

Epidemiología de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: de la prevalencia a las consecuencias

Una perspectiva desde el estudio PLATINO**

MARÍA VICTORINA LÓPEZ VARELA*

*Prof. Agdo Clínica Neumológica

Universidad de la República Montevideo. Uruguay

**Investigadores Estudio PLATINO

Ana María Menezes, Rogelio Perez-Padilla, Maria Victorina Lopez Varela, Adriana Muiño, Maria Montes de Oca, Carlos Tálamo, Jose Jardim, Gonzalo Valdivia.

e-mail: victorina.lopezvarela@gmail.com

RESUMEN

Los estudios epidemiológicos sobre la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) realizados en distintas regiones del mundo se refieren a la elevada prevalencia de la enfermedad asociada a subdiagnóstico y tratamiento incorrecto de la misma. El estudio PLATINO sobre Epidemiología de la EPOC en cinco ciudades de Latinoamérica aporta datos sobre la enfermedad, más allá de la prevalencia de la misma, que permiten caracterizar la EPOC desde una perspectiva latinoamericana.

PALABRAS CLAVE: Epidemiología; Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; Estudio PLATINO.

Introducción

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una causa mayor de mortalidad y morbilidad a nivel mundial. Su prevalencia sigue en aumento, de forma tal, que puede preverse que para el año 2020 será la tercera causa de muerte en el mundo¹. El aumento de la morbilidad y mortalidad puede explicarse por la epidemia de tabaquismo y los cambios demográficos en la población que

al vivir más, alcanza las edades en las que la prevalencia de EPOC es mayor.

Otro hecho a destacar es el aumento de EPOC en mujeres. En EEUU por primera vez, en el año 2000, la mortalidad por EPOC en mujeres superó las muertes atribuidas a esta causa en hombres²⁻³. En Inglaterra la prevalencia en mujeres ha crecido de forma sostenida en el período 1990-1997⁴.



En los últimos años se han llevado a cabo estudios epidemiológicos en distintas regiones⁵⁻⁶⁻⁷⁻⁸ que permiten estimar la prevalencia global de EPOC en 10%⁹. Estos estudios aportan datos sobre prevalencia de la enfermedad según el criterio diagnóstico utilizado y los factores de riesgo para la misma. Es importante además, saber si los sistemas de salud identifican correctamente los individuos enfermos y si el número de individuos identificados se corresponde con la verdadera prevalencia. En otras palabras, conocer si existe un sub o sobrediagnóstico de la enfermedad.

Los estudios de población han demostrado que la prevalencia de EPOC es mayor que la estimada por las autoridades sanitarias. En EEUU, según datos del National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III)⁵ se encontró que el 63.3% de los individuos con limitación al flujo aéreo, no tenía diagnóstico previo de EPOC. El estudio sobre prevalencia de EPOC en España, IBERPOC, mostró que 78% de los sujetos no había sido previamente diagnosticado⁶. Datos similares sobre subdiagnóstico de la enfermedad provienen de China⁷ y Corea¹⁰. Otro aspecto importante es conocer cómo los individuos perciben su enfermedad, como impacta sobre su calidad de vida, la frecuencia de exacerbaciones y si están recibiendo un tratamiento conforme a las guías de diagnóstico y tratamiento publicadas por las sociedades científicas: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) con actualización al 2008¹¹, las recomendaciones de la American Thoracic Society y la European Respiratory Society (ATS-ERS) (2004)¹² y las normativas SEPAR-ALAT con actualización 2009¹³.

El acrónimo PLATINO (Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar)¹⁴ corresponde al estudio epidemiológico sobre prevalencia de EPOC realizado en cinco ciudades de Latinoamérica: Ciudad de México (México), San Pablo (Brasil), Montevideo (Uruguay), Santiago de Chile (Chile), Caracas (Venezuela). Es un estudio poblacional, de diseño transversal, con muestreo en múltiples etapas, basado en sectores censales, realizado en 5315 individuos de 40 años o más que completaron un cuestionario y realizaron una espirometría postbroncodilatador (post BD)¹⁵. Desde una perspectiva latinoamericana, el Estudio PLATINO, ofrece una oportunidad única para conocer la EPOC, de

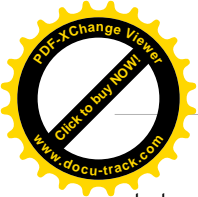
su prevalencia a sus consecuencias; sus criterios diagnósticos, factores de riesgo, características de la enfermedad, diagnóstico y tratamiento por los médicos.

Prevalencia

El estudio PLATINO, utilizando como criterio diagnóstico de EPOC una relación VEF1/CVF < 0.7 post-BD, mostró una prevalencia global de la enfermedad de 14% (desde 7.8 % en México a 19.7 % en Montevideo). La prevalencia es menor si se utiliza como criterio diagnóstico el estadio II de GOLD (relación VEF1/CVF < 0.7 y VEF1 < 80% (Fig 1). Utilizando el límite inferior de la normalidad de la relación (LIN) la prevalencia global de EPOC en Latinoamérica se ubica en 11.7%¹⁶. La menor prevalencia de la enfermedad al utilizar como criterio el LIN también se ha observado en otros estudios epidemiológicos¹⁷⁻¹⁸. En este sentido, recientemente se ha jerarquizado el valor del uso del LIN para minimizar el posible sesgo diagnóstico por edad¹⁹. El criterio diagnóstico según la relación VEF1/CVF < 0.7, si bien es más simple y no requiere de valores de referencia, conduce a un sub-diagnóstico en jóvenes y al sobre-diagnóstico en individuos mayores²⁰. Tomando en consideración los datos disponibles, las guías de diagnóstico y tratamiento de EPOC publicadas por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) aconsejan el uso del LIN para el diagnóstico de EPOC en individuos mayores de 60 años¹³.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para la enfermedad en Latinoamérica¹⁴ coinciden con los de otros estudios de población^{7,8,10,18}. La EPOC predomina en individuos de mayor edad, sexo masculino y fumadores con mayor carga tabáquica (Fig 2-4). Otros factores de riesgo son exposición a biomasa y el antecedente de tuberculosis²¹. Los datos sobre consumo de tabaco en la población de PLATINO publicados recientemente²² muestran que la prevalencia de tabaquismo varía considerablemente entre los centros desde 23.9% en San Pablo a 38.5% en Santiago de Chile, predominando en hombres en



edad media de la vida. Realizando un análisis retrospectivo sobre esta cohorte es posible establecer que la mayor prevalencia ocurre entre los 20 y 29 años con una edad de máxima incidencia entre los 10 y 19 años. La prevalencia de tabaquismo varía ampliamente según las regiones, con altísimo consumo de tabaco en los países asiáticos²³. La exposición a biomasa y el riesgo de enfermedad respiratoria es un problema creciente, tanto en Latinoamérica²⁴ como en extensas regiones de Asia²⁵.

Diagnóstico

Hasta un 89 % de los individuos diagnosticados como EPOC en el PLATINO, no tenían diagnóstico previo de la enfermedad²⁶, cifra aún mayor que la encontrada en otros estudios poblacionales^{5-7,10}. Un hecho a destacar es que 64% de los individuos que manifestaban tener EPOC, no tenían limitación al flujo aéreo (sobre-diagnóstico). El inadecuado o diagnóstico erróneo de la enfermedad, constituye un problema sanitario importante en particular en países en vías de desarrollo.

Un factor que puede estar incidiendo en el diagnóstico incorrecto de la Enfermedad es el bajo uso de la espirometría en Latinoamérica (Fig 5). Sin embargo el bajo uso de la espirometría no es un problema exclusivo de los países latinoamericanos²⁷. Otro factor que seguramente incide sobre el inadecuado diagnóstico de EPOC es la pobre percepción de los pacientes sobre la enfermedad y la falta de correlación con los síntomas²⁸.

Tratamiento

Los datos sobre tratamiento aportados por PLATINO²⁹⁻³⁰ muestran la falta de adherencia a las normativas internacionales¹¹⁻¹³ en el manejo de los individuos con EPOC en Latinoamérica. Las medidas preventivas: tratamiento para la cesación de tabaquismo y vacunación anual antigripal se indican en un número limitado de sujetos, con variabilidad entre países. El uso y tipo de medicación respiratoria también difiere en los países (Fig 6). Sólo una cuarta parte de los pacientes con EPOC recibe medicación respiratoria, de los cuales sólo un 13.3% recibe medicación por vía inhalatoria y 11.2 % recibe broncodilatadores.

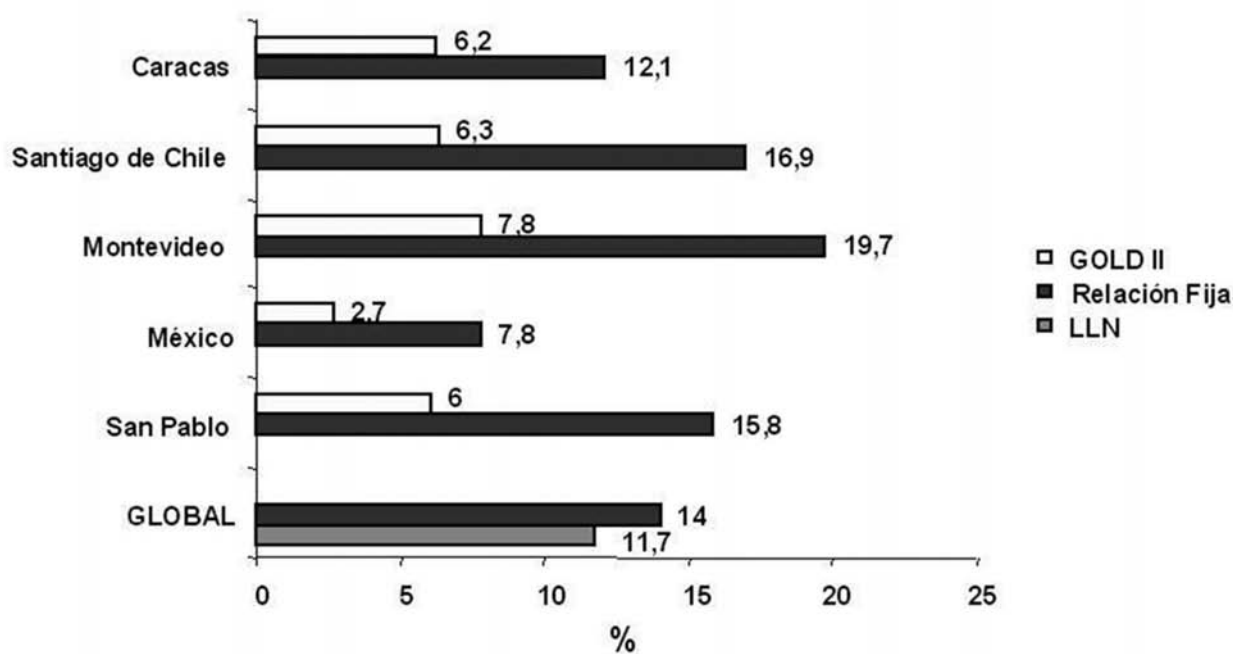
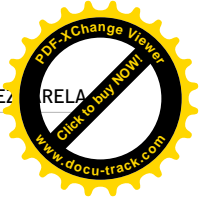


Figura 1: Prevalencia de EPOC en PLATINO según el criterio diagnóstico. GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. LLN: Límite inferior de la normalidad (LIN en el texto).



Estos datos sobre tratamiento de la EPOC coinciden con los provenientes de otros estudios epidemiológicos. En España el estudio IBERPOC (6) mostró que sólo un 19,3% de todos los pacientes con EPOC estaba tratado con medicación respiratoria, más comúnmente el grupo de mayor gravedad (49,3%). Un estudio realizado en Corea¹⁰ encontró que un 49% de los afectados de EPOC mayores de 45 años recibía medicación respiratoria, el uso aumentaba con la gravedad de la obstrucción bronquial (un 11,8% entre aquéllos en grados I y II, frente al 36,4% de los pacientes con EPOC en grados III y IV).

Exacerbaciones

De los 759 individuos con limitación al flujo aéreo en PLATINO, hasta un 18.2% relató haber tenido una exacerbación alguna vez en la vida, 6.2% de los cuales requirió una consulta médica por exacerbación en el último año, La proporción de individuos con exacerbaciones alcanzaba a un 28.9% de aquellos en estadio III y IV de GOLD³¹. Datos similares, en cuanto a la mayor frecuencia de exacerbaciones en sujetos con mayor gravedad de la enfermedad, se observan también en otras publicaciones^{32,33}.

Índice de masa corporal

Una proporción mayor de individuos con EPOC en PLATINO se ubicó en las categorías de índice de masa corporal (IMC) bajo o normal. Los estadios III y IV de la enfermedad se asociaron a menor IMC³⁴. Otros estudios han analizado la asociación entre el IMC y EPOC. Datos provenientes del Copenhagen Heart Study muestran un descenso del IMC al aumentar la gravedad de la enfermedad en particular en mujeres³⁴. La pérdida de peso en pacientes con EPOC estaría asociada a la liberación de mediadores inflamatorios que ocurre en esta enfermedad.

Reversibilidad

El PLATINO permite conocer la respuesta a los BD (reactividad aguda) en individuos con EPOC en una muestra poblacional. Hasta un tercio de los individuos con EPOC muestra una respuesta aguda, pero esta es de poca intensidad (no alcanza los criterios de reversibilidad de ATS). La respuesta es mayor a nivel de la capacidad vital forzada (CVF) pero existe una superposición con la respuesta a nivel de VEF1³⁶. Por las características del estudio (en población general, realizado en domicilio) sólo se realizó una prueba

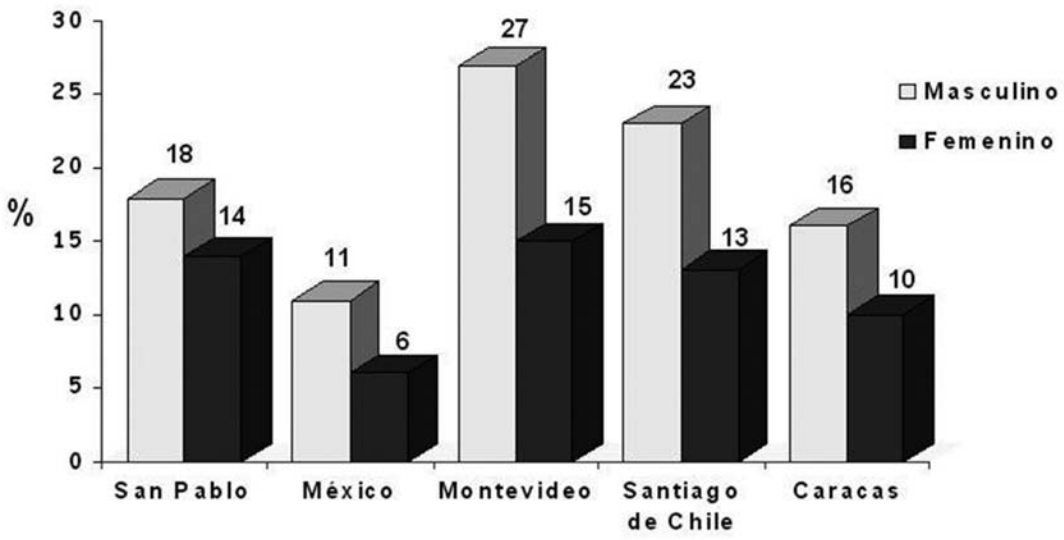


Figura 2: Prevalencia según el sexo



con BD, sin pruebas de provocación bronquial (metacolina) lo que constituye una limitante en el diagnóstico de hiper-reactividad.

Los datos disponibles sobre la reactividad bronquial en pacientes con EPOC provienen de poblaciones seleccionadas. En el Lung Health Study, un 20% de los sujetos con limitación al flujo aéreo de leve a moderada, mostró una respuesta inicial a la administración de un único BD³⁷ en tanto que en el estudio UPLIFT hasta un 53 % de los individuos con EPOC tuvo un incremento del 12% y de 200 ml. en el VEF1 con la administración de un anticolinérgico y un beta-agonista³⁸.

Sexo

Entre los individuos catalogados como EPOC por el PLATINO 362 (47.7%) eran mujeres, lo que permite comparar las características de la enfermedad según el sexo (datos no publicados). Estudios realizados en poblaciones seleccionadas muestran diferencias entre hombres y mujeres con EPOC en relación con los síntomas, la calidad de vida y la capacidad de ejercicio³⁹.

El futuro: la historia natural de la enfermedad

El desarrollo y la progresión de la EPOC, varía enormemente de un sujeto a otro. Si bien el diagnóstico de la enfermedad se realiza por la limitación al flujo aéreo, que predice el pronóstico⁴⁰ hay otros factores que determinan la morbilidad y mortalidad por EPOC: edad, índice de masa corporal, limitación de la capacidad para ejercicio, hipertensión pulmonar, debilidad de los músculos periféricos, malnutrición, comorbilidades, exacerbaciones entre otros. Algunos de ellos han sido abordados por PLATINO. Es necesario conocer los factores que determinan la progresión de la enfermedad es decir la historia natural de la EPOC. En este sentido, recientemente se ha publicado el seguimiento a largo plazo en sujetos que participaron en el estudio Framingham⁴¹.

La EPOC es caracterizada como una enfermedad pulmonar con afectación extra-pulmonar, considerada como un trastorno inflamatorio sistémico en que los factores genéticos tienen probablemente un rol importante y son responsables de la susceptibilidad individual. Datos sobre factores genéticos en la EPOC surgirán del estudio ECLIPSE⁴². Un estudio de seguimiento de los sujetos incluidos en el proyecto

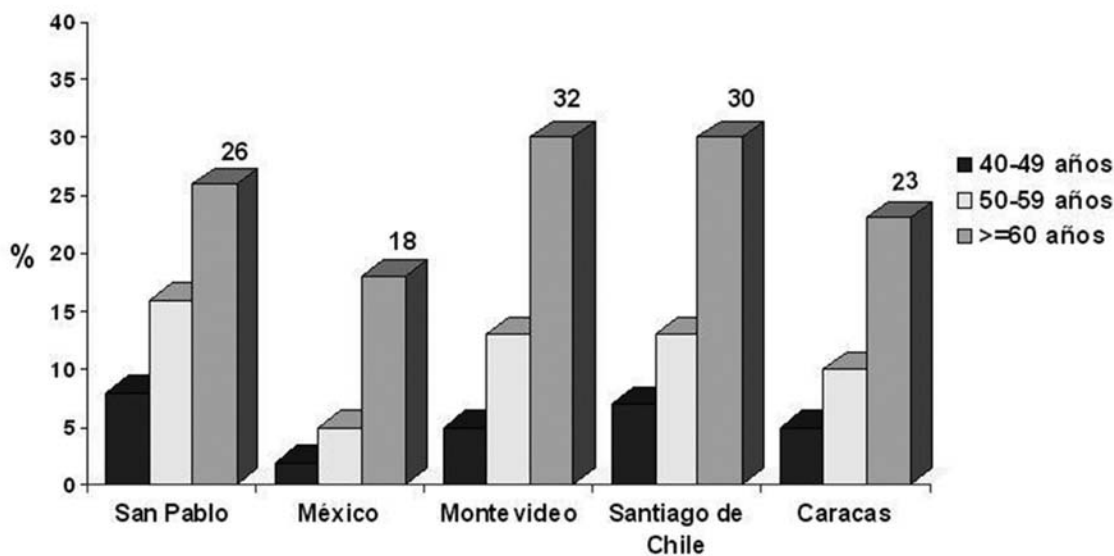


Figura 3: Prevalencia según los grupos de edad

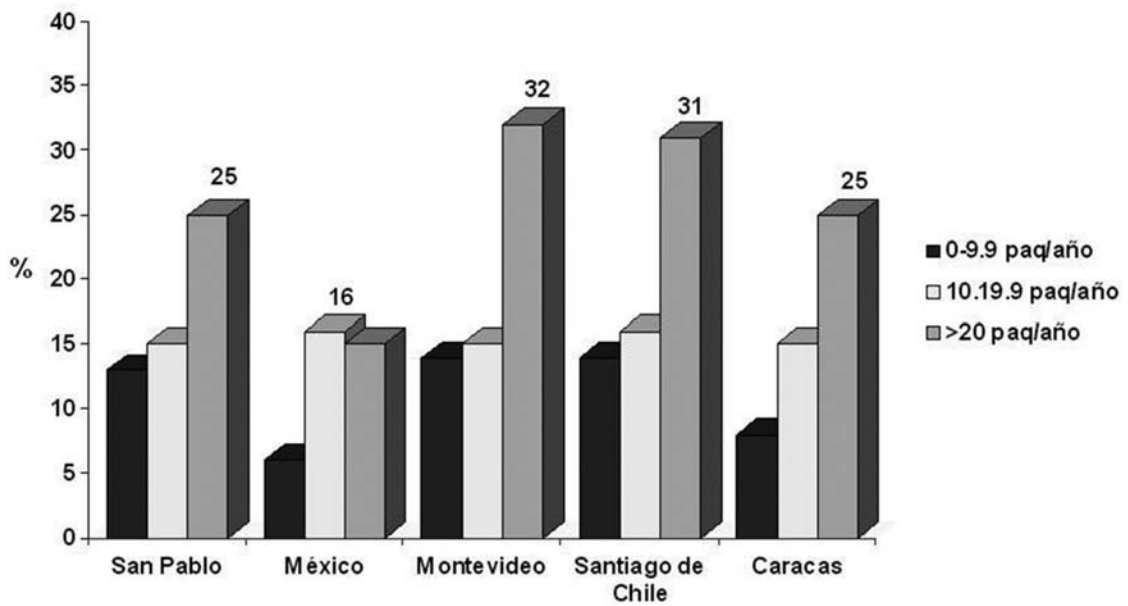
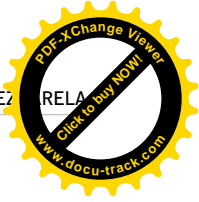


Figura 4: Prevalencia según la carga tabáquica (paquetes/año).

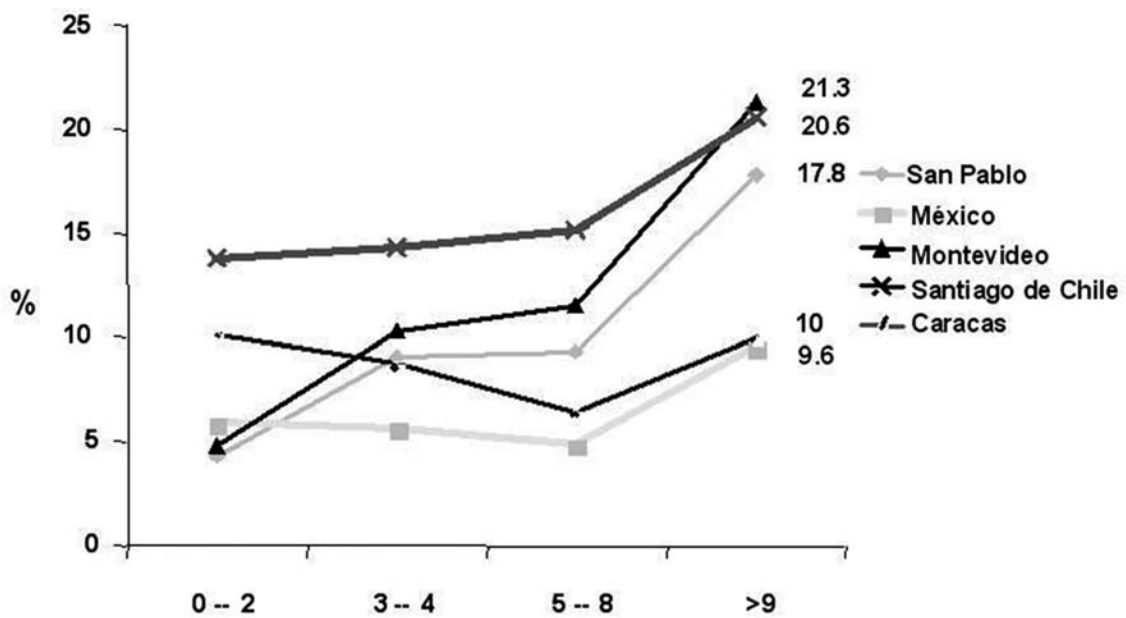
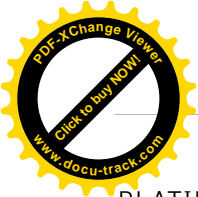


Figura 5: Uso de espirometría según la escolaridad, por país.



PLATINO utilizando los mismos procedimientos diagnósticos y agregando nuevos estudios (biomarcadores para inflamación y estudio genético) permitirá identificar con mayor precisión los sujetos afectados por EPOC, y conocer el rol de la inflamación y la genética en la enfermedad. Un estudio de este tipo proporcionará datos de incidencia y mortalidad que no es posible obtener en un estudio de corte transversal.

PLATINO II es un estudio de cohorte que utiliza la misma muestra del PLATINO, en un corte a los cinco años para estudiar la historia natural y evolución de la EPOC. El estudio se inició en 2008 con un primer centro (Montevideo, Uruguay). Los mismos individuos de PLATINO, ahora con 45 años o más, responden al mismo cuestionario y realizan espirometría post BD con iguales controles de calidad. Se les realiza luego la extracción de una muestra de sangre para estudio genético y de biomarcadores.

Los primeros datos de PLATINO II muestran una tasa de seguimiento de 87,5%⁴³, estabilidad del diagnóstico de EPOC y una mortalidad de dos a cinco veces mayor en in-

dividuos con la enfermedad en relación a la población general, según el criterio diagnóstico utilizado⁴⁴.

El análisis completo de los datos de PLATINO II en Montevideo y los que surjan del segundo centro (Santiago, Chile) proporcionará un importante conocimiento de la Enfermedad, particularmente en Latinoamérica.

Conclusiones

Conocer la magnitud del impacto de las enfermedades es de la mayor importancia para elaborar las políticas de salud y los programas de atención sanitaria. Los datos proporcionados por el estudio PLATINO en Latinoamérica, más allá de destacar la elevada prevalencia de la EPOC, la falta de un diagnóstico y tratamiento adecuados, proporcionan un mejor conocimiento de la enfermedad. La cohorte PLATINO II, estudio de seguimiento de PLATINO, permitirá conocer la Historia Natural de la Enfermedad.

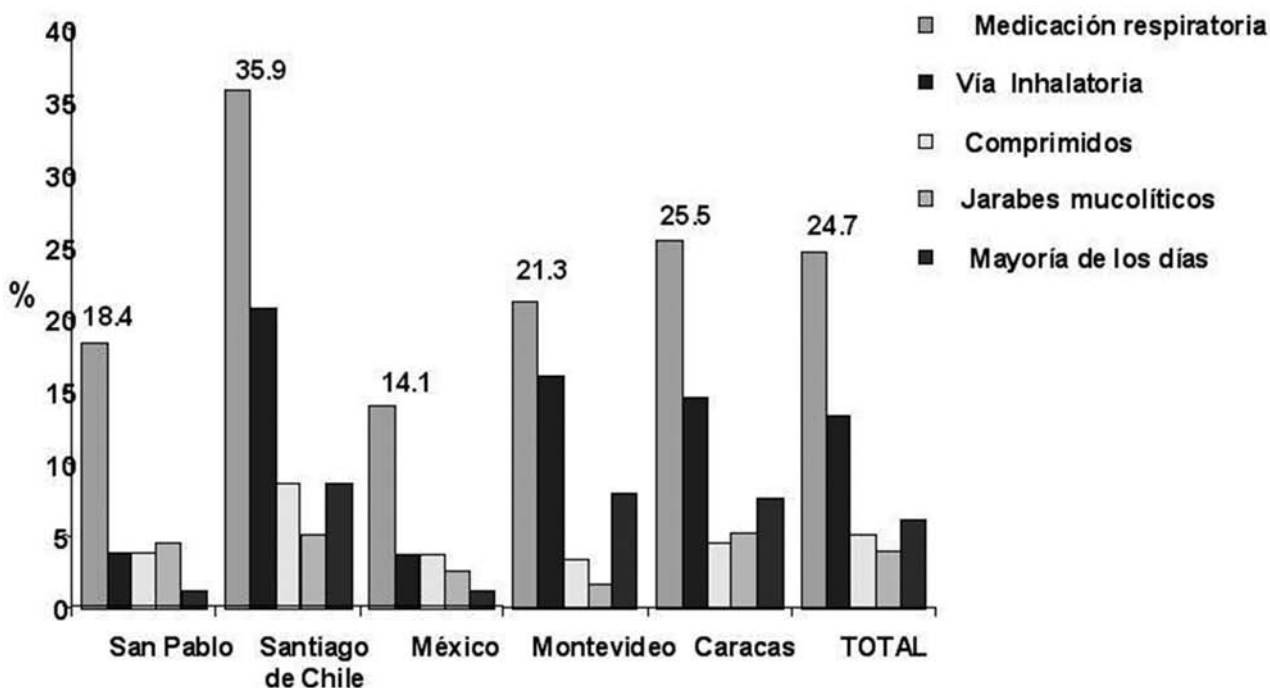


Figura 6: Uso de medicación respiratoria (tipo y vía de administración) por país.



BIBLIOGRAFÍA

1. Murray C. J., Lopez A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*.1997; 349 (9064): 1498-1504.
2. Mannino DM, Braman S. The epidemiology and economics of Chronic Obstructive Pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 502-506.
3. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, et al. Chronic pulmonary disease surveillance- United States, 1971-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51: SS6.
4. Soriano JB, Maier WC, Egger P, et al. Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. *Thorax* 2000; 55: 789-794.
5. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, et al. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1683-1689.
6. Pena VS, Miravitlles M, Gabriel R, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000; 118: 981-989.
7. Zhong N, Wang C, Yao W, Chen P, Kang J, Huang S, Chen B, Wang C, Ni D, Zhou Y, Liu S, Wang X, Wang D, Lu J, Zheng J, Ran P. Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in China: A Large Population-based Survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 753-760.
8. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, Menezes AM, Sullivan SD, Lee TA, Weiss KB, Jensen RL, Marks GB, Gulsvik A, Nizankowska-Mogilnicka E; BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741-750.
9. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM Global burden of COPD: systematic review and metaanalysis. *Eur Respir J* 2006; 28: 523-532.
10. Kim D.J, Kim Y.S., Jung K.J., Chang J. H., Lim C., Lee J.H., Uh S., Shim J.J., Lew W. J., Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Korea. A Population-based Spirometry Survey *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 842-847, 2005.
11. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 532-555.
12. 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: 932-946.
13. Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. SEPAR-ALAT, 2009. www.separ.es
14. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, Montes de Oca M, Talamo C, Hallal PC, Victora CG; PLATINO Team. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366:1875-1881.
15. Menezes AM, Victora CG, Perez-Padilla R, The PLATINO Team. The PLATINO project: methodology of a multicenter prevalence survey of chronic obstructive pulmonary disease in major Latin American cities. *BMC Med Res Methodol* 2004; 4: 5.
16. Pérez-Padilla R, Hallal PC, Vázquez-García JC, Muiño A, Máquez M, López MV, de Oca MM, Tálamo C, Valdivia G, Pertuzé J, Jardim J, Menezes AM; PLATINO group. Impact of bronchodilator use on the prevalence of COPD in population-based samples. *COPD*. 2007; 4: 113-20.
17. Hwang YI, Kim CH, Kang HR, Shin T, Park SM, Jang SH, Park YB, Kim CH, Kim DG, Lee MG, Hyun IG, Jung KS. Comparison of the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease diagnosed by lower limit of normal and fixed ratio criteria. *J Korean Med Sci*. 2009; 24: 621-626.
18. Shirtcliffe P, Weatherall M, Marsh S, Travers J, Hansell A, McNaughton A, Aldington S, Muellerova H, Beasley R. COPD prevalence in a random population survey: a matter of definition. *Eur Respir J*. 2007; 30: 232-239.
19. Vollmer WM, Gíslason T, Burney P, Enright PL, Gulsvik A, Kocabas A, Buist AS. Comparison of spirometry criteria for the diagnosis of COPD: results from the BOLD study. *Eur Respir J* 2009; 34: 588-597.
20. Swanney MP, Ruppel G, Enright PL, Pedersen OF, Crapo RO, Miller MR, Jensen RL, Falaschetti E, Schouten JP, Hankinson JL, Stocks J, Quanjer PH. Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax*. 2008; 63: 1046-51.
21. Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, Montes de Oca M, Talamo C, Pertuze J, Victora CG; Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease (PLATINO) Team. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J*. 2007; 30: 1180-1185.
22. Menezes AM, Lopez MV, Hallal PC, Muiño A, Perez-Padilla R, Jardim JR, Valdivia G, Pertuzé J, de Oca MM, Tálamo C, Victora CG; PLATINO Team. Prevalence of smoking and incidence of initiation in the Latin American adult population: the PLATINO study. *BMC Public Health*. 2009;;9: 151.



23. Regional COPD Working Group. COPD prevalence in 12 Asia-Pacific countries and regions: projections based on the COPD prevalence estimation model. *Respirology*. 2003 (2): 192-198.
24. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P, Orduz C, Guevara DP, Maldonado D. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PRE-POCOL study). *Chest*. 2008;133: 343-349.
25. Chapman RS, He X, Blair AE, Lan Q. Improvement in household stoves and risk of chronic obstructive pulmonary disease in Xuanwei, China: retrospective cohort study. *BMJ*. 2005; 331 (7524):1050.
26. Talamo C, Montes de Oca M, Halbert R, et al. Diagnostic labeling of chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities. *Chest* 2007; 131: 60-67.
27. de Miguel Díez J, Izquierdo Alonso JL, Molina París J, Rodríguez González-Moro JM, de Lucas Ramos P, Gaspar Alonso-Vega G. Fiabilidad del diagnóstico de la EPOC en atención primaria y neumología en España. *Factores predictivos Arch Bronconeumol*. 2003;39: 203-208.
28. Montes de Oca M, Talamo C, Halbert RJ, Perez-Padilla R, Lopez MV, Muiño A, Jardim JR, Valdivia G, Pertuzé J, Moreno D, Menezes AM; PLATINO Team. Health status perception and airflow obstruction in five Latin American cities: the PLATINO study. *Respir Med*. 2009 ;9: 1376-1382.
29. López Varela MV, Muiño A, Pérez Padilla R, Jardim JR, Talamo C, Montes de Oca M, Valdivia G, Pertuzé J, Halbert R, Menezes AM; PLATINO Group. Tratamiento de la EPOC en 5 ciudades de America Latina: estudio PLATINO. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44: 58-64.
30. Montes de Oca M, Talamo C, Perez-Padilla R, Lopez MV, Muiño A, Jardim JR, Valdivia G, Pertuzé J, Moreno D, Halbert RJ, Menezes AM; PLATINO Team. Use of respiratory medication in five Latin American cities: The PLATINO study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008; 21: 788-793.
31. de Oca MM, Talamo C, Halbert RJ, Perez-Padilla R, Lopez MV, Muiño A, Jardim JR, Valdivia G, Pertuzé J, Moreno D, Menezes AM. Frequency of self-reported COPD exacerbation and airflow obstruction in five Latin American cities The Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar (PLATINO) Study. *Chest* 2009; 136: 71-78.
32. Miravittles M, Mayordomo C, Artés M, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations in general practice. EOLO Group. *Estudio Observacional de la Limitación Obstructiva al Flujo aéreo. Respir Med*. 1999; 93: 173-9.
33. Greenberg SB, Allen MA, Wilson J, et al. Respiratory viral infections in adults with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 167-173.
34. Montes de Oca M, Talamo C, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, Pertuzé J, Moreno D, Halbert RJ, Menezes AM; PLATINO Team. Chronic obstructive pulmonary disease and body mass index in five Latin America cities: the PLATINO study. *Respir Med*. 2008;102: 642-650.
35. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, Sorensen TI, Lange P. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 ;173: 79-83.
36. Montes de Oca M, Perez-Padilla R, Talamo C, Halbert RJ, Moreno D, Lopez MV, Muiño A, José Roberto BJ, Valdivia G, Pertuzé J, Ana Maria BM; PLATINO Team. Acute bronchodilator responsiveness in subjects with and without airflow obstruction in five Latin American cities: the PLATINO study *Pulm Pharmacol Ther*. 2010 ; 23: 29-35.
37. Anthonisen NR, Lindgren PG, Tashkin DP, Kanner RE, Scanlon PD, Connett JE. Bronchodilator response in the lung health study over 11yrs. *Eur Respir J* 2005; 6:45-51.
38. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543-54.
39. de Torres JP, Casanova C, Hernández C, Abreu J, Aguirre-Jaime A, Celli BR. Gender and COPD in patients attending a pulmonary clinic. *Chest* 2005;128:2012-2016.
40. Mannino DM, Watt G, Hole D, Gillis C, Hart C, McConnachie A, Davey Smith G, Upton M, Hawthorne V, Sin DD, Man SF, Van Eeden S, Mapel DW, Vestbo J. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 627-43.
41. Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 3-10.
42. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, Crim C, Dawber F, Edwards L, Hagan G, Knobil K, Lomas DA, MacNee W, Silverman EK, Tal-Singer R; ECLIPSE investigators. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *Eur Respir J*. 2008; 31: 869-73.
43. Muiño A, Lopez M., Perez-Padilla R., MontesdeOca M., Talamo C, Jardim J., Valdivia G., Hallal P., Menezes A.M.. PLATINO II: methodological aspects of a cohort study in Latinamerica. *ERS Congress Vienna* 2009; P 1014.
44. Menezes A.M, Muiño A, Lopez M., Perez-Padilla R., MontesdeOca M., Talamo C, Jardim J., Valdivia G., Hallal P. A prospective study on COPD and risk of mortality five years later. *ERS Congress Vienna* 2009; P 976.

