



## Importancia de la fatiga, calidad del sueño y estado de ánimo en los pacientes con EPOC y la necesidad de disponer de instrumentos para su medición

José Luis López-Campos

Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica  
Fatiga  
Sueño  
Estado de ánimo  
Depresión  
Ansiedad  
Cuestionarios

La repercusión que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica tiene sobre los pacientes y su percepción de bienestar no se limita a las alteraciones funcionales respiratorias. La fatiga, el estado de ánimo y alteraciones del sueño constituyen un cuadro de complejas interrelaciones que inciden en la percepción del estado de salud. La fatiga es un síntoma de extrema importancia por su frecuencia, su repercusión clínica y sus relaciones con otras manifestaciones. Las alteraciones funcionales durante el sueño son de diverso grado, siendo más importantes con el síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño. Las alteraciones en el estado de ánimo son importantes por su frecuencia, su repercusión clínica e importancia pronóstica. En los últimos años se han desarrollado numerosos instrumentos de medida para cuantificar estas manifestaciones, como el LCOPD, el CAFS y el CASIS. El presente trabajo revisa la relevancia clínica de estas manifestaciones y los instrumentos de medida disponibles para su evaluación.

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

### Importance of fatigue, sleep quality and mood in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the need for measurement instruments

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Chronic obstructive pulmonary disease  
Fatigue  
Sleep  
Mood  
Depression  
Anxiety  
Questionnaires

The effect of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on patients and their perception of wellbeing goes beyond functional respiratory alterations. Fatigue, mood and sleep alterations constitute a complex of interrelated symptoms affecting perception of health status. Fatigue is a highly important symptom due to its frequency, clinical repercussions and association with other manifestations. Functional alterations during sleep are of various degrees of severity and are most important in sleep apnea-hypopnea syndrome. Mood alterations are important because of their frequency, clinical repercussion and prognostic implications. In the last few years, several measurement instruments have been developed to quantify these manifestations, such as the Living with COPD scale (LCOPD), the COPD and Asthma Fatigue Scale (CAFS) and the COPD and Asthma Sleep Impact Scale (CASIS). The present article reviews the clinical relevance of these manifestations and the measurement instruments available for their evaluation.

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

### Introducción

Es bien conocido que la repercusión que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tiene sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes y su percepción de bienestar no se limita a las alteraciones funcionales respiratorias, sino que también abarca todo un abanico de síntomas y percepciones experimen-

tadas por el paciente en relación con su enfermedad que le condicionan esta CVRS de manera importante. En los últimos años, la valoración de esta experiencia del paciente ha tomado mayor relevancia y se han descrito los llamados resultados centrados en el paciente como objetivos del tratamiento y de la investigación<sup>1</sup>.

Aunque la disnea es el síntoma que más se ha relacionado con el estado de salud<sup>2</sup>, otras situaciones como el estado de ánimo, las alteraciones del sueño, la capacidad de ejercicio o la fatiga inciden de manera importante en la percepción del estado de salud por parte de los pacientes<sup>3</sup>. La fatiga es un síntoma común asociado a numerosas

Correo electrónico: lcampos@separ.es

enfermedades crónicas que tiene una influencia importante en los pacientes por la limitación de su actividad diaria que produce, su prevalencia y su repercusión pronóstica. En la EPOC, esta fatiga además está relacionada con la alteración del estado de ánimo y con la calidad del sueño<sup>4,5</sup>. De esta manera, fatiga, estado de ánimo y alteraciones del sueño constituyen un cuadro de complejas interrelaciones que inciden en las manifestaciones clínicas de la enfermedad y la percepción del estado de salud. En el presente trabajo revisaremos estos tres aspectos de las manifestaciones clínicas de la EPOC, su relación y los instrumentos disponibles para su evaluación.

## Fatiga

Dentro de las manifestaciones clínicas de la EPOC, la disnea, la limitación al ejercicio y la fatiga se han descrito como síntomas principales. Aunque la disnea y la fatiga se dan en una proporción similar de pacientes, esta última ha sido la que se ha estudiado en menor medida. Existe una confusión sobre la definición y uso del término, ya que *fatiga* es una palabra empleada en lenguaje coloquial para definir una serie de síntomas muy diversos que incluyen disnea, astenia o incluso la náusea. Sin embargo, desde el punto de vista médico, la fatiga es un síntoma que se ha definido como una sensación general de astenia de diverso grado y que crea un estado general tal que interfiere con la capacidad habitual de funcionar del paciente<sup>6</sup>. Se trata, pues, de un concepto complejo multidimensional cuya manifestación afecta a dimensiones tan diversas como la física, la emocional, la cognitiva y la comportamental<sup>6</sup>.

La prevalencia de la fatiga en los pacientes con EPOC se estima en torno al 58%, mientras que en la población general la prevalencia oscila entre el 11 y el 20%<sup>7</sup>. Los pacientes con EPOC describen la fatiga como un síntoma problemático, persistente y difícil de controlar<sup>8</sup>. Esta fatiga relacionada con la EPOC se ha descrito que empeora característicamente por las tardes y con el ejercicio físico y mejora con el descanso y temperaturas ambientales frías<sup>4</sup>.

A pesar de la prevalencia de este síntoma, su intensidad y su impacto en la enfermedad se han estudiado escasamente. Hasta el momento, dos estudios han evaluado de forma prospectiva el impacto de la fatiga en la salud de los pacientes con EPOC frente a controles<sup>9,10</sup>. Los resultados de estos dos estudios aportan datos interesantes. Casi la mitad de los pacientes con EPOC declaran tener fatiga, que suele ser moderada o grave en intensidad, y casi la mitad de los pacientes refieren que la fatiga es su síntoma principal. Además, los pacientes con EPOC presentan una frecuencia, duración e intensidad mayores de la fatiga en comparación con individuos de la población general. Igualmente, los pacientes con EPOC que presentan fatiga de mayor intensidad tienen más limitaciones funcionales y peor salud en comparación con los que presentan una fatiga más moderada<sup>9,10</sup>.

Un aspecto que es importante destacar se refiere a la relación de la fatiga con otras manifestaciones clínicas de la EPOC; en concreto, con la capacidad de ejercicio, los estados de ánimo o las alteraciones del sueño. Se ha descrito que la fatiga empeora con el ejercicio físico diario<sup>4,11</sup>. Esta relación es importante ya que sabemos que la actividad física regular proporciona un mejor estado funcional del paciente con EPOC con mejoría en la capacidad de ejercicio e incluso en parámetros de inflamación sistémica<sup>12,13</sup>. Por otro lado, la relación entre fatiga y alteración del estado de ánimo también se ha puesto de manifiesto, en especial con la presencia de síntomas depresivos<sup>4</sup>. Esta relación es igualmente importante, de manera que hoy en día se considera la fatiga como un criterio diagnóstico de depresión<sup>14</sup>. Finalmente, se ha establecido la relación entre la fatiga y la calidad del sueño. Kapella et al<sup>4</sup> demostraron que la disnea, un estado de ánimo depresivo y la calidad del sueño explican el 42% de la variabilidad de la fatiga. Por lo tanto, la fatiga no sólo es un síntoma prevalente en los pacientes con EPOC, sino que además está relacionado con otras alteraciones asociadas con la enfermedad, por lo que requiere una evaluación y un abordaje terapéutico adecuados<sup>11</sup>.

La aproximación terapéutica de este síntoma merece una especial consideración. Según un estudio realizado en pacientes con cáncer, para la mayoría (77%) de los pacientes con fatiga, o bien no se trata este síntoma, o bien se trata con reposo<sup>15</sup>. Sin embargo, aunque la fatiga está relacionada con el ejercicio físico y el descanso la mejora<sup>4,11</sup>, un metaanálisis sobre 23 ensayos clínicos concluyó que la rehabilitación respiratoria es efectiva para reducir la fatiga en pacientes con EPOC<sup>16</sup>. A pesar de esto, recientemente se ha publicado un pequeño estudio para evaluar la eficacia de la rehabilitación respiratoria en la fatiga y el estado de salud en un grupo de pacientes con EPOC con resultados algo desalentadores<sup>17</sup>. Se necesitan, pues, ensayos que evalúen la eficacia de la rehabilitación respiratoria sobre la fatiga en pacientes con EPOC a largo plazo.

## Calidad del sueño

La EPOC y el síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS) son enfermedades muy prevalentes que afectan aproximadamente al 10 y al 5% de la población, respectivamente. La coexistencia de ambos procesos en un individuo se ha denominado síndrome *overlap*<sup>18</sup> y se estima que ocurre en el 0,5% de los adultos mayores de 40 años<sup>19</sup>, de manera que se calcula que entre el 10 y el 15% de los pacientes con EPOC presentan un SAHS<sup>20</sup>. Aunque inicialmente se sugirió que los pacientes con EPOC tendrían un mayor riesgo de presentar SAHS<sup>21</sup> y se propuso una vía patogénica común, estudios más recientes parecen haber descartado esta asociación<sup>22</sup>, indicando que su coexistencia en un mismo individuo sería fruto de la alta prevalencia de ambos procesos. Sin embargo, es cierto que los pacientes con ambas enfermedades tienen mayores alteraciones funcionales que cada una de las enfermedades por separado, que incluyen mayor hipercapnia e hipoxemia, mayores desaturaciones nocturnas y mayor riesgo de insuficiencia respiratoria hipercápnica e hipertensión pulmonar.

El *Sleep Heart Health Study*<sup>22</sup>, un amplio estudio de cohortes realizado sobre unos 6.000 pacientes con objeto de investigar si los trastornos respiratorios durante el sueño son factores de riesgo para acontecimientos cardiovasculares mayores, permitió estudiar la relación entre SAHS y EPOC. Según este estudio, en pacientes con EPOC leve los trastornos descritos durante el sueño estaban justificados por la presencia de SAHS<sup>23</sup>, por lo que en estos pacientes la EPOC no explicaba los trastornos observados durante el sueño. Los autores concluyeron que la calidad del sueño en los casos de EPOC leve está influida por el SAHS más que por el grado de obstrucción<sup>19</sup>.

Por otro lado, los pacientes con EPOC tienen *per se* alteraciones en relación con el sueño que consisten en una peor calidad del sueño, alteraciones del intercambio gaseoso y síntomas relacionados con el sueño. Respecto a la calidad del sueño, los pacientes con EPOC tienen peor eficiencia del sueño, retraso en el inicio del mismo, reducción del tiempo total de sueño y frecuentes períodos de despertares que pueden llegar a ser prolongados<sup>24</sup>. Además de las repercusiones en la calidad del sueño, en estos pacientes se detectan alteraciones de la ventilación durante el sueño que conllevan hipoxemias transitorias probablemente con relación a la hipovenilación y la alteración del cociente ventilación/perfusión propia de la enfermedad<sup>25</sup>. En este sentido, se ha descrito que los sujetos normales puede tener hipercapnia durante el sueño debido a la disminución de la ventilación minuto que ocurre durante el sueño REM, fenómeno que está aumentado en los pacientes con EPOC<sup>26</sup>. Finalmente, también se ha descrito la presencia de síntomas relacionados con el sueño en pacientes con EPOC. Un reciente estudio realizado en Atención Primaria analizó la aparición de síntomas relacionados con patología del sueño en la población general, en el cual se estudió su prevalencia entre la población general y los que padecían EPOC o asma<sup>27</sup>. De los 1.501 sujetos estudiados de entre 19 y 90 años, encontraron que el 45,6% eran roncadores habituales,

el 11% reconocían pausas de apnea, e hipersomnolencia diurna en el 6,7% de la muestra. Al comparar los pacientes con EPOC frente a la población general observaron un incremento del riesgo de padecer ronquido (*odds ratio* [OR]: 1,34; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,04-1,71), pausas de apnea (OR: 1,46; IC del 95%: 1,01-2,10) o hipersomnolencia (OR: 2,04; IC del 95%: 1,33-3,14) en este grupo de manera significativa independientemente del grado de gravedad de la EPOC. Estas diferencias no se encontraron para los pacientes con asma bronquial.

### Estado de ánimo

En los últimos años hemos obtenido más información sobre la relación entre la EPOC y la alteración del estado de ánimo en la forma de ansiedad o depresión. Las estimaciones de prevalencia de ansiedad y depresión en la EPOC son variables, aunque, por lo general, superiores a las descritas para otras enfermedades crónicas<sup>28</sup> y definitivamente superiores con respecto a la población general. La prevalencia del trastorno por ansiedad en los pacientes con EPOC está en torno al 10-33% y la de los ataques de pánico entre el 8 y el 67%; mientras que la prevalencia de la depresión en los pacientes con EPOC se sitúa en un 7-42%, que aumenta tras las hospitalizaciones a un 25-30%<sup>29</sup>.

Las alteraciones en el estado de ánimo no sólo son importantes por su frecuencia sino también por su repercusión clínica e importancia pronóstica. Sabemos que la presencia de síntomas depresivos está relacionada con una menor supervivencia, estancias hospitalarias mayores, persistencia del tabaquismo, aumento de los síntomas, así como un peor estado físico y psicológico<sup>30</sup>. Igualmente, aunque los síntomas de ansiedad tienen una relación menos clara con la mortalidad y las alteraciones físicas que la depresión, los síntomas de ansiedad impactan directamente sobre la CVRS y la tasa de hospitalizaciones<sup>29</sup>.

Para el estudio de estas alteraciones existen numerosos cuestionarios que nos permiten una aproximación diagnóstica. Sin embargo, es importante recordar que, aunque muchos de estos cuestionarios tienen puntos de corte para detectar ansiedad o depresión, deben emplearse como métodos de cribado. El diagnóstico final de los trastornos mentales debe realizarlo un profesional de la salud mental cualificado a través de una entrevista clínica estructurada y siguiendo el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM)<sup>29</sup>.

Desde el punto de vista terapéutico, numerosos estudios demuestran que estas alteraciones asociadas a la EPOC responden bien al tratamiento tanto farmacológico como no farmacológico. Sin embargo, sólo una pequeña proporción de pacientes con EPOC y estas alteraciones reciben tratamiento efectivo<sup>31</sup>. Por lo tanto, es importante identificar la aparición de ansiedad y depresión en los pacientes con EPOC ya que su presencia puede condicionar aspectos pronósticos desfavorables que pueden ser fácilmente corregidos con un adecuado tratamiento.

### Instrumentos de medida

De lo anteriormente expuesto podemos decir que la EPOC tiene un impacto significativo en el bienestar y la CVRS del paciente. Aspectos como la fatiga, las alteraciones del sueño, la ansiedad-depresión y la limitación de la capacidad de ejercicio a menudo son un problema cotidiano importante para los pacientes con EPOC<sup>10,27,29</sup>. Diversos estudios han encontrado que los pacientes tienen dificultad para expresar la fatiga<sup>32,33</sup> y que, a su vez, los profesionales sanitarios tienen también dificultad para evaluarla<sup>34</sup>. Sin embargo, no siempre se dispone de herramientas debidamente desarrolladas y validadas para evaluar y describir estos aspectos de la enfermedad.

En los últimos años se han desarrollado numerosos instrumentos de medida para cuantificar esta fatiga. Actualmente existen seis escalas unidimensionales, doce multidimensionales y cuatro subescalas de cuestionarios de CVRS que evalúan la fatiga<sup>35</sup>. Los principales cuestionarios están descritos en la tabla 1. Uno de los más extendidos es la *Fatigue Impact Scale* (FIS), del que se ha desarrollado una versión reducida para los pacientes con EPOC<sup>36</sup> que puede ser de utilidad.

Recientemente se han desarrollado tres nuevos cuestionarios específicos para evaluar la fatiga y las alteraciones del sueño en pacientes con patología respiratoria crónica (en concreto, EPOC y asma) disponibles en español. Estos cuestionarios son: *Living with Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (LCOPD), *COPD and Asthma Fatigue Scale* (CAFS) y *COPD and Asthma Sleep Impact Scale* (CASIS). Sus versiones españolas están actualmente en proceso de validación con unos buenos resultados preliminares (tabla 2) que se presentarán en congresos nacionales e internacionales de Neumología durante el 2009<sup>37,38,39</sup>.

El LCOPD<sup>40</sup> es un cuestionario desarrollado para evaluar el impacto global de la EPOC en la CVRS del paciente. Se trata de un cuestionario sencillo de realizar, que está formado por 22 ítems de respuesta dicotómica (verdadero-no verdadero) que identifican una amplia variedad de situaciones en donde la EPOC influye negativamente en la CVRS del paciente.

El CAFS es un cuestionario desarrollado y validado específicamente para evaluar la fatiga asociada a la EPOC y el asma<sup>41</sup>. El cuestionario está formado por 12 ítems de respuesta ordinal tipo Likert de cinco opciones y explora la frecuencia con que acontecen ciertas situaciones y síntomas asociados a la fatiga en los pacientes.

El CASIS es un cuestionario desarrollado y validado específicamente para evaluar los problemas y trastornos del sueño asociados a la EPOC y el asma<sup>42</sup>. Se trata de un cuestionario igualmente breve, formado por 13 ítems de respuesta ordinal tipo Likert de cinco opciones, que explora la frecuencia con que acontecen ciertas situaciones y síntomas asociados a los problemas del sueño.

Para la evaluación de la ansiedad o la depresión existen numerosos cuestionarios disponibles, algunos de ellos específicos para pacientes con patología respiratoria crónica<sup>43</sup>. Disponemos de cuestionarios que evalúan exclusivamente el componente de ansiedad,

**Tabla 1**  
Principales cuestionarios de medición de la fatiga

	Nombre	Ítems	Idiomas	Población diana
Cortos	<i>Fatigue Impact Scale for daily use</i> (D-FIS)	8 ítems	Inglés, español	Genérico
	<i>Brief Fatigue Inventory</i> (BFI)	9 ítems	Inglés, alemán, japonés, coreano	Genérico
	<i>Fatigue Severity Scale</i> (FSS)	10 ítems	Inglés, noruego	Genérico
Largos	<i>Fatigue Symptom Inventory</i> (FSI)	13 ítems	Inglés	Genérico
	<i>Multidimensional Assessment of Fatigue</i> (MAF)	16 ítems	Inglés, alemán, checo, croata, danés, español, finlandés, francés, hebreo, holandés, húngaro, italiano, noruego, polaco, portugués, ruso	Genérico
	<i>Fatigue Impact Scale</i> modificada (mFIS)	21 ítems	Inglés, español	Genérico
	<i>Fatigue Impact Scale</i> (FIS)	40 ítems	Inglés, alemán, turco	Genérico
	<i>Multidimensional Fatigue Symptom Inventory</i> (MFSI)	83 ítems	Inglés, estonio, finlandés, francés, hebreo, lituano	Neoplasia mama
	<i>Multidimensional Fatigue Symptom Inventory short form</i> (MFSI-SF)	30 ítems	Inglés, estonio, finlandés, francés, hebreo, lituano	Neoplasia mama

**Tabla 2**

Características y propiedades psicométricas de las versiones españolas de los cuestionarios LCOPD, CAFS y CASIS

Nombre	Características	Propiedades psicométricas
LCOPD	Autoadministrado Ítems: 22 (todos dicotómicos) Dimensiones: 1 Población: EPOC	n = 142 Viabilidad: adecuada. Tasa de no respuesta máxima: 0,7% Fiabilidad: adecuada. Coeficientes de correlación intraclase y alfa de Cronbach > 0,9 Validez convergente: correlación con SGRQ: $r \geq 0,6$ Sensibilidad al cambio: tamaño del efecto 0,35
CAFS	Autoadministrado Ítems: 12 (todos con 5 opciones) Dimensiones: 1 Población: EPOC y asma	n = 142 Viabilidad: adecuada. Tasa de no respuesta máxima: 0,7% Fiabilidad: adecuada. Coeficientes de correlación intraclase y alfa de Cronbach > 0,9 Validez convergente: correlación con SGRQ: $r \geq 0,6$ Sensibilidad al cambio: tamaño del efecto $\geq 0,9$
CASIS	Autoadministrado Ítems: 13 (7 ítems con 5 opciones y 6 ítems dicotómicos) Dimensiones: 1 Población: EPOC y asma	n = 142 Viabilidad: adecuada. Tasa de no respuesta máxima: 1,4% Fiabilidad: coeficientes de correlación intraclase 0,88. Alfa de Cronbach 0,88 Validez convergente: correlación con SGRQ: $r \geq 0,7$ Sensibilidad al cambio: tamaño del efecto 0,67

SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire.

como son: *Hamilton Anxiety Rating Scale*, *Beck Anxiety Inventory* o *State-Trait Anxiety Inventory*. Además, disponemos de cuestionarios de evaluación psicológica más global que incluyen escalas de ansiedad como: *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), *Hopkins Symptom Check List* o *Patient Health Questionnaire*. El HADS<sup>44,45</sup> es una escala muy utilizada para la detección de estados de ansiedad y depresión que ha demostrado buenas propiedades psicométricas. Está formado por 14 ítems divididos de forma igual en dos dimensiones: ansiedad y depresión. Su contenido hace referencia a la percepción subjetiva del paciente de aspectos psicológicos relacionados con los trastornos ansiosos y depresivos.

## Conclusiones

La fatiga, el estado de ánimo y las alteraciones del sueño son manifestaciones prevalentes entre los pacientes con EPOC que constituyen un cuadro de complejas interrelaciones que inciden de manera directa en las manifestaciones clínicas de la enfermedad y la percepción del estado de salud. Su correcta valoración y tratamiento es un aspecto importante dentro de una evaluación adecuada y completa de los pacientes. La utilización de cuestionarios dirigidos a explorar estos aspectos de los pacientes con EPOC es de especial importancia ya que nos permiten estar alerta ante estas manifestaciones, identificarlas e incorporar estrategias terapéuticas adecuadas.

## Declaración de conflicto de intereses

El autor ha declarado no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Fairclough DL. Patient reported outcomes as endpoints in medical research. *Stat Methods Med Res.* 2004;13:115-38.
- Mahler DA, Mackowiak JL. Evaluation of the short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with COPD. *Chest.* 1995;107:1585-9.
- Ketelaars CA, Schlösser MA, Mostert R, Huyer Abu-Saad H, Halfens RJ, Wouters EF. Determinants of health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1996;51:39-43.
- Kapella MC, Larson JL, Patel MK, Covey MK, Berry JK. Subjective fatigue, influencing variables, and consequences in chronic obstructive pulmonary disease. *Nurs Res.* 2006;55:10-7.
- Reishtein JL. Relationship between symptoms and functional performance in COPD. *Res Nurs Health.* 2005;28:39-47.
- Ream E, Richardson A. Fatigue: a concept analysis. *Int J Nurs Stud.* 1996;33:519-29.
- Bültmann U, Kant I, Kasl SV, Beurskens AJ, van den Brandt PA. Fatigue and psychological distress in the working population: psychometrics, prevalence, and correlates. *J Psychosom Res.* 2002;52:445-52.
- Small S, Lamb M. Fatigue in chronic illness: the experience of individuals with chronic obstructive pulmonary disease and with asthma. *J Adv Nurs.* 1999;30:469-78.
- Theander K, Onosson M. Fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Adv Nurs.* 2004;45:172-7.
- Theander K, Jakobsson P, Torstensson O, Onosson M. Severity of fatigue is related to functional limitation and health in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Nurs Pract.* 2008;14:455-62.
- Breslin E, van der Schans C, Breukink S, Meek P, Mercer K, Volz W, et al. Perception of fatigue and quality of life in patients with COPD. *Chest.* 1998;114:958-64.
- García-Aymerich J, Serra I, Gómez FP, Farrero E, Balcells E, Rodríguez DA, et al. Physical Activity and Clinical and Functional Status in COPD. *Chest.* 2009 (En prensa).
- García-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:458-63.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 4th ed. Text revision. Washington: American Psychiatric Association; 2000.
- Curt GA, Breitbart W, Cella D, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist.* 2000;5:353-60.
- Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ, Martin S. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4): CD003793.
- Theander K, Jakobsson P, Jørgensen N, Onosson M. Effects of pulmonary rehabilitation on fatigue, functional status and health perceptions in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2009;23:125-36.
- Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med.* 1985;6:651-61.
- Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R, Canuet M. Overlap syndrome: obstructive sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:237-41.
- Bhullar S, Phillips B. Sleep in COPD patients. *COPD.* 2005;2:355-61.
- Guilleminault C, Cummiskey J, Motta J. Chronic obstructive airflow disease and sleep studies. *Am Rev Respir Dis.* 1980;122:397-406.
- Quan SF, Howard BV, Iber C, Kiley JP, Nieto FJ, O'Connor GT, et al. The Sleep Heart Health Study: design, rationale, and methods. *Sleep.* 1997;20:1077-85.
- Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, Redline S, Lebowitz M, Samet J, et al. Sleep Heart Health Study. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:7-14.
- Cormick W, Olson LG, Hensley MJ, Saunders NA. Nocturnal hypoxaemia and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax.* 1986;41:846-54.
- Catterall JR, Douglas NJ, Calverley PM, Shapiro CM, Brezinova V, Brash HM, et al. Transient hypoxemia during sleep in chronic obstructive pulmonary disease is not a sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1983;128:24-9.
- Hiestand D, Phillips B. The overlap syndrome: chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea. *Crit Care Clin.* 2008;24:551-63.
- Karachaliou F, Kostikas K, Pastaka C, Bagiatas V, Gourgouliannis KI. Prevalence of sleep-related symptoms in a primary care population: their relation to asthma and COPD. *Prim Care Respir J.* 2007;16:222-8.
- 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.
- Hill K, Geist R, Goldstein RS, Lacasse Y. Anxiety and depression in end-stage COPD. *Eur Respir J.* 2008;31:667-77.
- Ng TP, Niti M, Tan WC, Cao Z, Ong KC, Eng P. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Arch Intern Med.* 2007;167:60-7.
- Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, Goldstein R, Kunik ME, Yohannes AM, et al; ACCP Workshop Panel on Anxiety and Depression in COPD. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest.* 2008;134(Suppl 4):S43-56.

32. Ream E, Richardson A. Fatigue in patients with cancer and chronic obstructive airways disease: a phenomenological enquiry. *Int J Nurs Stud.* 1997;34:44-53.
33. Kralik D, Telford K, Price K, Koch T. Women's experiences of fatigue in chronic illness. *J Adv Nurs.* 2005;52:372-80.
34. Tiesinga LJ, Dijkstra A, Dassen TW, Halfens RJ, van den Heuvel WJ. Are nurses able to assess fatigue, exertion fatigue and types of fatigue in residential home patients? *Scand J Caring Sci.* 2002;16:129-36.
35. Whitehead L. The measurement of fatigue in chronic illness: a systematic review of unidimensional and multidimensional fatigue measures. *J Pain Symptom Manage.* 2009;37:107-28.
36. Theander K, Cliffordson C, Torstensson O, Jakobsson P, Unosson M. Fatigue Impact Scale: its validation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Psychol Health Med.* 2007;12:470-84.
37. Galera J, Lahoz R, Leonart M, Miravittles M. Validation of the Spanish version of the "COPD and asthma fatigue scale (CAFS)" questionnaire (PRS42, October 2009, ISPOR 12th Annual European Congress, Paris, France). Available at: [http://www.ispor.org/research\\_study\\_digest/research\\_index.asp](http://www.ispor.org/research_study_digest/research_index.asp)
38. Lahoz R, Galera J, Leonart M, Miravittles M. Validation of the Spanish version of the "Living with chronic obstructive pulmonary disease (LCOPD)" questionnaire (PRS41, October 2009, ISPOR 12th Annual European Congress, Paris, France) Available at: [http://www.ispor.org/research\\_study\\_digest/research\\_index.asp](http://www.ispor.org/research_study_digest/research_index.asp)
39. Lahoz R, Galera J, Leonart M, Miravittles M. Validation of the Spanish version of the "COPD and asthma sleep impact scale (CASIS)" questionnaire (PRS39, October 2009, ISPOR 12th Annual European Congress, Paris, France) Available at: [http://www.ispor.org/research\\_study\\_digest/research\\_index.asp](http://www.ispor.org/research_study_digest/research_index.asp)
40. McKenna S, Meads D, Revicki D, Flood R, Glendenning A. Psychometric evaluation of the living with chronic obstructive pulmonary disease (LCOPD) questionnaire. *Eur Respir J.* 2007;30(Suppl 51):S610.
41. Flood R, Meads DM, Glendenning GA, McKenna SP, Revicki DA. Reliability and validity of the COPD and asthma fatigue scale. *Eur Respir J.* 2007;30(Suppl 51):S773.
42. Revicki A, Meads DM, Glendenning GA, McKenna SP, Flood R. Reliability and validity of the COPD and asthma sleep impairment scale. *Eur Respir J.* 2007;30(Suppl 51):S507.
43. Kunik ME, Azzam PN, Soucek J, Cully JA, Wray NP, Krishnan LL, et al. A practical screening tool for anxiety and depression in patients with chronic breathing disorders. *Psychosomatics.* 2007;48:16-21.
44. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67:361-70.
45. Tejero A, Guimerá EM, Farré JM, et al. Uso clínico del HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale) en población psiquiátrica: un estudio de su sensibilidad, fiabilidad y validez. *Rev Psiquiatr Fac Med Barc.* 1986;13:233-8.