria³². Por otra parte, el empleo de diuréticos en la insuficiencia cardíaca debe realizarse de forma cuidadosa por el riesgo de que aparezca alcalosis metabólica, con el consiguiente riesgo de que aumente la presión parcial de CO₂.

Los trastornos del ánimo, tanto la ansiedad como la depresión, aparecen en un elevado porcentaje de pacientes con EPOC. Hay que tener en cuenta que las benzodiacepinas tienen un efecto depresor del centro respiratorio, por lo que deberían manejarse con cuidado en estos enfermos. Más seguros son los inhibidores selectivos de la re-

captación de serotonina y noradrenalina, debido a que no afectan al centro respiratorio. Habitualmente suele iniciarse el tratamiento a dosis bajas y no debería esperarse resultado alguno hasta pasadas al menos 2 o 4 semanas.

Pacientes hipersecretorios

En los pacientes con expectoración habitual e historia de exacerbaciones habituales es frecuente el empleo de mucolíticos. Sin embargo, en la actualidad no hay suficiente evidencia científica que permita su recomendación de forma rutinaria en estos enfermos³³. Tal y como se ha mencionado con anterioridad, la adición del roflumilast podría ser beneficiosa en estas situaciones, debido a su potencial actividad en la disminución de los procesos inflamatorios, pudiendo mejorar la disfunción mucociliar.

Enfisema

En los pacientes con enfisema heterogéneo predominante en los lóbulos superiores que presentan una importante limitación para la actividad física, la cirugía de reducción de volumen es una opción terapéutica a tener en cuenta, siempre que el FEV₁ no sea menor del 20% o la capacidad de difusión para el monóxido de carbono no baje del 20%.

La rehabilitación respiratoria consigue mejorar la disnea y la capacidad de ejercicio en estos enfermos, pudiendo también disminuir el número de ingresos hospitalarios. Por este motivo, debería formar parte del algoritmo terapéutico de la EPOC, ya desde las fases tempranas de la enfermedad.

Terapia génica

Recientemente se ha detectado que hay una mayor susceptibilidad a la obstrucción del flujo aéreo ligada a los cromosomas 2 y 8³⁴. Además, se han identificado factores de transcripción cuya sobreproducción se relaciona con el aumento del riesgo de aparición de EPOC. Es posible que, en un futuro cercano, los descubrimientos derivados de las nuevas terapias génicas permitan identificar a pacientes de riesgo e implementar tratamientos específicos en este sentido. Así, ya se ha intentado la transfección génica por lentivirus para restablecer el desequilibrio entre proteasas y antiproteasas, aunque no se ha logrado obtener los resultados que se esperaban.

Conclusiones

En los últimos años se han producido cambios importantes en el abordaje terapéutico de la EPOC que, hasta hace poco, estaba centrado únicamente en mejorar los síntomas de la enfermedad. Estos avances han contribuido a modificar el enfoque de la enfermedad y han abierto una puerta hacia una nueva visión de ésta. Todo ello nos sitúa a un paso de la denominada medicina 4P, término propuesto por Leroy Hood, director del ISB (Institute for Systems Biology) para hacer referencia a una medicina personalizada (basada en el genoma), predictiva (capaz de predecir la aparición de la enfermedad), preventiva (posibilidad de actuar profilácticamente) y participativa (participación del paciente en su proceso de salud y en las actuaciones preventivas que se propongan).

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Peces-Barba G, Barberá JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. Arch Bronconeumol. 2008;44:271-81.

2. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23:932-46.
3. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, Crim C, Dawber F, Edwards L, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *Eur Respir J*. 2008;31:869-73.
4. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Méndez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1005-12.
5. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD assessment test. *Eur Respir J*. 2009;34:648-54.
6. Nishimura K, Izumu T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002;121:1434-40.
7. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:925-31.
8. Anzueto A, Leimer I, Kesten S. Impact of frequency of COPD exacerbations on pulmonary function, health status and clinical outcomes. *Int J COPD*. 2009;4:245-51.
9. Manzini GJ, Etmann M, Zhang B, Levesque LE, FitzGerald M, Brophy JM. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptors blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2557-60.
10. Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009.
11. Soler Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez Sánchez L, Perpiñá Tordera M, Román Sánchez P. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med*. 2009;103:692-9.
12. Puhan MA, García-Aymerich J, Frey M, Ter Riet G, Antó JM, Agust AG, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet*. 2009;374:704-11.
13. Dornhorst AC. Respiratory insufficiency. *Lancet*. 1955;268:1183-7.
14. De Lucas-Ramos P, López S, Lucero S, Juárez C, Rodríguez JM. Fenotipos de la EPOC. *Rev Patol Resp*. 2009;12 Supl 2:176-82.
15. García-Aymerich J, Agustí A, Barberá J, Belda J, Ferrero E, Ferrer A, et al. La heterogeneidad fenotípica de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:129-38.
16. García-Aymerich J, Gómez FP, Antó JM. Caracterización fenotípica y evolución de la EPOC en el estudio PAC-COPD: diseño y metodología. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:4-11.
17. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Hernández P, Marciniuk D, Balter M, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2007 update. *Can Respir J*. 2007;14 Suppl B:5B-32B.
18. Bourbeau J, Julien M, Maltais F. Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a disease-specific self-management intervention. *Arch Intern Med*. 2003;163:585-91.
19. Miravittles M. Tratamiento individualizado de la EPOC: una propuesta de cambio. *Arch Bronconeumol*. 2009;45 Supl 5:27-34.
20. Rutten-van Mölken M, Oostenbrink JB, Miratvilles M, Monk BU. Modelling the 5 year cost-effectiveness of tiotropium, salmeterol and ipratropium for the treatment of COPD in Spain. *Eur J Health Econ*. 2007;8:123-35.
21. Rabe KF, Timmer W, Sagkriotis A, Viel K. Comparison of a combination of tiotropium plus formoterol to salmeterol plus fluticasone in moderate COPD. *Chest*. 2008;134:255-62.
22. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jerkins CR, Jones PW, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: Results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:332-8.
23. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomized, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res*. 2009;10:59.
24. Bleecker ER, Emmett A, Crater G, Knobil K, Kalberg C. Lung function and symptom improvement with fluticasone propionate/salmeterol and ipratropium bromide/albuterol in COPD: response by beta-agonist reversibility. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008;21:682-8.
25. Miratvilles M. Nuevos tratamientos en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:65-74.
26. Arnalich Jiménez B, Cano Pumarega I, Mola Ausiro A, Izquierdo Alonso JL. Novedades en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2009;45 Supl 3:9-13.
27. López-Campos JL. Estrategias de tratamiento en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: una propuesta de sistematización. *Arch Bronconeumol*. 2010. Epub ahead of print.
28. Alsaedi A, Sin DD, McAlister FA. The effect of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med*. 2002;113:59-65.
29. Price D, Chisholm A, Ryan D, Crockett A, Jones R. The use of roflumilast in COPD: a primary care perspective. *Prim Care Respir J*. 2010. Epub ahead of print.
30. Schonhofer B, Wenzel M, Geibel M, Kholer D. Blood transfusion and lung function in chronically anemic patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med*. 1998;26:1824-8.
31. Schonhofer B, Bohrer H, Kohler D. Blood transfusion facilitating difficult weaning from ventilator. *Anaesthesia*. 1998;53:181-4.
32. Pena X, Van Den Eynde E, Mena E, Recio J. EPOC y enfermedad cardiovascular. *Rev Clin Esp*. 2007;207 Supl 1:14-21.
33. Poole PJ, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *BMJ*. 2001;322:1271-4.
34. Palmer LJ, Celedon JC, Chapman HA, Speizer FE, Weiss ST, Silverman EK. Genome-wide linkage analysis of bronchodilator responsiveness and post-bronchodilator spirometric phenotypes in chronic obstructive pulmonary disease. *Hum Molec Genet*. 2003;12:1199-210.