

Eficacia de los criterios clínicos y factores de riesgo en el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Salvador Alonso Gutiérrez Ávila¹
Andrés Domínguez Borgua²
Alfredo Valenzuela Plata³

¹ Residente de cuarto año.

² Jefe del Servicio de Medicina Interna y profesor titular del curso de especialización en Medicina Interna.

³ Médico internista y profesor adjunto del curso de medicina interna.

Hospital Regional Tlalnepantla, ISSEMyM, Estado de México.

RESUMEN

Antecedentes: la enfermedad pulmonar obstructiva crónica se asocia con importantes costos derivados de la atención médica por su tasa de morbilidad y cantidad de admisiones hospitalarias, así como con elevados costos sociales. Es necesario desarrollar continuamente estrategias para afrontar la carga clínica y social de esta enfermedad.

Objetivos: evaluar la eficacia diagnóstica de los criterios clínicos en pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica confirmado posteriormente con espirometría y estimar la inversión económica que representó la demora del resultado confirmatorio.

Pacientes y método: estudio observacional, prospectivo y longitudinal, efectuado con 101 pacientes con diagnóstico clínico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, entre marzo de 2010 y abril de 2013. Además de las variables demográficas, se registraron los antecedentes de exposición al humo del tabaco, a biomásas y exposición ocupacional. Asimismo, se documentó si había tos, disnea, expectoración y sibilancias. Se registraron los resultados espirométricos del VEF₁, CVF y relación VEF₁/CVF.

Resultados: la espirometría indicó que 70% de los pacientes careció del sustento para diagnosticar enfermedad pulmonar obstructiva crónica con base en la relación VEF₁/CVF. La edad mayor de 65 años fue el criterio más relevante para discriminar entre pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica clínica de aquellos en los que se confirmó el diagnóstico.

Conclusiones: es importante contar con el recurso de un aparato de espirometría. Se sugiere que en pacientes con edad menor o igual a 65 años, que tengan criterios clínicos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el tratamiento médico se posponga hasta contar con el resultado de la espirometría.

Palabras clave: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diagnóstico clínico, espirometría.

Recibido: 25 de septiembre 2013

Aceptado: febrero 2014

Correspondencia

Dr. Salvador Alonso Gutiérrez Ávila
Hospital Regional Tlalnepantla
Av. Paseo de Ferrocarril esquina con Indeco
54090 Tlalnepantla de Baz, Estado de México
gem_med@live.com.mx

Este artículo debe citarse como

Gutiérrez-Ávila SA, Domínguez-Borgua A, Valenzuela-Plata A. Eficacia de los criterios clínicos y factores de riesgo en el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Med Int Méx 2014;30:247-256.

Efficacy of Clinical Criteria and Risk Factors in the Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

ABSTRACT

Background: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is associated with important economic burden derived from health care utilization due to high morbidity rate and inpatient hospitalizations, as well as significant social burden. It is needed to develop strategies to confront clinical and social burden of this disease.

Objective: To evaluate the diagnostic accuracy of elements of clinical examination in patients diagnosed with COPD, confirmed later with spirometry and to estimate the economic investment that represented the delay of the confirmatory result.

Patients and method: An observational, prospective and longitudinal study was done with a cohort of 101 patients clinically diagnosed with COPD, from March 2010 to April 2013. Baseline characteristics of patients and the following data were collected: smoking history, use of biomass and occupational exposure, presence of cough, shortness of breath, coughing and wheezing. The spirometric results of FEV₁, FVC and FEV₁/FVC ratio were also recorded.

Results: Based on the FEV₁/FVC ratio, 70% of the patients lacked spirometric sustenance for EPOC. Age older than 65 years corresponded to the most relevant criterion to discriminate among patients diagnosed clinically with COPD of those in which the diagnosis was confirmed by spirometry.

Conclusions: It is important to have an equipment of spirometry. We suggest that in patients with less than or equal to 65 years old, with COPD clinical criteria, the beginning of medical treatment should be postponed up to having spirometric results.

Key words: pulmonary obstructive chronic disease, clinical diagnosis, spirometry.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es un proceso patológico que cursa con obstrucción crónica al flujo aéreo, prevenible, tratable, generalmente de progresión lenta y con episodios de exacerbaciones.¹ La enfermedad pulmonar obstructiva crónica se vincula estrechamente con el tabaquismo y constituye un importante problema de salud pública debido a su elevada tasa de

morbilidad, cantidad de admisiones hospitalarias y mortalidad.^{1,2} En todo el mundo se estima que 210 millones de personas padecen enfermedad pulmonar obstructiva crónica y es causa de fallecimiento en al menos 2.9 millones de personas por año. La iniciativa internacional Carga Global de la Enfermedad (GBD, por sus siglas en inglés) indica que la enfermedad pulmonar obstructiva

crónica representa la cuarta causa de mortalidad a partir del año 2000 y refiere una prevalencia global de 8 a 10% en personas con edades de 40 a 49 años, con incremento a 19-47% en hombres y 6-33% en mujeres de 70 años o más.³ En consecuencia, su diagnóstico y tratamiento tienen implicaciones significativas para el paciente y para los servicios de atención a la salud, en virtud de la carga económica que conlleva. Si bien esta carga deriva sustancialmente del gasto que se destina al tratamiento de los episodios de exacerbaciones, su asociación con numerosas comorbilidades crónicas también contribuye en el efecto clínico y económico.^{4,5} Aunado a lo anterior, se reconoce la existencia de un subdiagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica que representa una problemática inherente a sus características clínicas particulares; se reporta que aproximadamente 80% de los casos permanecen sin diagnosticarse hasta que la enfermedad se encuentra en fase avanzada.⁶ La implementación de estrategias para minimizar el subdiagnóstico favorece la probabilidad de incrementar acciones de apoyo por parte de los sistemas administrativos.^{5,6} Asimismo, la magnitud de este subdiagnóstico depende de que los servicios de atención a la salud exijan a los médicos competencia clínica y precisión diagnóstica.^{5,6}

Los objetivos de este trabajo fueron evaluar la eficacia diagnóstica de los criterios clínicos en pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, confirmado posteriormente con estudio espirométrico, así como estimar la inversión económica que representó la demora del resultado confirmatorio.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio observacional, prospectivo y longitudinal en el que se incluyeron todos los pacientes en quienes se diagnosticó clínicamente enfermedad pulmonar obstructiva crónica entre marzo

de 2010 y abril de 2013. Antes de comenzar el estudio se gestionó la aprobación del Comité Hospitalario de Revisión, que aceptó su realización con la presentación del consentimiento informado por escrito de cada paciente. El estudio se realizó con observancia en la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos y de acuerdo con los lineamientos de la Declaración Médica Mundial de Helsinki.

Pacientes

Criterios de inclusión: pacientes de uno y otro sexo, edad ≥ 40 años, sin antecedente de evaluación espirométrica. Criterios de exclusión: pacientes con cualquier tipo de enfermedad terminal, así como pacientes con insuficiencia respiratoria grave. Con estos criterios se conformó una serie de 101 pacientes como muestra a discreción. De cada paciente se estudiaron las siguientes variables: edad, género, índice de masa corporal, antecedente de exposición al humo del tabaco, exposición a biomasas y cualquier exposición de índole ocupacional. Asimismo, se documentó la existencia y características de: tos, disnea, expectoración y sibilancias. También se registraron los resultados espirométricos correspondientes al VEF₁, CVF y relación VEF₁/CVF.

Procedimiento

En todos los pacientes con diagnóstico clínico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica se inició tratamiento estandarizado de acuerdo con el protocolo de atención hospitalaria. Además, en la consulta inicial a cada paciente se le solicitaron estudios de laboratorio que incluían biometría hemática, química sanguínea y electrolitos séricos; también se solicitó electrocardiograma y telerradiografía de tórax. Posteriormente se proporcionó la solicitud oficial de referencia al centro hospitalario de apoyo para realizar el estudio de espirometría. Con el resultado los pacientes acudieron a consulta para

seguimiento clínico donde se determinó el tipo de tratamiento de acuerdo con los lineamientos establecidos.

Análisis estadístico

El análisis de los datos se efectuó con estadística descriptiva de acuerdo con métodos convencionales. Las pruebas para contraste estadístico se realizaron mediante *t* de Student en caso de variables cuantitativas y en variables nominales se utilizó la prueba de χ^2 . La asociación entre variables se realizó mediante correlación de Pearson. La eficacia diagnóstica de los criterios clínicos se calculó mediante la razón de verosimilitud y la utilidad de los factores de riesgo mediante razón de momios. Se hizo un análisis de regresión logística múltiple, se consideraron variables independientes: edad, disnea, expectoración, exposición ocupacional, sibilancias, tos y, como variable dependiente, se consideró el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica documentado con espirometría. Un valor $p < 0.05$ se consideró indicativo de significación estadística y todo el análisis se realizó con el programa estadístico Stata versión 10, Stata Corporation, College Station, Texas, Estados Unidos. No hubo ninguna fuente de financiamiento.

RESULTADOS

Consulta inicial

El diagnóstico clínico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica se realizó en 101 pacientes, de los que 63.4% fueron del género masculino. La edad de los pacientes varió de 45 a 77 años, con promedio de 58.81 ± 8.03 años. El índice de masa corporal promedio fue de 29.22 ± 3.82 kg/m² (límites: 24 y 51.3). Tuvieron sobrepeso y obesidad grado I aproximadamente 90% de los pacientes, de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud del estado nutricional con base en el índice de masa corporal.

Del total de pacientes, 80.2% tuvo antecedente de exposición al humo de tabaco, 49.5% exposición al humo por combustión de biomasas y 37.6% antecedente de actividades ocupacionales consideradas de riesgo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El Cuadro 1 resume la proporción de pacientes con tos, expectoración y sensación de disnea. Además, el examen físico evidenció sibilancias en 76.2% de los pacientes.

Consulta subsecuente

Los resultados del estudio espirométrico reportaron una relación $VEF_1/CVF < 70\%$ en 29.7% de los pacientes. La edad de los pacientes mostró asociación significativa con el VEF_1/CVF (Figura 1). Los pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica tuvieron una edad promedio significativamente mayor que los pacientes cuyo índice VEF_1/CVF fue $\geq 70\%$ (Figura 2). La proporción de pacientes respecto al género no mostró diferencia estadística entre los que tuvieron diagnóstico confirmado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y los pacientes con $VEF_1/CVF \geq 70\%$ ($\chi^2 = 0.017$, $p = 0.897$). El índice de masa corporal no se asoció de manera significativa con el resultado del VEF_1/CVF (Pearson $r = -0.058$, $p = 0.564$).

El Cuadro 2 resume la eficacia diagnóstica de las variables que se obtuvieron de la historia clínica para diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los criterios clínicos se ingresaron a un análisis multivariado (Cuadro 3). Este análisis demostró relación significativa

Cuadro 1. Elementos clínicos para el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Elementos	Núm. (%)
Tos	84 (83.2)
Expectoración	84 (83.2)
Disnea	87 (86.1)
Sibilancias	77 (76.2)

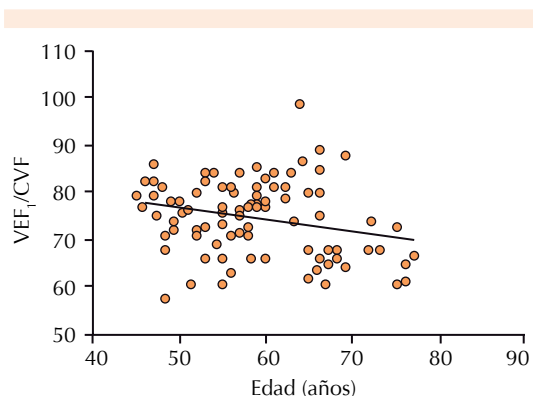


Figura 1. Gráfica de dispersión que muestra la asociación entre la edad de los pacientes (años) y el resultado del índice VEF_1/CVF (Pearson $r = -0.2507$, $p = 0.011$).

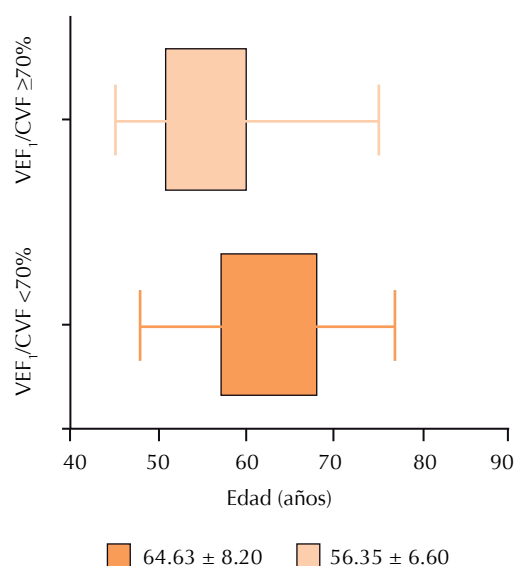


Figura 2. Gráfica de cajas y bisagras que compara la edad promedio de los pacientes de acuerdo con el resultado del VEF_1/CVF .

entre las variables porque el ajuste del modelo alcanzó una razón de verosimilitud de 38.46 ($p < 0.001$). Las variables que permanecieron con significación estadística incluyeron edad mayor de 65 años, exposición al humo de tabaco, tos, expectoración y sibilancias.

Cuando se diagnostica clínicamente enfermedad pulmonar obstructiva crónica en este centro hospitalario se inicia tratamiento recomendado por la iniciativa GOLD (Cuadro 4). Por ello, de los pacientes evaluados, en 70.3% se pospuso el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica hasta que se contó con el reporte del estudio espirométrico, se decidió la suspensión del tratamiento de acuerdo con los lineamientos establecidos en pacientes con índice $VEF_1/CVF \geq 70\%$. La consulta subsecuente para valorar el resultado del estudio espirométrico se verificó, en promedio, después de seis meses de la consulta inicial, lo que representó un costo institucional aproximado de 207,946.38 pesos, que incluye el tratamiento para 71 pacientes. De acuerdo con el resultado del análisis multivariado, al considerar la edad mayor de 65 años punto de corte para diagnóstico clínico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se alcanzaría una predicción aproximada de 70.3% (Figura 3); es decir, en este estudio se encontraron 26 pacientes con edad mayor de 65 años en los que se hubiera iniciado tratamiento por diagnóstico clínico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, para finalmente interrumpirlo en 7 de ellos (26.9%) en quienes se descartó ese diagnóstico mediante espirometría; el diagnóstico espirométrico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica se corroboró en los 19 restantes (73%). Por el contrario, de los pacientes con edad ≤ 65 años (75 pacientes), únicamente se corroboró el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en 11 pacientes (14%) y se descartó mediante estudio espirométrico en los 64 pacientes restantes (86%).

DISCUSIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica se asocia con importantes costos económicos destinados directamente a la atención médica, así como con un efecto significativo de índole social que se relaciona con reducción en la capacidad

Cuadro 2. Exactitud diagnóstica de los elementos clínicos en el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Elemento clínico	Razón de verosimilitud	Valor p	Razón de probabilidades (OR)	IC 95%*
Edad > 65 (años)	30.06	<0.001	0.063	0.022-0.186
Género	0.017	0.897	1.060	0.438-2.565
Exposición al humo de tabaco	11.902	0.001	7.167	2.53-45.29
Exposición al humo de biomásas	0.138	0.711	0.851	0.362-2.000
Exposición ocupacional	0.010	0.974	0.167	0.053-0.529
Tos	7.008	0.008	8.436	1.065-66.840
Expectoración	13.387	<0.001	0.643	0.548-0.754
Disnea	4.924	0.026	6.500	0.810-52.145
Sibilancias	12.561	0.001	13.89	1.781-108.42

* Intervalo de confianza 95%.

Cuadro 3. Modelo estimado de regresión (máxima verosimilitud) de elementos clínicos en el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Parámetro	Razón de predominio (OR)	Error estándar	Valor p	IC 95%
Edad	1.157	0.053	0.002	1.05-1.26
Tabaquismo	20.235	23.241	0.001	2.13-192.21
Exposición a biomásas	0.475	0.320	0.270	0.12-1.78
Exposición ocupacional	2.635	2.627	0.331	2.13-192.21
Tos	6.367	4.238	0.008	2.11-13.67
Expectoración	9.387	5.235	0.091	1.78-2.31
Disnea	1.229	2.173	0.8329	0.03-39.29
Sibilancias	7.700	12.151	0.0141	1.70-23.31

IC: intervalo de confianza.

Cuadro 4. Tratamiento del paciente con diagnóstico clínico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Tratamiento	Fórmula	Presentación	Costo unitario	Tratamiento	Costo mensual	Costo semestral
Salbutamol	200 µg	Frasco con 200 dosis	16.28	120 dosis por mes	16.28	97.68
Salmeterol	50/250 µg de salmeterol + 250 µg de propionato de fluticasona	Dispositivo inhalador con 60 dosis	219.20	120 dosis por mes	438.40 (dos frascos)	2,630.40
Bromuro de ipratropio	200 µg	Envase con 200 dosis	33.45	120 dosis por mes	33.45	200.70
Costo total por paciente					488.13	2,928.78

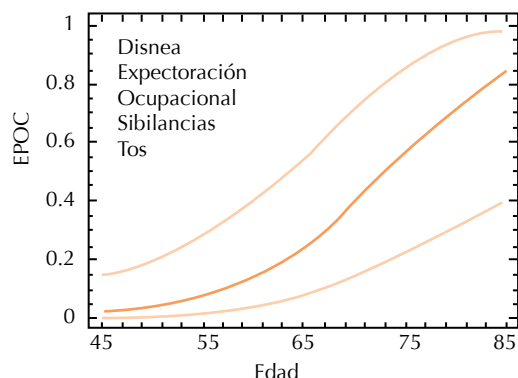


Figura 3. Modelo de predicción ajustado para diagnóstico clínico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica según la edad de los pacientes con intervalos de confianza de 95%. Es posible observar que a partir de la edad de 66 años se alcanza una probabilidad de 70% de diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

de los individuos afectados para realizar sus actividades cotidianas. Asimismo, la reducción funcional repercute en menor productividad y ausentismo laboral.^{3,4,7}

Por lo anterior, es imperativo desarrollar e implementar continuamente estrategias para enfrentar de manera efectiva la carga clínica y social de esta enfermedad. Una estrategia consiste en evaluar periódicamente las etapas que conforman su proceso diagnóstico, tratamiento, cantidad y periodicidad de hospitalizaciones y aspectos relacionados con la rehabilitación pulmonar.⁸⁻¹⁰

En muchos centros hospitalarios el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica se realiza con base en datos clínicos. Se prescribe tratamiento y se refiere al paciente a una unidad externa de apoyo para la realización del estudio espirométrico. Después de un lapso variable, de acuerdo con la logística de cada institución, el paciente acude a consulta de seguimiento con la confirmación o exclusión del diagnóstico a través de la espirometría.¹¹⁻¹³

Sin embargo, la carga económica directa debida a la cantidad de tratamientos indicados a pacientes con diagnóstico clínico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que posteriormente se descarta con la espirometría, es elevada; además de la importancia de posibles efectos adversos que este tratamiento pudiera ocasionar en los pacientes.^{12,13}

Existe discrepancia importante entre el diagnóstico clínico y el resultado del estudio espirométrico. En diversos estudios se indica que esta diferencia puede resultar por la evaluación clínica y por el criterio para establecer el diagnóstico espirométrico con base en un punto de corte para VEF_1/CVF , o cuando se considera el valor que corresponde al límite inferior de la normalidad. Algunos autores refieren que esta discrepancia es aproximadamente de 12%.^{14,15}

La utilidad diagnóstica de los elementos que se obtuvieron a partir de la historia clínica se calculó con base en la razón de verosimilitud, que refleja la relación entre la sensibilidad y la especificidad de un parámetro, pero sin ser afectado por la prevalencia. En nuestros pacientes la razón de verosimilitud indicó que hay 30 veces más probabilidad de diagnosticar mediante espirometría enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes mayores de 65 años; resultado posiblemente asociado con los cambios fisiológicos secundarios al envejecimiento y factores ambientales a los que los pacientes se hayan expuesto.^{16,17}

El vínculo entre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la exposición al humo de tabaco se ha documentado ampliamente, se encontró una probabilidad 11 veces mayor de confirmar mediante espirometría el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes con este antecedente.^{18,19}

En términos generales se encontró una probabilidad 7 veces mayor de confirmación

espirométrica de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes con tos, 13 veces mayor en pacientes con expectoración, 4 veces más probable en sujetos con disnea y 12 veces mayor cuando se evidenciaron sibilancias en la exploración física.

Asimismo, los pacientes con sobrepeso u obesidad tienen repercusiones en su salud; sin embargo, no se evidenció como un criterio con desempeño diagnóstico importante. El 90% de los pacientes tuvo sobrepeso u obesidad; sin embargo, se demostró una tendencia a la disminución en el VEF_1/CVF conforme aumentó el índice de masa corporal.²⁰

Al respecto, Strauss y su grupo refirieron una OR = 1.5 para el antecedente de tabaquismo y de 4 para la existencia de sibilancias. En este estudio se encontró un valor superior para ambos. También se evidenciaron valores de OR importantes para la existencia de tos y expectoración.^{21,22}

Los datos clínicos sin significación diagnóstica desde el punto de vista estadístico y que no influyeron como factores de riesgo incluyeron el género, la exposición al humo de biomásas y la exposición ocupacional.

La exposición ocupacional en actividades clasificadas como de riesgo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la exposición a biomásas son factores que deben considerarse al momento de elaborar la historia clínica; no obstante, a menudo resulta difícil documentar información agregada como la duración de la exposición y tipo de sustancias implicadas. En la bibliografía se mencionan estos factores como "agregados" porque resulta difícil obtener respuestas precisas y creemos que no constituyen elementos definitivos al momento de realizar un diagnóstico clínico.²³

A partir de los resultados podemos afirmar que la actuación clínica del equipo médico de nuestra unidad en relación con los criterios clínicos que aplica y la utilidad que obtiene de ellos para elaborar el diagnóstico clínico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica están de acuerdo con lo señalado en los reportes de la bibliografía especializada.^{24,25}

Al determinar la proporción de pacientes con diagnóstico clínico que se descartó mediante espirometría, podemos observar que de haber contado en la primer consulta con un equipo de espirometría se hubiera establecido un ahorro sustancial. Así, el gasto que debiera realizar la institución en la atención a los pacientes con diagnóstico clínico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica confirmado por espirometría en el lapso de seis meses ascendería a 87,863.4 pesos, en comparación con 295,806.78 pesos que se invirtieron al no disponer del patrón de referencia diagnóstico.^{26,27}

Por ello, resulta importante proponer mecanismos que disminuyan la carga económica de la atención médica en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pero sin detrimento en la calidad asistencial. De acuerdo con nuestros resultados, se planteó la posibilidad de influir en el proceso diagnóstico a través de los criterios clínicos con mayor eficacia y con la adquisición de un equipo de espirometría.²⁸

A este respecto, realizamos un modelo de regresión logística para determinar el parámetro con mayor eficacia para discriminar entre los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica clínica de los sujetos en los que se confirmó el diagnóstico. Resultó que el punto de corte de 65 años de edad fue el criterio más relevante por las características de los pacientes que se atienden en este centro hospitalario.

CONCLUSIÓN

Los criterios clínicos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, como edad, exposición al humo de tabaco, síntomas de tos, expectoración, disnea y sibilancias, son de gran utilidad para iniciar el protocolo diagnóstico de esta afección; sin embargo, se requiere confirmación diagnóstica con la espirometría. Es importante contar con un equipo de espirometría en centros hospitalarios con una logística similar al nuestro, a fin de realizar las pruebas necesarias desde la primera consulta en pacientes con sospecha clínica de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Con base en nuestros resultados se recomienda iniciar el tratamiento médico en todos los pacientes mayores de 65 años que cumplan con criterios clínicos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, porque tienen elevada probabilidad de que se confirme el diagnóstico. Asimismo, se sugiere que en pacientes con edad menor o igual a 65 años, con criterios clínicos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se posponga el tratamiento médico hasta contar con el resultado de la espirometría.

REFERENCIAS

- Balkissoon R, Lommatzsch S, Carolan B, Make B. Chronic obstructive pulmonary disease: A concise review. *Med Clin N Am* 2011;95:1125-1141.
- Soriano JB, Lamprech B. Chronic obstructive pulmonary disease: A worldwide problem. *Med Clin North Am* 2012;96:671-680.
- Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 2007;370:765-773.
- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, et al. For the Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE). Investigators susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-1138.
- Lyngsø AM, Backer V, Gottlieb V, Nybo B, Østergaard MS, et al. Early detection of COPD in primary care –the Copenhagen COPD Screening Project. *BMC Public Health* 2010;10:524-531.
- Bastin AJ, Starling L, Ahmed R, Dinham A, et al. High prevalence of undiagnosed and severe chronic obstructive pulmonary disease at first hospital admission with acute exacerbation. *Chronic Respiratory Disease* 2010;7:91-97.
- Klein M, Gauggel S, Sachs G, Pohl W. Impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on attention functions. *Respir Med* 2010;104:52-60.
- Nishimura S, Zaher C. Cost impact of COPD in Japan: Opportunities and challenges. *Respirol* 2004;9:466-473.
- Nielsen R, Johannessen A, Benediktsdottir B, Gislason T, Buist AS. Present and future costs of COPD in Iceland and Norway: results from the BOLD study. *Eur Respir J* 2009;34:850-857.
- Najafzadeh M, Marra CA, Lynd LD, Sadatsafavi M, Fitzgerald JM, et al. Future impact of various interventions on the burden of COPD in Canada: A dynamic population model. *PLoS ONE* 2012;7:1371.
- Visser FJ, van der Vegt M, van der Wilt GJ, Janssen JP. The optimization of the diagnostic work-up in patients with suspected obstructive lung disease. *Pulmonary Medicine* 2010;10:60-67.
- Poels PJ, Schermer TR, Schellekens DP, Akkermans RP, et al. Impact of a spirometry expert system on general practitioners' decision making. *Eur Respir J* 2008;31:84-92.
- Desalu OO, Busari OA, Onyedum CC, Salawu FK, et al. Evaluation of current knowledge, awareness and practice of spirometry among hospital-based Nigerian doctors. *Pulmonary Medicine* 2009;9:50-58.
- 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/](http://www.goldcopd.org/)
- 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;176:532-555.
- Figuerola-Casas JC, Schiavi E, Mazzei JA, López AM, Rhodius E. Recomendaciones para la prevención, diagnóstico y Tratamiento de la EPOC en Argentina. Buenos Aires: Medicina 2012;72:1-33.
- Price DB, Yawn BP, Jones RC. Improving the differential diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Mayo Clin Proc* 2010;85:1122-1129.
- Tam A, Sin DD. Pathobiologic mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am* 2012;96:681-698.
- Ding YS, Zhang L, Jain RB, et al. Levels of tobacco-specific nitrosamines and polycyclic aromatic hydrocarbons in mainstream smoke from different tobacco varieties. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:3366-3371.
- Ora J, Laveneziana P, Ofir D, Deesomchok A, et al. Combined effects of obesity and COPD on dyspnea and exercise tolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:964-971.
- Straus SE, McAlister FA, Sackett DL, Deeks JJ. The accuracy of patient history, wheezing, and laryngeal measurements in diagnosing obstructive airway disease. *JAMA* 2000;283:1853-1857.

22. Straus SE, McAlister FA, Sackett DL, Deeks JJ. Accuracy of history, wheezing, and forced expiratory time in the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *J Gen Intern Med* 2002;17:684-688.
23. Matheson MC, Benke G, Raven J, et al. Biological dust exposure in the work-place is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:645-651.
24. Najafzadeh M, Marra CA, Lynd LD, Sadatsafavi M, FitzGerald JM, et al. Future impact of various interventions on the burden of COPD in Canada: A dynamic population model. *PLoS ONE* 2012;7:1371.
25. Nielsen R, Johannessen A, Benediktsdottir B, Gislason T, Buist AS. Present and future costs of COPD in Iceland and Norway: results from the BOLD study. *Eur Respir J* 2009;34:850-857.
26. Petty TL. Benefits of and barriers to the widespread use of spirometry. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:115-120.
27. Johns DP, Burton D, Walters JAE, Wood-Baker R. National survey of spirometer ownership and usage in general practice in Australia. *Respirology* 2006;11:292-298.
28. Caramori G, Bettoncelli G, Tosatto R, Arpinelli F, et al. Under use of spirometry by general practitioners for the diagnosis of COPD in Italy. *Monaldi Arch Chest Dis* 2005;63:6-12.