

LA HETEROGENEIDAD DE LA EPOC. GENOTIPO Y FENOTIPOS

José Luis Izquierdo Alonso

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

La reciente normativa SEPAR-ALAT define la EPOC por la presencia de obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo (disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV₁] y de la relación FEV₁/capacidad vital forzada [FVC]) causada, principalmente, por una reacción inflamatoria frente al humo del tabaco⁽¹⁾.

Esta definición, que no varía sustancialmente de la propuesta por GOLD⁽²⁾ o por la ATS-ERS⁽³⁾, plantea problemas operativos que limitan su utilidad en la práctica clínica y que justifican, en parte, el escaso seguimiento que tienen las guías clínicas, tanto en España⁽⁴⁾ como en otros países de nuestro entorno⁽⁵⁾.

La principal crítica que suscitan estas guías es que ponderan en exceso los valores de la espirometría forzada en el diagnóstico y valoración de la gravedad de la EPOC, lo que impide evaluar adecuadamente las “múltiples caras de la enfermedad”. Lo habitual en la clínica es encontrar a pacientes que, con la misma historia de tabaquismo y con valores similares de FEV₁, pueden ser valorados de forma totalmente diferente después de ver una TAC, de analizar su historia de exacerbaciones, su grado de disnea o sus enfermedades asociadas. Por este motivo, el principal reto en el manejo de la EPOC va a ser la identificación de diferentes fenotipos de la enfermedad, que nos permitan avanzar en la valoración clínica, en el manejo terapéutico y en un mejor conocimiento de las vías patogénicas, lo cual se traducirá, sin duda, en tratamientos más personalizados⁽⁶⁾.

Este aspecto de la EPOC, que parece novedoso, supone volver la vista atrás. De hecho, hace medio siglo, un grupo de médicos británicos precisó una serie de procesos asociados con obstrucción crónica al flujo aéreo (OCFA). En conjunto, se concluyó que la OCFA que define la EPOC puede estar producida por enfisema y por lesiones en las vías aéreas, especialmente en las más distales. Posteriormente, el grupo de Montreal sugirió la hipótesis de que el enfisema pulmonar que se puede observar en fumadores puede adoptar dos patrones destructivos (fundamentalmente, panacinar –EP– y centroacinar –EC–), con un comportamiento mecánico diferente; uno (EP), con características en la curva presión-volumen similares a las que puede observarse en el enfisema por déficit de alfa-1 antitripsina, con distensibilidad elevada y elasticidad reducida, y otro (EC) con distensibilidad normal o reducida para similares valores de elasticidad. Además, los hallazgos patológicos en las vías aéreas son diferentes en ambos procesos, ya que las pequeñas vías aéreas de los pulmones con lesiones enfisematosas centroacinares presentan más cambios patológicos. El hallazgo más importante de estos estudios es que, en el EC, la limitación al flujo aéreo depende de las anomalías en las pequeñas vías aéreas, lo que justifica la existencia de respuestas terapéuticas favorables con broncodilatadores e incluso con corticoides en pacientes con enfisema pulmonar. Por el contrario, la pérdida de elasticidad pulmonar es el principal responsable de la OCFA en el enfisema panacinar. Cuando ambos procesos coexisten en un mismo paciente, lo que ocurre en al

menos el 50% de los casos, este patrón se mantiene predominando un mecanismo u otro en función de la lesión predominante^(7,8). Esta información nos ayuda a interpretar la pobre correlación que existe entre los hallazgos de la TAC y el FEV₁.

En la práctica, desde el punto de vista morfológico, en los pulmones de pacientes con EPOC, podemos ver al menos tres procesos (lesiones en vías aéreas, EC y EP) con diferencias tan llamativas que resulta muy difícil creer que tengan una base patogénica común. Y si la patogenia es diferente, es difícil que el tratamiento sea igual de eficaz en todos los casos, especialmente cuando, como ocurre en la actualidad, se intentan evaluar fármacos que actúan sobre dianas más selectivas. Cuando utilizamos fármacos menos selectivos, como corticoides o broncodilatadores, estas diferencias no serán tan llamativas pero, aún así, pueden tener relevancia clínica⁽⁹⁾.

La heterogeneidad en el sustrato patológico también se observa en la clínica. Cualquiera médico que haya tratado a pacientes con EPOC es capaz de establecer diferentes fenotipos clínicos en los que puede predominar, entre otros, la hiperreactividad bronquial, la hipersecreción-infección, la disnea o la limitación al esfuerzo

Aunque un mejor abordaje fenotípico de la EPOC, sin duda aumenta su complejidad, esta información nos indica que no está justificado seguir asumiendo como bueno un diagnóstico y clasificación basados exclusivamente en criterios espirométricos. Para avanzar en el conocimiento de la EPOC, será necesario un abordaje en varios frentes (imagen, marcadores biológicos, variables clínicas, etc.). El estudio ECLIPSE es un primer esfuerzo serio en ese sentido⁽¹⁰⁾.

Mientras esperamos nueva información y poniendo en perspectiva nuestro conocimiento actual de la EPOC, podríamos decir que la exposición continuada al humo del tabaco o tóxicos ambientales desencadena una respuesta inflamatoria y estrés oxidativo cuyo resultado va a ser la aparición de un daño que, en el caso

del enfisema, finaliza en destrucción, seguido de una reparación anómala y que, en las vías aéreas, produce remodelado. Para explicar la presencia de lesiones diferentes tras la exposición a un mismo agente, como es el humo del tabaco, se han propuesto múltiples teorías (holandesa-hiperreactividad, británica-infección, sueca-genética, americana-reparación anómala). Posiblemente todas lleven algo de razón, y parece lógico pensar que existen diferentes pacientes con EPOC en los que la importancia de cada una de ellas será mayor o menor en función de su fenotipo.

Desde el punto de vista exclusivamente clínico, es posible identificar fenotipos, características clínicas singulares, las cuales podrían tener su base en sustratos patogénicos diferentes.

Algunos estudios abordan el estudio de los fenotipos de la EPOC desde otra perspectiva. Suele ser habitual intentar identificar todos los rasgos fenotípicos posibles y, posteriormente, analizarlos desde un punto de vista estadístico, como análisis factoriales o estudios de *clusters*. Sin embargo, en estos casos, muchos de los rasgos fenotípicos, 26 en una revisión reciente⁽¹⁷⁾, carecen de sentido clínico; en otros casos, su relevancia no está establecida y, frecuentemente, reflejan cambios asociados a diferentes estadios de la enfermedad más que a diferentes entidades. Por el contrario, la ventaja de utilizar fenotipos predefinidos de EPOC es que son sencillos de aplicar en la clínica, su base teórica es sólida, y representan grupos de pacientes con características diferenciadas, independientemente del estadio funcional. Sobre esta base, la demostración de que manejar a los pacientes en base a fenotipos clínicos aporta ventajas al manejo de la EPOC, podría permitir una fácil implementación en la clínica y en los ensayos clínicos (Fig. 1).

FENOTIPOS QUE PUEDEN IDENTIFICARSE CLÍNICAMENTE

Fenotipo 1 (predominio enfisema)

Hace más de cuatro décadas, Burrows⁽¹¹⁾ definió el fenotipo enfisematoso para dife-

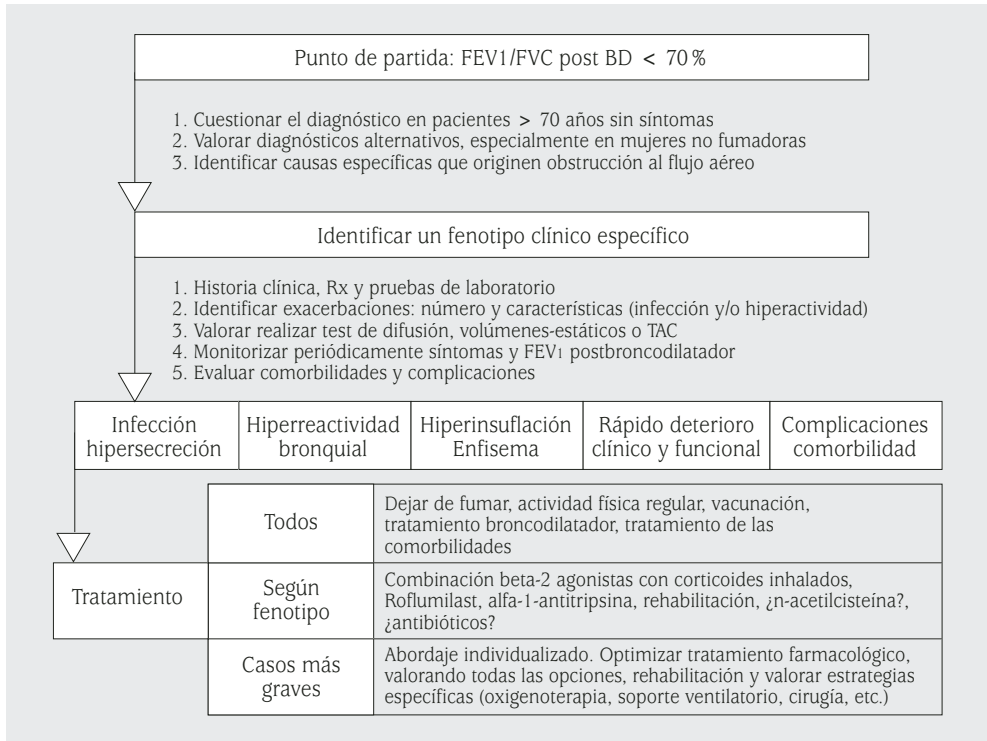


FIGURA 1. Abordaje clínico y tratamiento de la EPOC. Además de confirmar la presencia de obstrucción crónica al flujo aéreo, es preciso identificar los diferentes fenotipos clínicos con los que puede presentarse la enfermedad. Además de mejorar nuestro conocimiento de la historia natural de la EPOC, este enfoque permite implementar estrategias terapéuticas más adaptadas a las necesidades de cada paciente.

renciarlo del fenotipo bronquítico. La presencia de enfisema pulmonar es un hallazgo característico de la EPOC, aunque la diferenciación en la clínica entre centroacinar y panacinar no siempre es posible, al igual que puede ser difícil desligar los cambios destructivos parenquimatosos de los cambios patológicos en las vías aéreas. Sin embargo, cuando las lesiones enfisematosas son relevantes, el paciente suele tener características diferenciadas que se traducen en los parámetros clínicos, en la exploración funcional o en las técnicas de imagen. Desde la descripción inicial de este fenotipo clínico de EPOC, diversos estudios observacionales han confirmado que existe un grupo de pacientes con características peculiares como son la presencia de enfisema en las técnicas de imagen y un descenso en el

test de difusión; habitualmente son pacientes con menor IMC, mayor disnea, auscultación con menos ruidos y mayor atrapamiento aéreo.⁽¹²⁻¹⁷⁾

Fenotipo 2 (predominio bronquítico)

La bronquitis crónica se define por la presencia de tos y expectoración que, frecuentemente, se ha considerado como acompañante, pero independientemente de la EPOC. Sin embargo, existen datos que permiten identificar otro subgrupo de EPOC en el que predomina la hipersecreción, frecuentemente acompañada de infecciones de repetición y/o colonización bacteriana. Este subgrupo presenta características diferenciadas del enfisema, no sólo en las técnicas de imagen o en el estudio funcional, sino también en sus carac-

terísticas clínicas⁽¹²⁾. Frecuentemente, este subgrupo de pacientes, en los que predominan las manifestaciones sintomáticas de bronquitis crónica con un aumento de la tos productiva, tienen características diferenciadas en marcadores locales y sistémicos o en los hallazgos celulares de biopsias bronquiales y esputo^(18,19).

No es infrecuente que estos pacientes presenten exacerbaciones de la enfermedad asociadas a datos de infección bacteriana⁽²⁰⁾.

Fenotipo 3 (bronquitis asmática)

Casi todos los ensayos clínicos que han analizado la utilidad de los broncodilatadores, de los corticoides inhalados o de otros fármacos han excluido *artificialmente* una parte importante de pacientes con EPOC. Herland y cols.⁽²¹⁾ han estimado que, por diversos motivos, de una población general de pacientes con EPOC, sólo se acaba incluyendo un 17% que, además, tiene unas características bien diferenciadas del resto de la población. ¿Qué sucede cuando intentamos extrapolar los resultados al 83% restante? Lo habitual es que el médico acabe estableciendo su propio criterio y trate, en función de los síntomas, la calidad de vida y las exacerbaciones⁽²²⁾.

Una de los principales motivos de exclusión de pacientes con EPOC en estudios y en ensayos clínicos con fármacos, ha sido la presencia de una respuesta broncodilatadora positiva o la presencia de ciertas características clínicas que, tradicionalmente, se asocian al asma.

A pesar de las grandes diferencias entre asma y EPOC, varios factores siguen llamando la atención en cuanto a la relación entre estas dos enfermedades: a) más del 50% de los pacientes con EPOC presentan una respuesta funcional significativa; b) se ha descrito que, cuando los individuos con EPOC presentan hiperreactividad a la metacolina, se produce un rápido declinar en el FEV₁; c) el incremento de células inflamatorias y citoquinas típicas de la enfermedad alérgica en la vía aérea en los pacientes con EPOC, se asocia a mayor severidad de la enfermedad; d) en los modelos experimentales de asma con ratas

transgénicas pueden observarse características de EPOC, como la neutrofilia y el enfisema.

Estas manifestaciones sugieren que la patogenia del asma y la EPOC tienen puntos en común, al menos en algunos fenotipos específicos de EPOC. De hecho, algunos estudios iniciales señalaron que la bronquitis asmática podría ser un fenotipo particular de la obstrucción crónica al flujo aéreo, cuyo pronóstico más favorable podría relacionarse con una mayor concentración de eosinófilos en las secreciones y la mucosa bronquiales. Estudios más recientes han mostrado que la reversibilidad de la obstrucción al flujo aéreo constituye un predictor independiente de mejor supervivencia y de un descenso más lento del FEV₁ en la EPOC^(17,23-29).

ASPECTOS QUE PUEDEN MODIFICAR LA EXPRESIÓN CLÍNICA DE LOS DIFERENTES FENOTIPOS

EPOC y comorbilidades

La EPOC es una enfermedad que se asocia a manifestaciones extrapulmonares, con efectos en múltiples órganos pero, de forma especial, sobre el sistema cardiovascular. Aunque este aumento de complicaciones cardiovasculares en pacientes con EPOC es un hallazgo consistente, actualmente existen múltiples interrogantes sobre si sólo es una asociación o existe una relación de causalidad⁽³⁰⁾. En un reciente estudio realizado en nuestro medio, hemos encontrado que los pacientes con EPOC presentan una prevalencia de factores de riesgo cardiovascular mayor que la reseñada en población general para estratos similares de edad⁽³¹⁾. También se observó una elevada prevalencia de enfermedad cardiovascular, mientras que la cerebrovascular no difirió de la descrita en población general. Sin embargo, aunque la edad y los factores clásicos del riesgo cardiovascular se relacionaron con un incremento de la morbilidad cardiovascular, no observamos una relación con la gravedad de la limitación al flujo aéreo. También, recientemente, se han publicado resultados similares

en el ámbito anglosajón, en los cuales el efecto del FEV₁ cayó drásticamente tras ajustar por otras variables⁽⁵²⁾. Estos resultados nos indican que, efectivamente, hay una relación entre EPOC y enfermedad cardiovascular pero que, en gran parte, puede explicarse por la mayor prevalencia de factores de riesgo clásicos (tabaquismo, edad avanzada, escasa actividad física, sobrepeso, hipertensión arterial o diabetes).

Sin embargo, aunque éste sea un tema de investigación, lo que sí es evidente es que la asociación de otras enfermedades en pacientes con EPOC condiciona que las manifestaciones clínicas puedan estar moduladas por estos procesos, incluso en las formas menos graves.

En el estudio SUPPORT, el 39% de los pacientes con EPOC tenían ≥ 3 comorbilidades, incluyendo trastornos cardíacos en el 30%. Estas enfermedades asociadas tenían un gran impacto en la supervivencia y en las actividades de la vida diaria⁽⁵³⁻⁵⁵⁾.

En otro estudio reciente, los investigadores del *Lung Health Study* objetivaron que el cáncer de pulmón y las complicaciones cardiovasculares fueron responsables de casi las dos terceras partes de todas las muertes durante el periodo de seguimiento⁽⁵⁶⁾. Adicionalmente, otros estudios han mostrado que el estado de salud es un buen predictor de mortalidad independientemente de la edad, el FEV₁ y el IMC. De hecho, el cuestionario SGRQ es más consistente que el CRC para predecir la mortalidad. Una posible razón para estos hallazgos es que el estado de salud, medido con el cuestionario SGRQ, captura las enfermedades asociadas, entre ellas las cardiovasculares.

Una forma de evaluar el impacto de las comorbilidades es con el índice de Chalon. En un estudio de pacientes hospitalizados por exacerbación de la EPOC, las enfermedades asociadas, valoradas por el índice de Chalon, se asociaron con peor supervivencia. El fallo cardíaco fue el trastorno más frecuente entre los que fallecieron. (OR = 2,3; 95% CI: 1,39, 2,83; $p < 0,001$; análisis bivariado). En el análisis

multivariante, ajustando para múltiples factores, incluyendo el FEV₁, los pacientes con un índice de Charlson de ≥ 3 (equivalente a dos enfermedades crónicas o una grave además de la EPOC) tuvieron más del doble de mortalidad que los pacientes con menor comorbilidad (OR = 2,2; 95% CI: 1,26, 3,84; $p = 0,005$)⁽³⁷⁻³⁹⁾.

Un aspecto importante en la valoración de la EPOC, no sólo es conocer el impacto de las comorbilidades en la modulación de las manifestaciones clínicas de la EPOC, sino conocer si éstas se asocian de forma especial con algún fenotipo concreto de EPOC.

Actualmente es necesario conocer la prevalencia de estas comorbilidades en cada fenotipo de EPOC y su repercusión en las manifestaciones clínicas de los pacientes.

EPOC y exacerbaciones

Los pacientes con EPOC tienen como media dos exacerbaciones al año (la mayor parte presentan entre 1 y 4 exacerbaciones anuales). La frecuencia de exacerbaciones afecta de forma notable a la calidad de vida relacionada con la salud y este efecto es independiente de la gravedad de la enfermedad. Además, las exacerbaciones de la EPOC (EA-EPOC) empeoran el pronóstico de los pacientes, deterioran su función pulmonar y ocasionan incrementos exponenciales en los costes sanitarios⁽⁴⁰⁻⁴⁴⁾.

La definición clásica de EA-EPOC, recogida por la normativa para el manejo de la EPOC de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), establece que se trata de un cambio en la situación basal del paciente que cursa con aumento de la disnea, aumento de la expectoración, expectoración purulenta, o cualquier combinación de estos síntomas. Esta definición resulta válida cuando nos referimos a exacerbaciones de etiología infecciosa, pero puede no ser tan adecuada para las agudizaciones, en su conjunto. Sin embargo, ésta ha sido la definición de exacerbación utilizada habitualmente en el diseño de ensayos clínicos. Un aspecto sorpren-

dente de los ensayos clínicos realizados en la EPOC es que la mayoría han objetivado una reducción en las exacerbaciones, con magnitudes similares a pesar de que, en ocasiones, se evalúan tratamientos que actúan sobre dianas terapéuticas muy diferentes. Posiblemente, estos resultados estén condicionados porque la definición de exacerbación no ha sido uniforme utilizándose, en ocasiones, criterios que no siempre son los más importantes para el paciente. Un mensaje relevante del estudio INSPIRE⁽⁴⁵⁾ es que, aunque los números finales no difieran significativamente, no todas las exacerbaciones deben valorarse de la misma manera, ya que el tratamiento puede influir positivamente en el paciente, actuando sobre distintos objetivos, abriendo la puerta a tratamientos diferentes según el fenotipo.

Varios estudios han demostrado una asociación entre las exacerbaciones, especialmente las que cursan con hospitalizaciones y un aumento de la mortalidad. Recientemente, Soler y cols.⁽⁴⁶⁾ han demostrado una asociación entre las exacerbaciones y la mortalidad de los pacientes con EPOC. Como ocurría en estudios previos, esta relación se observó especialmente cuando las exacerbaciones eran graves. Este aspecto es relevante ya que no todas las exacerbaciones afectan en la misma medida a la mortalidad.

Para mejorar nuestro manejo de la EPOC, es necesario ampliar nuestro conocimiento sobre la prevalencia y características de las exacerbaciones en cada fenotipo de EPOC y su repercusión en las manifestaciones clínicas de los pacientes.

Factores genéticos en la heterogeneidad de la EPOC

En la práctica clínica, la dosis acumulativa de tabaco sólo ha podido explicar una pequeña proporción de los cambios que se producen en los pacientes con EPOC. Además, el número de fumadores que desarrolla la enfermedad es relativamente pequeño aunque, a medida que aumenta la esperanza de vida, se observa una mayor incidencia. Estos datos indi-

can la existencia de ciertos factores que protegen o favorecen el desarrollo de la enfermedad cuando el sujeto se expone al humo del tabaco. También existe una pequeña proporción de sujetos que desarrollan obstrucción crónica al flujo aéreo y que nunca han sido fumadores. Sobre esta base, algunos autores han propuesto que diversos factores de tipo constitucional o genético podrían intervenir en la aparición o en el deterioro de la EPOC. Sin embargo, en el momento actual, su relevancia clínica no está bien establecida.

Actualmente, existen datos que apoyan la hipótesis de que la función pulmonar está influenciada por factores hereditarios⁽⁴⁸⁾. En la EPOC, existe cierta agregación familiar, lo que indica que la herencia puede ser un factor de riesgo. Sin embargo, aunque se ha progresado en la identificación de los genes más relevantes, aún no se conoce de qué forma pueden contribuir en la expresión de la enfermedad. Algunos estudios sugieren que existe una asociación entre EPOC y los polimorfismos alfa 1 antitripsina, factor de necrosis tumoral alfa y proteína B del surfactante. Sin embargo, hasta la fecha, el único factor conocido de base genética que favorece el desarrollo de EPOC ha sido la deficiencia de alfa-1 antitripsina.

Recientemente, el estudio del genoma ha permitido identificar regiones de varios cromosomas que podrían relacionarse con algunos fenotipos de obstrucción al flujo aéreo y de bronquitis crónica. Sin embargo, mientras la definición de EPOC se base en un simple criterio espirométrico (a pesar de su gran heterogeneidad) será hacer difícil establecer una asociación entre la EPOC y factores genéticos, ya que éstos podrían variar notablemente en base a las lesiones del parénquima pulmonar o de las vías aéreas que predominen en cada paciente⁽⁴⁹⁾. El carácter multifactorial de los diferentes procesos subyacentes que pueden observarse en la EPOC y la interrelación con el ambiente, especialmente con el grado de exposición al humo del tabaco, ha sido la principal causa de que los resultados, hasta la fecha, hayan sido desalentadores.

La descripción de que incluso la distribución de las lesiones enfisematosas en los lóbulos superiores o inferiores está condicionada por genes diferentes (hay que recordar que el EC y el EP tienen patrones de presentación diferentes) apoya el concepto de que sólo será posible avanzar en el conocimiento de las bases genéticas de la EPOC cuando identifiquemos mejor los procesos que conducen a este proceso y hagamos un análisis individualizado de los mismos⁽⁵⁰⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44: 271-81.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. www.goldcopd.com.
3. Celli BR, MacNee W. 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.
4. Izquierdo JL, Rodríguez JM, de Lucas P, Martín Centeno A, Gobartt E. ¿Ha cambiado el manejo de la EPOC en España? Resultados de un estudio multicéntrico comunitario (VICE). *Rev Clin Esp*. 2008; 208: 18-25.
5. Glaab T, Banik N, Rutschmann OT, Wencker M. National Survey of Guideline-Compliant COPD Management Among Pneumologists and Primary Care Physicians. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2006; 3: 3, 141-8.
6. Punturieri A, Croxton TL1, Weinmann GG, Kiley JP. Chronic Obstructive Pulmonary Disease A View from the NHLBI. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178: 441-3.
7. Kim WD, Eidelman D, Izquierdo JL, Ghezzi H, Saetta M, Cosío MG. Centrilobular and Panlobular emphysema in smokers. Two Distinct morphological and functional entities. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 144: 1385-90.
8. Saetta M, Kim WD, Izquierdo JL, Ghezzi H, Cosío MG. Extent of centrilobular and panacinar emphysema in smokers' lungs: pathological and mechanical implications. *Eur Respir J*. 1994; 7: 664-71.
9. Izquierdo Alonso JL, Sánchez Hernández I, Fernandez Francés J, Castelao Naval J, Carrillo Arias F, Gallardo Carrasco J. Utility of transfer factor to detect different bronchodilator responses in patients with COPD. *Respiration*. 1998; 65: 282-6.
10. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints. (ECLIPSE). *Eur Respir J*. 2008; 31: 869-73.
11. Burrows B, Fletcher CM, Heard BE, Jones NL, Woolliff JS. The emphysematous and bronchial types of chronic airways obstruction. A clinicopathological study of patients in London and Chicago. *Lancet*. 1966; 87: 830-5.
12. Pistolesi M, Camiciottoli G, Paoletti M, Marmai C, Lavorini F, Meoni E, et al. Identification of a predominant COPD phenotype in clinical practice. *Respiratory Medicine*. 2008; 102: 367-76.
13. Miniati M, Monti S, Stolk J, Mirarchi G, Falaschi F, Rabinovich R. Value of chest radiography in phenotyping chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2008; 31: 509-15.
14. Cerveri I, Dore R, Corsico A, Zoia MC, Pellegrino R, Brusasco V. Assessment of emphysema in COPD: a functional and radiologic study. *Chest*. 2004; 125: 1714-8.
15. Gelb AF, Hogg JC, Müller NL, Schein MJ, Kuei J, Tashkin DP. Contribution of emphysema and small airways in COPD. *Chest*. 1996; 109: 353-9.
16. Camiciottoli G, Bartolucci M, Maluccio NM, Moroni C, Mascalchi M, Giuntini C. Spirometrically gated high-resolution CT findings in COPD: lung attenuation vs lung function and dyspnea severity. *Chest*. 2006; 129: 558-64.
17. Garcia-Aymerich J, Agustí A, Barberà JA, Belda J, Ferrero E, Ferrer A, et al. en nombre del Grupo de Trabajo sobre la Caracterización Fenotípica y Evolución de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (PAC-COPD). Phenotypic heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45: 129-38.
18. Izquierdo JL, Almonacid C, Parra T, Pérez J. Inflamación y estrés oxidativo en dos fenotipos de EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2006; 42: 332-7.
19. Snoeck-Stroband JB, Lapperre TS, Gosman MM, Boezen HM, Timens W, ten Hacken NH, et al.; Chronic bronchitis sub-phenotype within COPD: inflammation in sputum and biopsies. Corticosteroids in Obstructive Lung Disease (GLUCOLD) Study Group. *Eur Respir J*. 2008; 31: 70-7.

20. Sethi S. Infection as a comorbidity of COPD. *Eur Respir J*. 2010; 35 (6): 1209-15.
21. Herland K, Akselsen JP, Skjønberg OH, Bjermer L. How representative are clinical study patients with asthma or COPD for a larger "real life" population of patients with obstructive lung disease? *Respiratory Medicine*. 2005; 99: 11-9.
22. Izquierdo JL. Broncodilatadores y corticoides inhalados en la EPOC. Las normativas sugieren pero el clínico decide. *Rev Patol Respir*. 2003; 6: 98-9.
23. Kraft M. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease exhibit common origins in any country. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 238-40.
24. Barnes PJ. Against the Dutch hypothesis: asthma and chronic obstructive pulmonary disease are distinct diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 240-3.
25. Kraft M. Rebuttal by Dr. Kraft. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 243-4.
26. Barnes PJ. Rebuttal by Dr. Barnes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 244.
27. Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER, Connett JE, Kanner RE, Lee WW. The Lung Health Study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145: 301-10.
28. Burrows B, Bloom JW, Traver GA, Cline MG. The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in a sample from the general population. *N Engl J Med*. 1987; 317: 1309-14.
29. Hansen EF, Phanareth K, Laursen LC, Kok-Jensen A, Dirksen A. Reversible and irreversible airflow obstruction as predictor of overall mortality in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159: 1267-71.
30. Izquierdo Alonso JL, Arroyo Espliguero R. EPOC y riesgo Cardiovascular. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41; 410-412.
31. Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-González Moro JM, Bellón-Cano JM, Ancochea-Bermúdez J, Calle-Rubio M, et al. Asociación de factores de riesgo cardiovascular y EPOC. Resultados de un estudio epidemiológico (estudio ARCE) *Arch Bronconeumol*. 2008; 238: 233-8.
32. Johnston AK, Mannino DM, Hagan GW, Davis KJ, Kiri VA. Relationship between lung function impairment and incidence or recurrence of cardiovascular events in a middle-aged cohort. *Thorax*. 2008; 63: 599-605.
33. Lynn J, Ely EW, Zhong Z et al. Living and dying with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Geriatr Soc*. 2000; 48: S91-100.
34. Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154: 959-67.
35. Freeborne N, Lynn J, Desbiens NA. Insights about dying from the SUPPORT project. The Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: S199-S205.
36. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 233-9.
37. The Charlson Index is an automated method designed to quantify for analytical purposes the comorbid conditions that might alter the risk of mortality in hospitalised patients.[30]
38. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987; 40: 373-83.
39. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echaguen A, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest*. 2002; 121: 1441-8.
40. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 1608-13.
41. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Álvarez-Sala JL, Masa JF, et al. Exacerbations impair quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A two-year follow-up study. *Thorax*. 2004; 59: 387-95.
42. Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157: 1418-22.
43. Izquierdo JL. The Burden of COPD in Spain: Results from the confronting survey. *Respiratory Medicine*. 2003; 97: S61-S69.

44. Izquierdo JL, De Miguel J. Economic Impact of pulmonary drugs on direct costs of stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of COPD*. 2004; 1: 215-23.
45. Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA, Hagan GH, Ansari Z, Stockley RA and, for the INSPIRE Investigators, et al. The prevention of COPD exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Care Med*. 2008; 177: 19-26.
46. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005; 60: 925-31.
47. Rennard SI, Vestbo. The Many "Small COPDs". COPD Should Be an Orphan Disease. *Chest*. 2008; 134: 623-7.
48. Silverman EK, Spira A, Paré PD. Genetics and genomics of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2009; (6): 539-42.
49. Mannino DM, Watt G, Hole D, Gillis C, Hart C, McConnachie A, et al. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006; 27(3): 627-43.
50. DeMeo DL, Hersh CP, Hoffman EA, et al. Genetic determinants of emphysema distribution in the national emphysema treatment trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 42-8.