



ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



Novedades en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Belén Arnalich Jiménez^a, Irene Cano Pumarega^b, Anna Mola Ausiró^c y José Luis Izquierdo Alonso^{a,*}

Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

Servicio de Neumología, Hospital de Getafe, Getafe, España

Servicio de Neumología, Hospital de Sant Pau, Barcelona, España

RESUMEN

Palabras clave:

Afectación sistémica

Diagnóstico

EPOC

Tratamiento

Aunque la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se define por la presencia de obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo, desde un punto de vista clínico, debemos seguir avanzando en el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes, de modo que no queden relegados a un simple valor espirométrico. Entender que la EPOC es un proceso heterogéneo y que la complejidad del paciente suele aumentar por la asociación de otras enfermedades, permitirá diseñar estrategias más individualizadas, que pueden mejorar nuestros resultados en el control del proceso.

Los estudios TORCH y UPLIFT nos han mostrado que con el tratamiento actual podemos mejorar aspectos muy importantes de la enfermedad, incluyendo la mortalidad. Sin embargo, la finalización de estos dos grandes estudios ha generado una corriente de opinión que favorece un abordaje más individualizado de los pacientes, abordaje que deberá tener en cuenta todos los factores, pulmonares y no pulmonares, que pueden modificar la forma de presentación del paciente en la clínica.

Aunque ya estamos asistiendo a un cambio en el enfoque terapéutico de la EPOC, el futuro del tratamiento deberá basarse en estudios realizados en subgrupos específicos de pacientes, así como en clarificar la interrelación entre la EPOC y otras enfermedades que frecuentemente presentan estos pacientes. Aunque un mejor conocimiento de su patogenia puede desembocar en mejores tratamientos farmacológicos, no se prevén fármacos que por sí solos cambien, a corto y medio plazo, la situación de la EPOC; no obstante, un abordaje más dirigido al paciente puede ser la principal herramienta que actualmente tiene el médico para mejorar la calidad y, posiblemente, la cantidad de vida de estos pacientes.

© 2009 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Advances in chronic obstructive pulmonary disease

ABSTRACT

Keywords:

Systemic involvement

Diagnosis

COPD

Treatment

Although chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by poorly reversible, chronic airflow obstruction, from the clinical point of view we must continue to make progress in the diagnosis and management of these patients so that spirometry is not the only technique used. Understanding that COPD is a heterogeneous process and that patient complexity usually increases due to the presence of comorbidities will allow more individualized strategies to be designed, which may improve control of the process.

The TORCH and UPLIFT trials have shown that current treatment can improve important aspects of the disease, including mortality. However, the finalizing of these two large trials has generated a current of opinion favoring a more individually-tailored approach that should include all the factors –both pulmonary and extrapulmonary– that can modify the patient's form of presentation.

Although we are witnessing a change in the therapeutic approach to COPD, future treatment will probably be based on studies performed in specific patient subgroups and on clarifying the interrelation between COPD and other diseases that are common in these patients. Greater knowledge of the pathogenesis of the disease may improve pharmacological treatment but drugs that, by themselves, alter the short- and long-term course of COPD are not on the horizon. However, a more patient-focussed approach may be the main tool available to physicians to increase quality of life –and possibly survival– in these patients.

© 2009 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jlizquierdo@sescam.org (J.L. Izquierdo Alonso).

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados. Su tratamiento se basa fundamentalmente en un criterio espirométrico que no siempre refleja las peculiaridades del paciente. Adicionalmente, nos encontramos con una serie de problemas de concepto, de diagnóstico y de implementación de las guías clínicas en la práctica médica habitual, que están condicionando un replanteamiento del manejo de la enfermedad respecto a pautas previas.

Debemos revalorar nuestros conceptos en la EPOC

¿Es válida la definición actual de EPOC?

Si nos remontamos a 1958, en el Simposio Ciba, aparece por primera vez el concepto de enfermedad pulmonar crónica no específica, haciendo referencia al término clínico de bronquitis crónica y enfermedad obstructiva generalizada. Esta última, a su vez, se diferenciaba entre enfisema y asma¹. En 1975 aparece el término de EPOC, siendo definida por la American Thoracic Society (ATS) y por el American College of Chest Physicians como una enfermedad de etiología incierta caracterizada por un persistente enlentecimiento al flujo aéreo durante la espiración forzada². Es en 1987 cuando la ATS añade a la definición funcional un concepto morfológico de la EPOC consistente en una alteración estructural que afecta a las vías aéreas y al parénquima pulmonar. Y se hace mención también del fenotipo de bronquitis crónica y enfisema³. Más recientemente, la Global Initiative for Obstructive Lung Diseases de 2001 (GOLD) define la EPOC como la limitación progresiva del flujo aéreo, no totalmente reversible, causada por una reacción inflamatoria a la inhalación crónica de partículas tóxicas⁴. Paralelamente, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) define la EPOC como la presencia de obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo (disminución del volumen espiratorio forzado durante el primer segundo [FEV₁] y de la relación FEV₁/capacidad vital forzada [FVC]), asociada a una reacción anómala causada principalmente por el humo del tabaco⁵. Desafortunadamente, en estos dos casos se trata de definiciones puramente espirométricas, en las cuales se han eliminado aspectos clave relacionados con la heterogeneidad de la EPOC. Sin embargo, en la práctica clínica de nuestra consulta podemos ver distintos tipos de pacientes que, con la misma función pulmonar, presentan características clínicas bien diferenciadas. Cualquier guía clínica en el futuro debe tener en cuenta que existen distintas formas de presentación de la enfermedad, con diferencias en el tipo e intensidad de síntomas, en el deterioro funcional, en el número y características de las exacerbaciones, y considerar que debe valorarse el paciente de forma global.

Obsesión por la irreversibilidad

Actualmente se define reversibilidad bronquial como una mejoría del FEV₁ y/o de la FVC de 200 ml y al menos un 12% sobre el valor basal. Esta reversibilidad va a depender mucho del valor basal (regresión a la media), es decir, 200 ml de incremento es un 10% en un sujeto con 2.000 ml de FEV₁ y, por lo tanto, la reversibilidad negativa, pero un 20% en un sujeto de 1.000 ml y, por lo tanto, la reversibilidad positiva. A pesar de estas limitaciones, una prueba broncodilatadora positiva es, para muchos, la diferencia fundamental entre asma y EPOC. Esta obsesión por la irreversibilidad en la EPOC ha sido la causa por la cual se ha exigido una prueba broncodilatadora negativa para la inclusión de estos pacientes en los ensayos clínicos realizados en pacientes con EPOC, ensayos que posteriormente permiten establecer la eficacia de diferentes medidas terapéuticas. Sin embargo, en 1986, Anthonisen demostró que más del 60% de los pacientes con

EPOC reversionen más de un 10-12 o 15%⁵, y que al repetir un test broncodilatador tres veces, el 30% de los pacientes tenían una prueba broncodilatadora positiva y un 68% en el curso de siete pruebas broncodilatadoras⁶. Más recientemente, el estudio UPLIFT ha confirmado la reversibilidad positiva en más del 50% de los pacientes con EPOC^{7,8}. Por desgracia, este criterio ha condicionado problemas de validez externa, ya que nos encontramos con recomendaciones actuales basadas en ensayos clínicos realizados con subgrupos de pacientes que no son representativos de la población de EPOC que se observa en la práctica clínica.

Así pues, hay que tener presente que la espirometría no nos da un diagnóstico final, sino un patrón funcional, y que salvo que se normalice la función pulmonar, la reversibilidad bronquial no permite establecer el diagnóstico diferencial con el asma bronquial ni va a permitir dirigir un tratamiento.

Obstrucción al flujo aéreo según la espirometría, ¿siempre EPOC?

Actualmente, para el diagnóstico de EPOC se utiliza un criterio puramente espirométrico (FEV₁/FVC posbroncodilatador < 70%). La ventaja de este criterio es su simplicidad, pero tiene una serie de limitaciones que debemos conocer. ¿Es EPOC todo aquel que presente un cociente FEV₁/FVC posbroncodilatador < 70%? Sabemos que la FEV₁ va disminuyendo progresivamente conforme nos hacemos mayores (se estima un descenso anual para la FVC y FEV₁ de 27-33 ml/año), y que los valores medidos en la espirometría han de compararse con unos teóricos obtenidos de poblaciones sanas, de sujetos con una edad y talla determinadas. Si no tenemos en cuenta este aspecto, el resultado es que, usando el cociente FEV₁/FVC, podríamos tener un elevado número de "sobrediagnósticos" en sujetos sanos mayores y altos y un "infradiagnóstico" en sujetos jóvenes y bajos. En un estudio de Hardie et al⁹ se demostró que en sujetos sanos no fumadores de edad avanzada, los que tenían más de 70 años, el 35% presentaban un FEV₁/FVC < 70%, llegando a un 50% en los mayores de 80 años.

En nuestra población, un número importante de pacientes con EPOC se encuentran en un grupo de edad avanzada, y dado que cada vez se pretende realizar un diagnóstico en fases más precoces de la enfermedad, cuando apenas hay síntomas, el diagnóstico podría ser sobreestimado. Por consiguiente, la espirometría representa una herramienta imprescindible de partida, pero siempre debe complementarse, en función de las características del paciente, con otros parámetros clínicos y/o de imagen.

Importancia del fenotipo en el tratamiento del paciente con EPOC

Las guías clínicas actuales recomiendan un tratamiento escalonado de la EPOC en función de un criterio espirométrico. Según esto, todos los pacientes con un determinado FEV₁ se tratarían de igual forma. Así, algunas guías recomiendan la introducción del corticoide inhalado cuando el FEV₁ sea menor del 50%. Este planteamiento resulta fácil a la hora del manejo del paciente, pero entonces, ¿a qué se debe el escaso seguimiento de las guías clínicas en la actualidad? En la consulta podemos ver a pacientes que con un grado igual de FEV₁ no se comportan ni evolucionan de la misma forma. Así pues, nos encontramos con pacientes en los que va a predominar la hipersecreción, otros en los que predominará fundamentalmente la disnea, otros con exacerbaciones frecuentes y otros con mayor hiperreactividad bronquial, además de que el deterioro funcional puede ser más o menos rápido; por otro lado, las comorbilidades van a condicionar la forma en que el paciente se presente en la práctica clínica. Ante este escenario, desde un punto de vista clínico, el tratamiento escalonado de la EPOC debería sustituirse por un tratamiento más dirigido de la EPOC, evaluando previamente las características del paciente, que en ningún caso debe quedar relegado a un criterio espirométrico¹⁰.

¿Cómo enfocar correctamente el diagnóstico de la EPOC?

Aunque el FEV₁ continúa siendo el principal parámetro para el diagnóstico y la clasificación de su gravedad, se han incorporado nuevas variables con capacidad pronóstica.

Inicialmente, el diagnóstico debe considerarse ante cualquier paciente con tos, expectoración o disnea de forma mantenida y/o exposición a factores de riesgo (especialmente al humo de tabaco). Es preciso incidir en la realización de la espirometría forzada para establecer el diagnóstico de EPOC, que estará indicada en cualquier individuo mayor de 40 años con una exposición significativa al tabaco, con o sin síntomas respiratorios⁵. Uno de los principales problemas en el abordaje asistencial de esta enfermedad es su infradiagnóstico, fundamentalmente en el ámbito de atención primaria¹¹, y de forma especial en el sexo femenino¹². No menos importante es el problema de los falsos positivos, ya que existe un elevado porcentaje de personas con diagnóstico de EPOC que posteriormente no se confirma cuando se valoran sus pruebas de la función respiratoria¹³. Por lo tanto, se debe insistir en la mayor y mejor utilización de la espirometría, sobre todo en atención primaria. Para ello, no sólo es preciso disponer de un espirómetro, sino que también son necesarios controles de calidad y realizar la técnica de forma correcta.

Los síntomas de la EPOC (tos, expectoración y disnea) son inespecíficos y comunes a otras enfermedades, por lo que tienen escasa sensibilidad para realizar el diagnóstico. La disnea limita las actividades que requieren esfuerzo físico y puede llegar a producir incapacidad funcional. En la EPOC, la relación entre la magnitud de la disnea, el impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida y el nivel de obstrucción (FEV₁) es bajo, lo que obliga a incluir otros sistemas de valoración. Existen múltiples cuestionarios genéricos, específicos o autoadministrados que pueden aportar información adicional en contextos determinados (cuestionario St. Georges, *Chronic Respiratory Questionnaire* [CRQ], *Clinical COPD Questionnaire* [CCQ], etc.)^{14,15}.

Dado que existen múltiples variables que pronostican mortalidad de manera independiente, se ha descrito el índice BODE, que intenta mejorar la capacidad predictiva mediante la agrupación de varias de ellas¹⁶. Adicionalmente, varios estudios han demostrado la existencia de una relación entre las exacerbaciones (en especial, las que cursan con hospitalizaciones) y el aumento de la mortalidad, por lo que siempre deben recogerse en la historia clínica de estos pacientes¹⁷. Desde el punto de vista funcional, la medición de los volúmenes pulmonares estáticos permite valorar el grado de hiperinsuflación pulmonar y/o atrapamiento aéreo. Estos parámetros, no incluidos en el índice BODE, tienen capacidad pronóstica independiente y guardan

Tabla 1
Manifestaciones extrapulmonares de la EPOC

<i>Inflamación sistémica</i>
Células inflamatorias circulantes (neutrófilos/linfocitos)
Estrés oxidativo
Mediadores inflamatorios plasmáticos
<i>Disfunción muscular</i>
Pérdida de masa muscular
Alteraciones estructurales y funcionales
<i>Alteraciones cardiovasculares</i>
Disfunción del ventrículo derecho
Hipertensión pulmonar
Enfermedad arterial coronaria
Arritmias
<i>Alteraciones nutricionales y pérdida de peso</i>
Aumento del gasto energético en reposo
Alteraciones de la composición corporal
Alteraciones metabólicas
<i>Alteraciones endocrinológicas</i>
Hormona del crecimiento
Hormonas sexuales
Hormonas tiroideas
<i>Metabolismo óseo: osteoporosis</i>
Efectos en el sistema nervioso

una relación más estrecha con la disnea y la intolerancia al ejercicio que con la obstrucción al flujo aéreo. La capacidad inspiratoria, determinada mediante una espirometría lenta, es un parámetro sencillo de obtener y reproducible, y proporciona una estimación indirecta de la magnitud de la hiperinsuflación¹⁸. También desde el punto de vista funcional, el test de difusión del monóxido de carbono se ha correlacionado con la gravedad del enfisema pulmonar, pudiendo ser de utilidad para predecir el grado de tolerancia al ejercicio¹⁹.

La radiografía de tórax es una prueba complementaria esencial en la valoración inicial del paciente con EPOC, que además permite descartar otro tipo de patologías, aunque no valora la gravedad de la enfermedad. La tomografía computarizada (TC) permite detectar el enfisema con mejor sensibilidad y especificidad que la radiografía simple de tórax, si bien la correlación entre los hallazgos de la TC y el FEV₁ también es baja²⁰.

Finalmente, en el manejo clínico de la EPOC, además de intentar identificar los distintos fenotipos, también tendremos que identificar la posible comorbilidad asociada, ya que también es un factor predictivo de mortalidad. Para su diagnóstico, se realizarán las pruebas complementarias que se estimen oportunas. En la figura 1 se resumen los pasos para una correcta evaluación de la EPOC.

EPOC y afectación sistémica: ¿coincidencias o consecuencias?

Aunque el concepto de EPOC como enfermedad sistémica se ha incluido en todas las guías clínicas, actualmente no es posible determinar si se trata de una mera asociación de circunstancias o si la EPOC es *per se* responsable de la afectación sistémica observada en alguno de estos pacientes (tabla 1).

Inflamación sistémica en la EPOC

Varios estudios sobre las células inflamatorias circulantes en pacientes con EPOC han demostrado alteraciones que conllevan una potenciación del efecto citotóxico y de las respuestas quimiotácticas²¹. No obstante, el significado patológico de todas estas alteraciones sigue siendo confuso²². Debido a que sólo un porcentaje de individuos fumadores desarrolla EPOC, se ha sugerido la implicación de estos factores en su patogenia. Una hipótesis sugiere que podría existir una inflamación sistémica primaria, y que las células inflamatorias circulantes y algunos mediadores inflamatorios, junto con factores de riesgo como el tabaco, causarían el daño pulmonar. Así, estas alteraciones en individuos predispuestos les harían más susceptibles a los efectos del tabaco²¹. Aunque la mayoría de estudios se han realizado de forma transversal en pacientes en fase estable, se han descrito elevaciones de la proteína C reactiva, citocinas, adipocinas y factores de la coagulación durante las exacerbaciones²³. Actualmente se están realizando estudios que evalúan estos hallazgos de forma longitudinal, lo que nos permitirá conocer mejor su papel real en la patogenia de la enfermedad.

Disfunción muscular

Es una de las manifestaciones extrapulmonares más estudiadas, ya que la reducción de la funcionalidad y de la masa muscular limita gradualmente las actividades de la vida diaria con un empeoramiento de la calidad de vida y de la supervivencia^{24,25}. La disfunción muscular ha sido identificada como un factor de mortalidad en EPOC, independiente de la función pulmonar, el tabaco o el índice de masa corporal²¹. Esta disfunción afecta tanto a los músculos esqueléticos periféricos (principalmente las cinturas y extremidades) como a los músculos respiratorios.

Alteraciones cardiovasculares

Clásicamente se clasifican en dos tipos: las que presentan una asociación al compartir factores de riesgo y las que son la consecuen-

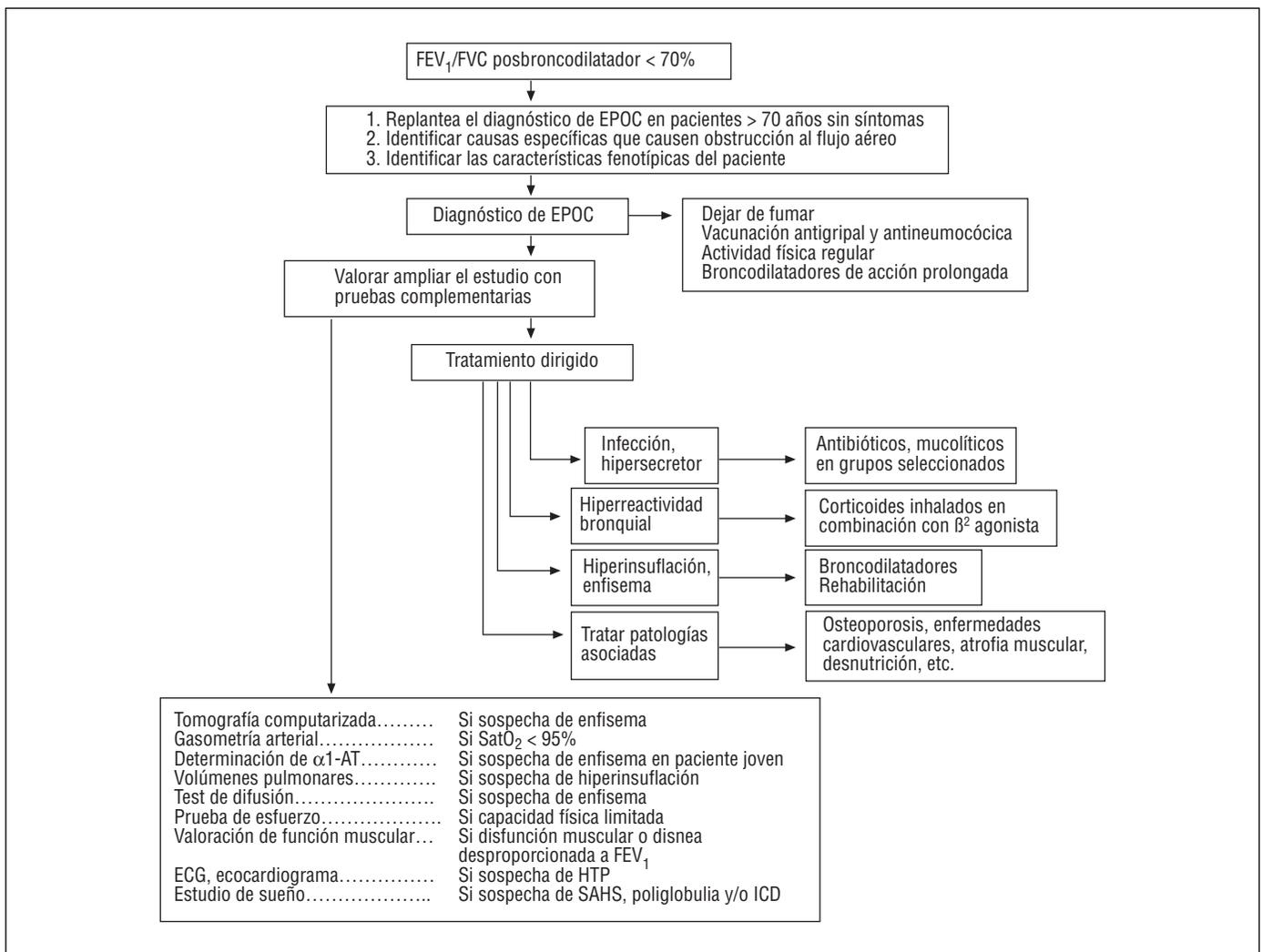


Figura 1. Algoritmo para el manejo de la EPOC.

cia de la disfunción del corazón secundariamente a la enfermedad pulmonar. Dentro del primer grupo estaría la enfermedad arterial coronaria, y dentro del segundo, la disfunción del ventrículo derecho y la hipertensión pulmonar, que tienen un impacto negativo en la supervivencia²⁶. La cardiopatía isquémica comparte con la EPOC factores de riesgo como el tabaco, la edad y el sedentarismo; también se ha propuesto que, a la inversa, la EPOC puede ser un factor de riesgo independiente para la morbimortalidad cardiovascular^{27,28}. Se ha descrito también un aumento del riesgo de arritmias en pacientes estables aunque su frecuencia es mayor durante las agudizaciones o la cirugía torácica²⁶.

Alteraciones nutricionales y pérdida de peso

En la EPOC, al igual que en muchas enfermedades crónicas, aparece frecuentemente un síndrome consuntivo, que tiene su base patológica en una reducción de la actividad metabólica tisular²². Su principal expresión clínica es la pérdida de peso inexplicada, siendo su causa principal la pérdida de masa muscular esquelética. Esta pérdida de peso es un factor pronóstico independiente en los pacientes con EPOC, y con una especial relevancia al ser reversible^{22,29}. Además, la malnutrición se ha asociado con un peor desenlace después de una exacerbación aguda²⁹. El origen de estas alteraciones no está claro y se ha sugerido que la pérdida de peso es la consecuencia de un metabolismo basal aumentado (con el consecuente mayor requerimien-

to energético) que no está compensado con un aumento paralelo de la ingesta calórica³⁰. Aparte de la explicación clásica de un aumento del consumo de oxígeno de los músculos respiratorios por un aumento del trabajo, pueden contribuir a esta alteración metabólica los fármacos (β₂-agonistas), la inflamación sistémica, el aumento del efecto térmico y la hipoxia tisular²⁹.

Alteraciones endocrinológicas

La hormona del crecimiento (GH) tiene como principal efecto el aumento de los niveles del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), siendo el IGF-1 el principal mediador en las acciones anabólicas musculares. La edad y los corticoides sistémicos suprimen este eje. Los estudios son contradictorios respecto a los valores de GH, ya que algunos refieren una supresión del eje debido a procesos crónicos²² y otros sugieren un aumento en las concentraciones de GH (en la fase hipoxémica de la EPOC). La edad también se acompaña de cambios en el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, con el descenso secundario de la producción de testosterona y estrógenos, que predicen una disminución de la densidad ósea y una menor fuerza muscular. Se han evidenciado concentraciones bajas de testosterona libre y total en pacientes con EPOC, que también podrían relacionarse con hipoxia crónica, gravedad de la enfermedad, enfermedades inflamatorias crónicas, influencia del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y leptina, tabaco y corticoides.

Metabolismo óseo

La osteoporosis ha sido reconocida como una de las manifestaciones sistémicas de la EPOC y su aumento de prevalencia puede deberse a múltiples causas³¹. Entre los factores de riesgo potenciales destacan el estilo de vida, la edad, la malnutrición, el sedentarismo, el tabaco, los factores genéticos, el tratamiento con corticoides, la inflamación sistémica, las alteraciones endocrinológicas (hipogonadismo) y las alteraciones de la composición corporal y de los músculos esqueléticos periféricos. Las fracturas secundarias pueden contribuir a la incapacidad y la mortalidad de los pacientes con EPOC.

Efectos en el sistema nervioso

Esta afectación provoca controversia, ya que aunque se han descrito alteraciones del metabolismo energético cerebral en pacientes con EPOC, no hay datos que aclaren si esto representa una adaptación a la hipoxia crónica o si tiene que considerarse como una manifestación sistémica. El sistema nervioso autónomo podría verse afectado en el ritmo circadiano de la leptina (disminución de sus niveles). Esta adipocina tiene sus principales efectos en la función neuroendocrina, en la regulación del apetito, en el control del peso corporal y en la termogénesis. No obstante, también se ha descrito una elevación de la leptina durante las exacerbaciones agudas³².

Los pacientes con EPOC tienen tasas más altas de depresión y ansiedad. Un estudio reciente ha evidenciado una relación temporal entre EPOC y depresión, y se ha sugerido un aumento del riesgo en estos pacientes, aparte de describir que las comorbilidades no suponen un factor de riesgo añadido. Un estudio previo sugería que la depresión podía representar un efecto causal en las exacerbaciones de la EPOC y en su tasa de hospitalizaciones^{33,34}.

Conclusión

Casi todas las guías clínicas recientes han definido la EPOC como un trastorno caracterizado por la obstrucción al flujo aéreo, que no es completamente reversible. Una crítica que puede hacerse al uso exclusivo de los valores de la espirometría forzada en el diagnóstico y valoración de la gravedad de la EPOC es que no permite reconocer las "múltiples caras de la enfermedad", cuya importancia clínica es indiscutible. El uso de técnicas de función pulmonar, más allá de la espirometría forzada, la incorporación de nuevas técnicas de imagen, una mejor valoración clínica y, posiblemente, el uso de marcadores inflamatorios, nos permitirá identificar mejor lo que ocurre en el parénquima pulmonar, en las vías aéreas y en la circulación pulmonar de estos pacientes, sin olvidar las manifestaciones sistémicas que pueden aparecer de una manera simultánea o después de iniciado el proceso. La relevancia clínica de estas manifestaciones sistémicas aún no está bien establecida aunque participa en el desarrollo de las diferentes expresiones fenotípicas de esta enfermedad.

Bibliografía

- Report of the conclusions of CIBA guest symposium: terminology, definitions and classification of chronic obstructive pulmonary emphysema and related conditions. *Thorax*. 1959;14:286-99.
- American Thoracic Society. Definitions and classification of chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis*. 1962;85:762-8.
- Thurlberck WM. Aspects of chronic airflow obstruction. *Chest*. 1977;72:341-9.
- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. GOLD executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:532-55.
- Peces-Barba G, Barberá JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía Clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:271-81.
- Anthonisen NR, Wright EC. Bronchodilator response in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1986;133:814-9.
- Tashkin DP, Celli B, Decramer M, Liu D, Burkhart D, Cassino C, et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2008;31:742-50.
- Soriano JB, Mannino DM. Reversing concepts on COPD irreversibility. *Eur Respir J*. 2008;31:695-6.
- Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O. Risk of over diagnosis of COP in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J*. 2002;20:1117-22.
- Izquierdo JL. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: conceptos a revisar. *Medicina Respiratoria*. 2008;1:13-20.
- De Miguel J, Izquierdo JL, Molina J, Rodríguez JM, De Lucas P, Gaspar G. Fiabilidad del diagnóstico de la EPOC en atención primaria y neumología en España. Factores predictivos. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:203-8.
- Miravittles M, De la Roza C, Naberan K, Lamban M, Gobartt E, Martín A, et al. Problemas con el diagnóstico de la EPOC en atención primaria. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:3-8.
- Izquierdo JL, Rodríguez JM, de Lucas P, Martín Centeno A, Gobartt E. ¿Ha cambiado el manejo de la EPOC en España? Resultados de un estudio multicéntrico comunitario (VICE). *Rev Clin Esp*. 2008;208:18-25.
- Guyatt Gh, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax*. 1998;42:773-8.
- Güell R, Casan P, Sangeis M, Morante F, Belda J, Guyatt GH. Quality of life in patients with chronic respiratory disease: the Spanish version of the Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ). *Eur Respir J*. 1998;11:55-60.
- 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.
- 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.
- García-Río F, Lores V, Rojo B. Evaluación funcional respiratoria (obstrucción y atrapamiento). *Arch Bronconeumol*. 2007;43(Supl 3):S8-14.
- Izquierdo JL. Nuevos parámetros clínicos en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(Supl 2):4-10.
- Gelb AF, Schein M, Kuei J, Tashkin DP, Müller NL, Hogg JC, et al. Limited contribution of emphysema in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:1157-61.
- Wouters EFM, Schols AMWJ, Celli B. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. En: Siafalis NM, editor. Management of chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Society. *Eur Respir Mon*. 2006;38:224-41.
- Wouters EFM, Creutzberg EC, Schols AMWJ. Systemic effects in COPD. *Chest*. 2002;121:127-30.
- Wouters EFM, Groenewegen KH, Dentener MA, Vernooy JHJ. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. The role of exacerbations. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4:626-34.
- Gea J, Barreiro E. Actualización en los mecanismos de disfunción muscular en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:328-37.
- Jagoe RT, Encelen MPKJ. Muscle wasting and changes in muscle protein metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;22(Suppl 46):S52-63.
- Falk JA, Kadiev S, Criner GJ, Scharf SM, Minai OA, Diaz P. Cardiac disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:543-8.
- Sin DD, Man P. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 2003;107:1514-9.
- Sin DD, Man P. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2:8-11.
- Decramer M, De Benedetto F, Del Ponte A, Marinari S. Systemic effects of COPD. *Respir Med*. 2005;99(Suppl B):S3-10.
- Schols AM, Wouters EF. Nutritional abnormalities and supplementation in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2000;21:753-62.
- Ionescu AA, Schoon E. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;22(Suppl 46):S64-75.
- Andreas S, Ander SD, Scanlon PD, Somers VK. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. *Chest*. 2005;128:3618-24.
- Van den Bemt L, Schermer T, Bor H, Smink R, Van Weel-Baumgarten E, Lucassen P, et al. The risk for depression comorbidity in patients with COPD. *Chest*. 2009;135:108-14.
- Xu W, Collet JP, Shapiro S, Lin Y, Yang T, Platt RW, et al. Independent effect of depression and anxiety on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and hospitalizations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:913-20.