



Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

ÀNGEL GAYETE CARA

Resumen

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una patología con una alta prevalencia, y responsable de una alta mortalidad, que, según la OMS, en el año 2030 pasará a ser la tercera causa de muerte. El principal factor de riesgo prevenible es el consumo de tabaco, aunque sólo alrededor de un 20% de los fumadores desarrolla la enfermedad, ya que existen una serie de factores genéticos que, influyendo en una compleja interrelación de mediadores inflamatorios, condicionan su aparición.

En el pulmón afecta a toda la vía aérea, al parénquima y a los vasos pulmonares, pero en la actualidad se considera una enfermedad inflamatoria con efectos sistémicos, lo que ha hecho que se esté cambiando el clásico sistema de clasificación

unidimensional, basado en el FEV₁, por otros multidimensionales como el BODE que tienen en cuenta aspectos como el índice de masa corporal o la capacidad de ejercicio.

Clásicamente, la enfermedad se ha dividido en dos formas morfológicas, el enfisema, definido por criterios anatomopatológicos, y la bronquitis crónica, definida por criterios clínicos. Sin embargo, el comportamiento de la EPOC es muy heterogéneo, y se intentan encontrar atributos de la enfermedad que solos o combinados permitan agrupar a los pacientes en fenotipos con interés biológico, epidemiológico, pronóstico y terapéutico.

La EPOC es un factor independiente de riesgo para padecer cáncer de pulmón, y ambas enfermedades comparten factores genéticos comunes que son responsables de su desarrollo en los individuos fumadores.

Introducción

Definición

De acuerdo con la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), y con la Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)¹ elaborada por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT-ULASTER), revisada en 2009, la EPOC se caracteriza por la presencia de obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo asociada a una reacción inflamatoria anómala, principalmente frente al humo del tabaco. También se ha reconocido como causa la exposición continuada y prolongada a productos de combustión de biomasa en ambientes cerrados², considerada relevante a partir de 10 horas al día. Por otra parte, el déficit homocigoto de α -1-antitripsina se asocia a una forma especial de enfisema precoz en pacientes fumadores³.

La obstrucción al flujo aéreo se define por la espirometría, cuando el cociente posbroncodilatador entre el volumen espiratorio forzado en el primer minuto (FEV₁) y la capacidad vital forzada (FVC) es menor de 0,7; en pacientes mayores de 60 años, para evitar el sobrediagnóstico, se puede utilizar el límite inferior de la normalidad.

Es una enfermedad prevenible y tratable de base inflamatoria, a la que en la actualidad se le reconoce un carácter sistémico con frecuente asociación a importantes alteraciones extrapulmonares que en muchos pacientes contribuyen a aumentar la gravedad, habiéndose llegado, incluso, a sugerir sustituir el nombre de EPOC por el de síndrome crónico inflamatorio sistémico⁴.

Se debe diferenciar de otras enfermedades que también presentan obstrucción crónica de la vía aérea, pero que tienen una causa específica, como la obstrucción de la vía aérea superior, la fibrosis quística, las bronquiectasias o la bronquiolitis constrictiva, así como del asma bronquial, que por cursar con obstrucción reversible al flujo aéreo queda conceptualmente diferenciada de la EPOC, aunque su separación en algunos casos de asma crónica con obstrucción al flujo aéreo no reversible puede ser difícil.

Epidemiología

Aunque la prevalencia real de la enfermedad no es bien conocida, ya que según el estudio IBERPOC (1999)⁵ sólo están diagnosticados el 22% de los pacientes, mientras que más del 20% de los pacientes reconocidos tienen un diagnóstico erróneo de EPOC, la prevalencia estimada de la enfermedad en España en ese estudio, realizado sobre adultos entre 40 y 70 años, fue de 9,1%, pasando en el EPI-SCAN (2009)⁶ a 10,2% en población entre 40 y 80 años (15,1 en hombres y 5,6 en mujeres), aumentando las tasas con la edad, el consumo de tabaco y el menor nivel de educación. En Latinoamérica oscila entre el 8 y el 20% (7,8% en Ciudad de México y 19,7% en Montevideo)⁷.

Se estima que la EPOC representa la cuarta causa de muerte, en España y en el mundo; y según la OMS en 2030 pasará a ocupar el tercer lugar⁸. Se calcula que la enfermedad ocupa el 35% de las consultas externas de neumología, causa unas 39.000 hospitalizaciones al año y consume el 0,2% del PIB (1994).

Etiopatogenia

El paciente con EPOC suele haber sido fumador durante un largo tiempo y, debido a alteraciones en el estrés oxidativo, en el balance entre las proteasas y las antiproteasas y a la activación de la respuesta inflamatoria, refiere el comienzo de sus síntomas a partir de los 40 años, en forma de tos, expectoración y disnea, que aparece en fases avanzadas de la enfermedad y progresa hasta limitar la actividad física diaria. Sin embargo, sólo una cuarta parte de los fumadores desarrolla EPOC⁹, lo que ha sugerido la existencia de una compleja interrelación de factores idiosincráticos, inmunológicos y genéticos subyacentes que posibilitan el desarrollo de la enfermedad.

Se ha demostrado la importancia de la inflamación en las pequeñas vías aéreas en el desarrollo y la progresión de la EPOC, lo que ha llevado a postular que su patogénesis se asemeja a la de una enfermedad inhalatoria crónica inducida por polvo¹⁰, en este caso la caolinita o silicato de aluminio, un polvo inorgánico usualmente presente en suelos arcillosos y contenido en el humo del tabaco. Este producto se ha encontrado en los macrófagos alveolares de los fumadores; su depósito en el pulmón distal puede provocar el acúmulo de macrófagos en las vías aéreas terminales, conduciendo a una bronquiolitis respiratoria. En pacientes susceptibles, esto conduciría a la compleja interacción del resto de factores que culminarían en el desarrollo de enfisema.

La EPOC se asocia a inflamación crónica con remodelación que no sólo afecta a las vías aéreas, sino también al parénquima y a las arterias pulmonares¹¹⁻¹³, produciendo:

- De forma general: infiltrado inflamatorio por macrófagos, neutrófilos y linfocitos T citotóxicos

(CD8+), tanto en las vías aéreas principales como en las de pequeño calibre, septos alveolares y arterias musculares.

- A nivel bronquial: hiperplasia de las glándulas mucosas, aumento de las células caliciformes, metaplasia escamosa y anomalías ciliares.
- En las vías aéreas periféricas: fibrosis, hipertrofia del músculo liso, impactación mucosa y metaplasia de las células caliciformes, todo lo cual provoca la característica obstrucción al flujo aéreo.
- En el parénquima pulmonar: destrucción caracterizada por agrandamiento permanente y destructivo de los espacios aéreos distales sin fibrosis evidente (enfisema); puede existir remodelado tisular, con aumento del colágeno intersticial. Puede ser: a) centrilobulillar, con destrucción alrededor de los bronquiolos respiratorios (el más frecuente en los fumadores), b) panlobulillar, con destrucción uniforme del lobulillo pulmonar secundario (característico del déficit homocigoto de α -1-antitripsina, pero también presente en fumadores, como progresión del centrilobulillar) y c) paraseptal, con destrucción periférica, subpleural y en relación a los septos interlobulillares.
- En los vasos pulmonares: cambios estructurales con engrosamiento de la íntima de las arterias musculares y muscularización de las arteriolas; pueden existir en fases iniciales, se asocian a disfunción endotelial y, a largo plazo, pueden ser causa de hipertensión arterial pulmonar y sobrecarga de cavidades cardíacas derechas.

Con frecuencia la EPOC se asocia a otros trastornos, siendo los más frecuentes la inflamación sistémica (aumento de leucocitos, citoquinas proinflamatorias y proteína C reactiva en sangre¹⁴, la anemia, la pérdida

de peso, la miopatía, la patología cardiovascular, la osteoporosis, el cáncer de pulmón, la diabetes y la depresión¹⁵⁻¹⁶.

Los cambios inflamatorios pueden persistir tras el abandono del tabaco¹³, lo que durante años ha apoyado la sospecha de que factores genéticos y de autoinmunidad puedan contribuir en la patogenia de la enfermedad.

Entre un tercio y un cuarto de los pacientes con EPOC clínicamente estable presentan niveles anormales de anticuerpos antinucleares (ANA) y antitissulares (AT), hallándose estos últimos (antimitocondriales, antimúsculo liso y anticélulas parietales gástricas) relacionados de forma independiente con la alteración de la función pulmonar (limitación del flujo aéreo y transferencia de gases)¹⁷.

En la actualidad, diversos estudios sugieren que existen múltiples factores genéticos que predisponen a algunos fumadores a padecer EPOC¹⁸, y no sólo eso, sino que algunos de ellos coinciden con factores que también predisponen al cáncer de pulmón¹⁹. Los genes identificados en estos estudios sugieren que la susceptibilidad genética puede ser mediada a través de receptores expresados en el epitelio bronquial que implican a vías moleculares relacionadas tanto con la EPOC como con el cáncer de pulmón. Por otra parte, parece que las vías inflamatorias o inmunomoduladoras anómalas que conducen al exceso de metaloproteasas, factores de crecimiento y remodelado de la vía aérea en la EPOC, también pueden promover la transformación maligna del epitelio bronquial; este proceso que vincula inflamación, remodelado y cáncer se conoce como transición epitelio-mesenquimal (EMT).

Por otra parte, existe una evidencia creciente que apoya el papel de la epigenética en la regulación de

genes inflamatorios en enfermedades como el asma y la EPOC²⁰. Los mecanismos epigenéticos pueden afectar la actividad transcripcional de genes específicos, en diferentes momentos y órganos, con importantes efectos en los fenotipos celulares, tisulares o del conjunto del organismo. Aunque las características epigenéticas pueden ser heredadas, estos potentes reguladores transcripcionales se pueden afectar por múltiples factores del desarrollo, químicos ambientales...; esto explica que gemelos homocigotos epigenéticamente idénticos al nacimiento puedan tener marcadores epigenéticos diferentes en la edad adulta, asociados a diferentes expresiones génicas.

El estudio individual de factores genéticos relacionados con el riesgo de desarrollar la enfermedad no sólo contribuye a detectar a los pacientes susceptibles y, eventualmente, a plantear potenciales terapéuticas específicas, sino que, como se ha demostrado en algunos ámbitos, puede contribuir a modificar el hábito tabáquico de los individuos, lo que por sí mismo constituye un beneficio sanitario²¹⁻²².

Clasificación

TIPOS

Tradicionalmente, la EPOC incluye al enfisema pulmonar y a la bronquitis crónica. El enfisema pulmonar se define en términos anatomopatológicos, como el agrandamiento permanente de los espacios aéreos distales a los bronquiolos terminales (es decir, a partir de los bronquiolos respiratorios, lo que incluye a todo el espacio aéreo que participa del intercambio de gases), con destrucción de la pared alveolar y sin fibrosis manifiesta²³. Por otra parte, la bronquitis crónica se define clínicamente, por la presencia de tos y expectoración no atribuible a otras causas, durante más de

tres meses al año durante más de dos años consecutivos.

Sin embargo, en la mayor parte de pacientes coexisten ambas formas de EPOC, aunque predomine uno u otro tipo, por lo que en 2001 la GOLD retiró de su definición²⁴ a ambas formas, definiendo a la enfermedad simplemente como un estado caracterizado por una limitación no totalmente reversible al flujo aéreo.

En la actualidad existen múltiples estudios en todo el mundo intentando caracterizar adecuadamente esta entidad tan compleja y heterogénea. Se considera que la aproximación a los pacientes deberá basarse en fenotipos, denominación que ha adquirido un progresivo relieve para referirse a las diferentes formas clínicas de los pacientes con EPOC²⁵⁻²⁷. El término fenotipo se ha definido como “aquellos atributos de la enfermedad que solos o combinados describen las diferencias entre individuos con EPOC en relación a parámetros que tienen significado clínico (síntomas, agudizaciones, respuesta al tratamiento, velocidad de progresión de la enfermedad o muerte)”²⁵.

Los esfuerzos se han centrado en intentar identificar y describir fenotipos que tengan interés biológico, epidemiológico, pronóstico y, sobre todo, terapéutico. Se han descrito tres fenotipos con repercusión clínica, pronóstica y terapéutica:

- a) Enfisema-hiperinsuflado: caracterizado por destrucción parenquimatosa, atrapamiento aéreo, disnea y tendencia a bajo índice de masa corporal²⁸⁻²⁹.
- b) *Overlap* o mixto EPOC-asma: obstrucción no completamente reversible al flujo aéreo acompañada de síntomas o signos de una reversibilidad aumentada de la obstrucción³⁰; puede incluir a asmáticos fumadores, asmáticos de larga evolución con obs-

trucción no completamente reversible y no fumadores que desarrollan obstrucción crónica.

- c) Agudizador: pacientes que presentan dos o más agudizaciones al año³¹.

Se han descrito otros fenotipos, más o menos aceptados en la literatura, como el “declinador rápido”³², que experimenta una caída rápida de la función pulmonar, o el “sistémico”³³, con comorbilidad cardiovascular o metabólica significativa.

Otro posible fenotipo sería la bronquitis crónica, definido tal como clásicamente se había hecho. Este fenotipo se suele asociar a enfermedad de la vía aérea, que se puede objetivar por tomografía computarizada (TC); sin embargo, la bronquitis puede acompañar a cualquiera de los tres fenotipos descritos, por lo que los autores de la Guía Española de la EPOC (GESE-POC)³⁴ prefieren describirla como un factor modificador en cualquiera de los tres fenotipos principales.

Otra forma especial también relacionada con el tabaco y descrita recientemente es la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema, en la que coexisten en un mismo individuo enfisema en los lóbulos superiores y fibrosis en los inferiores. Estos pacientes tienen un perfil funcional respiratorio característico, y una alta prevalencia de hipertensión pulmonar severa, aspecto que determina su mal pronóstico³⁵.

Por último, existe un fenotipo especial de base genética y baja prevalencia considerado aparte de la clasificación general, es el déficit de α -1-antitripsina, caracterizado por enfisema de predominio basal, que aparece en edades tempranas, especialmente en fumadores³. La OMS, la *American Thoracic Society* (ATS) y la *European Respiratory Society* (ERS) recomiendan realizar la determinación de esta enzima al

menos una vez en la vida a todos aquellos pacientes que presentan enfisema antes de los cuarenta años.

GRAVEDAD

Puesto que la EPOC se define como la obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo, con $FEV_1/FVC < 0,7$, clásicamente su gravedad se ha evaluado por el valor del FEV_1 posbroncodilatador, y según la clasificación GOLD hay establecidos 5 grupos patológicos:

- Estadio 0 (en riesgo): tos y expectoración con espirometría y FEV_1 normales.
- Estadio I (leve): $FEV_1 \geq 80\%$ del previsto.
- Estadio II (moderada): $FEV_1 \geq 50$ y $< 80\%$ del previsto.
- Estadio III (grave): $FEV_1 \geq 30$ - y $< 50\%$ del previsto.
- Estadio IV (muy grave): $FEV_1 < 30\%$ del previsto o $< 50\%$ con insuficiencia respiratoria crónica.

Sin embargo, puesto que en la actualidad se considera a la EPOC como una enfermedad inflamatoria crónica heterogénea y multifactorial, de carácter sistémico, parece aconsejable pasar de una valoración unidimensional como la de GOLD a una multidimensional, incluyendo en la evaluación clínica variables como el intercambio de gases, los volúmenes pulmonares, la percepción de los síntomas, la capacidad de ejercicio, la frecuencia de las exacerbaciones, la presencia de alteraciones nutricionales con pérdida no intencionada de peso...

En este sentido, en 2004 se publicó una propuesta de clasificación multidimensional conocida como BODE³⁶, en la que, además del FEV_1 (*Obstruction bronchial*), se considera el índice de masa corporal (*Body mass index*), la disnea (*Dyspnea*) y la capacidad de ejercicio

(*Exercise*) (Tabla I). Esta clasificación predice mejor que el FEV_1 el riesgo de muerte de cualquier causa y de causa respiratoria en pacientes EPOC. Se ha demostrado que a mayor índice de BODE, mayor número de exacerbaciones, aunque se tenga el mismo FEV_1 .

Posteriormente, han aparecido en la literatura las propuestas de otros índices multidimensionales, algunos de los cuales derivados del BODE. Puesto que la frecuencia de exacerbaciones es un factor pronóstico independiente de primer orden, se ha estudiado combinar el índice BODE con las exacerbaciones (índice e-BODE)³⁷, aunque no se ha podido demostrar que esta combinación mejore la capacidad de predecir el riesgo de muerte en los pacientes con EPOC. Sin embargo, sí que se ha podido demostrar que el valor predictivo del índice BODE se mantiene si se sustituye el test de la marcha de los 6 minutos por la frecuencia de las exacerbaciones (índice BODEx)³⁷; la importancia de la incorporación de esta forma simplificada del índice BODE reside en que, aparentemente, el uso de este índice multidimensional no se ha generalizado por la dificultad en muchos ámbitos sanitarios de llevar a cabo el test de la marcha.

Otro grupo propuso en 2009 la utilización de una actualización del índice BODE³⁸, en el que se puede alcanzar una puntuación máxima de 15 puntos, y de un índice simplificado (índice ADO)³⁸ especialmente pensado para pacientes ambulatorios con $FEV_1 > 50\%$; sin embargo, puesto que en estos pacientes la supervivencia es mayor, un índice pronóstico en ellos es menos necesario.

Por último, recientemente se ha publicado que la combinación de la valoración de la concentración sérica de proteína C reactiva y del índice BODE, ambas

TABLA I
Índice de BODE. Variables y valores asignados para el cálculo del índice (máximo 10 puntos). MRC: Medical Research Council.

Variable	Puntos			
	0	1	2	3
FEV1 (% del previsto)	>65	50-64	36-49	≤35
Distancia andada en 6 min. (m)	≥350	250-349	150-249	≤149
Disnea (escala el MRC)	0-1	2	3	4
Índice de masa corporal (kg/m ²)	>21	≤21		

variables pronósticas independientes de supervivencia en pacientes con EPOC, posee el mayor valor predictivo en la práctica clínica³⁹.

Evaluación

Para prevenir la aparición de la enfermedad es básica la lucha contra el hábito de fumar, o la inhalación de humo de combustión de biomasa.

Para su diagnóstico precoz se aconseja la realización de una espirometría a todos los fumadores o exfumadores de más de 35 años de edad, repetida cada dos años si se mantiene normal.

Para la evaluación de la enfermedad se utilizan numerosas exploraciones, pero en las guías clínicas se reconoce a las radiológicas un escaso papel, de forma que en la de la SEPAR éste se limita a utilizar la radiografía de tórax en la evaluación inicial de la enfer-

medad y si aparecen nuevos síntomas durante el seguimiento, y la tomografía computarizada únicamente se recomienda en la evaluación de tratamientos quirúrgicos y para el diagnóstico de procesos concomitantes.

Por otra parte, el único papel que la guía GOLD (40) atribuye a la radiología es el de la radiografía de tórax para identificar diagnósticos alternativos que puedan simular signos de exacerbación.

Sin embargo, las técnicas de imagen actuales permiten diagnósticos muy tempranos de la enfermedad, detectando cambios morfológicos muy precoces, que preceden a la aparición de sintomatología. Por otra parte, también existen técnicas que con mayor o menor aplicabilidad clínica permiten cuantificar esas alteraciones morfológicas (cuantificación de enfisema, análisis cuantitativo por TC de la afectación de la vía aérea, tomografía de coherencia óptica) e, incluso estudiar aspectos funcionales de la enfermedad (venti-

lación / perfusión pulmonar con TC de doble energía o RM con gases hiperpolarizados).

El conjunto de estas técnicas ha participado en hacer posible un mejor conocimiento de la enfermedad, y en el futuro habrá que ver qué papel pueden jugar en el manejo clínico de los pacientes. Cuanta más disponibilidad exista de tratamientos específicos eficaces en

fases precoces de la enfermedad, o posibilidad de aplicarlos a distintos subgrupos de pacientes, es previsible que más importante será la utilización de estas técnicas, que podrían pasar del terreno de la investigación al de la clínica, para el diagnóstico, caracterización, cuantificación y seguimiento de las alteraciones morfológicas y funcionales que conforman esta compleja enfermedad.

Bibliografía

1. Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. SEPAR-ALAT, 2009. www.separ.es
2. Orozco-Levi M, García-Aymerich J, Villar J, Ramírez-Sarmiento A, Antó JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006;27(3):542-6.
3. Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(1):49-59.
4. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet*. 2007;370:797-9.
5. Sobradillo V, Miravittles M, Jiménez CA et al. Epidemiological study of chronic obstructive pulmonary disease in Spain (IBERPOC): prevalence of chronic respiratory symptoms and airflow limitation. *Arch Bronconeumol*. 1999;35(4):159-66.
6. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009.64(10):863-8.
7. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005;366(9500):1875-81.
8. World Health Organization. Health statistics and health information systems. Projections of mortality and burden of disease, 2004-2030. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/index.html
9. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J*. 1977;1(6077):1645-8.
10. Girod CE, King TE. COPD. A dust-Induced disease? *Chest*. 2005;128:3055-64.
11. Finkelstein R, Fraser RS, Ghezzi H, Cosio MG. Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(5Pt1):1666-72.
12. Peinado VI, Barbera JA, Abate P et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(5 Pt1):1605-11.
13. 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(26):2645-53.

14. Gan WQ, Man SF, Senthilvelan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59(7):574-80.
15. Agustí AG, Noguera A, Sauleda J, Sala F, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;21(2):347-60.
16. Couillard A, Muir JF, Veale D. COPD Recent findings: Impact on clinical practice. *COPD*. 2010;7(3):204-13.
17. Núñez B, Sauleda J, Antó JM et al; PAC-COPD investigators. Anti-tissue antibodies are related to lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(8):1025-31.
18. Nakamura H. Genetics of COPD. *Allergol Int*. 2011;60:253-8.
19. Young RP, Hopkins RJ. How de genetics of lung cancer may overlap with COPD. *Respirology*. 2011 (en prensa).
20. Sakao S, Tatsumi K. The importance of epigenetics in the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2011 (en prensa) Carpenter MJ, Strange Ch, Jones Y et al. Does genetic testing result in behavioral health change? Changes in smoking behavior following testing for alpha-1 antitrypsin deficiency. *Ann Behav Med*. 2007;33(1):22-8.
21. Young RP, Hopkins RJ, Smith M, Hogarth DK. Smoking cessation: the potential role of risk assessment tools as motivational triggers. *Postgrad Med J*. 2010;86:26-33.
22. Snider GL, Kleinerman JL, Thurlbeck WM, Bengali ZH. The definition of emphysema: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Lung Disease Workshop. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132:182-3.
23. Pauwels RA, Buist AS, Ma P, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: National Heart, Lung, and Blood Institute and World Health Organization Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): executive summary. *Respir Care*. 2001;46:798-825.
24. Han MK, Agustí A, Calverley PM et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. The future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:598-604.
25. Calle Rubio M, Rodríguez-Hermosa JL, Ortega González A, Álvarez-Sala Walther JL. Fenotipos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Med Clin Monogr*. 2007;8:22.
26. Garcia-Aymerich J, Agustí A, Barberà JA et al. La heterogeneidad fenotípica de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:129-38.
27. Patel BD, Coxson HO, Pillai SG et al. Airway wall thickening and emphysema show independent familial aggregation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:500-5.
28. Casanova C, Cote C, De Torres JP et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:591-7.
29. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax*. 2009;64:728-35.

30. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1128-38.
31. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:332-8.
32. García-Aymerich J, Gómez FP, Benet M et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax*. 2011;66:430-7.
33. Grupo de Trabajo de GESEPOC. Hacia un nuevo enfoque en el tratamiento de la EPOC. Guía Española de la EPOC (GESEPOC). *Arch Bronconeumol*. 2011. doi:10.1016/j.arbres.2011.05.008.
34. Portillo K, Roldán J, Morera J. Combinación de fibrosis pulmonar y enfisema. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(12):646-51.
35. Celli BC, Cote CG, Marin JM et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *NEJM*. 2004;350:1005-12.
36. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez LS, Tordera MP, Sánchez PR. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med*. 2009;103(5):692-9.
37. Puhan MA, García-Aymerich J, Fray M et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet*. 2009;374:704-11.
38. Liu S-F, Wang Ch-Ch, Chin Ch-H, Chen Y-Ch, Lin M-Ch. Alto valor de la combinación de la concentración sérica de proteína C reactiva y la puntuación BODE para la predicción de la mortalidad en pacientes con EPOC estable. *Arch Bronconeumol*. 2011. doi:10.1016/j.arbres.2011.04.011.
39. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:532-55.
40. Müller NL, Coxson H. Chronic obstructive pulmonary disease. 4: imaging the lungs in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57:982-5.