

## REVISIÓ

# Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Actualización 2014

*Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2014 Update*

**Alejandra López-Giraldo<sup>1</sup>, Robert Rodriguez-Roisin<sup>1,2</sup>, Alvar Agustí<sup>1,2</sup>.**

1. Institut del Torax, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona

2. CIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid

**Correspondencia**

Dr. Alvar Agustí

Institut del Torax, Hospital Clínic.

Villarroel 170, Escala 3, Planta 5. 08036 Barcelona, Spain.

Tel: +34 93 227 1701; Fax: +34 93 227 9868

e-mail: alvar.agusti@clinic.ub.es

**Recibido:** 23 – IX – 2013

**Aceptado:** 7 – X - 2013

**doi:** 10.3306/MEDICINABALEAR.29.01.43

## Resumen

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un problema socio-sanitario de primera magnitud por su elevada prevalencia (10% en nuestro País), incidencia creciente (la Organización Mundial de la Salud estima que será la tercera causa de muerte en el mundo en 2020) y elevados costes socio-económicos asociados. En los últimos años se han producido avances notables en el conocimiento y tratamiento de la enfermedad que es ya considerada una enfermedad "prevenible y tratable". El texto que sigue resume los principales aspectos diagnósticos y terapéuticos de la EPOC a partir de la última versión (2014) del documento de la estrategia GOLD (*Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of chronic obstructive pulmonary disease*), el documento de referencia mundial en este ámbito. Hace énfasis especial en la nueva forma de determinar la gravedad de la enfermedad, basada en una valoración multi-dimensional de la EPOC que tiene en cuenta no sólo la severidad de la limitación al flujo aéreo (como se había hecho tradicionalmente hasta ahora), sino que añade dos dimensiones de gran valor clínico y pronóstico (el nivel de síntomas del paciente y la historia previa de agudizaciones de la enfermedad). Con estas tres dimensiones, los pacientes con EPOC se clasifican actualmente en uno de cuatro posibles grupos (A, B, C o D) y el tratamiento farmacológico recomendado se ajusta a esta clasificación.

**Palabras clave:** Enfisema, Bronquitis crónica, GOLD

## Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major public health problem because of its high prevalence (10% in Spain), raising incidence (the World Health Organization predicts that it will be the third cause of death in the world by the year 2020) and high associated socio-economic cost. Over the last few years, there have been very significant advances in the understanding and treatment of COPD, so it is now considered a "preventable and treatable disease". The following text summarizes the main diagnostic and therapeutic aspects of this disease according to the last version (2014) of the GOLD (*Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of chronic obstructive pulmonary disease*) strategy document, which is the global reference for this disease. In particular, it is of note that the current recommendation for the assessment of COPD is multidimensional. It includes the assessment of the level of current symptoms, as well as the traditional assessment of airflow limitation severity and the previous history of exacerbations that can help in predicting the risk of future events. According to these three dimensions, four different groups of patients can be identified (A, B, C, and D), and specific pharmacological treatment is recommended for each of them. .

**Key words:** Emphysema, chronic bronchitis, GOLD

## Introducción

En la última década, se han producido importantes cambios y avances en la comprensión, el diagnóstico, la valoración y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Tradicionalmente, su valoración y tratamiento se basaba prácticamente en exclusiva en el grado

de limitación al flujo aéreo, medido en la espirometría forzada a través de la cuantificación del volumen de aire espirado en el primer segundo (VEMS o, en sus siglas inglesas más utilizadas, FEV<sub>1</sub>). Sin, embargo, la EPOC es una enfermedad compleja y heterogénea, con manifestaciones

pulmonares y extra-pulmonares que varían en diferentes pacientes y que no pueden ser predichas por el valor de FEV<sub>1</sub><sup>1</sup>. Por todo ello, la *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, generalmente considerada como el documento de referencia mundial en el ámbito de la EPOC, propone un cambio conceptual muy importante en la valoración y tratamiento de estos pacientes. Este nuevo paradigma continúa incluyendo el valor de FEV<sub>1</sub> pero le añade la necesidad de valorar, además, el nivel de síntomas del paciente y su riesgo futuro de padecer agudizaciones de la enfermedad<sup>2</sup>. A continuación se revisa de forma breve el documento GOLD 2014. El lector interesado puede encontrar información más detallada en la página web de la organización [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).

## Definición

La EPOC es *“una enfermedad frecuente, evitable y tratable, que se caracteriza por una limitación persistente al flujo aéreo, generalmente progresiva y relacionada con una respuesta inflamatoria exagerada a partículas y/o gases nocivos. Las exacerbaciones y las comorbilidades contribuyen a la gravedad de los pacientes”*<sup>2</sup>.

Esta definición, aparentemente simple, incluye diversos conceptos que merecen ser comentados de forma específica: **(1)** enfatiza que la enfermedad es evitable y tratable, con objeto de evitar cualquier nihilismo terapéutico; **(2)** indica que la enfermedad no siempre es progresiva. En contraposición con el paradigma clásico de Fletcher y Peto<sup>10;11</sup> en él que se postulaba que todos los pacientes con EPOC presentaban una pérdida acelerada de función pulmonar con el tiempo, investigaciones recientes han mostrado que existe un porcentaje significativo de pacientes que, bajo tratamiento, mantienen o incluso mejoran su función pulmonar con el tiempo<sup>12</sup>; **(3)** relaciona la fisiopatología de la enfermedad con una respuesta inflamatoria excesiva a partículas y/o gases nocivos<sup>9</sup>; **(4)** concede gran importancia a las agudizaciones de la enfermedad, definidas como *“un aumento agudo de los síntomas respiratorios, de manera sostenida que va más allá de la variabilidad diaria y que precisa un cambio en el tratamiento”*<sup>13</sup>. Las agudizaciones influyen de forma negativa en la calidad de vida de los pacientes, aceleran el deterioro de su función pulmonar, son la principal causa de morbi-mortalidad en pacientes con EPOC y generan un elevado coste sociosanitario<sup>14</sup>. No todos los pacientes con EPOC presentan agudizaciones frecuentes, pero el mejor predictor del riesgo de agudizaciones futuras es la historia pasada de agudizaciones frecuentes, incluso en pacientes con limitación al flujo aéreo moderada<sup>15</sup>. Por todo ello, GOLD propone considerar la frecuencia de agudizaciones previas en la valoración de cualquier paciente con EPOC; y, **(5)** valora de forma importante las comorbilidades que con frecuencia se asocian a la

EPOC y empeoran su pronóstico<sup>16</sup>. Las más frecuentes son las enfermedades cardiovasculares (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular e hipertensión arterial<sup>17</sup>), síndrome metabólico, osteoporosis, depresión, disfunción muscular esquelética y cáncer de pulmón<sup>1</sup>. Diversos factores pueden contribuir al desarrollo simultáneo de EPOC y comorbilidades, incluyendo factores de riesgo comunes (envejecimiento, sedentarismo, tabaquismo), y/o mecanismos patogénicos compartidos, como la inflamación sistémica que ocurre en muchas de estas enfermedades<sup>18;19</sup>.

## Epidemiología

En nuestro país la EPOC afecta al 10% de la población adulta de más de 40 años de edad<sup>3</sup>. Su incidencia va en aumento y la Organización Mundial de la Salud predice que será la tercera causa de muerte en el mundo en el año 2020<sup>4;5</sup>. Un análisis reciente sobre la carga global de enfermedad en el mundo sitúa la EPOC en segunda posición, solo detrás de las enfermedades cardiovasculares<sup>6</sup>.

## Factores de riesgo

El principal factor de riesgo de la EPOC es el humo del tabaco<sup>7;8</sup>. Sin embargo: **(1)** no todos los fumadores desarrollan la enfermedad, posiblemente en relación a factores genéticos individuales. El factor de riesgo genético mejor documentado es la deficiencia de  $\alpha$ -1 anti-tripsina, que ocurre en el 1-2% de los pacientes con EPOC; y, **(2)** estudios epidemiológicos han mostrado que hasta un 25% de los pacientes con EPOC nunca han sido fumadores<sup>9</sup>, lo que sugiere la participación de otros factores ambientales para el desarrollo de la enfermedad que pueden incluir, entre otros, la exposición ocupacional a polvos inorgánicos, orgánicos y agentes químicos, el tabaquismo pasivo, la exposición a biomasa que se utiliza para cocinar en espacios poco ventilados en países poco desarrollados y factores que alteren el crecimiento pulmonar durante la gestación y la infancia, como son el tabaquismo materno, el bajo peso al nacer, las infecciones respiratorias o el asma bronquial<sup>2</sup>.

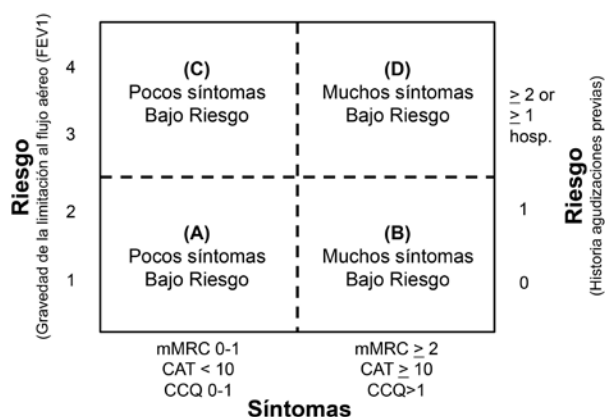
## Diagnóstico

El diagnóstico clínico de la EPOC debe sospecharse en cualquier paciente que presenta síntomas respiratorios crónicos (disnea, tos y/o expectoración) y/o historia de exposición a factores de riesgo de la enfermedad<sup>2</sup>, pero su *confirmación* requiere ineludiblemente la práctica de una espirometría forzada que confirme la presencia de limitación al flujo aéreo no totalmente reversible (índice postbroncodilatador FEV<sub>1</sub>/FVC < 0.70)<sup>2</sup>.

## Valoración de la gravedad de la enfermedad

La estrategia GOLD<sup>2</sup> propone una evaluación multidimensional de la gravedad de la EPOC que tiene en cuenta tres dominios diferentes: **(1)** el nivel de síntomas experimentados por el paciente; **(2)** la gravedad de la limitación al flujo aéreo (FEV<sub>1</sub>); y, **(3)** la frecuencia de agudizaciones de la enfermedad en el año anterior. Teniendo en cuenta estos tres aspectos, todos los pacientes con EPOC se pueden clasificar en uno de cuatro grupos o categorías (Figura 1).

**Figura 1:** Valoración multidimensional de la EPOC que considera el nivel de síntomas, la severidad de la limitación al flujo aéreo y la historia previa de agudizaciones para clasificar a los pacientes en cuatro grupos (A, B, C y D). Para más explicaciones, ver texto. Modificado de [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).



### Valoración de la intensidad de los síntomas

Para valorar el nivel de síntomas del paciente se pueden utilizar diversos cuestionarios: escala de disnea mMRC (*Modified, British Medical Research Council*), cuestionario CAT (COPD Assessment Test) o cuestionario CCQ (*Clinical COPD Questionnaire*). De forma arbitraria se han establecido los siguientes límites para “muchos” o “pocos” síntomas: mMRC ≥ 2, CAT > 10 y CCQ > 1<sup>2</sup>. Si la puntuación de cualquiera de estos instrumentos de medición se sitúa por debajo de estos dinteles, se habla de un paciente poco sintomático, mientras que si se sitúa por encima, se habla de un paciente sintomático.

**Tabla 1:** Clasificación de la gravedad de la limitación del flujo aéreo (basado en el FEV<sub>1</sub> post-broncodilatación)<sup>2</sup>. Para más explicaciones, ver texto.

Grados	En pacientes con FEV <sub>1</sub> /FVC < 0,70	
GOLD 1	Leve	FEV <sub>1</sub> ≥ 80% del valor de referencia
GOLD 2	Moderado	FEV <sub>1</sub> ≥ 50%, <80% del valor de referencia
GOLD 3	Grave	FEV <sub>1</sub> ≥ 30%, <50% del valor de referencia
GOLD 4	Muy grave	FEV <sub>1</sub> < 30% del valor de referencia

### Valoración de la gravedad de la limitación al flujo aéreo

Tal como muestra la **Tabla 1**, se establecen cuatro “grados” de obstrucción al flujo aéreo: leve (grado 1), moderado (grado 2), grave (grado 3) y muy grave (grado 4). Los grados 1 y 2 se asocian a bajo riesgo de agudizaciones futuras, mientras que los 3 y 4 se asocian a alto riesgo de agudización y requieren, por consiguiente, un tratamiento diferente (ver más adelante).

### Valoración de la historia previa de agudizaciones

La frecuencia de las agudizaciones en el último año es el mejor factor predictivo de que ocurran agudizaciones en el futuro<sup>11</sup>. Se considera que un paciente con 2 o más agudizaciones (o una hospitalización)<sup>2</sup> en el año anterior tiene un alto riesgo de seguir presentando agudizaciones en el futuro, por lo que precisa tratamiento específico. Con frecuencia, esta evaluación del riesgo basada en la historia previa de agudizaciones coincide con la derivada a partir de la valoración de la gravedad de la limitación al flujo aéreo (ver apartado anterior), pero si no fuese así, a efectos terapéuticos debe considerarse aquella que indique mayor riesgo.

## Tratamiento de la enfermedad estable

Los objetivos terapéuticos en la EPOC son: **(1)** minimizar el impacto de la enfermedad mediante la reducción/abolición de los síntomas respiratorios, la mejora de la tolerancia a la actividad física regular del paciente y de su calidad de vida ligada al estado salud; y, **(2)** disminuir el riesgo de eventos futuros, básicamente exacerbaciones e, indirectamente, progresión de la enfermedad, aparición de comorbilidades y muerte).

### Tratamiento no farmacológico

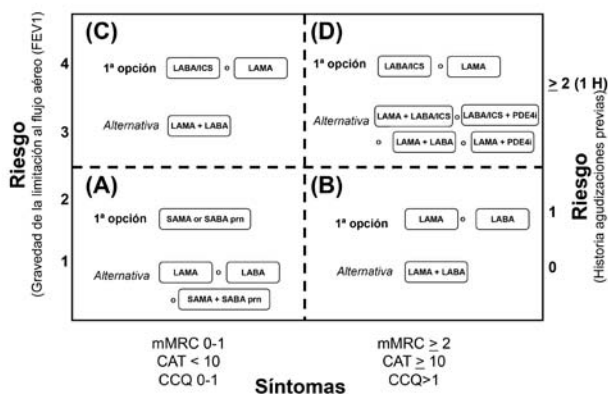
Debe considerarse en todos los pacientes, independientemente de la gravedad de la enfermedad<sup>2</sup> e incluye: **(1)** identificación y reducción de exposición a factores de riesgo. La intervención con mayor capacidad de cambiar la historia natural de la enfermedad y de reducir su mortalidad es el cese del hábito tabáquico, que puede precisar soporte psicológico y tratamiento farmacológico<sup>12</sup>. De estar presentes, se debe intentar hacer una reducción de la exposición a otros factores como contaminación ambiental, biomasa y exposiciones ocupacionales; **(2)** Fomento de la actividad física regular, que reduce los síntomas, mejora la calidad de vida y disminuye el riesgo de hospitalizaciones<sup>13,14</sup>; y **(3)** Vacunación antigripal (estacional) y antineumocócica, particularmente la vacuna antineumocócica conjugada 13 valente<sup>15</sup>.

### Tratamiento farmacológico

El pilar fundamental del tratamiento farmacológico de la EPOC es el uso de *fármacos broncodilatadores*

( $\beta$ -agonistas, anticolinérgicos y metilxantinas). En algunos casos, se pueden combinar con fármacos anti-inflamatorios (glucocorticoides inhalados (ICS) e inhibidores de la fosfodiesterasa-4). A diferencia del asma bronquial, el uso de fármacos anti-inflamatorios de forma aislada no está indicado en la EPOC. A continuación, se discuten las diversas alternativas terapéuticas en función de la valoración de la gravedad de la enfermedad (Figura 2).

Figura 2: Recomendaciones terapéuticas en los cuatro grupos de pacientes con EPOC fruto de su valoración multidimensional. Para más explicaciones, ver texto.



#### Grupo A

Se recomienda como primera opción broncodilatadores inhalados de corta acción ( $\beta$ -adrenérgico de acción corta (SABA) o anticolinérgico de acción corta (SAMA)) administrados a demanda. La opción alternativa es la combinación de dos broncodilatadores de corta acción o la introducción de un broncodilatador de acción prolongada (ver abajo).

#### Grupo B

Como primera opción se recomienda el uso de un broncodilatador inhalado de acción prolongada ( $\beta$ -adrenérgico (LABA) o anti-muscarínico (LAMA))<sup>16,17</sup>. Entre los LABA cabe considerar el salmeterol, formoterol e indacaterol. Entre los LAMA, tiotropio, aclidinium y gli-copirronium. Para pacientes con disnea grave la opción alternativa es la combinación de dos broncodilatadores de larga acción (LABA + LAMA)<sup>18,19</sup>.

#### Grupo C

En estos pacientes existen dos opciones recomendadas como primera opción, en función de que la razón para ser incluido en el grupo C sea un valor bajo de FEV<sub>1</sub> o la historia de agudizaciones. En el primer caso, se recomienda utilizar un LAMA; en el segundo, la combinación de un LABA con ICS (budesonida, dipropionato de fluticasona)<sup>17,20</sup>. Ambas estrategias disminuyen el riesgo de exacerbaciones<sup>21</sup>. Otra alternativa que también reduce las exacerbaciones es la combinación de un LABA y un LAMA<sup>16,17</sup>.

#### Grupo D

La primera opción es idéntica a la recomendada en el grupo C, pero existen más alternativas, incluyendo la denominada "terapia triple" que consiste en la combinación de las tres clases de fármacos: LABA, LAMA y ICS<sup>24</sup>. También es posible añadir un inhibidor de fosfodiesterasa 4 (roflumilast) si el paciente presenta historia de bronquitis crónica (tos y expectoración crónica) y tiene antecedentes de exacerbaciones frecuentes<sup>22,23</sup>.

## Otras alternativas terapéuticas

### Oxigenoterapia

La administración de oxigenoterapia domiciliaria (> 15 horas/día) aumenta la supervivencia en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria (PaO<sub>2</sub> ≤ 55 mmHg o SaO<sub>2</sub> ≤ 88% (con o sin hipercapnia) en reposo; en aquellos pacientes con PaO<sub>2</sub> entre 55-60 mmHg se puede indicar oxigenoterapia domiciliaria si existe evidencia de hipertensión pulmonar, policitemia (hematocrito > 55%) o edema periférico sugestivo de insuficiencia cardíaca congestiva<sup>25</sup>.

### Ventilación mecánica no invasiva (VMNI)

El uso de VMNI puede beneficiar a un grupo selecto de pacientes con EPOC con hipercapnia diurna. Parece mejorar su supervivencia pero no su calidad de vida<sup>26</sup>. En pacientes con síndrome de apneas obstructiva de sueño (además de EPOC), el tratamiento con CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) mejora tanto su supervivencia como su riesgo de ingresos hospitalarios<sup>27</sup>.

## Tratamientos quirúrgicos

### Cirugía de reducción de volumen

La cirugía de reducción de volumen que consiste en la resección de zonas enfisematosas del pulmón con objetivo de mejorar la mecánica respiratoria en aquellos pacientes con marcada hiperinflación pulmonar. En pacientes con enfisema severo de localizado principalmente en lóbulos superiores y que persisten con baja capacidad al esfuerzo después de un programa de rehabilitación respiratoria la cirugía de reducción de volumen mejora su supervivencia a medio y largo plazo<sup>28</sup>. Sin embargo, aumenta la mortalidad (y no está indicada) en pacientes con FEV<sub>1</sub> ≤ 20% del valor de referencia, en pacientes con enfisema de distribución homogénea o en aquellos con una capacidad de difusión pulmonar (DLco) ≤ 20% del valor de referencia<sup>28</sup>.

### Trasplante pulmonar

El trasplante pulmonar está indicado en un grupo muy selecto de pacientes con EPOC muy grave (a pesar de tratamiento médico óptimo). El trasplante pulmonar en pacientes con EPOC mejora su calidad de vida y capacidad funcional, pero su efecto sobre la supervivencia

a medio-largo plazo es peor que en otras enfermedades pulmonares, como la fibrosis quística o la fibrosis pulmonar idiopática<sup>29</sup>. Los criterios para considerar el trasplante pulmonar en la EPOC son: FEV<sub>1</sub> <20% con DLco <20% y enfisema homogéneo, índice BODE 7-10, historia de exacerbaciones frecuentes con hipercapnia aguda (PaCO<sub>2</sub> > 50mmHg), hipertensión pulmonar y/o *cor pulmonale* a pesar de oxigenoterapia<sup>29</sup>. Además, habrá que considerar otros factores de tipo general, como la edad del paciente, expectativa de vida y presencia de otras comorbilidades.

## Tratamiento de las comorbilidades

La EPOC se asocia con mucha frecuencia a comorbilidades que pueden influir de forma muy significativa en la sintomatología y pronóstico del paciente<sup>30</sup>. Por ello, es necesario diagnosticarlas activamente y tratarlas cuando se encuentren presentes. Las enfermedades cardiovasculares son las más comunes y significativas. La osteoporosis, la disfunción muscular y la depresión son también comorbilidades importantes que usualmente están infra diagnosticadas en esta población<sup>31</sup>. El cáncer pulmonar es la principal causa de mortalidad

en pacientes con EPOC leve<sup>32</sup>. Su manejo terapéutico debe estar basado en las guías clínicas de cada enfermedad puesto que no existe evidencia de que deban tratarse de forma diferente ante la presencia de EPOC<sup>2</sup>.

## Conclusiones

La EPOC es una enfermedad compleja y heterogénea, altamente prevalente y con un impacto socio-económico importante. En la última década se ha avanzado mucho en el conocimiento y tratamiento de la EPOC. Actualmente se ha abandonado la valoración monodimensional de la enfermedad FEV<sub>1</sub> y se ha pasado a otra de tipo multi-dimensional que, junto con el grado de obstrucción al flujo aéreo, incluye los síntomas y la historia de agudizaciones previa. Ello permite un tratamiento más personalizado de esta enfermedad. Aunque todavía quedan muchos interrogantes por resolver, como el posible papel de los marcadores inflamatorios o de las técnicas de imagen, no hay duda que el tratamiento actualmente disponible ha mejorado significativamente la sintomatología de la enfermedad y pronóstico de la enfermedad, por lo que hay que abandonar cualquier atisbo de actitud terapéutica *nihilista*.

## Bibliografía

1. Agusti, A., P. M. A. Calverley, B. Celli, H. O. Coxson, L. D. Edwards, D. A. Lomas, W. MacNee, B. E. Miller, S. Rennard, E. K. Silverman, et al. 2010. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respiratory Research* 11.
2. Vestbo, J., S. S. Hurd, A. G. Agusti, P. W. Jones, C. Vogelmeier, A. Anzueto, P. J. Barnes, L. M. Fabbri, F. J. Martinez, M. Nishimura, et al. 2013. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease GOLD Executive Summary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 187:347-365.
3. Miravittles, M., J. B. Soriano, F. Garcia-Rio, L. Munoz, E. Duran-Tauleria, G. Sanchez, V. Sobradillo, and J. Ancochea. 2009. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 64:863-868.
4. Mannino, D. M. and A. S. Buist. 2007. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 370:765-773.
5. Lopez, A. D. and C. C. J. L. Murray. 1998. The global burden of disease, 1990-2020. *Nature Medicine* 4:1241-1243.
6. Murray CJ and Lopez AD. 2013. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med* 369:448-457.
7. Raad, D., S. Gaddam, H. J. Schunemann, J. Irani, P. Abou Jaoude, R. Honeine, and E. A. Akl. 2011. Effects of Water-Pipe Smoking on Lung Function A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 139:764-774.
8. Tan, W. C., C. Lo, A. Jong, L. Xing, M. J. FitzGerald, W. M. Vollmer, S. A. Buist, and D. D. Sin. 2009. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *Canadian Medical Association Journal* 180:814-820.
9. Salvi, S. S. and P. J. Barnes. 2009. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 374:733-743.
10. Rabe, K. F., S. Hurd, A. Anzueto, P. J. Barnes, S. A. Buist, P. Calverley, Y. Fukuchi, C. Jenkins, R. Rodriguez-Roisin, C. van Weel, et al. 2007. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease - GOLD executive summary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 176:532-555.
11. Hurst, J. R., J. Vestbo, A. Anzueto, N. Locantore, H. Mullerova, R. Tal-Singer, B. Miller, D. A. Lomas, A. Agusti, W. MacNee, et al. 2010. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine* 363:1128-1138.
12. Anthonisen, N. R., M. A. Skeans, R. A. Wise, J. Manfreda, R. E. Kanner, and J. E. Connett. 2005. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality - A randomized clinical trial. *Annals of Internal Medicine* 142:233-239.
13. Nici, L., C. Donner, E. Wouters, R. Zuwallack, N. Ambrosino, J. Bourbeau, M. Carone, B. Celli, M. Engelen, B. Fahy, et al. 2006. American thoracic society/European respiratory society statement on pulmonary rehabilitation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 173:1390-1413.

14. Ries, A. L., G. S. Bauldoff, B. W. Carlin, R. Casaburi, C. F. Emery, D. A. Mahler, B. Make, C. L. Rochester, R. Zuwallack, and C. Herrerias. 2007. Pulmonary rehabilitation - Joint ACCP/AACVPR evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 131:4S-42S.
15. Picazo, J. J., F. Gonzalez-Romo, R. A. Garcia, E. Perez-Trallero, G. P. Gil, R. de la Camara, M. L. Morato, A. Rodriguez, J. Barberan, H. Dominguez, V, et al. 2013. [Consensus document on pneumococcal vaccination in adults with risk underlying clinical conditions]. *Rev. Esp. Quimioter.* 26:232-252.
16. Appleton, S., P. Poole, B. Smith, A. Veale, T. J. Lasserson, and M. M. Chan. 2006. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
17. Barr, R. G., J. Bourbeau, C. A. Camargo, and F. S. F. Ram. 2005. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease - art. no. CD002876.pub2. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
18. Tashkin, D. P., J. Pearle, D. Iezzoni, and S. T. Varghese. 2009. Formoterol and Tiotropium Compared With Tiotropium Alone for Treatment of COPD. *Copd-Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 6:17-25.
19. Van Noord, J. A., J. L. Aumann, E. Janssens, J. J. Smeets, J. Verhaert, B. Disse, A. Mueller, and P. J. G. Cornelissen. 2005. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *European Respiratory Journal* 26:214-222.
20. Calverley, P., R. Pauwels, J. Vestbo, P. Jones, N. Pride, A. Gulsvik, J. Anderson, and C. Maden. 2003. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 361:449-456.
21. Wedzicha, J. A., P. M. A. Calverley, T. A. Seemungal, G. Hagan, Z. Ansari, and R. A. Stockley. 2008. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 177:19-26.
22. Calverley, P. M. A., K. F. Rabe, U. M. Goehring, S. Kristiansen, L. M. Fabbri, and F. J. Martinez. 2009. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 374:685-694.
23. Fabbri, L. M., P. M. A. Calverley, J. L. Izquierdo-Alonso, D. S. Bundschuh, M. Brose, F. J. Martinez, and K. F. Rabe. 2009. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 374:695-703.
24. Welte, T., M. Miravittles, P. Hernandez, G. Eriksson, S. Peterson, T. Polanowski, and R. Kessler. 2009. Efficacy and Tolerability of Budesonide/Formoterol Added to Tiotropium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 180:741-750.
25. Stoller, J. K., R. J. Panos, S. Krachman, D. E. Doherty, and B. Make. 2010. Oxygen Therapy for Patients With COPD Current Evidence and the Long-Term Oxygen Treatment Trial. *Chest* 138:179-187.
26. Mcevoy, R. D., R. J. Pierce, D. Hillman, A. Esterman, E. E. Ellis, P. G. Catcheside, F. J. O'Donoghue, D. J. Barnes, and R. R. Grunstein. 2009. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 64:561-566.
27. Marin, J. M., J. B. Soriano, S. J. Carrizo, A. Boldova, and B. R. Celli. 2010. Outcomes in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obstructive Sleep Apnea The Overlap Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 182:325-331.
28. Naurheim, K. S., D. E. Wood, Z. Mohsenifar, A. L. Sternberg, G. J. Criner, M. M. Decamp, C. C. Deschamps, F. J. Martinez, F. C. Sciruba, J. Tonascia, et al. 2006. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Annals of Thoracic Surgery* 82:431-U30.
29. Orens, J. B., M. Estenne, S. Arcasoy, J. V. Conte, P. Corris, J. J. Egan, T. Egan, S. Keshavjee, C. Knoop, R. Kotloff, et al. 2006. International Guidelines for the Selection of Lung Transplant candidates: 2006 update - A consensus report from the pulmonary scientific council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 25:745-755.
30. Sin, D. D., N. R. Anthonisen, J. B. Soriano, and A. G. Agusti. 2006. Mortality in COPD: role of comorbidities. *European Respiratory Journal* 28:1245-1257.
31. Fabbri, L. M., F. Luppi, B. Beghe, and K. F. Rabe. 2008. Complex chronic comorbidities of COPD. *European Respiratory Journal* 31:204-212.
32. Anthonisen, N. R., J. E. Connett, P. L. Enright, and J. Manfreda. 2002. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 166:333-339.