

REVISIÓN

Diagnóstico y tratamiento precoz de la EPOC en atención primaria

* David Price^a, Daryl Freeman^a, Jen Cleland^a, Alan Kaplan^b y Frank Cerasoli^c^a Centre of Academic Primary Care, University of Aberdeen, Aberdeen, RU^b Chairperson, Family Physician Airways Group of Canada, Richmond Hill, Ontario, Canadá^c Pfizer Inc, New York, NY, EEUU

Enviado originalmente el 31 de marzo de 2010; vuelto a enviar el 2 de junio de 2010; versión revisada recibida el 23 de julio de 2010; aceptado el 29 de julio de 2010

Resumen

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un trastorno progresivo que suele empezar muchos años antes de su diagnóstico. La necesidad de un diagnóstico precoz y confirmado es en este caso cada vez más valorada por los médicos de atención primaria, en cuyas manos reside en gran parte la capacidad para introducir mejoras al respecto. Probablemente la manera más práctica de conseguir un diagnóstico precoz consiste en identificar a los pacientes con síntomas de limitación de su modo de vida. La evidencia indica que la EPOC en fase temprana constituye una carga para el paciente y para su familia. Si se alienta de forma precoz la cesación tabáquica, al mismo tiempo que se tratan en una fase lo más temprana posible los síntomas, la limitación de las actividades y las exacerbaciones mediante un abordaje tanto farmacológico como no farmacológico apropiado, se puede influir positivamente en el impacto y la progresión de la enfermedad.

© 2011 Primary Care Respiratory Society UK. Reservados todos los derechos.

D Price y cols. *Prim Care Resp J* 2011; 20(1): 15-22.

doi:10.4104/pcrj.2010.00060

Palabras clave COPD, early diagnosis, early treatment, primary care

Índice

Introducción	15
La EPOC en fase temprana y la carga que supone	16
Predicción de la progresión de la EPOC	16
Desafíos que plantea el diagnóstico precoz de la EPOC	17
Identificación precoz de pacientes con EPOC	17
Métodos para la detección precoz de la EPOC	17
Confirmación del diagnóstico de EPOC	18
Recomendación actual para el tratamiento de la EPOC en fase temprana	18
Tratamiento no farmacológico	18
Tratamiento farmacológico	20
Posibles ventajas e inconvenientes del tratamiento de mantenimiento de la EPOC en fase temprana	20
Consideraciones para futuras investigaciones sobre el tratamiento de mantenimiento precoz	20
Conclusiones	21
Bibliografía	21

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) debilita a los pacientes de manera progresiva, con la consecuencia de una discapacidad cada vez mayor y el empeoramiento del

impacto de las exacerbaciones¹. Muchos casos quedan sin diagnosticar y posiblemente pasan inadvertidos para los profesionales sanitarios hasta fases más avanzadas de la enfermedad¹. El retraso del diagnóstico induce síntomas y limitaciones

* **Autor para correspondencia:** Professor David Price, Centre of Academic Primary Care, University of Aberdeen, Foresterhill Health Centre, Westburn Road, Aberdeen, Scotland, AB25 2AY, RU. Tfno.: +44(0)1224 554588. Fax: +44(0)1224 840683. Correo electrónico: david@respiratoryresearch.org

que se podrían aliviar con el tratamiento. Además, es posible que se pierdan oportunidades de alterar el carácter progresivo de la EPOC.

La evidencia reciente indica que en España quedan sin diagnosticar una gran mayoría de pacientes con EPOC; una vez identificados, resultó que casi el 95 % tenían una EPOC en fase temprana leve o moderada (56,4 % y 38,3 % en los Estadios I y II de la *Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease* [Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica] [GOLD], respectivamente)². En el RU, un estudio realizado en adultos de más de 35 años de edad indicó que no se había hecho un diagnóstico de enfermedad respiratoria a más del 80 % de los que cumplían los criterios espirométricos GOLD para la EPOC³. Incluso entre los casos con obstrucción grave o muy grave del flujo aéreo, estaban diagnosticados menos de la mitad³.

A pesar de ser enfermedades distintas, la EPOC se diagnostica a menudo de manera incorrecta como asma debido a la superposición de los síntomas^{4,5}. En el estudio de Tinkelman y colaboradores⁴ realizado en el RU y EEUU, se diagnosticó EPOC durante el ensayo a uno de cada cuatro pacientes que habían sido diagnosticados previamente de asma.

Muchos países están elaborando métodos para ayudar a la identificación y confirmación de la EPOC en fase temprana⁶. Se han lanzado campañas para la sensibilización pública sobre la enfermedad y para inducir a los pacientes a comunicar los síntomas al médico. Es posible que estos esfuerzos estén surtiendo efecto, ya que hay evidencias recientes de un posible aumento del porcentaje de pacientes diagnosticados en Estadio I de la GOLD⁷. En este artículo se comentan las cuestiones ligadas a la EPOC en fase temprana, como la carga que supone, los desafíos que plantea su diagnóstico y la necesidad de identificación en esa fase, y se subrayan los efectos beneficiosos que podrían obtener los pacientes con un tratamiento no farmacológico y farmacológico de mantenimiento.

La EPOC en fase temprana y la carga que supone

La EPOC en fase temprana, cuyos síntomas pueden identificarse o no, se pueden expresar de muchas maneras. Independientemente de esta expresión, se puede caracterizar por un daño variable del tejido pulmonar o por inflamación de las vías respiratorias⁸, y cualquiera de estos hechos puede dar lugar a alteraciones de la espirometría⁹⁻¹¹.

Las guías GOLD definen la gravedad de la EPOC atendiendo principalmente a la obstrucción del flujo aéreo, utilizando parámetros como el volumen espiratorio máximo en un segundo (FEV₁) y otros de carácter espirométrico¹. Aunque estos parámetros son sin duda útiles para la estadificación de la enfermedad, hay que señalar que un cierto grado de obstrucción de las vías respiratorias no supone el comienzo de una

EPOC. En este artículo, al hablar de "EPOC en fase temprana" nos referimos a los estadios iniciales e insidiosos de la enfermedad caracterizados por una limitación moderada del flujo aéreo (Estadio II de la GOLD), es decir, a la fase más precoz en la que muchos pacientes buscan normalmente por primera vez asistencia médica. Y al aludir al "diagnóstico más precoz" nos referimos a la identificación y diagnóstico de la EPOC antes de que la limitación del flujo aéreo sea tal que induzca al paciente a buscar asistencia médica por ese motivo.

La EPOC en fase temprana se puede expresar de distintas maneras. Es posible que algunos pacientes parezcan asintomáticos; sin embargo, examinados con más precisión, se observará que están afectados de un modo que es difícil de percibir o de medir y que puede pasarse fácilmente por alto, al atribuirse al envejecimiento. Una EPOC en Estadio I de la GOLD no diagnosticada puede presentar ya signos de deterioro de las actividades cotidianas y de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).² La limitación no detectada de la actividad da lugar a modificaciones en el estilo de vida, a descondicionamiento y a aumento del riesgo de aislamiento social y de depresión^{12,13}. A la inversa, es posible que pacientes con procesos patológicos que pueden dar lugar a una EPOC tengan síntomas claros pero no presenten signos externos de obstrucción de las vías respiratorias. Entre esos síntomas cabe citar una tos persistente (asociada a un mayor riesgo de aparición de la EPOC)¹⁴, una producción excesiva de esputos o infecciones torácicas recurrentes, ninguno de los cuales son específicas de la EPOC y que vienen a sumarse así al problema del diagnóstico correcto, especialmente si no se utiliza la espirometría^{15,16}.

Las exacerbaciones de la EPOC suelen darse en pacientes con mayor afectación; sin embargo, también producirse en otros con EPOC más leve¹⁷. Las exacerbaciones frecuentes implican una pérdida acelerada de la función pulmonar, una progresión más rápida de la enfermedad y una disminución de la calidad de vida en comparación con las poco frecuentes^{18,19}. Las exacerbaciones pueden ser especialmente llamativas y debilitantes en pacientes con EPOC leve e influyen sustancialmente en la productividad laboral y en el uso de los recursos sanitarios. Por ello, no debe infravalorarse su importancia clínica, social y económica y se debería prestar atención a su prevención^{20,21}. Además, su incidencia en la EPOC en fase temprana puede ser mucho mayor de la prevista, ya que posiblemente muchas de ellas no se notifican en pacientes con EPOC más leve^{17,22}.

Predicción de la progresión de la EPOC

En el trabajo precursor de Fletcher y Peto se demostró que el signo distintivo de la progresión de la EPOC es la disminución progresiva y rápida del FEV₁²³. En este estudio clave, realizado en trabajadores ingleses, las tasas medias de disminución del FEV₁ en la población dependían del tabaquismo de los

pacientes. En estudios más recientes se han confirmado y ampliado estos resultados; por ejemplo, en el *Lung Health Study* y en otros se demostró que la tasa media lineal de disminución del FEV₁ en la EPOC es de 60 ml/año aproximadamente²⁴⁻²⁷, el doble de la tasa en los sujetos sin EPOC²⁴.

Aunque en el estudio de Fletcher y Peto se observó que la tasa de disminución del FEV₁ se acelera a medida que envejecen los pacientes con EPOC²³, evidencias recientes señalan que esa tasa es mayor en los pacientes con enfermedad menos grave que en los más afectados. Los datos de los apéndices del ensayo *Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium* (UPLIFT®)²⁸ muestran que la tasa es más rápida después de la administración del broncodilatador en pacientes con Estadio II de la GOLD que en pacientes con Estadios III y IV²⁹. En un análisis secundario del estudio *TOwards a Revolution in COPD Health* (TORCH), realizado en pacientes distribuidos en grupos según el FEV₁ basal, se observó un patrón semejante^{30,31}.

La vinculación de la tasa de disminución del FEV₁ y de la progresión de la EPOC con la intensidad de los síntomas es un artificio racional y atractivo para los médicos. Evidencias de estudios recientes demuestran que en los pacientes sintomáticos con EPOC en el Estadio I de la GOLD esa tasa de disminución del FEV₁ es más rápida que en los asintomáticos que se encuentran en el mismo estadio, en quienes la disminución del FEV₁ no es mayor que en un grupo de referencia "normal"³². No obstante, se debe tener precaución, porque a menudo la disminución del FEV₁ o de la gravedad de las limitaciones de FEV₁ es un factor predictivo imperfecto de los síntomas^{24,33}. También es cierto lo contrario; por ello, la progresión de la EPOC en lo que respecta a los síntomas puede ser más compleja que la disminución aislada del FEV₁. Por ejemplo, se sabe que la tolerancia al ejercicio³⁴ y la CVRS³⁵ disminuyen con el paso del tiempo y con una relación solo débil con el FEV₁.

Desafíos que plantea el diagnóstico precoz de la EPOC

Tal como se señaló anteriormente, el diagnóstico precoz de la EPOC implica varios desafíos clave. El primero consiste en alentar a los pacientes para que reconozcan y comuniquen sus síntomas (como la tos, la disminución de la actividad física o del ejercicio y una dificultad respiratoria leve), en lugar de pasarlos por alto por considerar que se deben cambios fisiológicos normales (por ejemplo, los ligados al envejecimiento o al aumento de peso). Otro desafío concierne al médico y es el referido a la necesidad por su parte de reconocer la tendencia a no tener en cuenta los síntomas precoces de la EPOC y a centrarse exclusivamente en los síntomas molestos agudos. Un tercer desafío consiste en distinguir la EPOC en fase temprana del asma o de otras enfermedades con síntomas parecidos.

Identificación más precoz de pacientes con EPOC

A muchos pacientes se les diagnostica la EPOC cuando sus pulmones han sufrido ya un daño considerable. Este daño se produce lentamente y los síntomas asociados sólo suelen reconocerse en fases más graves (Estadios III a IV de la GOLD). Incluso entonces es posible que el diagnóstico de EPOC no sea el que se considera en primer o segundo lugar. Así se reconoce en iniciativas de sensibilización sobre la EPOC como la GOLD y la *COPD Coalition* de EEUU^{1,6}, que intentan mejorar esa sensibilización en la población general y en los profesionales médicos. Por otra parte, las estrategias adoptadas en atención primaria, tales como una identificación de casos activos (por ejemplo, dirigida a fumadores de más de 40 años de edad mediante cuestionarios de identificación de casos), tienen una repercusión importante³⁶⁻³⁸.

Los esfuerzos que se realizan en todo el mundo para identificar a pacientes con EPOC están dando resultados alentadores. El proyecto *Detection, Interaction and Monitoring of COPD and Asthma* (DIMCA), actualmente en curso en Holanda, implica una detección selectiva de la EPOC³⁹ y del asma en la población adulta general, mientras que el proyecto polaco "Conozca la edad de sus pulmones" va más dirigido a las poblaciones de riesgo y estudian a fumadores y ex fumadores de más de 40 años de edad⁴⁰. Los programas de sensibilización pueden estar limitados por el coste; por ejemplo, el coste por caso detectado en el proyecto polaco mencionado oscila entre 500 y 1000 dólares, dependiendo del método de detección aplicado⁴¹. En cambio, en el proyecto DIMCA no se ha observado nada que indique un aumento de los costes por encima de los correspondientes a la asistencia más la detección⁴¹. Más aún, en el Reino Unido se ha comprobado que la identificación de casos oportunistas en atención primaria es coste-efectiva cuando se utiliza la espirometría vinculada con la cesación tabáquica⁴².

Métodos para la detección precoz de la EPOC

El método más fiable de detección de la EPOC es la espirometría. Utilizada para la identificación de casos, puede mejorar la detección y el tratamiento precoces (incluido la cesación tabáquica intensiva) al excluir a los pacientes con función pulmonar normal e identificar a los que pueden precisar de más evaluaciones mediante la espirometría diagnóstica³⁶⁻³⁸. El *International Primary Care Respiratory Group* (IPCRG) recomienda actualmente la espirometría para la identificación de casos en todos los pacientes de más de 35 años que presentan síntomas respiratorios y factores de riesgo tales como tabaquismo previo o actual³⁸.

La espirometría diagnóstica que utiliza criterios más estrictos (cociente FEV₁/capacidad vital máxima (CVM) después de la administración del broncodilatador de < 0,7¹ frente a un FEV₁/CVM ≤ 0,8 en la espirometría para la identificación de

casos³⁸) se debería ofrecer a los pacientes en los que no quepa excluir la posibilidad de una EPOC.

A pesar de la importancia de la espirometría en la identificación de pacientes con EPOC^{39,43}, muchos médicos de atención primaria deciden evitar su coste; otros acaso se sientan intimidados por la complejidad de la técnica, el significado de los resultados y su interpretación para los pacientes, o carezcan del tiempo y de la motivación precisos^{2,44,45}. Como instrumento eficaz, alternativo o complementario, para diferenciar a personas con y sin EPOC se dispone de cuestionarios para los pacientes^{36,38,46-49}. Éstos incluyen preguntas sobre la edad, el índice de masa corporal (IMC), la magnitud del tabaquismo, la tos, las flemas, la disnea de esfuerzo y las sibilancias, así como sobre los diagnósticos previos compatibles con asma o EPOC^{50,51}. Todas estas preguntas, salvo la relativa a la disnea, figuran en el cuestionario de EPOC recomendado en las guías del IPCRG³⁸ para el diagnóstico de enfermedades respiratorias en atención primaria (Tabla 1)⁵². Una vez determinado, por uno u otro método, que una persona está en riesgo de tener

una EPOC en fase temprana, debería remitirse a una evaluación diagnóstica, que quizá exija la intervención de servicios de espirometría especializados.

Confirmación del diagnóstico de EPOC

El diagnóstico diferencial de la EPOC puede ser complejo. Hay varios trastornos que presentan síntomas, signos y resultados espirométricos semejantes (Tabla 2), como el asma, la bronquiectasia y el carcinoma bronquial^{1,42}. Además, muchos de ellos pueden coexistir con la EPOC, particularmente los asociados al tabaquismo. La mayor parte de las guías recomiendan una radiografía de tórax para apoyar el diagnóstico diferencial (véase la Tabla 2)^{1,42,53,54}.

El asma sigue siendo el diagnóstico diferencial más frecuente y es difícil de distinguir de la EPOC en fase temprana. La diferenciación entre las dos enfermedades se confirma por el cociente FEV₁/CVM después de la inhalación de un broncodilatador^{1,42}. Tal como se describió anteriormente, un cociente menor de 0,70 es indicativo de EPOC¹. Es importante la broncodilatación con un agonista beta-2 de acción breve, porque si se utiliza la espirometría sin broncodilatación se puede sobrestimar la prevalencia de EPOC en un 27 %⁵⁵. Para distinguir la EPOC del asma deben tenerse en cuenta, siempre que sea posible, los datos de los antecedentes y de la exploración, empleando métodos tales como el cuestionario para el diagnóstico diferencial de la enfermedad pulmonar obstructiva recomendado en las guías del IPCRG (Tabla 3)^{38,56}.

Recomendación actual para el tratamiento de la EPOC en fase temprana

Las guías basadas en la evidencia recomiendan un abordaje gradual del tratamiento de la EPOC, combinando intervenciones no farmacológicas y farmacológicas^{1,42,53,54}.

Tratamiento no farmacológico

Los tratamientos no farmacológicos especialmente importantes para el éxito inicial son la formación del paciente y la prevención de factores de riesgo; sin embargo, no siempre se les ofrecen a los pacientes que se encuentran en la fase temprana de la enfermedad⁵⁷. La vacunación frente al neumococo y a los virus de la gripe está recomendada en todos los casos^{1,42,53,54}.

Lo fundamental en las intervenciones no farmacológicas es la cesación tabáquica, que es esencial para la reducción de la disminución de la función pulmonar y se ha demostrado que es beneficioso incluso en grandes fumadores^{24,33}. Sus efectos beneficiosos, particularmente en la supervivencia y la progresión de la enfermedad, pueden ser menos evidentes en caso de enfermedad más consolidada, y es posible que se restrinjan a los pacientes asintomáticos con afectación más leve y con una alteración cuantificable de la función pulmonar⁵⁸. Así se demostró en los datos de seguimiento durante un período de

Tabla 1. Cuestionario de EPOC a utilizar en pacientes con antecedentes indicativos de EPOC y en los que no se sospecha la existencia de asma⁵².

		Puntos
¿Qué edad tiene?	40-49 años	0
	50-59 años	4
	60-69 años	8
	70 años o más	10
¿Cuál es su estatura en metros? ¿Cuál es su peso en kilogramos?	Cálculo del IMC < 25,4	5
	Cálculo del IMC 25,4-29,7	1
	Cálculo del IMC > 29,7	0
¿Cuál es su índice de consumo de cigarrillos? (1 = una cajetilla diaria durante un año)	0-14 paquetes año	0
	15-24 paquetes año	2
	25-49 paquetes año	3
	50 o más paquetes año	7
¿Le afecta el tiempo atmosférico a la tos?	Sí	3
	No	0
¿Tiene alguna vez flemas (esputos) al toser cuando no está resfriado?	Sí	3
	No	0
¿Suele tener flemas (esputos) al toser cuando se levanta por la mañana?	Sí	0
	No	3
¿Con qué frecuencia tiene silbidos al respirar?	Nunca	0
	Ocasionalmente o más a menudo	4
¿Tiene o ha tenido alergias?	Sí	0
	No	3
Sistema de puntuación: Sume el número total de puntos sobre la base de las respuestas del paciente.		
<ul style="list-style-type: none"> • 16 puntos o menos indican un diagnóstico diferente a EPOC, probablemente asma • 17 puntos o más indican un diagnóstico de EPOC 		

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de la EPOC*.

Diagnóstico	Signos indicativos
EPOC	<ul style="list-style-type: none"> Comienzo en la edad adulta Los síntomas progresan lentamente Disnea de esfuerzo Limitación del flujo aéreo en gran parte irreversible
Asma	<ul style="list-style-type: none"> Comienzo en las primeras etapas de la vida (a menudo en la infancia) Los síntomas varían de un día para otro Síntomas nocturnos y a primera hora de la mañana También hay alergia, rinitis o eccema Antecedentes familiares de asma Limitación del flujo aéreo en gran parte irreversible
Insuficiencia cardíaca congestiva	<ul style="list-style-type: none"> Crepitaciones basales finas a la auscultación En la radiografía de tórax se observa dilatación cardíaca y edema pulmonar Las pruebas de función pulmonar indican la existencia de una restricción de volumen, no de limitación del flujo aéreo
Bronquiectasia	<ul style="list-style-type: none"> Grandes volúmenes de esputo purulento Con frecuencia se asocia a infección bacteriana Crepitantes gruesos y timpanismo a la auscultación En la radiografía o en la TC de tórax se observa dilatación de los bronquios y engrosamiento de su pared
Tuberculosis	<ul style="list-style-type: none"> Comienzo en todas las edades En la radiografía de tórax se observa un infiltrado pulmonar Confirmación microbiológica Elevada prevalencia local de la tuberculosis
Bronquiolitis obliterativa	<ul style="list-style-type: none"> Comienzo en edades más jóvenes, no fumadores Pueden tener antecedentes de artritis reumatoide o de exposición a humos La TC en espiración presenta áreas hipodensas
Panbronquiolitis difusa	<ul style="list-style-type: none"> La mayoría de los pacientes son varones y no fumadores Casi todos tienen sinusitis crónica En la radiografía y en la TCAR de tórax se observan pequeñas opacidades nodulares centrilobulares difusas e insuflación

* Estos rasgos tienden a ser característicos de las enfermedades respectivas, pero no aparecen en todos los casos. Por ejemplo, una persona que no ha fumado nunca puede presentar una EPOC (especialmente en los países en desarrollo en los que es posible que otros factores de riesgo sean más importantes que el tabaquismo); el asma puede aparecer en pacientes adultos e incluso en ancianos.

TC = tomografía computadorizada; TCAR = tomografía computadorizada de alta resolución.

Tabla 3. Cuestionario de diagnóstico diferencial para distinguir entre la EPOC y el asma^{38,56}.

	Respuestas posibles	Puntos
¿Qué edad tiene?	40-49 años	0
	50-59 años	5
	60-69 años	9
¿Cuál es su índice de consumo de cigarrillos? (1 = una cajetilla diaria durante un año)	0-14 paquetes año	0
	15-24 paquetes año	3
	25-49 paquetes año	7
	50 o más paquetes año	9
¿Ha tosido más en los últimos años?	Sí	0
	No	1
Durante los últimos 3 años, ¿ha tenido problemas respiratorios que le hayan impedido trabajar o que le hayan mantenido sin salir a la calle, en su casa o en la cama?	Sí	0
	No	3
¿Ha sido hospitalizado alguna vez por problemas respiratorios?	Sí	6
	No	0
¿Ha tenido con frecuencia en los últimos años dificultad para respirar?	Sí	1
	No	0
Por término medio, cuánta flema (esputos) arroja con la tos la mayor parte de los días?	Nada o menos de una cucharada (15 ml o 1/2 onza) al día	0
	1 cucharada (15 ml o 1/2 onza) o más al día	4
Si se resfría, ¿le suele afectar al pecho?	Sí	4
	No	0
¿Toma algún tratamiento para ayudarle a respirar?	Sí	5
	No	0
Sistema de puntuación: Sume el número total de puntos sobre la base de la respuesta del paciente.		
<ul style="list-style-type: none"> 18 puntos o menos indican un diagnóstico de asma 19 puntos o más indican un diagnóstico de EPOC 		

30 años de una cohorte del estudio *Seven Countries*⁵⁹, en el que se observaron reducciones significativas de la mortalidad en varones de 40 a 59 años de edad con alteración de la función pulmonar que habían dejado de fumar. El estudio demostró los cambios que es probable que se produzcan en los pacientes tras el cese del tabaquismo; sin embargo, cabe que tales efectos beneficiosos no alcancen a todos y que algunos no experimenten ningún cambio, independientemente del estadio de su EPOC.

Todas las guías recomiendan el aumento de la actividad física^{1,42,53,54}. Los programas de ejercicios estructurados mejoran la capacidad de ejercicio en los pacientes más afectados⁶⁰, al disminuir la insuflación y el condicionamiento muscular; cuando se inicia en las primeras fases de la enfermedad, es probable que el ejercicio mejore la futura discapacidad⁶¹. No obstante, es posible que el valor de la actividad física no sea bien comunicado o resulte infravalorado por los médicos prescriptores, o

que lo olviden los propios pacientes, ya que solo una minoría de éstos señalan que han recibido tal consejo⁵⁷. Las intervenciones en la EPOC en fase temprana han de cambiar sus actitudes ante el tabaquismo y el ejercicio. La mejora funcional a través del ejercicio puede inducir una mejora de la sensación de salud de los pacientes e iniciar un círculo positivo de actividad y bienestar que, en otro caso, constituiría un círculo de deterioro.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico es crucial para el éxito del tratamiento de la EPOC. En la dificultad respiratoria o en la disminución de la capacidad para el ejercicio, independientemente de la obstrucción de las vías respiratorias, se recomiendan los broncodilatadores de acción breve, usados a demanda^{1,42,53,54}. Para tratar la limitación crónica del flujo aéreo y sus síntomas está recomendado el tratamiento de mantenimiento con broncodilatadores de acción prolongada (los que se administran regularmente cuando los síntomas son más que intermitentes)^{1,42,53,54}. Las exacerbaciones, si se producen durante el tratamiento de mantenimiento con uno o más broncodilatadores de acción prolongada, se pueden evitar además mediante la administración regular de corticosteroides inhalados^{1,42,53,54}.

Posibles ventajas e inconvenientes del tratamiento de mantenimiento de la EPOC en fase temprana

Muchos de los datos en que se basan las guías sobre intervenciones farmacológicas proceden de estudios con tres años de antigüedad por lo menos, realizados muy a menudo en pacientes con EPOC grave. Con todo, hay investigaciones recientes que indican la existencia de mayores efectos beneficiosos cuando la identificación y el tratamiento son precoces^{29,31,62}.

Las muchas publicaciones que demuestran las mejoras de la función pulmonar, de la disnea y de la calidad de vida, así como la reducción del riesgo de exacerbaciones y posiblemente la disminución de la tasa de deterioro de la función pulmonar con una intervención farmacológica más precoz van en contra de la opinión pesimista tradicional de que la EPOC es una enfermedad que responde mal al tratamiento⁶³. Lo dicho vale, sobre todo, para la EPOC en fase temprana. El tratamiento broncodilatador de mantenimiento en pacientes con un FEV₁ ≥ 50 % previsto (Estadio II de la GOLD) mejora claramente la función pulmonar (FEV₁) en comparación con placebo^{62,64}, y lo mismo se aplica a los pacientes con un FEV₁ ≥ 60 % previsto⁶⁵. Se señala asimismo una disminución de la frecuencia de exacerbaciones en pacientes con una EPOC más leve^{62,64,66}.

Los subanálisis del estudio UPLIFT® llegaron a conclusiones semejantes. Por ejemplo, las mejoras del FEV₁ fueron mayores en pacientes con EPOC en Estadio II de la GOLD²⁹ que en la población total del estudio²⁸. Estos resultados fueron similares a los observados en el estudio TORCH, en el que las mejoras

del FEV₁ en respuesta al tratamiento de mantenimiento crónico fueron mayores en los pacientes con Estadio II de la GOLD que en los pacientes con Estadios III o IV³¹. Las mejoras de la función pulmonar indujeron asimismo mejoras en el riesgo de exacerbaciones²⁹, en el número de exacerbaciones por año^{29,31} y en las hospitalizaciones causadas por las exacerbaciones²⁹ que fueron mayores asimismo en los pacientes con Estadio II. También los tratamientos farmacológicos de mantenimiento administrados en la EPOC en fase temprana pueden mejorar la tasa de disminución del FEV₁²⁸⁻³¹. En otros análisis secundarios de UPLIFT® se observaron mejoras del FEV₁, de la tasa de disminución mencionada después de la administración del broncodilatador y de los síntomas en los pacientes con EPOC menores de 50 años de edad⁶⁷, así como en los que recibieron tiotropio como tratamiento de mantenimiento de primera línea de la enfermedad⁶⁸.

Consideraciones para futuras investigaciones sobre el tratamiento de mantenimiento precoz

A pesar del aumento del interés por el tratamiento de mantenimiento de la EPOC en fase temprana, hay que seguir trabajando para disponer de guías basadas en la evidencia que consigan evaluar su potencial de manera adecuada. En ensayos futuros podrían investigarse con rigor los efectos combinados del tratamiento farmacológico de mantenimiento, de la formación y de los programas de ejercicios en pacientes con EPOC leve. Además, se necesitan más estudios en pacientes con Estadio I de la GOLD sintomáticos con respecto a la calidad de vida, a la limitación de la actividad y a la respuesta al tratamiento. Podrían realizarse investigaciones en pacientes "con riesgo" de EPOC que les sigan longitudinalmente durante varios años para poder reevaluar la progresión de la enfermedad en el contexto de recientes investigaciones longitudinales diseñadas con finalidades diferentes.

La EPOC se asocia con frecuencia a varias comorbilidades, como enfermedades vasculares, osteoporosis, desequilibrios metabólicos y depresión⁶⁹. Aunque no está totalmente clara la relación causal que pueda existir al respecto, se ha sugerido que la inactividad y la inflamación sistémica forman parte del mecanismo de esas comorbilidades asociadas a la EPOC y pueden estar relacionadas con la evolución natural de la enfermedad^{14,69-73}. Por ejemplo, la incidencia de la enfermedad vascular precoz es mayor en las personas con EPOC que en los fumadores sin EPOC o en los no fumadores⁷⁴. Las investigaciones centradas en la vinculación entre la EPOC en fase temprana y la aparición de comorbilidades pueden tener un valor clínico considerable. Finalmente, otra cuestión que podía estudiarse es la relativa es la influencia del tratamiento de mantenimiento en comportamientos de los pacientes como los referidos al ejercicio y al tabaquismo.

Conclusiones

Hay cada vez más evidencias de que la detección, el diagnóstico y el tratamiento de mantenimiento precoces de la EPOC, junto con la cesación tabáquica y el ejercicio, pueden ayudar al mejor control de los síntomas, de la progresión de la enfermedad (ya sea espirométrica o sintomática) y de los resultados en la EPOC. Habría que realizar investigaciones clínicas rigurosas y específicas para comprobar esta hipótesis y consolidar tales evidencias. Debería considerarse el diagnóstico precoz de la EPOC como un componente esencial de su tratamiento; la atención primaria es el ámbito clínico más pragmático en el que podría conseguirse. La vía más práctica de conseguir un diagnóstico precoz puede ser la identificación de los pacientes con factores de riesgo y síntomas de EPOC. Para ello se requiere un cambio de actitud en los médicos y en los pacientes, así como un aumento de la sensibilización respecto a la EPOC. El reconocimiento de los síntomas de la enfermedad, incluidas las limitaciones leves de la actividad física, así como otros que se pasan por alto en sus primeras fases, debe estar en la primera línea del pensamiento de los médicos al examinar a los pacientes con riesgo de EPOC que a menudo consultan por otras enfermedades.

Agradecimientos

Los autores desean expresar su reconocimiento al Dr. Bartolome Celli por su valiosa ayuda y aportación de ideas durante la fase de concepción de este artículo.

Prestaron ayuda para la redacción y corrección David Macari, PhD, y Claire Scarborough, PhD, de PAREXEL, que fue contratada para estos servicios por Boehringer Ingelheim. Los autores cumplen los criterios de autoría que recomienda el Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (ICMJE) y son totalmente responsables del contenido íntegro y de las decisiones de redacción, participaron en todas las fases de elaboración del artículo y no recibieron por ello ninguna compensación.

Declaraciones de conflictos de intereses

David Price tiene acuerdos de asesoría con Aerocrine, Boehringer Ingelheim, Dey Pharmaceuticals, GlaxoSmithKline, Merck, Sharpe and Dohme, Novartis, Schering-Plough y Teva. Ha recibido becas y apoyo para la investigación sobre enfermedades respiratorias del National Health Service del RU, Aerocrine, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Merck, Sharpe and Dohme, Novartis, Pfizer, Schering Plough y Teva. Ha dado conferencias para Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Merck, Sharpe and Dohme, Pfizer y Teva. Daryl Freeman no tiene acciones de empresas farmacéuticas. Ha recibido honorarios por conferencias en reuniones patrocinadas por las siguientes empresas comercializadoras de productos para enfermedades respiratorias: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim y GlaxoSmithKline. También ha recibido honorarios por su participación en grupos asesores de AstraZeneca, así como ayuda para proyectos de investigación de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim y GlaxoSmithKline. Daryl recibe financiación por un puesto clínico en AstraZeneca y Boehringer Ingelheim, y recientemente Nycomed y Boehringer Ingelheim le han financiado su asistencia a una conferencia internacional. Jennifer Cleland ha recibido becas de investigación formativa sin condiciones de Pfizer, GlaxoSmithKline y Boehringer Ingelheim. Alan Kaplan ha asesorado o ha trabajado con las empresas siguientes: AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Merck Frost, Novartis, Nycomed, Pfizer, Purdue y Talecris. Frank Cerasoli es empleado de Pfizer Inc.

Bibliografía

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2009 update. www.goldcopd.com. Last accessed 1-12-2009.
- Miravittles M, Soriano JB, Garcia-Rio F, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009;**64**:863-8.
- Shahab L, Jarvis MJ, Britton J, West R. Prevalence, diagnosis and relation to tobacco dependence of chronic obstructive pulmonary disease in a nationally representative population sample. *Thorax* 2006;**61**:1043-7. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2006.064410>
- Tinkelman DG, Price DB, Nordyke RJ, Halbert RJ. Misdiagnosis of COPD and asthma in primary care patients 40 years of age and over. *J Asthma* 2006;**43**:75-80. <http://dx.doi.org/10.1080/02770900500448738>
- Chang J, Mosenifar Z. Differentiating COPD from asthma in clinical practice. *J Intensive Care Med* 2007; **22**:300-09. <http://dx.doi.org/10.1177/0885066607304445>
- Zielinski J, Bednarek M, Gorecka D, et al. Increasing COPD awareness. *Eur Respir J* 2006;**27**:833-52. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.06.00025905>
- Soriano JB, Ancochea J, Miravittles M, et al. Recent trends in COPD prevalence in Spain: a repeated cross-sectional survey 1997-2007. *Eur Respir J* 2009 [Epub ahead of print].
- Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;**350**:2645-53. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa032158>
- Pratt PC, Kilburn KH. A modern concept of the emphysemas based on correlations of structure and function. *Hum Pathol* 1970;**1**:443-63.
- Holme J, Stockley RA. Radiologic and clinical features of COPD patients with discordant pulmonary physiology: lessons from alpha1-antitrypsin deficiency. *Chest* 2007;**132**:909-15. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.07-0341>
- Omori H, Nakashima R, Otsuka N, et al. Emphysema detected by lung cancer screening with low-dose spiral CT: prevalence, and correlation with smoking habits and pulmonary function in Japanese male subjects. *Respirology* 2006;**11**:205-10. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.00827.x>
- Wagena EJ, Kant I, van Amelsvoort LG, Wouters EF, van Schayck CP, Swaen GM. Risk of depression and anxiety in employees with chronic bronchitis: the modifying effect of cigarette smoking. *Psychosom Med* 2004;**66**:729-34. <http://dx.doi.org/10.1097/01.psy.0000138127.00991.cf>
- Katz P, Julian L, Omachi TA, et al. The impact of disability on depression among individuals with COPD. *Chest* 2009;**137**:838-45.
- Lindberg A, Larsson LG, Ronmark E, Jonsson AC, Larsson K, Lundback B. Decline in FEV1 in relation to incident chronic obstructive pulmonary disease in a cohort with respiratory symptoms. *COPD* 2007;**4**:5-13.
- van der Molen T, Willemsse BWM, Schokker S, Ten Hacken NHT, Postma DS, Juniper EF. Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual Life Outcomes* 2003;**1**:1-10. <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7525-1-13>
- Maleki-Yazdi MR, Lewczuk CK, Haddon JM, Choudry N, Ryan N. Early detection and impaired quality of life in COPD GOLD stage 0: a pilot study. *COPD* 2007;**4**:313-20.
- O'Reilly JF, Williams AE, Holt K, Rice L. Defining COPD exacerbations: impact on estimation of incidence and burden in primary care. *Prim Care Resp J* 2006;**15**:346-53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcrj.2006.08.009>
- Makris D, Moschandreas J, Damianaki A, et al. Exacerbations and lung function decline in COPD: new insights in current and ex-smokers. *Respir Med* 2007;**101**:3105-312. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2006.10.012>
- Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;**57**:847-52. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.57.10.847>
- Andersson F, Borg S, Jansson SA, et al. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 2002;**96**:700-08. <http://dx.doi.org/10.1053/rmed.2002.1334>
- Niewoehner DE. The impact of severe exacerbations on quality of life and the

- clinical course of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2006; **119**:38-45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.08.006>
22. Langsetmo L, Platt RW, Ernst P, Bourbeau J. Underreporting exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a longitudinal cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; **177**:396-401. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200708-1290OC>
 23. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; **1**:1645-8.
 24. Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, *et al.* Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **161**:381-90.
 25. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; **353**:1819-23. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)10019-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)10019-3)
 26. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, *et al.* Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N Engl J Med* 1999; **340**:1948-53. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199906243402503>
 27. Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; **320**:1297-303.
 28. Tashkin DP, Celli B, Senn S, *et al.* A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; **359**:1543-54. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0805800>
 29. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; **374**:1171-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61298-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61298-8)
 30. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, *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. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200712-1869OC>
 31. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, *et al.* Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009; **10**:59.
 32. Bridevaux PO, Gerbase MW, Probst-Hensch NM, Schindler C, Gaspoz JM, Rochat T. Long-term decline in lung function, utilisation of care and quality of life in modified GOLD stage 1 COPD. *Thorax* 2008; **63**:768-74. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2007.093724>
 33. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **166**:675-9. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.2112096>
 34. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T, Mishima M. Exercise capacity deterioration in patients with COPD: longitudinal evaluation over 5 years. *Chest* 2005; **128**:62-9. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.128.1.62>
 35. Spencer S, Calverley PMA, Burge PS, Jones PW. Health status deterioration in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **163**:122-8.
 36. Price D, Crockett A, Arne M, *et al.* Spirometry in primary care case-identification, diagnosis and management of COPD. *Prim Care Resp J* 2009; **18**:216-23. <http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2009.00055>
 37. Soriano JB, Zielinski J, Price D. Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2009; **374**:721-32. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61290-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61290-3)
 38. Levy ML, Fletcher M, Price DB, Hausen T, Halbert RJ, Yawn BP. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim Care Resp J* 2006; **15**:20-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcrj.2005.10.004>
 39. van den Boom G, van Schayck CP, Rutten-van Molken MPMH, *et al.* Active detection of chronic obstructive pulmonary diseases and asthma in the general population. Results and economic consequences of the DIMCA program. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **158**:1730-8.
 40. Zielinski J, Bednarek M. Know the Age of Your Lung Study Group. Early detection of COPD in a high-risk population using spirometric screening. *Chest* 2001; **119**:731-6. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.119.3.731>
 41. van den Boom G, Rutten-van Molken MP, Folgering H, van Weel C, van Schayck CP. The economic effects of screening for obstructive airway disease: an economic analysis of the DIMCA program. *Prev Med* 2000; **30**:302-08. <http://dx.doi.org/10.1006/pmed.2000.0633>
 42. National Institute for Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. 2010 update. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG101>. Last accessed 16 July 2010.
 43. Stratelis G, Jakobsson P, Molstad S, Zetterstrom O. Early detection of COPD in primary care: screening by invitation of smokers aged 40 to 55 years. *Br J Gen Pract* 2004; **54**:201-06.
 44. Derom E, van Weel C, Liistro G, *et al.* Primary care spirometry. *Eur Respir J* 2008; **31**:197-203. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00066607>
 45. Lusuardi M, De Benedetto F, Paggiaro P, *et al.* A randomized controlled trial on office spirometry in asthma and COPD in standard general practice: data from spirometry in Asthma and COPD: a comparative evaluation Italian study. *Chest* 2006; **129**:844-52. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.129.4.844>
 46. Calverley PM, Nordyke RJ, Halbert RJ, Isonaka S, Nonikov D. Development of a population-based screening questionnaire for COPD. *COPD* 2005; **2**:225-32.
 47. van Schayck CP, Loozen JMC, Wagena E, Akkermans RP, Wesseling GJ. Detecting patients at a high risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in general practice: cross sectional case finding study. *Br Med J* 2002; **324**:1370-4.
 48. van Schayck C, Levy M, Chen J, Isonaka S, Halbert R. Coordinated diagnostic approach for adult obstructive lung disease in primary care. *Prim Care Resp J* 2004; **13**:218-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcrj.2004.07.001>
 49. Price DB, Tinkelman DG, Nordyke RJ, Isonaka S, Halbert RJ, for the COPD Questionnaire Study Group. Scoring system and clinical application of COPD diagnostic questionnaires. *Chest* 2006; **129**:1531-9. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.129.6.1531>
 50. Freeman D, Nordyke RJ, Isonaka S, *et al.* Questions for COPD diagnostic screening in a primary care setting. *Respir Med* 2005; **99**:1311-18. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2005.02.037>
 51. van Schayck CP, Halbert RJ, Nordyke RJ, Isonaka S, Maroni J, Nonikov D. Comparison of existing symptom-based questionnaires for identifying COPD in the general practice setting. *Respirology* 2005; **10**:323-33. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2005.00720.x>
 52. Price DB, Tinkelman DG, Halbert RJ, *et al.* Symptom-based questionnaire for identifying COPD in smokers. *Respiration* 2006; **73**:285-95. <http://dx.doi.org/10.1159/000090142>
 53. O'Donnell DE, Hernandez P, Kaplan A, *et al.* Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2008 update. *Can Respir J* 2008; **15** Suppl A:1A-8A.
 54. Celli BR, MacNee W, and committee members. 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. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.04.00014304>
 55. Johannessen A, Omenaas ER, Bakke PS, Gulsvik A. Implications of reversibility testing on prevalence and risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: a community study. *Thorax* 2005; **60**:842-7. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2005.043943>
 56. Tinkelman DG, Price DB, Nordyke RJ, *et al.* Symptom-based questionnaire for differentiating COPD and asthma. *Respiration* 2006; **73**:296-305. <http://dx.doi.org/10.1159/000090141>

57. Hyland ME, Jones RC, Hanney KE. The Lung Information Needs Questionnaire: Development, preliminary validation and findings. *Respir Med* 2006;**100**:1807-16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2006.01.018>
58. Anthonisen NR. Smoking, lung function, and mortality. *Thorax* 2000;**55**:729-34. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.55.9.729>
59. Pelkonen M, Tukiainen H, Terahauta M, et al. Pulmonary function, smoking cessation and 30 year mortality in middle aged Finnish men. *Thorax* 2000;**55**:746-50. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.55.9.746>
60. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJJr, Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005;**127**:809-17. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.127.3.809>
61. Price D, Freeman D, Kaplan A, Ostrem A, Reid J, Molen T. Progressive breathlessness in COPD - the role of hyperinflation and its pharmacological management. *Prim Care Resp J* 2005;**14**:285-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcrj.2005.08.005>
62. Freeman D, Lee A, Price D. Efficacy and safety of tiotropium in COPD patients in primary care – the SPIRiva Usual CarE (SPRUCE) study. *Respir Res* 2007;**8**:45 <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-8-45>
63. Celli BR. Chronic obstructive pulmonary disease: from unjustified nihilism to evidence-based optimism. *Proc Am Thorac Soc* 2006;**3**:58-65. <http://dx.doi.org/10.1513/pats.200510-111JH>
64. Beeh KM, Beier J, Buhl R, Stark-Lorenzen P, Gerken F, Metzendorf N. [Efficacy of tiotropium bromide (Spiriva) in patients with chronic-obstructive pulmonary disease (COPD) of different severities]. *Pneumologie* 2006;**60**:341-6. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2005-919145>
65. Johansson G, Lindberg A, Romberg K, Nordstrom L, Gerken F, Roquet A. Bronchodilator efficacy of tiotropium in patients with mild to moderate COPD. *Prim Care Resp J* 2008;**17**:169-75. <http://dx.doi.org/10.3132/pcrj.2008.00037>
66. Dusser D, Bravo ML, Iacono P. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur Respir J* 2006;**27**:547-55. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.06.00062705>
67. Morice AH, Celli B, Kesten S, Lystig T, Tashkin D, Decramer M. COPD in young patients: A pre-specified analysis of the four-year trial of tiotropium (UPLIFT). *Respir Med* 2010 [Epub ahead of print].
68. Troosters T, Kesten S, Burkhart D, et al. Effectiveness of tiotropium as first maintenance drug in patients with COPD. Secondary analysis of the UPLIFT trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;**179**, A2467.
69. Crockett AJ, Price D. Co-morbid disease in COPD – more than a coincidence. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007;**2**:399-400.
70. Decramer M, Rennard S, Troosters T, et al. COPD as a lung disease with systemic consequences--clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. *COPD* 2008;**5**:235-56.
71. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008;**31**:204-12. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00114307>
72. Watz H, Waschki B, Boehme C, Claussen M, Meyer T, Magnussen H. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**177**:743-51. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200707-1011OC>
73. Grabicki M, Parysek H, Batura-Gabryel H, Brodnicka I. Comorbidities as an element of multidimensional prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Physiol Pharmacol* 2008;**59** Suppl 6:297-301.
74. Eickhoff P, Kiss D, Kohansal R, Valipour A, Geyer K, Burghuber C. Endothelial dysfunction in stable COPD - a link between systemic inflammation and cardiovascular morbidity? *Eur Respir J* 2006;**28** Suppl 50:116s.

Disponible en línea en <http://www.thepcrj.org>