



Original

Variabilidad de los síntomas respiratorios en la EPOC grave

María José Espinosa de los Monteros^a, Carolina Peña^b,
Enrique Javier Soto Hurtado^c, Javier Jareño^d y Marc Miravittles^{e,*}^a Servicio de Neumología, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España^b Departamento Médico, AstraZeneca, Madrid, España^c Unidad de Neumología, Servicio de Medicina Interna, Hospital La Serranía, Ronda, Málaga, España^d Servicio de Neumología, Hospital Central de la Defensa-Gómez Ulla, Madrid, España^e Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Ciber de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Hospital Clínic, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de abril de 2011

Aceptado el 15 de julio de 2011

On-line el 22 de septiembre de 2011

Palabras clave:

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

(EPOC)

Síntomas

Disnea

Actividad

RESUMEN

Introducción: Mientras se reconoce que los síntomas en el asma tienen un patrón muy variable, la creencia general es que los síntomas respiratorios en los pacientes con EPOC presentan habitualmente poca o ninguna variabilidad. Sin embargo, los pacientes con EPOC refieren tener «días malos». El objetivo del presente trabajo fue evaluar la variabilidad de los síntomas respiratorios y su impacto en las actividades de la vida diaria en una cohorte de pacientes españoles.

Método: Se presentan los resultados de los pacientes españoles participantes en un estudio epidemiológico transversal realizado en 17 países europeos. Neumólogos y médicos de familia reclutaron pacientes con EPOC grave estable (FEV1 < 50%). La percepción de los pacientes sobre la variación de sus síntomas se recogió mediante entrevista telefónica.

Resultados: Un total de 472 pacientes aportaron datos válidos para el análisis. La edad media fue de 68,6 años, el 93% fueron hombres y el FEV1(%) medio fue del 41%. El 84,1% de los pacientes experimentaron al menos un síntoma respiratorio en la semana previa y el 60,9% afirmaron que sus síntomas variaban a lo largo del día o de la semana. El momento del día donde los síntomas se percibían con mayor intensidad fue por la mañana.

Conclusiones: Una proporción importante de pacientes con EPOC grave percibe variabilidad de sus síntomas respiratorios, con una mayor intensidad por la mañana. Esta observación puede tener implicaciones para el tratamiento de los pacientes con EPOC grave, ya que la variabilidad puede ser un signo inicial de descompensación de la enfermedad.

© 2011 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Variability of Respiratory Symptoms in Severe COPD

ABSTRACT

Introduction: While it is known that asthma symptoms have a very variable pattern, the general belief is that the respiratory symptoms in COPD patients usually present little or no variability. Nevertheless, COPD patients report having "bad days". The objective of this present study was to evaluate the variability of the respiratory symptoms and their impact on the daily activities of a cohort of Spanish COPD patients.

Method: We present the results of the Spanish patients who participated in a cross-sectional epidemiological study carried out in 17 European countries. Pulmonologists and Family Care physicians recruited patients with stable severe COPD (FEV1 < 50%). The perception of the patients on the variation in their symptoms was recorded by telephone interviews.

Results: A total of 472 patients provided data that was valid for analysis. Mean age was 68.6; 93% were men; mean FEV1(%) was 41%. 84.1% of the patients experimented at least one respiratory symptom in the previous week and 60.9% affirmed that their symptoms varied over the course of the day or week. The moment of the day when the symptoms were perceived to be more intense was during the morning.

Keywords:

Chronic obstructive pulmonary disease

(COPD)

Symptoms

Dyspnea

Activity

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marcm@separ.es (M. Miravittles).

Conclusions: An important proportion of severe COPD patients perceive variability in their respiratory symptoms, with a greater intensity in the morning. The observation can have implications in treating patients with severe COPD as variability can be an initial sign of decompensation of the disease.

© 2011 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Una de las diferencias que se suele utilizar para distinguir al asma de la EPOC es la variabilidad de los síntomas respiratorios. Mientras se reconoce que los síntomas en el asma tienen un patrón muy variable, la creencia general es que los síntomas respiratorios en los pacientes con EPOC presentan habitualmente poca o ninguna variabilidad¹. De hecho, la intensificación de forma aguda de los síntomas en la EPOC es lo que se conoce como las exacerbaciones, que se definen como un cambio en la intensidad de los síntomas que va más allá de la variación normal diaria², aunque no existen datos que nos indiquen cómo es esa supuesta variación diaria de los síntomas en la EPOC, si es que realmente existe.

En algunos estudios, los pacientes han reportado tener «días malos», que no cumplen estrictamente con la definición de una agudización y se podrían interpretar como días más sintomáticos³. La mayor intensidad de los síntomas puede requerir un tratamiento específico para su control a base de broncodilatadores de corta duración a demanda, pero más interesante sería su prevención con la utilización de fármacos de larga duración que permitan la estabilidad clínica. También es posible que la variabilidad de los síntomas no sea una característica universal en la EPOC, sino reservada a unos pacientes concretos con características diferenciales⁴. Estos interrogantes justifican la realización de estudios observacionales amplios que nos permitan conocer la frecuencia y la magnitud de la variabilidad de los síntomas respiratorios en la EPOC. Recientemente ha concluido un estudio europeo diseñado con esta finalidad, que ha observado también diferencias significativas en las características y la variabilidad de los síntomas entre áreas geográficas⁵. Estas diferencias geográficas en las características de la EPOC han sido resaltadas previamente en otros estudios^{6,7} y justifican el análisis detenido de los datos de distintas regiones. En este contexto, España ha participado con un número elevado de pacientes en el estudio europeo. Una muestra importante —si bien no puede considerarse representativa de la toda la población con EPOC en España, por su número y procedencia de Neumología y de Atención Primaria— permite una visión de conjunto de la percepción de los síntomas y su variabilidad en pacientes españoles. En el presente trabajo presentamos los resultados de la cohorte española del estudio europeo, con la finalidad de conocer la variabilidad de los síntomas respiratorios en la EPOC grave y su impacto en la vida diaria de los pacientes.

Método

Estudio observacional, epidemiológico y transversal realizado en España y en 16 países europeos más: Alemania, Austria, Bélgica, Dinamarca, Finlandia, Francia, Grecia, Holanda, Irlanda, Italia, Noruega, Portugal, Suecia, Suiza, Turquía y Reino Unido (número de registro NCT00722267) con el objetivo de conocer la variabilidad de los síntomas respiratorios y su impacto en la vida diaria en pacientes con EPOC grave. El presente artículo presenta exclusivamente los resultados obtenidos en los pacientes incluidos en España.

Se invitó a participar a neumólogos y médicos de atención primaria de toda España que atendieran habitualmente pacientes con EPOC. La selección de participantes fue aleatoria a partir de la

base de datos de médicos del patrocinador. Para la inclusión en el estudio los pacientes debían cumplir los siguientes criterios: a) pacientes ambulatorios diagnosticados de EPOC; b) edad mayor de 45 años; c) fumadores o ex fumadores de al menos 10 paquetes/año, y d) EPOC grave o muy grave definida por un FEV1 < 50% del predicho y un FEV1/FVC < 0,7 prebroncodilatador. Los criterios de exclusión fueron: a) pacientes que en el momento de la inclusión o en los 3 meses previos hubieran presentado una agudización; b) historia de asma o rinitis; c) cáncer de pulmón u otra patología respiratoria significativa como las bronquiectasias, fibrosis pulmonar, patología intersticial, tuberculosis o sarcoidosis; d) participar en un ensayo clínico, y e) ser incapaz de comprender el procedimiento del estudio o negarse a responder los cuestionarios por teléfono.

El estudio se llevó a cabo de acuerdo a la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el CEIC del Hospital Clínic de Barcelona con fecha 10 de abril de 2008 (Registro 2008/4181). Todos los pacientes participantes firmaron el consentimiento informado.

Recogida de datos

El diseño y el proceso del estudio han sido descritos en detalle en una publicación previa⁵. De forma resumida, en la visita de inclusión y tras la firma del consentimiento informado, los investigadores recogieron información sobre las características demográficas de los pacientes, tiempo de evolución de la EPOC, antecedentes personales, grado de disnea según la escala del Medical Research Council (MRC)⁸, exacerbaciones e ingresos previos y hábito tabáquico. También se obtuvo información sobre la medicación habitual administrada para la EPOC y para otras comorbilidades.

Con posterioridad, los pacientes fueron entrevistados por teléfono mediante un operador independiente del investigador y del patrocinador del estudio. La entrevista consistió en la respuesta a un formulario de unos 20-30 min de duración en el que se preguntaba al paciente acerca de los síntomas de la EPOC, en concreto acerca de la disnea, la tos, la opresión en el pecho, la expectoración y las sibilancias. Se preguntó también sobre la variabilidad de los síntomas a lo largo del día, de la semana y de las estaciones del año, sobre la calidad del sueño, el nivel de cansancio, y la presencia de depresión o de ansiedad. Se investigó el impacto de los síntomas en las actividades matutinas y en otros momentos del día, y también la necesidad de ayuda para llevar a cabo dichas actividades.

El cuestionario telefónico fue traducido en todas las lenguas utilizadas en el estudio y, previamente a su utilización en el estudio, se verificó su interpretación y comprensión por parte de un grupo independiente de pacientes en cada país. En una publicación previa⁵ pueden encontrarse más detalles sobre el cuestionario, su validación y el control de calidad.

Análisis estadístico

Estudio descriptivo en el que las variables cuantitativas se describieron por su media y desviación estándar. Las variables cualitativas se describieron por sus frecuencias porcentuales absolutas y relativas. Los datos perdidos no se tuvieron en cuenta en el cálculo de porcentajes.

Tabla 1
Características de los pacientes incluidos en el estudio

Características	N (%) o media (DE)
Sexo, hombre	439 (93)
Edad, años (DE)	68,6 (9,3)
Fumadores activos	73 (15,9)
Años desde el diagnóstico de EPOC	10 (7,8)
Grado de disnea	
1	29 (6,2)
2	208 (44,2)
3	139 (29,5)
4	80 (17)
5	15 (3,2)
Comorbilidad (con frecuencia mayor del 10%)	
Hipertensión	210 (44,5)
Cardiopatía isquémica	59 (12,5)
Diabetes	87 (18,4)
SAOS	71 (15)
Síndrome metabólico	47 (10)
Función pulmonar (valores prebroncodilatación) ^a	
FVC, l	2,31 (0,66)
FVC, %	67,2 (16,6)
FEV1, l	1,08 (0,31)
FEV1, %	41 (9,6)
FEV1/FVC	47,6 (9,8)
Prueba broncodilatadora positiva (n = 253)	36 (14,2)
Agudizaciones el año previo: media (DE)	1,97 (2,3)
0	153 (32,8)
1-2	178 (38,1)
>2	136 (29,1)
Tratamiento de la EPOC	
LABA + CI	397 (84,1)
Anticolinérgicos de larga duración	382 (80,9)
Broncodilatadores de corta duración	244 (51,7)
Mucolíticos	161 (34,1)
Teofilinas	77 (16,3)
Oxigenoterapia domiciliaria	107 (22,7)

DE: desviación estándar; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; MRC: escala de disnea del Medical Research Council, la prueba broncodilatadora positiva se define como un incremento en el FEV1 posbroncodilatador de ≥ 200 ml y $\geq 12\%$; LABA: beta2 adrenérgico de larga duración; CI: corticosteroides inhalados.

^a FEV1, l y FVC, l: n = 396; FEV1/FVC: n = 392.

Resultados

Participación y características de la población

En España participaron 134 médicos —98 (73,1%) neumólogos y 36 (26,9%) médicos de atención primaria— que incluyeron 677 pacientes. En 128 casos no se pudo realizar la entrevista telefónica (29 rechazaron la entrevista, 49 sufrieron una agudización, 36 fueron imposibles de contactar, uno falleció y 13 por otras causas). Se entrevistaron 549 pacientes (81,1%), pero 68 tenían criterios de exclusión y 9 aportaron datos insuficientes. Por tanto, la población final del estudio estuvo compuesta por 472 pacientes válidos (69,7%).

La edad media fue de 68,6 (DE: 9,3) años y tan sólo 33 (7%) fueron mujeres. El FEV1(%) medio prebroncodilatador fue del 41% (DE: 9,9%). El 80,5% de los pacientes presentó alguna comorbilidad, y la más frecuente fue la hipertensión (210, 44,5%). De media presentaron 1,97 (DE: 2,3) agudizaciones el año previo, pero el 32,8% de los pacientes no tuvieron ninguna.

Todos los pacientes recibían medicación, y los fármacos prescritos con mayor frecuencia fueron la asociación de un beta-2 adrenérgico de larga duración (LABA) y un corticosteroide inhalado en 397 casos (84,1%), y anticolinérgicos de larga duración (tiotropio) en 382 (80,9%). El resto de características se muestra en la tabla 1.

Tabla 2
Frecuencia de síntomas respiratorios en la población analizada

No refieren síntomas	75 (15,9%)
Algún síntoma	396 (84,1%)
Frecuencia de los síntomas	
Disnea	226 (47,9%)
Tos	235 (49,8%)
Opresión torácica	111 (23,5%)
Expectoración	264 (55,9%)
Sibilancias	163 (34,5%)
Número de síntomas declarados	
0	75 (15,9%)
1	102 (21,6%)
2	85 (18%)
3	111 (23,5%)
4	56 (11,9%)
5	30 (6,4%)

Frecuencia de síntomas y variabilidad

El 84,1% de los pacientes declararon tener al menos un síntoma en la semana previa, y el más frecuentemente citado fue la expectoración en 264 casos (55,9%), seguido de la disnea en 235 (49,8%) (tabla 2). El 36-54,9% de los pacientes respondieron que sus síntomas les afectaban todos los días de la semana (según el síntoma), mientras que el 24,6-45,9% referían que sus síntomas les afectaban entre 1 a 3 días a la semana (intervalo entre el síntoma menos frecuente y el más frecuente). Entre los 396 pacientes que declararon tener síntomas, 152 (39,6%) dijeron que al menos un síntoma variaba a lo largo del día, 209 (53,2%) a lo largo de una semana y, en conjunto, 241 (60,9%) a lo largo del día o de la semana. De forma similar, 274 (58,1% del total y 69,2% de los sintomáticos) referían que sus síntomas variaban de acuerdo a las estaciones del año, con empeoramientos en invierno y en verano. El porcentaje de pacientes que percibía variabilidad en cada uno de los síntomas investigado a lo largo del día o de la semana, en relación al total de pacientes con ese síntoma, se presenta en la figura 1. Se observa que la opresión torácica y la disnea son los síntomas percibidos con mayor frecuencia como variables, y la expectoración es el percibido como más constante.

A los pacientes que declararon que alguno de sus síntomas variaba a lo largo del día se les preguntó qué momento del día era el que asociaban con una mayor intensidad del síntoma. Los resultados se expresan en la figura 2. Destaca para todos los síntomas un claro predominio matutino, más acentuado para la tos y la expectoración. Por el contrario, la opresión torácica es la que presenta un predominio matutino menos destacado.

Impacto de los síntomas en las actividades de la vida diaria

Para conocer el nivel de actividad general de la población se preguntó el tiempo que caminaron y el tiempo que dedicaron a ver televisión a diario de promedio durante la semana anterior al

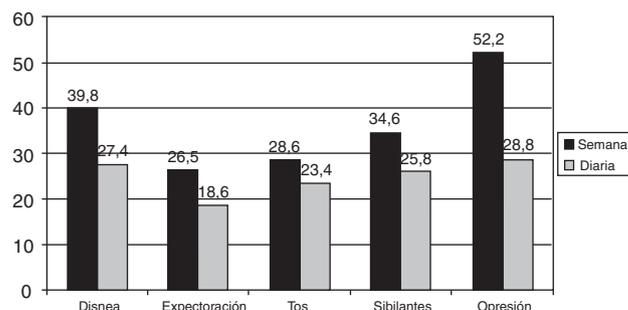


Figura 1. Porcentaje de pacientes con variabilidad en los síntomas respiratorios a lo largo del día o de la semana.

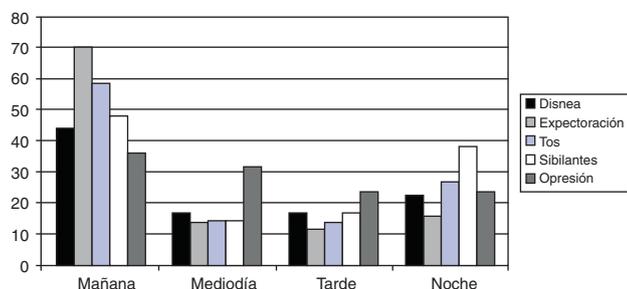


Figura 2. Periodos del día en que los síntomas respiratorios son más acusados. Los porcentajes se refieren al total de pacientes que presentan ese síntoma. En la mañana incluye los que contestaron «al levantarse» y «más tarde en la mañana».

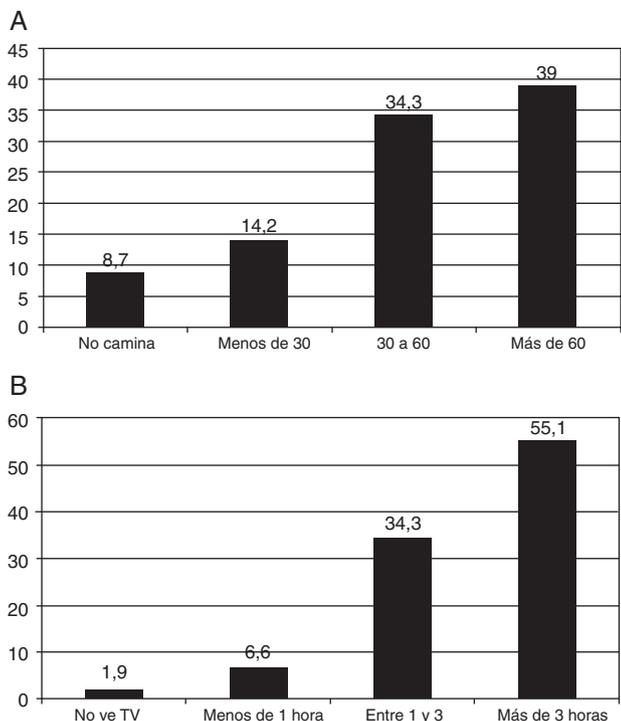


Figura 3. Porcentaje de pacientes según el tiempo medio en minutos que caminaron a diario (A) o las horas que vieron la televisión (B) durante la semana previa al estudio.

estudio. El 34,3% caminaron de media entre 30 y 60 min y el 39% más de 60 min diarios (fig. 3A). Destaca también que el 55,1% dedicaban más de 3 h al día a ver televisión (fig. 3B). Al interrogar sobre el impacto de los síntomas en las actividades matutinas, el 26,5% tenían algún tipo de impedimento para salir de la cama, el 28,8% tenían dificultades para su aseo personal y el 32,8% para vestirse. El 19% declararon que sus síntomas respiratorios afectaban la calidad del sueño.

Discusión

Los resultados de nuestro estudio han demostrado que la mayoría de los pacientes con EPOC grave perciben una variabilidad significativa en sus síntomas respiratorios, ya sea durante el día o a lo largo de los días de la semana. Las mañanas son la parte del día en que estos síntomas son percibidos con mayor gravedad o intensidad y cuando interfieren en un mayor grado con las actividades cotidianas. Estos resultados son similares a los encontrados en la población de pacientes europeos, a pesar de que los pacientes españoles presentan características demográficas y de expresión de la enfermedad distintas.

Los pacientes españoles incluían un mayor porcentaje de hombres, con mayor edad media y menor porcentaje de fumadores activos. Respecto a la sintomatología, en el conjunto de la población europea el 92,5% reportaron síntomas respiratorios comparado con el 84,1% en España. Destaca la disnea, que fue referida por el 72,5% en el conjunto del estudio⁵ y sólo por el 47,9% en los pacientes españoles. Estas cifras son un ejemplo de las diferencias en la percepción de los síntomas entre grupos de pacientes con una enfermedad de gravedad similar. Estudios previos han mostrado importantes diferencias en las características de la EPOC⁶ y de sus agudizaciones⁷ entre pacientes de distintos países o áreas geográficas y climáticas^{9,10}. Esto justifica el análisis detenido de subgrupos de pacientes de una zona o país en concreto. En cambio, la variabilidad en los síntomas fue muy parecida en ambas poblaciones. En el global, el 62,7% percibían variación en uno o más síntomas; el 44,7% durante el día, y el 54,4% durante la semana⁵, frente al 60,9, al 39,6 y al 53,2% para los pacientes españoles, respectivamente.

La frecuencia encontrada de síntomas respiratorios en los pacientes con EPOC grave puede parecer baja, pero es claramente superior a la encontrada en los pacientes con EPOC identificados en el estudio epidemiológico EPI-SCAN¹¹, lo que está de acuerdo con la diferente gravedad de la enfermedad observada en los pacientes de ambos estudios y confirma la relación entre la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo y la presencia e intensidad de los síntomas respiratorios. También se ha observado que no sólo la intensidad, sino también la variabilidad de los síntomas, en particular de la disnea, son mayores en pacientes más graves⁵.

Un dato importante es que nuestra población con EPOC grave tiene hábitos sedentarios, ya que el 55,1% ven más de 3 h de televisión al día de promedio y sólo el 39% caminan más de 60 min al día. Esta observación es importante, ya que se ha descrito la relación existente entre la actividad física —en concreto el tiempo que se camina a diario— y el riesgo de hospitalización y muerte en la EPOC¹². Además, el incremento en el tiempo caminado a diario se relaciona con una mejoría significativa en la calidad de vida de los pacientes con EPOC¹³.

La variabilidad de los síntomas es importante porque puede inducir a la autoprescripción inadecuada de fármacos con la intención de aliviar las molestias; también puede ser una señal inicial de que la enfermedad no está bajo control. En efecto, los pacientes que experimentan una mayor variabilidad de la disnea fueron también los que sufrieron agudizaciones más frecuentes⁵. Sería lógico intentar reducir al máximo los síntomas y conseguir su menor intensidad posible sin variaciones significativas. Para lograrlo es importante identificar los periodos en que los síntomas son más intensos, para adecuar el tratamiento en estos momentos de mayor afectación. En nuestro estudio destaca que el invierno, pero también en algunos pacientes el verano, son las épocas con mayor intensidad de síntomas, lo que indica que el calor extremo puede ser también una causa de deterioro en la EPOC grave. Es interesante destacar que, para todos los síntomas, las mañanas son, con diferencia, los periodos del día con mayor intensidad de los mismos y mayor limitación de las actividades cotidianas. Esto coincide con las variaciones circadianas en la función pulmonar¹⁴ y con que las mañanas son la parte del día que requiere mayor actividad. Otra causa posible es la alteración en la calidad del sueño, que se ha objetivado en el 19% de nuestra población. Estudios previos han confirmado que los periodos en que los pacientes con EPOC se sienten peor o más incapacitados son las mañanas, tanto los pacientes graves como los moderados-leves¹⁵. Por este motivo se han diseñado instrumentos específicos que nos permiten cuantificar la afectación en la calidad de vida y las actividades de forma específica en esta parte del día y poder evaluar el impacto de estrategias terapéuticas sobre el bienestar de los pacientes por la mañana¹⁶.

El estudio tiene algunas limitaciones que han sido discutidas con detalle en la publicación global⁵. Entre ellas, su diseño transversal

ya la posible inclusión de pacientes incorrectamente diagnosticados de EPOC y que en realidad sean asmáticos. Para la inclusión en el estudio se han utilizado los valores de la espirometría pre-broncodilatación, esto fue motivado por el contexto del estudio, ya que una parte importante de pacientes se reclutaron en atención primaria, donde la espirometría no está siempre disponible y la prueba broncodilatadora no se realiza de forma habitual^{17,18}. No obstante, creemos que estas posibles limitaciones no invalidan los resultados obtenidos.

En resumen, en una amplia población de pacientes españoles con EPOC grave hemos observado que los síntomas respiratorios son percibidos como variables por una proporción importante de ellos. La mañana es la parte del día más afectada por los síntomas y con una mayor interferencia en las actividades de la vida diaria. La reducción o desaparición de la variabilidad de los síntomas puede constituirse en uno de los objetivos del tratamiento de la EPOC.

Financiación

El presente estudio ha sido financiado por AstraZeneca.

Agradecimientos

La organización del estudio —incluido el reclutamiento de investigadores, las entrevistas a los pacientes, la recogida y la gestión de datos— fue coordinada por Mapi Group, una organización de investigación por contrato (CRO). El análisis estadístico lo realizó Sami Boussetta (Mapi Group), con financiación de AstraZeneca.

Bibliografía

- Clark TJ. Diurnal rhythm of asthma. *Chest*. 1987;91:1375-415.
- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:532-55.
- Haughney J, Partridge MR, Vogelmeier C, Larsson T, Kessler R, Stahl E, et al. Exacerbations of COPD: quantifying the patient's perspective using discrete choice modelling. *Eur Respir J*. 2005;26:623-9.
- Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax*. 2009;64:728-35.
- Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, Cazzola M, Vogelmeier C, Leynaud D, et al. Symptom variability in patients with severe COPD — a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J*. 2011;37:264-72.
- Miravittles M, Murio C, Tirado-Conde G, Levy G, Muellerova H, Soriano JB, et al. Geographic differences in clinical characteristics and management of COPD: The EPOCA study. *Int J Chron Obstruc Pulmon Dis*. 2008;3:803-14.
- Miravittles M, Anzueto A, Ewig S, Legnani D, Stauch K. Characterization of exacerbations of chronic bronchitis and COPD in Europe. The GIANT study. *Thorax*. 2009;3:267-77.
- Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54:581-6.
- Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JRB, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): A prevalence study. *Lancet*. 2005;366:1875-81.
- Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographical variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000;118:981-9.
- Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Taulería E, Sánchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: Impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64:863-8.
- García-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax*. 2006;61:772-8.
- Esteban C, Quintana JM, Aburto M, Moraza J, Egurrola M, Pérez-Izquierdo J, et al. Impact of changes in physical activity on health-related quality of life among patients with COPD. *Eur Respir J*. 2010;36:292-300.
- Calverley PM, Lee A, Towse L, van Noord J, Witek TJ, Kelsen S. Effect of tiotropium bromide on circadian variation in airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2003;58:855-60.
- Partridge MR, Karlsson N, Small IR. Patient insight into the impact of chronic obstructive pulmonary disease in the morning: An internet survey. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:2043-8.
- Partridge MR, Miravittles M, Stahl E, Karlsson N, Svensson K, Welte T. Development and validation of the capacity of daily living during the morning and global chest symptoms questionnaires in COPD. *Eur Respir J*. 2010;36:96-104.
- Naberan K, de la Roza C, Lamban M, Gobartt E, Martín A, Miravittles M. Use of spirometry in the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Primary Care. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:638-44.
- Monteagudo M, Rodríguez-Blanco T, Parcet J, Peñalver N, Rubio C, Ferrer M, et al. Variabilidad en la realización de la espirometría y sus consecuencias en el tratamiento de la EPOC en Atención Primaria. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:226-33.