



Importancia y variabilidad de los síntomas en la EPOC. Su importancia para el tratamiento

José Luis López-Campos

Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

RESUMEN

Palabras clave:

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Actividades matutinas
Variabilidad clínica
Budesónida/formoterol
Cuestionarios

La evaluación de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica ha dado un cambio en las últimas décadas con la incorporación de valoraciones subjetivas de los pacientes a las mediciones tradicionales basadas en función pulmonar. Una de las variables estudiadas más recientemente es la variabilidad de los síntomas durante el día y, específicamente, la percepción de estos síntomas durante las primeras horas del día. Para valorar este aspecto, recientemente se han desarrollado 2 nuevos cuestionarios de síntomas: el Capacity of Daily Living during the Morning Questionnaire y el Global Chest Symptoms Questionnaire. Hay estudios recientes que empiezan a aportar datos sobre el efecto de los tratamientos disponibles sobre estos síntomas matutinos. Los resultados de estos estudios muestran datos sobre la rapidez de acción de budesónida/formoterol con un efecto en las actividades matutinas significativo y cercano a la relevancia clínica. De confirmarse estos resultados, esto podría conducir en un futuro hacia estrategias encaminadas a la mejoría sintomática más temprana que conllevara una adherencia mayor al tratamiento.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Importance and variability of symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. Their significance for treatment

ABSTRACT

Keywords:

Chronic obstructive pulmonary disease
Morning activities
Clinical variability
Budesonide/formoterol
Questionnaires

Assessment of patients with COPD has changed in the last few years by adding subjective patient evaluations to traditional measurements based on pulmonary function. One of the most recently studied variables is symptom variability during the day and, specifically, patients' perceptions of these symptoms in the first few hours of the day. To evaluate this feature, two new symptom questionnaires, the Capacity of Daily Living in the Morning (CDLM) questionnaire and the Global Chest Symptoms Questionnaire (GCSQ), have recently been developed. Recent studies have begun to provide data on the effect of the available treatments on these morning symptoms, yielding information on the rapidity of action of budesonide/formoterol with a significant and nearly clinically relevant effect on morning activities. Confirmation of these results could lead to future strategies designed to earlier symptomatic improvement, which could lead to greater treatment adherence.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La afectación de las enfermedades crónicas en la biología del ser humano producen un impacto en la calidad de vida de los pacientes que las experimentan, porque constituyen síntomas persistentes que afectan al desarrollo normal de su actividad diaria, y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) no es una excepción. La apari-

ción de manera mantenida de síntomas como la disnea, la fatiga o la limitación al ejercicio constituyen un lastre que acompaña a los pacientes en el desarrollo de su enfermedad y le limitan en diferente grado, según su intensidad. Sin embargo, en contra de la idea general de que estos síntomas son constantes, recientemente disponemos de estudios clínicos que aportan información sobre la percepción de los síntomas por los pacientes, lo cual indica cierta variabilidad en su

percepción a lo largo del tiempo. Esta idea se ha recogido en algunos conceptos asociados a la enfermedad, como el de exacerbación, en el que se requiere que el aumento de síntomas sea superior a su variabilidad diaria¹, o como la variabilidad de los síntomas en el tiempo como estrategia de tratamiento². Recientemente, se están publicando trabajos que dan una mayor relevancia a la percepción de los síntomas durante las primeras horas del día. En este artículo revisaremos la evidencia disponible sobre la variabilidad en la percepción de los síntomas de los pacientes con EPOC, en especial los síntomas matutinos, sus instrumentos de medida y sus posibles implicaciones en el tratamiento.

Importancia de la percepción de los síntomas

La afectación de la capacidad funcional en los pacientes con EPOC sigue un esquema clásico en el que la percepción de la disnea produce una limitación de la actividad física, lo que lleva a una vida más sedentaria. Esto condiciona un aislamiento social progresivo y un decondicionamiento muscular. Este decondicionamiento muscular asociado a una alteración intrínseca del músculo de estos pacientes produce una disfunción de la actividad física que a su vez agrava la disnea y cierra un círculo vicioso (fig. 1). Por este motivo, aunque la valoración de la función pulmonar es esencial para el diagnóstico y la clasificación de los pacientes, en el día a día los clínicos se centran en aliviar los síntomas respiratorios crónicos con el objetivo de preservar la capacidad funcional de estos pacientes y su capacidad de desarrollar actividades diarias. Este objetivo del tratamiento puede no impactar en el declive funcional de los pacientes³, pero sin duda produce una mejoría importante de los síntomas crónicos. En este sentido, se ha indicado que las intervenciones encaminadas a tratar el autocontrol de la enfermedad han tenido un impacto significativo en el consumo de recursos sanitarios en estos pacientes⁴.

Por este motivo, durante las últimas décadas, la valoración de los pacientes con EPOC ha experimentado un cambio importante hacia un nuevo modelo más completo de evaluación. Durante la mayor parte del siglo xx, los principales parámetros que se empleaban para valorar a los pacientes con EPOC eran mediciones objetivas de índole diversa, principalmente marcadores funcionales. Con el avance en el conocimiento de la enfermedad, hemos aprendido que la manifestación por parte del paciente de sus síntomas, así como la percepción que tiene de su enfermedad, constituyen parámetros de relevancia

enorme que aportan información sobre diversas esferas de la vida del paciente. De esta nueva concepción surgen los denominados resultados centrados en el paciente, entre los que figuran la percepción de los síntomas y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)⁵.

El estudio de la percepción de los síntomas ha ido ganando en complejidad. En los últimos años, hemos pasado de las primeras mediciones de síntomas por escalas simples unidimensionales, como la del MRC (Medical Research Council)⁶, a una valoración multidimensional⁷ que finalmente ha culminado con la creación de diversas escalas multidimensionales. Un ejemplo de estas escalas es el cuestionario CCQ (Clinical COPD Questionnaire)⁸ o el cuestionario CAT (COPD Assessment test)⁹, los cuales combinan la percepción de los síntomas con limitaciones de la vida diaria y aspectos de CVRS.

Por otro lado, el estudio de la CVRS ha experimentado también un incremento notable en los pacientes con EPOC. De los estudios disponibles, se desprenden una serie de ideas interesantes sobre el impacto de la EPOC en la CVRS. En primer lugar, la CVRS en los pacientes con EPOC está afectada desde los estadios iniciales de la enfermedad, antes de que ésta produzca un impacto en sus actividades diarias¹⁰. En segundo lugar, la CVRS empeora de forma progresiva durante la evolución de la enfermedad³. En tercer lugar, aunque es verdad que la CVRS empeora conforme avanza la enfermedad, una proporción elevada de pacientes en estadio IV de la GOLD refieren que su CVRS es buena o muy buena¹¹. Por último, hay datos de que la CVRS es diferente entre varones y mujeres, con una alteración mayor en estas últimas¹².

Estas dos valoraciones del paciente (percepción de síntomas y CVRS) están íntimamente relacionadas, de manera que el aumento de la percepción de los síntomas respiratorios crónicos conlleva a una CVRS peor¹³.

Importancia de los síntomas matutinos

La variación de la percepción de los síntomas durante el día está tomando relevancia en los últimos años. Desde hace tiempo conocemos que el aparato respiratorio tiene un ritmo circadiano que hace que la función pulmonar empeore por las noches y mejore durante el día. Este fenómeno se ha puesto de manifiesto en ensayos clínicos de pacientes con EPOC¹⁴. Por otro lado, la correlación existente entre los cambios en la función pulmonar y la percepción de los síntomas respiratorios es débil¹⁵, de manera que el ritmo circadiano de la función

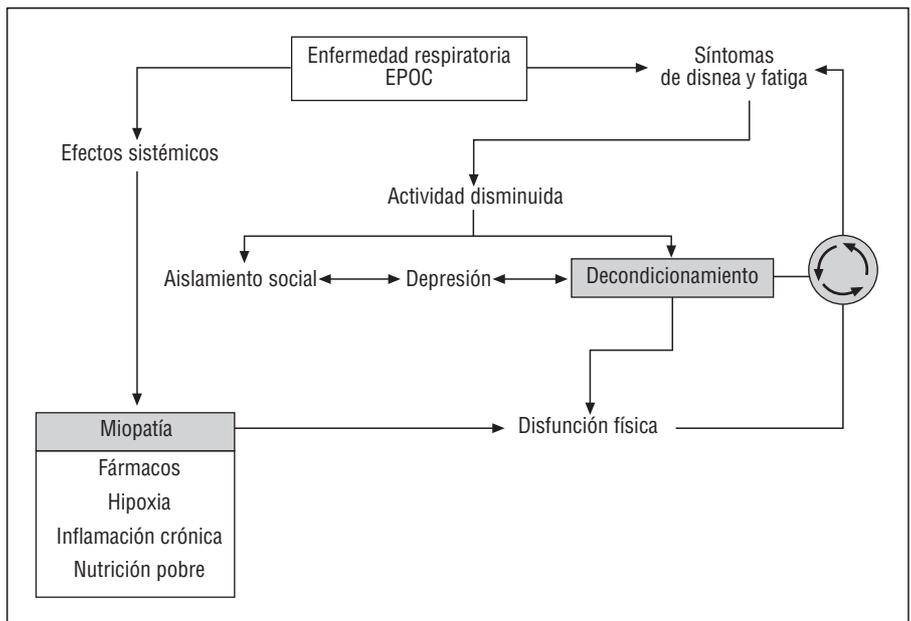


Figura 1. Consecuencias clínicas de la disfunción muscular. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

pulmonar no se asocia al cambio de los síntomas en pacientes con EPOC¹⁶.

En este sentido, tenemos datos recientes que apuntan hacia la idea de que los síntomas y la capacidad de hacer actividades diarias son peores por la mañana en comparación con el resto del día. En un trabajo reciente realizado en pacientes con exacerbación, el principal problema referido fue la limitación en el desarrollo de las actividades de la vida diaria, de manera que más de la mitad de los encuestados respondieron que no podían realizarlas con normalidad¹⁷.

En otro estudio reciente¹⁸, los autores realizaron una entrevista de síntomas a 803 pacientes con EPOC, de los cuales el 36% eran EPOC graves, según la intensidad de sus síntomas. En esta encuesta, la mayoría de los pacientes refirieron que la mañana era el peor momento del día, especialmente en los pacientes más sintomáticos. En estos pacientes, la disnea fue el síntoma más llamativo que se correlacionaba con tener problemas durante las actividades matutinas. Entre las actividades que se veían afectadas figuraban: subir y bajar escaleras, vestirse, hacer la cama, ducharse, bañarse y secarse. Estos autores concluyen que la afectación de las actividades matutinas es relevante en la expresión clínica de la enfermedad y que su evaluación debe tenerse en consideración.

Cómo se miden los síntomas matutinos

Por tanto, la expresión de los síntomas del paciente, su variabilidad diurna y su impacto en las actividades matutinas podrían tener interés en los pacientes con EPOC. La manera más directa de medir el impacto de los síntomas en las actividades matutinas sería incluir en la anamnesis habitual preguntas dirigidas a evaluar este aspecto. Sin embargo, esto no nos proporcionará datos comparables entre distintos encuestadores. Con la idea de obtener datos medibles y comparables, recientemente se han desarrollado 2 cuestionarios de síntomas: el cuestionario capacidad para realizar las actividades cotidianas durante la mañana (Capacity of Daily Living during the Morning; CDLM) y el cuestionario global sobre síntomas respiratorios (Global Chest Symptoms Questionnaire; GCSQ)¹⁹, cuyo objetivo es realizar una evaluación del impacto de los síntomas crónicos en las actividades matutinas de los pacientes con EPOC.

El GCSQ (tabla 1) es un sencillo cuestionario que se compone de dos únicas preguntas, en las que se puntúa el grado de disnea y de sensación de opresión torácica empleando una escala entre 0 y 4. Este cuestionario obtiene una puntuación total mediante la media aritmética de ambas preguntas, donde puntuaciones mayores indican una

mayor afectación. La mínima diferencia clínicamente relevante es de 0,15 puntos¹⁰.

El cuestionario CDLM (tabla 1) recoge información sobre la capacidad de los pacientes de realizar 6 tareas cotidianas matutinas. Las actividades evaluadas son: lavarse, secarse, vestirse, desayunar, andar por la casa temprano por la mañana, andar por la casa más tarde por la mañana. Para cada actividad se requiere que el paciente responda 2 preguntas: si realizó o no esa actividad y que evalúe su grado de dificultad. Las respuestas de ambas preguntas para cada actividad se emplean para realizar el cálculo final del cuestionario, obteniéndose una escala entre 0 y 5, donde puntuaciones mayores indican una menor afectación. La mínima diferencia clínicamente relevante es de 0,20 puntos¹⁰.

El control de los síntomas matutinos

Desde los primeros estudios con broncodilatadores de acción prolongada, el inicio rápido del formoterol se ha asociado a los beneficios clínicos observados en los ensayos clínicos. En el asma, esta rapidez de acción ha contribuido a la denominada estrategia de tratamiento con inhalador único²⁰. En la EPOC, esta rapidez de acción se ha demostrado igualmente tanto en su uso de manera aislada²¹, como administrado conjuntamente con budesónida^{22,23}. Sin embargo, al ser la EPOC una enfermedad lentamente progresiva con un tratamiento mantenido en el tiempo, la eficacia terapéutica de esta rapidez de acción no se ha valorado en profundidad. En caso de que esta mayor rapidez de acción consiguiera mejorías clínicas relevantes en un tratamiento crónico, los pacientes obtendrían una mejoría de la sintomatología más rápida por la mañana, mejoraría el control de los síntomas matutinos y, por tanto, esto debería ir asociado a un cumplimiento mejor del tratamiento^{24,25}. En los últimos años se han publicado 3 trabajos que profundizan en esta hipótesis y que revisaremos brevemente a continuación.

El primer estudio es un trabajo preliminar con un tamaño de muestra pequeño, en el que los autores estudiaron a 90 pacientes con EPOC con volumen forzado en el primer segundo (FEV₁) entre el 30 y el 70%. El objetivo del estudio fue comparar los efectos en síntomas y en función pulmonar de salmeterol/fluticasona (Sal/Flu) frente a budesónida/formoterol (Bud/For)²⁶. El efecto en la percepción de los síntomas se evaluó con un cuestionario corto, autoadministrado e inicialmente desarrollado para pacientes con asma, que preguntaba a los pacientes el momento en el que refería notar el efecto de la medicación. Los autores observaron diferencias funcionales con una mejoría del 5% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 3-8%) en el FEV₁ del brazo con Bud/For frente a Sal/Flu a los 5 minutos que se pudo detectar desde los 3 minutos de la administración del tratamiento. Tras la administración de los fármacos, el 84% con Bud/For y el 81% de los tratados con Sal/Flu respondieron de forma afirmativa a la pregunta del cuestionario, con una respuesta más lenta para Sal/Flu (5 minutos más rápido que placebo) que para Bud/For (10 minutos más rápido que placebo), aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas.

El segundo estudio que aporta información sobre el control de los síntomas matutinos es CLIMB²⁷. El objetivo primario de este estudio fue valorar la eficacia y la seguridad de la triple terapia con tiotropio más Bud/For comparado con tiotropio en monoterapia sobre la función pulmonar durante 12 semanas. Para esto, los autores aleatorizaron a 660 pacientes con EPOC (62 años, FEV₁ 37%). Los resultados mostraron que la triple terapia obtenía mejorías funcionales del 6% (65 ml) en FEV₁ predosis y de 11% en el FEV₁ postdosis (p < 0,001) frente a tiotropio. Estas diferencias podían detectarse desde los 5 minutos tras la administración de Bud/For, replicando de esta manera los resultados del estudio de Lindberg et al²⁸. Como objetivos secundarios, los autores observaron una disminución del número de agudizaciones en un 62% con la triple terapia y una mejoría en los cuestionarios GCSQ y CDLM de 0,14 (IC del 95%, 0,24-0,04; p = 0,005) y 0,18 (IC del 95%, 0,09-0,27; p < 0,001) puntos de media, respectivamente,

Tabla 1
Cuestionarios GCSQ y CDLM

Cuestionario global sobre síntomas respiratorios (GCSQ)	
1.	¿Siente dificultad para respirar en este momento?
2.	¿Siente opresión en el pecho en este momento?
Respuestas posibles: en absoluto, un poco, bastante, mucho, muchísimo.	
Capacidad para realizar las actividades cotidianas durante la mañana (CDLM)	
1.	¿Se lavó algo más que la cara esta mañana, es decir, se lavó el cuerpo, se duchó o se bañó?
2.	¿Se secó con una toalla después de lavarse esta mañana?
3.	¿Se vistió esta mañana?
4.	¿Desayunó algo sólido esta mañana?
5.	¿Anduvo por la casa esta mañana temprano después de tomar la medicación?
6.	¿Anduvo más tarde esta mañana?

Ítems 1-2, respuestas posibles: sí, lo hice solo; sí, pero necesité ayuda; no, no pude hacerlo; no, no lo hice por otros motivos.

Ítems 3-6, respuestas posibles: sí, lo hice; no, no pude hacerlo; no, no lo hice por otros motivos.

Si se respondía "sí", a los sujetos se les formulaba esta otra pregunta: ¿Cómo de difícil fue realizar esta tarea? Seleccionando una de las siguientes opciones de respuesta: nada en absoluto, un poco, bastante, mucho, muchísimo.

Tabla 2

Cambios medios en las puntuaciones de síntomas matutinos en el estudio CLIMB entre el inicio y el final del estudio comparando ambos brazos de tratamiento

	Bud/For + Tio frente a placebo + Tio	Valor p
	Diferencia media (IC del 95%)	
GCSQ 5 min postdosis		
Disnea	-0,144 (-0,244, -0,043)	0,005
Tirantez torácica	-0,104 (-0,204, -0,004)	0,042
GCSQ 15 min postdosis:		
Disnea	-0,185 (-0,286, -0,085)	< 0,001
Tirantez torácica	-0,121 (-0,216, -0,025)	0,014
CDLM (puntuación total)	0,180 (0,090, 0,270)	< 0,001
Lavarse	0,174 (0,061, 0,287)	0,003
Secarse	0,210 (0,097, 0,322)	< 0,001
Vestirse	0,189 (0,075, 0,304)	0,001
Desayunar	0,140 (0,019, 0,260)	0,023
Andar temprano por la mañana	0,133 (0,021, 0,246)	0,020
Andar tarde por la mañana	0,138 (0,039, 0,238)	0,006

Bud/For: budesónida/formoterol; CDLM: Capacity of Daily Living during the Morning questionnaire; GCSQ: Global Chest Symptoms Questionnaire; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%; Tio: tiotropio.

lo que estaba cerca de la significación clínica (tabla 2). Además, al considerar cada una de las actividades por separado, se observaron diferencias igualmente significativas que en algún dominio alcanzó la relevancia clínica (tabla 2). Por otro lado, al comparar con el estado basal, el grupo en tratamiento con triple terapia alcanzó diferencias clínicamente relevantes en todas las actividades matutinas, menos en una; mientras que el grupo en tratamiento con tiotropio y placebo no consiguió alcanzar esta relevancia clínica en ninguna de las actividades evaluadas.

Finalmente, Partridge et al²⁸ han realizado recientemente un estudio aleatorizado, con un diseño cruzado y doble ciego, en el que han participado 9 países de 3 continentes. En este estudio los autores aleatorizaron a 442 pacientes con EPOC mayores de 40 años con un FEV₁ prebroncodilatador \leq 50%. El objetivo primario de este estudio fue estudiar el efecto de administrar Bud/For 320/9 frente a Sal/Flu 50/500 sobre el pico de flujo 5 minutos tras la dosis matutina de la combinación. Entre los objetivos secundarios figuraban otros parámetros funcionales y las puntuaciones de los cuestionarios GCSQ y CDLM durante la mañana según el protocolo de estudio. Brevemente, el estudio se iniciaba con un período de *run-in* de una semana de duración en el que retiraba la medicación de mantenimiento menos los corticoides inhalados. Tras este período, los pacientes se distribuyeron de manera aleatorizada para recibir uno de los dos tratamientos durante una semana, según la secuencia de aleatorización, para cambiar al otro tratamiento tras un período de lavado de 1-2 semanas. Durante los períodos de tratamiento se realizaron pruebas funcionales con medición del pico de flujo (PEF) y el FEV₁ antes del tratamiento y 5 y 15 minutos tras la administración. Además, se recogieron las puntuaciones del cuestionario GCSQ a los 5 y 15 minutos tras la administración y el cuestionario CDLM al final de la mañana.

Aunque no se encontraron diferencias en el objetivo primario del estudio, los pacientes que recibían tratamiento con Bud/For volvieron a confirmar un inicio de acción más rápido a los 5 minutos tanto en PEF (12 frente a 6,3 l/min; $p < 0,001$), como en FEV₁ (100 frente a 40 ml; $p < 0,001$). Desde el punto de vista de las actividades matutinas, no se obtuvieron diferencias en el cuestionario GCSQ. Sin embargo, los pacientes que recibieron Bud/For obtuvieron mejor puntuación frente al basal en el cuestionario CDLM de actividades matutinas (0,22 frente a 0,12; $p < 0,05$). Aunque esta diferencia no alcanzó la relevancia clínica, la diferencia encontrada para el tratamiento con Bud/For frente a su basal (0,22) sí estuvo por encima del umbral de la significación clínica.

Por tanto, los estudios escritos aportan datos sobre la rapidez de acción de Bud/For, con un efecto sobre las actividades matutinas significativo y cercano a la relevancia clínica. Estos resultados son positivos pero menos contundentes de lo que cabría esperar. Es posible que

haya al menos tres aspectos que estén influyendo en estos resultados. En primer lugar, los cuestionarios empleados son de nueva creación y aún se dispone de escasa experiencia en su uso. De hecho, el estudio de validación del GCSQ y CDLM encontró una falta de relación con la gravedad de la enfermedad según los estadios GOLD¹⁹ y probablemente precisemos más datos sobre la sensibilidad al cambio en diversas cohortes.

En segundo lugar, la cohorte de estudio tenía un 75% de individuos en tratamiento con alguno de las combinaciones en estudio, sin que sepamos cuántos pacientes recibían previamente cada uno de estos tratamientos. Por otro lado, es posible que un período de *run-in* y de lavado de una semana sea escaso para los objetivos del trabajo, ya que el efecto perjudicial de suspender los corticoides inhalados puede aparecer tras varias semanas de su retirada²⁹.

En tercer lugar, ninguno de los estudios tenía fijadas las actividades matutinas como objetivo primario, lo que puede traducir un problema de tamaño de muestra. Con toda seguridad, la disponibilidad de estos trabajos previos servirá de base para el cálculo del tamaño muestral adecuado de futuros estudios. Por tanto, es necesario realizar nuevos ensayos clínicos que tengan por objetivo primario el impacto de los fármacos en estas manifestaciones matutinas. Una vez se realice este trabajo, caso de ser positivo, el siguiente paso sería evaluar si, finalmente, este potencial efecto en las actividades matutinas se traduciría en una adherencia mayor al tratamiento, que verifique la hipótesis de partida.

Conclusión

En conclusión, las estrategias actuales de tratamiento deben basarse en variables clínicas que, junto con la función pulmonar, permitan establecer una estrategia terapéutica de acuerdo con la diversa expresión clínica de la enfermedad. En este sentido, la percepción de los síntomas crónicos durante el día es un objetivo importante del tratamiento. Hay trabajos que comienzan a estudiar la importancia del tratamiento farmacológico en la mejoría de la función pulmonar y los síntomas matutinos, cuyos resultados podrían derivar en un futuro en estrategias encaminadas a la mejoría sintomática y una adherencia mayor al tratamiento.

Conflictos de intereses

El autor ha recibido honorarios por impartir conferencias, asesoría científica, participación en estudios clínicos o redacción de publicaciones para (orden alfabético): Almirall, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Cantabria Pharma, Chiesi, Esteve, GlaxoSmithKline, MSD, Novartis y Pfizer.

Bibliografía

- Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest*. 2000;117(Suppl 2):398S-401S.
- Miravittles M. Tratamiento individualizado de la EPOC: una propuesta de cambio. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(Supl 5):27-34.
- Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1543-54.
- Clark NM, Dodge JA, Partridge MR, Martinez FJ. Focusing on outcomes: making the most of COPD interventions. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:61-77.
- Curtis JR, Patrick DL. The assessment of health status among patients with COPD. *Eur Respir J*. 2003;21(Suppl 41):36s-45s.
- Fletcher CM. The clinical diagnosis of pulmonary emphysema; an experimental study. *Proc R Soc Med*. 1952;45:577-84.
- Kinsman RA, Fernandez E, Schocket M, Dirks JF, Covino NA. Multidimensional analysis of the symptoms of chronic bronchitis and emphysema. *J Behav Med*. 1983;6:339-57.
- Van der Molen T, Willemse BW, Schokker S, Ten Hacken NH, Postma DS, Juniper EF. Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:13.
- Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009;34:648-54.

10. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64:863-8.
11. Montes de Oca M, Tálamo C, Halbert RJ, Perez-Padilla R, Lopez MV, Muiño A, et al. Health status perception and airflow obstruction in five Latin American cities: the PLATINO study. *Respir Med*. 2009;103:1376-82.
12. Rodríguez-González Moro JM, Izquierdo JL, Antón E, De Lucas P, Martín A; MUVICE Study Group. Health-related quality of life in outpatient women with COPD in daily practice: the MUVICE Spanish study. *Respir Med*. 2009;103:1303-12.
13. Reardon JZ, Lareau SC, ZuWallack R. Functional status and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*. 2006;119(Suppl 1):32-7.
14. Van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Verhaert J, Smeets JJ, Mueller A, et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest*. 2006;129:509-17.
15. Brand PL, Postma DS, Kerstjens HA, Koëter GH. Relationship of airway hyperresponsiveness to respiratory symptoms and diurnal peak flow variation in patients with obstructive lung disease. The Dutch CNSLD Study Group. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143:916-21.
16. McCarley C, Hanneman SK, Padhye N, Smolensky MH. A pilot home study of temporal variations of symptoms in chronic obstructive lung disease. *Biol Res Nurs*. 2007;9:8-20.
17. Miravittles M, Anzueto A, Legnani D, Forstmeier L, Fargel M. Patient's perception of exacerbations of COPD—the PERCEIVE study. *Respir Med*. 2007;101:453-60.
18. Partridge MR, Karlsson N, Small IR. Patient insight into the impact of chronic obstructive pulmonary disease in the morning: an internet survey. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:2043-8.
19. Partridge MR, Miravittles M, Ståhl E, Karlsson N, Svensson K, Welte T. Development and validation of the Capacity of Daily Living during the Morning and Global Chest Symptoms Questionnaires in COPD. *Eur Respir J*. 2010. (En prensa)
20. Santus P, Giovannelli F, Di Marco F, Centanni S. Budesonide/formoterol dry powder in asthma: an option for control as maintenance and reliever therapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11:257-67.
21. Celik G, Kayacan O, Beder S, Durmaz G. Formoterol and salmeterol in partially reversible chronic obstructive pulmonary disease: A crossover, placebo-controlled comparison of onset and duration of action. *Respiration*. 1999;66:434-9.
22. Palmqvist M, Arvidsson P, Beckman O, Peterson S, Lötvall J. Onset of bronchodilation of budesonide/formoterol vs. salmeterol/fluticasone in single inhalers. *Pulm Pharmacol Ther*. 2001;14:29-34.
23. Cazzola M, Santus P, Di Marco F, Boveri B, Castagna F, Carlucci P, et al. Bronchodilator effect of an inhaled combination therapy with salmeterol + fluticasone and formoterol + budesonide in patients with COPD. *Respir Med*. 2003;97:453-7.
24. Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD. *Thorax*. 2008;63:831-8.
25. Jung E, Pickard AS, Salmon JW, Bartle B, Lee TA. Medication adherence and persistence in the last year of life in COPD patients. *Respir Med*. 2009;103:525-34.
26. Lindberg A, Szalai Z, Pullerits T, Radechky E. Fast onset of effect of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone and salbutamol in patients with chronic obstructive pulmonary disease and reversible airway obstruction. *Respirology*. 2007;12:732-9.
27. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:741-50.
28. Partridge MR, Schuermann W, Beckman O, Persson T, Polanowski T. Effect on lung function and morning activities of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone in patients with COPD. *Ther Adv Respir Dis*. 2009;3:1-11.
29. Van der Valk P, Monninkhof E, Van der Palen J, Zielhuis G, Van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1358-63.