

EPOC y patología relacionada. Diagnóstico Diferencial

JOSEP MORERA PRAT
CRISTINA GÓMEZ GONZÁLEZ

Hospital CIMA. Barcelona

dr.josep.morera@gmail.com

RESUMEN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad común, prevenible y tratable, caracterizada por una limitación persistente al flujo aéreo que se asocia a un aumento de la reacción inflamatoria en la vía aérea en respuesta a la inhalación de partículas o gases tóxicos, siendo el tabaco el principal agente etiológico^{1,2}.

Se trata de una enfermedad infradiagnosticada, con una elevada morbilidad y mortalidad y supone un problema de salud pública de gran magnitud. Conlleva un elevado coste sanitario y es la cuarta causa de muerte en los países de nuestro entorno. Además, se prevé que su prevalencia siga aumentando³.

Desde el punto de vista clínico existe un importante solapamiento de los síntomas y signos de la EPOC y los otras patologías que son importantes diferenciar. Esto predispone a la comisión de errores en el diagnóstico y secundariamente en el tratamiento. Hay muchas enfermedades que producen alteraciones espirométricas con un cociente FEV_1/FVC post-broncodilatador inferior al 70%.

Palabras Clave: EPOC, diagnóstico diferencial, obstrucción al flujo aéreo.

SÍNDROME EPOC: Diagnóstico Diferencial

El conjunto de enfermedades que llevan al paciente a presentar un cociente FEV_1/FVC postbroncodilatador inferior al 70% constituye el gran capítulo de lo que llamamos "síndrome EPOC". En la tabla I se expone un amplio listado de procesos asociados con una limitación al flujo aéreo.

Muchos de ellos son comunes, tales como las enfermedades ocupacionales, algunas formas de asma, la obstrucción aérea por tuberculosis, y otras menos comunes como la linfangioleiomiomatosis, la bronquiolitis *obliterans* o algunas colagenopatías. En las páginas siguientes se aborda diferentes patologías que, al igual que la EPOC, cursan con obstrucción al flujo aéreo y es importante tener en cuenta para realizar el diagnóstico correcto y optimizar por tanto el tratamiento.

TABAQUISMO	Síndrome de Sjögren
DÈFICIT DE α 1-antitripsina	Enfermedad Inflamatoria Intestinal
TUBERCULOSIS	Síndrome de Wegener
EPOC por BIOMASA	Sarcoidosis
ASMA CRÓNICA	Broncoalveolitis alérgica extrínseca
ENVEJECIMIENTO	Granuloma eosinófilo
ESTENOSIS MITRAL	Linfangioliomiomatosis
INSUFICIENCIA CARDIACA	Neurofibromatosis
ANOREXIA NERVIOSA	Esclerosis Tuberosa
FIBROSIS QUÍSTICA DEL ADULTO	Síndrome de Birt-Hogg-Dubé
BRONQUIECTASIAS	Esclerodermia
BRONQUIOLITIS	VIH
Bronquiolitis infecciosa	SIDA (<i>Pneumocystis Jirovecci</i>)
Bronquiolitis obliterante idiopática	Transmogrificación placentaria
Bronquiolitis por artritis reumatoide	Hiperplasia difusa idiopática de células pulmonares endocrinas
Panbronquiolitis japonesa	Pénfigo paraneoplásico
Fabricación de palomitas	Enfermedad de Fabry
Fumadores de marihuana	Enfermedad de Salla
Secuelas de exposición accidental	Enfermedad por depósito de cadenas ligeras
EXPOSICIONES LABORALES	Amiloidosis
Mineros de carbón	Capilaritis Pulmonar recurrente
Silicosis	Síndrome de vasculitis con urticaria e hipocomplementemia
Bisinosis	Síndrome de Ehlers-Danlos
Manipuladores de cereal	Enfermedades obstructivas de las vías aéreas
Ebanistas	Estenosis traqueal
Blanqueadores de papel	Relapsing Policondritis
Granjeros de cerdo	Traqueobroncomegalia
Invernaderos	Parálisis de las cuerdas vocales
Exposición intravenosa	Traqueobroncopatía osteocondroplástica
Drogas y fármacos intravenosos	Papilomatosis Traqueobronquial múltiple
Exposiciones digestivas	Neoplasia traqueal
Ingestión de <i>Sauropus Androgynus</i>	

Tabla I: Causas de EPOC

EPOC por tabaquismo

El humo del tabaco es una compleja mezcla de más de 6.000 compuestos químicos producidos por la combustión

de las hojas de la planta del tabaco. La inhalación de estas sustancias puede producir el cuadro clínico de la EPOC.

Desde la década de 1950 se sabe que el tabaco es el factor de riesgo más importante en el desarrollo de EPOC, y la

relación causal ha sido establecida a través de numerosos estudios prospectivos de cohortes, entre ellos el del British Medical Research Council y el Framingham Heart Study Offspring. En países industrializados, el hábito tabáquico es el principal factor de riesgo asociado a la EPOC^{5,6}. El abandono del tabaco interrumpe la evolución natural de la EPOC, como han puesto de manifiesto diferentes trabajos, aunque también hay autores que mantienen que en muchos casos persiste una elevada inflamación pese a abandonar el hábito de fumar.

La espirometría simple resulta útil para detectar EPOC. Tanto la American Thoracic Society (ATS), la European Respiratory Society (ERS) como la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) coinciden en que la espirometría por sí sola no puede considerarse diagnóstica, sino que debe utilizarse como prueba de confirmación ante la sospecha diagnóstica en un paciente con síntomas respiratorios crónicos que es o ha sido fumador. Otras pruebas como la transferencia de monóxido de carbono (DLCO), la tomografía computerizada de alta resolución (TCAR) o el estudio de las vías aéreas pequeñas han demostrado un elevado valor para establecer el diagnóstico precoz de enfisema. La prevención del tabaquismo debe ser una prioridad para reducir la incidencia de EPOC.

EPOC por combustión de BIOMASA

En todo el mundo, aproximadamente el 50% de todas las casas y el 90% de casas rurales usan combustible de biomasa (madera, carbón vegetal, otras materias vegetales y el estiércol) como su fuente principal de energía doméstica. Un metánesis realizado por *Hu et al.* de la literatura publicada hasta 2009 mostró que individuos expuestos al humo de la biomasa tenían dos veces más probabilidades de desarrollar EPOC que aquéllos que no habían estado expuestos, tanto hombres como mujeres, pacientes con EPOC, fumadores y no fumadores⁷.

Las características clínicas de la EPOC asociada a la exposición a la combustión de la biomasa ha sido bien descrita por *Ramírez-Venegas* que demostró que los pacientes expuestos al humo de la combustión de la biomasa son prin-

cipalmente mujeres, con síntomas, capacidad de ejercicio, calidad de vida y necesidad de oxígeno suplementario similares a los de pacientes con EPOC secundaria al tabaquismo, aunque tenían una obstrucción al flujo aéreo menos intensa que dichos pacientes⁸.

En un reciente artículo⁹, *Camp et al.* refieren que las mujeres mejicanas expuestas a la combustión de la biomasa presentan menos enfisema pero más atrapamiento aéreo que las mujeres fumadoras, sugiriendo una afectación de la vía aérea e hiperinsuflación en las mujeres en contacto con el humo de la combustión de la biomasa⁹. *Orozco et al.* mostraron que en España se ha documentado un aumento del riesgo de ingreso por EPOC en mujeres que habían estado expuestas de forma significativa en su infancia y su juventud al humo de leña o de carbón. Este riesgo fue independiente del tabaquismo¹⁰. Los antecedentes de exposición al humo de leña o carbón deben indagarse, en particular, en personas con obstrucción crónica al flujo aéreo no fumadoras o con escasa exposición al tabaco. Aunque el impacto de esta enfermedad no suele ser relevante en los países desarrollados.

EPOC por déficit de α 1-antitripsina

El déficit de α 1-antitripsina (DAAT) representa la forma de EPOC mejor conocida y es un modelo de enfisema. Es la enfermedad congénita potencialmente mortal más frecuente en la edad adulta; se trata del primer factor genético conocido que determina susceptibilidad a desarrollar EPOC y diversos tipos de hepatopatías. A pesar de ello, continúa siendo una enfermedad infradiagnosticada y cuando se llega al diagnóstico suele ser en fases muy avanzadas de la enfermedad pulmonar. El riesgo de desarrollar enfermedad está demostrado en el caso de los homocigotos para el alelo Z; en cambio, en el de los heterocigotos ha sido un asunto controvertido. Hasta un 60% de individuos ZZ puede desarrollar obstrucción crónica al flujo aéreo y el factor de riesgo más importante será el grado de tabaquismo, lo que indica que el DAAT, por sí solo, no suele ser suficiente para desarrollar enfermedad y deben existir otros factores genéticos y ambientales favorecedores¹¹.

Los enfermos adultos suelen presentarse con los síntomas habituales de la EPOC pero de inicio más precoz: tos, expectoración y agudizaciones frecuentes, aunque el síntoma capital es la disnea progresiva. Un 60% de los ZZ no fumadores inician los primeros síntomas a los 40 años y el 90% a los 50, aunque los fumadores inician antes la clínica. Por tanto, en muchos casos se hace difícil diferenciarlos de los pacientes con EPOC de otras causas si no se piensa en solicitar la determinación de AAT¹². La radiografía y la TCAR de tórax muestran un enfisema panlobular difuso de predominio en bases. No son habituales las grandes bullas. Una cuarta parte de los casos sufre bronquiectasias asociadas, porcentaje similar al de otras series de EPOC.

La OMS y las sociedades científicas ATS/ERS recomiendan de forma categórica la cuantificación sérica de la α 1-antitripsina (AAT) en todos los pacientes con EPOC dentro del esquema diagnóstico habitual de esta enfermedad. La exposición al humo de tabaco es el principal determinante del desarrollo de EPOC en los individuos con un déficit grave de AAT. Por tanto, evitar el inicio del consumo de tabaco y recomendar su abandono es la principal medida sanitaria a tener en cuenta en estos individuos.

EPOC secundario a tuberculosis

La Tuberculosis sigue siendo un gran problema de salud pública tanto en los países desarrollados como en los países en vías de desarrollo. La Tuberculosis Pulmonar puede afectar a las vías respiratorias, y provocar edema mucoso, hipertrofia e hiperplasia de las glándulas mucosas, aumento de la secreción mucosa e hipertrofia del músculo liso. Esto afecta al calibre de las vías respiratorias, incrementando su resistencia y disminuyendo el flujo aéreo¹³. Los mecanismos de cicatrización por fibrosis también pueden ocasionar una disminución de la capacidad pulmonar total.

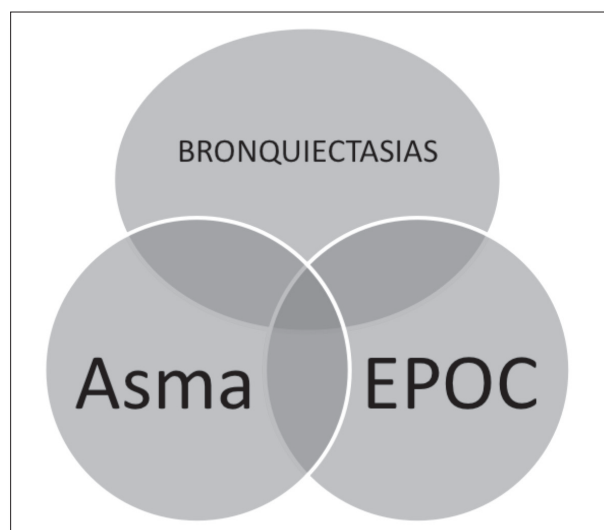
El estudio PLATINO de enfermedad pulmonar obstructiva en Latinoamérica, permitió a los autores analizar la relación entre la obstrucción al flujo aéreo y la tuberculosis. Observaron que, independientemente del tabaco, la tuberculosis provoca una limitación al flujo aéreo. Estos datos ligaron dos enfermedades con una alta prevalencia y permi-

tieron sugerir que la prevención y un adecuado tratamiento de la tuberculosis reducirían la carga de obstrucción al flujo aéreo en países en vías de desarrollo¹⁴.

Asma crónica

Según la Global Initiative for Asthma (GINA) el asma se define como una inflamación crónica de las vías respiratorias en la que tienen un papel destacado determinadas células y mediadores, asociada con hiperrespuesta bronquial y que cursa con episodios de sibilancias, tos, disnea y opresión torácica¹⁵. Estos episodios conllevan obstrucción al flujo aéreo variable y reversible. La EPOC, según GOLD, es una enfermedad caracterizada por una limitación persistente al flujo aéreo asociada al aumento de la respuesta inflamatoria en la vía aérea y al contacto con partículas nocivas o gases². Se trata de dos enfermedades inflamatorias muy prevalentes, caracterizadas por obstrucción del flujo aéreo, que tienen diferentes mecanismos patogénicos y diferentes grados de respuesta al tratamiento antiinflamatorio. Sin embargo, en la práctica clínica se presentan con frecuencia como cuadros clínicos que solapan ambas enfermedades (FIGURA 1). Un 30% de los asmáticos son fumadores. Este solapamiento entre asma y EPOC es denominado síndrome *overlap* (*solapamiento*), y se caracteriza por un aumento en la variabilidad del flujo aéreo en pacientes con obstrucción reversible pero incompleta y

Figura 1.



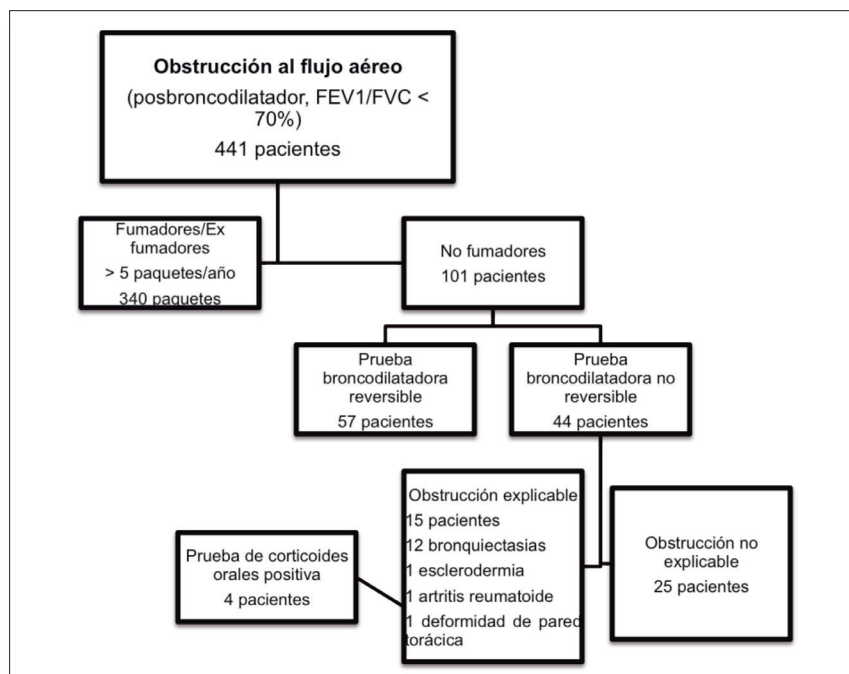


Figura 2. Distribución de pacientes con EPOC del grupo estudiado por Birring et al.²⁰

exposición a humo de tabaco. En la guía española de la EPOC (GESEPOC)¹⁶, se describen diversos fenotipos de la EPOC en los que predominan la destrucción parenquimatosa y la pérdida de elasticidad (enfisema), pacientes con agudizaciones frecuentes, pérdida acelerada de la función pulmonar e hiperreactividad bronquial (mixto EPOC-Asma). Éste último cuadro presenta características de ambas enfermedades y según la GESEPOC debe ofrecer una historia clínica de asma, prueba broncodilatadora positiva y eosinofilia en el esputo¹⁷.

Insuficiencia cardíaca y EPOC

La insuficiencia cardíaca de cualquier origen puede producir síntomas similares a los de pacientes con EPOC. La comorbilidad de EPOC e insuficiencia cardíaca provocada por el tabaquismo, el síndrome metabólico, el síndrome de las apneas obstructivas del sueño y la edad avanzada pueden dificultar la diferenciación diagnóstica entre la exacerbación de EPOC y la insuficiencia cardíaca. El diagnóstico de esta última puede no sospecharse en pacientes con EPOC debido a que los signos y los síntomas que producen son comunes y se solapan en ambas enfermedades.

Una historia clínica exhaustiva, las pruebas de imagen y la determinación del péptido natriurético pueden ayudar en el diagnóstico diferencial¹⁸. Otras enfermedades cardiovasculares, tales como la estenosis mitral secundaria a la fiebre reumática y la hipertensión pulmonar también pueden cursar con manifestaciones clínicas como la disnea que pueden atribuirse erróneamente a trastornos obstructivos.

EPOC y autoinmunidad

La autoinmunidad desempeña un papel relevante en la patogenia de la EPOC. Se desconoce si existe EPOC por autoinmunidad, aunque las pruebas disponibles revelan que pueden existir fenómenos autoinmunes en algunos pacientes¹⁹. Entre un 5% y un 12% de pacientes con EPOC no son fumadores. En 2002 Birring et al²⁰ publicaron un trabajo en el que intentaban conocer mejor a este grupo de pacientes. Estudiaron a 441 individuos con obstrucción crónica al flujo aéreo y para intentar caracterizarlos se realizó a todos ellos la historia clínica, un estudio radiológico y análisis de esputo inducido. Se identificaron 25 pacientes con obstrucción que no presentaban una causa desencadenante clara (FIGURA 2). Este grupo de enfermos mostró una

alta prevalencia de enfermedades autoinmunitarias y de autoanticuerpos, principalmente de tiroides²⁰. El hallazgo hace pensar que en pacientes con EPOC y sin contacto al humo del tabaco haya que descartar patología autoinmune.

Bronquiectasias, fibrosis quística, bronquiolitis y otras entidades

Otros procesos como las bronquiectasias, la fibrosis quística, la bronquiolitis o la neumonitis por hipersensibilidad cursan también con una obstrucción crónica al flujo aéreo. Las bronquiectasias son uno de los diagnósticos diferenciales más importantes en pacientes con sospecha de EPOC ya que no sólo comparten un perfil inflamatorio similar sino también unas manifestaciones clínicas y funcionales muy parecidas²¹. Ello ha favorecido que muchas veces se produzcan errores diagnósticos. Esta confusión se pone de manifiesto en el estudio de *O'Brien et al*²². Estos autores realizaron una TCAR a 110 pacientes diagnosticados de EPOC y observaron que el 29% tenía bronquiectasias, lo que hacía pensar que un tercio podrían estar erróneamente

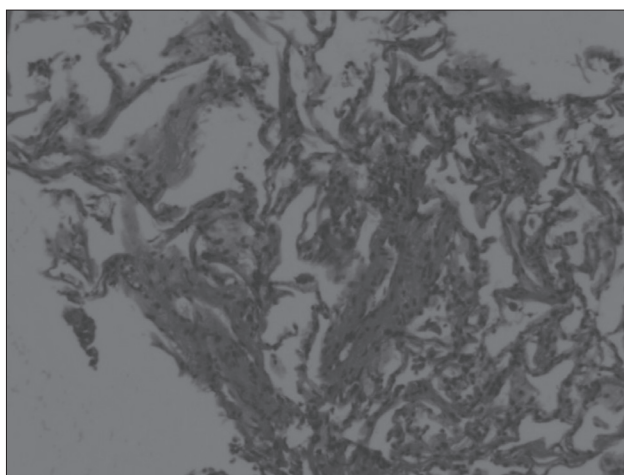
diagnosticados de EPOC y por tanto terapéuticamente mal tratados²². Para realizar un correcto diagnóstico es imprescindible una tomografía computerizada de tórax.

La neumonitis por hipersensibilidad o alveolitis alérgica extrínseca se caracteriza por una reacción inflamatoria de tipo inmunológico, en respuesta a una extensa variedad de antígenos que provocan desestructuración de los alvéolos del parénquima pulmonar y de los bronquiolos terminales. Pese a que el estudio de función pulmonar se caracteriza por un patrón ventilatorio restrictivo, en un 9 a 13% de los casos puede observarse obstrucción crónica al flujo aéreo y en el 17% de los casos la evolución a enfisema²³.

En las fases iniciales de la fibrosis quística la función respiratoria puede ser normal. La afectación de la pequeña vía aérea es un signo precoz. En fases más avanzadas puede observarse un patrón obstructivo con disminución del FEV₁ y aumento de las resistencias pulmonares. A medida que progresa la enfermedad se aprecia una alteración ventilatoria mixta.

La bronquiolitis, término que engloba a numerosas enfermedades que afectan a los bronquiolos, es la enfermedad

Figura 3.



Biopsia pulmonar que confirma el diagnóstico de linfangioleiomiomatosis.

Tomografía computerizada de tórax: Imágenes quísticas en ambos campos pulmonares.

<p>RESPIRATORIAS</p> <ul style="list-style-type: none"> Carcinoma broncopulmonar Hipertensión arterial pulmonar Bronquiectasias Neumonía Infección por <i>Pneumocistis</i> Síndrome de apnea obstructiva del sueño Aspergilosis invasiva <p>CARDIOVASCULARES</p> <ul style="list-style-type: none"> Enfermedad coronaria Fibrilación auricular Arritmias Insuficiencia Cardíaca Cor Pulmonale Aneurisma de aorta abdominal Estenosis carotídea Isquemia de extremidades inferiores Otras <p>NEUROLOGICAS</p> <ul style="list-style-type: none"> Enfermedad lacunar Depresión Angustia Alteraciones cognitivas Ictus Hipotensión ortostática 	<p>DIGESTIVAS</p> <ul style="list-style-type: none"> Reflujo gastroduodenal E. por <i>Helicobacter Piloni</i> Malabsorción Otras <p>ENDOCRINAS</p> <ul style="list-style-type: none"> Diabetes Hipogonadismo Otras <p>SISTÉMICAS</p> <ul style="list-style-type: none"> Caquexia Miopatía Osteoporosis Cutáneas Anemia Policitemia Hipercoagulabilidad Leucocitosis <p>OTRAS</p> <ul style="list-style-type: none"> Periodontitis Rinitis Hernias Cataratas
--	--

Tabla II: Comorbilidades asociadas a la EPOC

más frecuente de la pequeña vía aérea y su presencia contribuye al aumento de la resistencia de las vías respiratorias. También las enfermedades sistémicas, como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso, la esclerodermia y la polimiositis pueden desencadenar bronquiolitis y cursar con obstrucción al flujo aéreo. El granuloma eosinófilico, la linfagioleiomiomatosis (FIGURA 3), la histiocitosis X, la esclerosis tuberosa y la enfermedad por depósito de cadenas pesadas, entre otras enfermedades, también pueden cursar con enfisema pulmonar y obstrucción al flujo aéreo.

EPOC por envejecimiento

El envejecimiento provoca una serie de cambios funcionales y anatómicos que en parte se asemejan a los producidos por la misma EPOC, lo que ha hecho que algunos autores hayan considerado la enfermedad como un envejecimiento pulmonar acelerado. Con la vejez, la función pulmonar se deteriora y la inflamación pulmonar aumenta, esto se acompaña de cambios estructurales descritos como enfisema senil. La inhalación de gases nocivos, tales como el

humos del tabaco, pueden acelerar el envejecimiento pulmonar y en pacientes con EPOC empeorar la enfermedad^{24,25}.

EPOC y enfermedades profesionales

La exposición permanente a polvos, humos y gases nocivos en el ámbito laboral se ha relacionado con obstrucción al flujo aéreo. La neumoconiosis de los mineros del carbón se describe como una enfermedad pulmonar causada por la inhalación del polvo del carbón. Uno de los componentes más significativos de esta enfermedad es la obstrucción al flujo aéreo, además de fenómenos fibróticos y enfisema. En Sudáfrica se estudió la relación del polvo inhalado por los mineros del carbón y su efecto sobre la función pulmonar observándose una alta prevalencia de alteración funcional respiratoria²⁶. La bisinosis, neumoconiosis observada en trabajadores expuestos a polvos vegetales tales como la fibra de algodón, también cursa con manifestaciones clínicas propias de la obstrucción al flujo aéreo, tos, sibilancias y opresión torácica.

EPOC y comorbilidad

La EPOC se asocia a una elevada comorbilidad y, per se, acelera la aparición de nueva morbilidad. La exposición crónica al tabaco y el síndrome inflamatorio crónico presentes en la propia enfermedad son mecanismos que fomentan la comorbilidad. En la tabla II se enumera una lista de las comorbilidades más frecuente en la EPOC.

Es importante la asociación entre EPOC y apneas del sueño. La combinación en un mismo paciente de EPOC y síndrome de apneas e hipopneas del sueño (SAHS) se ha venido denominando también "síndrome *overlap*". Se ha demostrado que la calidad de sueño y el estado de alerta diurno en los pacientes con EPOC están influidos por la coexistencia de apneas nocturnas, y no tanto por el deterioro de la función pulmonar^{27,28}.

Debe destacarse también el síndrome de fibrosis pulmonar con enfisema, entidad reconocida por *Cottin et al.*²⁹ caracte-

terizada por la presencia de lesiones compatibles con enfermedad pulmonar intersticial en los lóbulos inferiores y enfisema en los lóbulos superiores. Uno de los principales factores etiológicos es la exposición al humo del tabaco.

En conclusión, en el diagnóstico diferencial de EPOC es importante valorar la comorbilidad del paciente para poder filiarle correctamente y por tanto tratarlo adecuadamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 269-280.
2. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. Disponible en: <http://www.goldcopd.org/>
3. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Arch Bronconeumol.* 2012; 48:247-57.
4. Morera J, Miravittles M. Enfermedad pulmonary obstructive crónica: ¿Enfermedad o síndrome de zugzwang? *Med Clin (Barc).* 2008; 130: 655-656.
5. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; 1:1645-1648
6. Pelkonen M. Smoking: relationship to chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease and mortality. *Curr Opin Pulm Med.* 2008; 14: 105-109
7. Hu G, Zhou Y, Tian J, et al. Risk of COPD from exposure to biomass smoke: a metaanalysis. *Chest* 2010; 138(1): 20-31.
8. Ramirez-Venegas A, Sansores RH, Perez-Padilla R, Regalado J, Velazquez A, Sanchez C, Mayer ME. Survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease due to biomass smoke and tobacco. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 393-7.
9. Camp P. COPD phenotypes in biomass smoke-versus tobacco smoke-exposed mexican women. *Eur Respir J* 2013 (en prensa)
10. Orozco-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J, Ramirez-Sarmiento A, Anto JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 542-546.
11. De Meo DL, Silverman EK. α 1-antitrypsin deficiency 2: genetic aspects of α 1-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. *Thorax* 2004;59(3):259-64
12. Dawson LJ, Guest PJ, Stockley RA. The relationship of chronic sputum expectoration to physiologic, radiologic and health status cha-

- racteristics in α 1-antitrypsin deficiency (PiZ). *Chest* 202;122:1247-55.
13. Lam KB, Jiang CQ, Jordan RE, Miller MR, Zhang WS, Cheng KK, et al. Smoking and airflow obstruction: a cross-sectional analysis of the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Chest*. 2010; 137:593-600.
14. Menezes AMB, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JRB, Muino A, Lopez MV, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J*. 2006; 30:1180-5.
15. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop. Disponible en: <http://www.ginasthma.com>
16. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) -Guía Española de la EPOC (GesEPOC). *Arch Bronconeumol*. 2012;48(Supl 1): 2-58.
17. Soler Cataluña JJ, Cosío B, Izquierdo JL, Lopez Campos JL, Marín JM, et al. Documento de consenso sobre el fenotipo mixto EPOC-asma. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(9): 331-337.
18. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49:171-80.
19. Agustí A, MacNee W, Donaldson K, Cosío M. Hypothesis: does COPD have an autoimmune component? *Thorax*. 2003; 58: 832-834
20. Birring SS, Brightling CE, Bradding P, Entwisle JJ, Vara DD, Grigg J, et al. Clinical, radiologic, and induced sputum features of chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers: a descriptive study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 106: 1078-108.
21. Martínez-García F, Soler-Cataluña JJ, Donat Y, Catalán P, Agramunt M, Ballestin V, et al. Factors associated with bronchiectasis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Chest*. 2011;140:1130-7
22. O'Brien CO, Guest PJ, Hill SL, Stockey RA. Physiological and radiological characterization of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax*. 2000; 55: 635-642.
23. Hanak V, Golbin JM, Ryu JH. Causing and presenting features in 85 consecutive patients with hypersensitivity pneumonitis. *Mayo Clin Proc*. 2007; 82: 812-816.
24. Ito K, Barnes PJ. COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest*. 2009; 135:173-80.3
25. Ito K. Does lung aging have an impact on chronic obstructive pulmonary disease? *J Organ Dysfunction* 2007; 3:204-220
26. Naidoo RN, Robins TG, Seixas N, Lalloo UG, Becklake M. Differential respirable dust related lung function effects between current and former South African coal miners. *Int Arch Occup Environ Health*. 2005;78:293-302.
27. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med*. 1985; 6: 51-61
28. Marín JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hipopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046-1053
29. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*. 2005; 26: 586-593.