

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Ronald A. Chacón-Chaves, Mario Sibaja-Campos, Juan A. Dávila-Haas, Rodolfo Gutiérrez-Pimentel, Alexis Gutiérrez-Sanabria, Betty Rocha-Contreras, Gabriela Sánchez-Romero

Asociación Costarricense de Neumología y Cirugía de Tórax

Definición

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una entidad caracterizada por limitación al flujo aéreo, la cual no es totalmente reversible. La limitación al flujo aéreo es usualmente progresiva y asociada con una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones a partículas nocivas y gases.

El diagnóstico de EPOC debe considerarse en cualquier paciente que tiene síntomas de tos, producción de esputo o disnea y/o tiene historia de exposición a factores de riesgo para la enfermedad.

El diagnóstico se confirma por espirometría. La presencia de un VEF1 post broncodilatador menor al 80% del valor predicho en combinación con un índice VEF1/CVF menor de 70% confirma la presencia de limitación al flujo aéreo la cual no es totalmente reversible.

Cuando no se dispone de espirometría el diagnóstico debe hacerse usando los medios disponibles. Los síntomas y signos clínicos, tales como disnea y fase espiratoria prolongada pueden ayudar en el diagnóstico. Un flujo espiratorio pico (FEP) bajo es consistente con el diagnóstico de EPOC, pero es poco específico ya que puede ser causado por otras enfermedades y por dificultades para realizar la prueba.

Clasificación de la severidad

Para fines educativos se recomienda una clasificación simple en cuatro estadios

El manejo del EPOC es principalmente guiado por los síntomas, y como existe una pobre correlación entre la limitación al flujo aéreo y la presencia de síntomas, la clasificación es más un abordaje práctico y debe verse como una herramienta educativa y una indicación muy general para el manejo.

Estadio	Características
0: En riesgo	Espirometría normal Síntomas crónicos: tos, expectoración
I. EPOC leve	VEF1/CVF < 70% VEF > 80% predicho Con o sin síntomas crónicos
II. EPOC moderado	VEF1/CVF < 70% II A. 50% < VEF1 < 80% II B. 30% < VEF1 < 50% Con o sin síntomas crónicos
III. EPOC severo	VEF1/CVF < 70% VEF1 < 30% predicho, o presencia de insuficiencia respiratoria (pO ₂ < 60 mm Hg + pCO ₂ > 50 mm Hg) o signos clínicos de I.C.C. derecha

Métodos diagnósticos

Historia Clínica:

1. Exposición a factores de riesgo: tales como fumado (activo y pasivo), humo de leña, exposiciones ocupacionales o ambientales (polución ambiental), etc
2. Enfermedades previas, incluyendo asma, alergia, sinusitis, pólipos nasales, infecciones respiratorias en la infancia, otras enfermedades respiratorias: bronquiectasias, tuberculosis, etc)
3. Historia familiar de EPOC u otras enfermedades respiratorias crónicas.

Abreviaturas: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF1), Capacidad Vital Forzada (CVF), Flujo Espiratorio Pico (FEP)

4. Patrón del desarrollo de síntomas: inicio en edad adulta, mayoría de los pacientes experimentan disnea progresiva, "resfríos" más frecuentes, y algunas limitaciones en las actividades sociales por algunos años antes de buscar consejo médico.
5. Historia de exacerbaciones u hospitalizaciones previas por enfermedades respiratorias.
6. Otras enfermedades: enfermedad cardíaca, collagenopatías.
7. Tratamientos médicos adicionales: beta bloqueadores, inhibidores enzima convertasa.
8. Impacto de la enfermedad en la vida del paciente: limitación de la actividad, pérdida de trabajo e impacto económico, efecto en las rutinas familiares, depresión o ansiedad.
9. Soporte social y familiar disponible para el paciente.
10. Posibilidades de reducción de los factores de riesgo, especialmente el fumado y la exposición al humo de leña.

Examen Físico

El examen físico puede ser normal. Algunos signos físicos pueden ser:

Taquipnea, pacientes a menudo muestran respiración con labios fruncidos

Cianosis central o descoloración de membranas mucosas

Anormalidades de pared torácica, que reflejan la hiperinflación pulmonar vista en el EPOC, que incluye costillas relativamente horizontalizadas, tórax en forma de tonel, y abdomen prominente.

Aplanamiento de los hemidiafragmas, puede estar asociado con retracción paradójica de la caja torácica inferior en inspiración, reducción de la matidez cardíaca.

Usualmente los pacientes tienen activación de músculos en reposo cuando están en decúbito dorsal. El uso de músculos escaleno y esternocleidomastoideo es un indicador de dificultad respiratoria. Presencia de sibilancias durante respiración es un indicador útil de limitación al flujo aéreo.

Reducción de murmullo vesicular.

Hígado puede ser palpable por desplazamiento caudal.

Edema de tobillos o miembros inferiores puede ser un signo de insuficiencia cardíaca derecha.

Espirometría : limitación al flujo aéreo

Debe realizarse espirometría en cualquier paciente que se sospeche EPOC. Para lograr identificar pacientes en forma temprana en el curso de la enfermedad, la espirometría debe

realizarse en individuos que tienen tos crónica y expectoración aunque no presenten disnea, habiéndose descartado inicialmente por baciloscopías la posibilidad de una tuberculosis activa.

A pesar de que no mide el impacto completo de la enfermedad, la espirometría continúa siendo el standard de oro para el diagnóstico de la enfermedad y monitoreo de la evolución. Es el método mejor estandarizado, más reproducible, y la medición más objetiva de limitación al flujo aéreo disponible.

La espirometría debe estar disponible para el personal médico que tenga a cargo pacientes con EPOC, utilizando este procedimiento en pacientes que no tengan una exacerbación.

Prueba de reversibilidad con broncodilatadores:

1. Ayuda a excluir el diagnóstico de asma. Si el VEF1 regresa a rango normal previsto, después de la administración de broncodilatador, es probable que la limitación al flujo aéreo se deba a asma.
2. Para definir el pronóstico del paciente. Hay estudios que han demostrado que el VEF1 post broncodilatador es el marcador pronóstico más confiable que el VEF1 basal.
3. Para evaluar la respuesta potencial al tratamiento. Los pacientes que muestran una mejoría significativa en el VEF1 post broncodilatador es más probable que se beneficien del tratamiento con broncodilatadores y que tengan una respuesta positiva a glucocorticoides. Sin embargo, la respuesta individual a las prueba con broncodilatadores es influenciada por muchos factores y la falta de respuesta no excluye la respuesta en otra ocasión. Además, incluso pacientes que no muestran una respuesta significativa en una prueba con una dosis aguda de broncodilatador, se benefician sintomáticamente del uso a largo plazo de terapia con broncodilatadores.

Radiografía de Tórax

De poco valor diagnóstico, a menos que se evidencie enfermedad bulosa obvia, pero es útil en excluir otros diagnósticos. Los cambios radiológicos asociados con el EPOC incluye signos de hiperinsuflación (hemidiafragmas aplanados, aumento del volumen del espacio retroesternal, horizontalización de las costillas, aumento de los espacios intercostales, hiperclaridad de los pulmones), y falta de marcas vasculares.

El TAC de tórax, aunque no se recomienda de rutina, puede ayudar en el diagnóstico diferencial. Además es útil si se está contemplando procedimientos quirúrgicos como bulectomía o reducción de volumen pulmonar.

Gases arteriales

Deben considerarse en pacientes con VEF1 menor al 40% del valor esperado o **signos clínicos sugestivos** de Insuficiencia Respiratoria o Insuficiencia Cardíaca Derecha.

Diagnóstico Diferencial

1. Asma Bronquial.
2. Insuficiencia Cardíaca Congestiva.
3. Bronquiectasias.
4. Tuberculosis.
5. Bronquiolitis Obliterante.
6. Panbronquiolitis difusa.

Otras causas de tos crónica: Síndrome de goteo nasal posterior, Reflujo gastroesofágico, Sinusitis, Inducida por fármacos, Enfermedad Intersticial, Cáncer de Pulmón.

Evaluación y control

Las consultas de los pacientes con EPOC aumentan en frecuencia conforme la enfermedad avanza.

La evaluación y monitoreo de estos pacientes debe asegurar que los objetivos del tratamiento se están cumpliendo y debe incluir :

1. Exposición a factores de riesgo.
2. Progresión de la enfermedad o desarrollo de complicaciones.
3. Farmacoterapia , otros tratamientos médicos y revisión de la técnica de inhaloterapia .
4. Historia de crisis.
5. Co-morbilidades.

EPOC es una enfermedad progresiva por lo que es de esperar que la función pulmonar se deteriore a pesar del mejor cuidado posible.

Los síntomas y medidas objetivas de limitación al flujo aéreo deben evaluarse para determinar cuando modificar la terapia y para identificar complicaciones.

En cada visita , al igual que en la visita inicial , se debe realizar examen físico, evaluación y explicación de los síntomas.

El deterioro en la función pulmonar se logra evidenciar mejor por mediciones de espirometría periódicas, que se pueden realizar cada año, o antes, si hay deterioro marcado de síntomas o complicaciones.

Gases arteriales

No se realizan de rutina, sólo si en la valoración periódica existen datos clínicos sugestivos de Insuficiencia Respiratoria y/o Insuficiencia Cardíaca Derecha , oximetría de pulso con saturación de hemoglobina <92% o VEF1 < 40%.

Diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca Derecha y/ o Cor Pulmonale

Existen elementos clínicos que sugieren el diagnóstico en el contexto de un paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica :

Ingurgitación yugular y edemas podálicos. El diagnóstico puede ser apoyado con estudios de gabinete como: radiografía de tórax, electrocardiograma y ecocardiograma.

TAC tórax, Gamma de pulmón

La utilidad de estos estudios se reserva para pacientes que serán sometidos a cirugía de resección o reducción.

Hematocrito

Su importancia radica en encontrar pacientes con policitemia, lo que se manifiesta con hematocrito >55, lo cual se debe a la hipoxemia crónica.

Estudios de Sueño

Están indicados en pacientes que se sospeche la presencia concomitante de Apnea Obstructiva del Sueño, por la presencia de somnolencia diurna excesiva y roncopatía, obesidad, poliglobulia y/o signos de cor pulmonale en pacientes con obstrucción al flujo aéreo de leve a moderada intensidad, o bien la instauración de cefaleas matutinas al iniciar oxigenoterapia domiciliaria continua.

Control farmacoterapia y otros tratamientos médicos

Cada visita de seguimiento deberá incluir una discusión sobre el régimen terapéutico actual a fin de ajustar el tratamiento a medida que la enfermedad progresa. Deberá monitorizarse las dosis de los diferentes medicamentos, la adherencia al régimen, la técnica al inhalador, la efectividad del régimen actual para controlar los síntomas y los efectos secundarios.

Historia de Crisis

En cada visita se debe interrogar al paciente sobre exacerbaciones de su enfermedad, tanto las que son tratadas por él mismo paciente como aquellas que hayan sido tratadas por el médico. Deberá evaluarse la frecuencia, severidad y causa probable de las exacerbaciones. Se interrogará sobre el aumento del volumen del esputo y su purulencia, empeoramiento agudo de la disnea, el número de visitas no programadas a centros de atención de salud y al servicio de emergencia; y necesidad de hospitalizaciones(estancia, necesidad de ventilación mecánica y admisión a la unidad de cuidados intensivos).

Otras Enfermedades

Se deben considerar en los pacientes con EPOC, la presencia de condiciones que puedan empeorar la evolución u obligar

a tomar consideraciones especiales en el tratamiento como el carcinoma bronquial, tuberculosis, apnea del sueño, insuficiencia cardíaca izquierda y diabetes mellitus.

Manejo de EPOC estable

El abordaje global del tratamiento del EPOC estable, debe caracterizarse por un aumento gradual escalonado, dependiendo de la severidad de la enfermedad, los objetivos del tratamiento deben lograrse con un mínimo de efectos secundarios y basarse en una evaluación individualizada de la severidad de la enfermedad y respuesta a varias terapias.

La clasificación de severidad propuesta incorpora una estrategia terapéutica dentro del manejo.

Medidas Generales

Cesación de fumado: Constituye la intervención preventiva y terapéutica más importante en el paciente ya diagnosticado, y es la principal medida preventiva para evitar el desarrollo de la enfermedad. Incluso si la cesación se da en edades avanzadas o cuando ya existe deterioro funcional grave es posible mejorar la supervivencia respecto a los pacientes que continúan fumando. Siendo la primera medida para lograr el abandono el informar al paciente sobre sus efectos nocivos en el curso evolutivo del proceso.

Además de la sensibilización y la motivación, algunos pacientes requerirán terapia sustitutiva de nicotina y/o antidepresivos (bupropión).

Vacunación Antigripal (influenza): Se recomienda la administración anual dado que condiciona una disminución de la morbi-mortalidad durante los períodos epidémicos.

Vacunación Antineumocócica: Puede ser de utilidad, aunque su papel a largo plazo está por definirse.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico se usa para prevenir y controlar los síntomas, reducir la frecuencia y severidad de las complicaciones, mejorar el estado de salud, y mejorar la tolerancia al ejercicio. Ninguna de las medicaciones existentes ha demostrado modificar a largo plazo el decline en la función pulmonar que es la característica del EPOC. Sin embargo esto no debe excluir los esfuerzos en el uso de los medicamentos para el control de los síntomas.

Debido a que el EPOC es una enfermedad progresiva, aplican los siguientes principios

1. Debe haber un aumento gradual de en el tratamiento dependiendo de la severidad de la enfermedad.
2. El tratamiento regular necesita ser mantenido al mismo nivel por períodos prolongados a menos que se desarrollen efectos colaterales o que la enfermedad empeore.

3. La respuesta al tratamiento en el paciente individual es variable y debe ser monitorizado de cerca y ajustado regularmente.

Broncodilatadores

Son primordiales en el manejo sintomático del EPOC. Se dan en forma regular para prevenir y reducir los síntomas y/o PRN para alivio de los síntomas.

Los efectos colaterales de los broncodilatadores son predecibles y dosis dependientes.

Los efectos adversos son menos probables y se resuelven más rápidamente si se usa tratamiento inhalado comparado con tratamiento oral. Los pacientes con EPOC, tienden a ser mayores que pacientes con asma y con más frecuencia presentan comorbilidad, por lo que el riesgo de desarrollar efectos colaterales es mayor.

Cuando el tratamiento se da por la ruta inhalada, se debe poner atención al uso efectivo del medicamento por lo que el entrenamiento en la técnica inhalatoria es esencial.

Todo tipo de broncodilatadores han demostrado aumentar la capacidad de ejercicio en EPOC, sin necesariamente producir cambios significativos en VEF1.

El uso regular con broncodilatadores de corta acción es más barato pero menos conveniente que el tratamiento con broncodilatadores de acción larga.

Agonistas Beta 2

La principal acción de los agonistas beta 2 es relajación del músculo liso de las vías aéreas por estimulación de los receptores beta 2 adrenérgicos, que aumentan el AMP cíclico y producen antagonismo funcional a la broncoconstricción. La terapia oral es más lenta en inicio y tiene mayores efectos colaterales que la terapia inhalada.

Anticolinérgicos

El efecto más importante de los medicamentos anticolinérgicos en pacientes con EPOC parece ser el bloqueo de los efectos de la acetilcolina en los receptores M3. Las drogas actuales también bloquean los receptores M2 y modifican la transmisión a un nivel pregangliónico, aunque estos efectos parecen ser menos importantes en EPOC.

El efecto broncodilatador de los anticolinérgicos inhalados de corta acción dura más que el efecto de los beta 2 agonistas, con algún efecto broncodilatador generalmente aparente hasta 8 horas después de la administración.

Metilxantinas

La controversia persiste acerca del efecto exacto de las metilxantinas. Pueden actuar como inhibidores de la fosfodiesterasa no selectivos, pero también se les ha reportado efectos no broncodilatadores, la significancia de los cuales es debatida.

Datos acerca de la duración de acción para preparaciones convencionales o de liberación lenta no están disponibles en EPOC. Cambios en la función de músculos inspiratorios han sido reportados en pacientes tratados con teofilina, pero no es claro si esto se debe a cambios en los volúmenes pulmonares dinámicos o efecto primario en los músculos. Todos los estudios que han demostrado eficacia de teofilina en EPOC fueron hechos con preparaciones de liberación lenta. La teofilina es efectiva en EPOC, pero debido a su toxicidad potencial, los broncodilatadores inhalados se prefieren si están disponibles.

Terapia combinada

Combinar drogas con diferentes mecanismos y duración de acción puede aumentar el grado de broncodilatación con menos o equivalentes efectos colaterales. Una combinación de un agonista beta 2 y el anticolinérgico bromuro de ipratropium en EPOC estable produce mejoría mayor y más sostenida en VEF1 que cualquiera de los medicamentos administrados en forma aislada y no existe evidencia que produzca taquifilaxia.

Terapia broncodilatadora de acuerdo a severidad de la enfermedad.

Se puede sugerir un tratamiento del EPOC con base en la clasificación de severidad de acuerdo al siguiente esquema

Estadios	Tratamiento recomendado
TODOS	Evitar factores de riesgo Vacunación Influenza
O: En riesgo 1: EPOC leve	Broncodilatadores de acción corta PRN
2: EPOC moderado IIA:	Tratamiento regular con uno o más broncodilatadores Rehabilitación Esteroides inhalados si hay respuesta significativa sintomática y función pulmonar
	IIB: Tratamiento regular con uno o más broncodilatadores Rehabilitación Esteroides inhalados si hay respuesta sintomática, en la función pulmonar o si hay exacerbaciones a repetición
3: EPOC severo	Tratamiento regular con uno o más broncodilatadores Esteroides inhalados si hay respuesta significativa Tratamiento de complicaciones Rehabilitación Tratamiento oxígeno largo plazo (Insuficiencia Respiratoria) Considerar tratamiento quirúrgico

Glucocorticoides

Los efectos de los glucocorticoides son mucho menos dramáticos que en asma, y su papel en el manejo del EPOC estable es limitado a condiciones específicas.

Glucocorticoides orales, ciclos cortos

Hay evidencia, contraria a lo que se creía anteriormente, de que la respuesta a un ciclo corto de esteroides orales es un predictor muy pobre de la respuesta a largo plazo del tratamiento con esteroides inhalados en EPOC.

Glucocorticoides orales, tratamiento crónico

Basados en la falta de evidencia de beneficio, y la gran cantidad de efectos colaterales, el tratamiento a largo plazo con glucocorticoides orales no se recomienda en EPOC estable.

Glucocorticoides inhalados

Datos obtenidos de 4 estudios grandes en los efectos a largo plazo de esteroides inhalados en EPOC (Ciudad Copenhague, EUROSCOP, ISOLDE, Lung Health Study II) dan evidencia de que el tratamiento regular con glucocorticoides es apropiado solamente en pacientes sintomáticos con una respuesta espirométrica documentada a glucocorticoides inhalados.

El tratamiento con glucocorticoides inhalados puede ser recomendado para pacientes con EPOC más avanzado y exacerbaciones agudas a repetición.

Otros tratamientos farmacológicos

Vacunas

La vacunación con vacuna de influenza puede reducir enfermedad severa y muerte en pacientes con EPOC en cerca del 50%. Las vacunas con virus muertos o vivos inactivados se recomiendan ya que son más efectivas en pacientes adultos mayores con EPOC.

Antibióticos

En varios estudios a largo escala controlados, el uso de antibióticos continuos profilácticos se mostró que no tenía efecto en la frecuencia de las exacerbaciones agudas de EPOC, por lo tanto tomando la evidencia actual, no se recomienda el uso de antibióticos, excepto para tratar las exacerbaciones infecciosas de EPOC y otras infecciones bacterianas.

Mucolíticos

A pesar de que algunos pocos pacientes con esputo viscoso se pueden beneficiar de mucolíticos, los beneficios globales parecen ser muy pequeños, por lo tanto basados en la evidencia actual, el uso en todos los pacientes con estos agentes no puede ser recomendado.

Antitusivos

La tos, aunque a veces es un síntoma muy molesto en EPOC, tiene un papel protector significativo, por lo que el uso de antitusivos en EPOC estable está contraindicado.

Otros

Tratamiento no farmacológicos

Rehabilitación

Los objetivos principales de la rehabilitación pulmonar son: reducir los síntomas, mejorar la calidad de vida y mejorar la participación física y emocional en las actividades diarias.

Un programa de rehabilitación adecuado debe incluir entrenamiento con ejercicios, consejo nutricional y educación.

Terapia con oxígeno

El tratamiento con oxígeno, uno de los principales tratamientos no farmacológicos para pacientes con Estadio III, puede ser administrado de tres maneras: 1. Terapia continua a largo plazo, 2. Durante ejercicio, y 3. Para alivio de la disnea. El objetivo primordial de la terapia con oxígeno es aumentar la PaO₂ basal al menos a 60 mm hg a nivel del mar en reposo, y/o obtener una saturación de al menos 90%.

La administración de oxígeno a largo plazo (más de 15 horas por día) a pacientes con insuficiencia respiratoria crónica, se ha demostrado que aumenta la sobrevida. También puede tener un impacto beneficioso en la hemodinamia, las características hematológicas, la capacidad de ejercicio, la mecánica pulmonar y el estado mental.

La terapia con oxígeno a largo plazo se introduce generalmente en pacientes con EPOC severo Estadio III, para pacientes que tienen:

- PaO₂ por debajo de 55 mm hg o una saturación por debajo de 88%, con o sin hipercapnia
- PaO₂ entre 55 y 60 mm hg o saturación de 89%, si hay evidencia de hipertensión pulmonar, edema periférico que sugiera insuficiencia cardíaca congestiva, o policitemia (hematocrito > 55%)

Soprote ventilatorio

Varios estudios científicos han evaluado el uso de soporte ventilatorio no invasivo en el manejo de EPOC estable y no hay evidencia convincente de que este tipo de terapia tenga un rol en el manejo de pacientes con EPOC estable.

Tratamientos quirúrgicos

Bulectomía:

Es un procedimiento quirúrgico antiguo para enfisema buloso. Al remover una gran bula que no contribuye al

intercambio gaseoso, el parénquima pulmonar adyacente se descomprime. La bulectomía se puede realizar toracoscópicamente. En pacientes seleccionados cuidadosamente, este procedimiento puede ser efectivo en reducir la disnea y mejorar la función pulmonar.

Cirugía de Reducción de Volumen Pulmonar

En este procedimiento, partes del pulmón se resecan para reducir la hiperinflación, haciendo de los músculos respiratorios unos generadores de presión más efectivos al mejorar su eficiencia mecánica. Además se aumenta la presión elástica del pulmón y por lo tanto mejoran las tasas de flujos expiratorios.

Transplante pulmonar

En pacientes adecuadamente seleccionados con EPOC muy avanzado, el trasplante de pulmón ha demostrado mejorar la calidad de vida y la capacidad funcional. Esta limitado por la escasez de donadores y por su altísimo costo.

Referencias

Basado en Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), Global Initiative for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. National Heart Lung Blood Institute/WHO. Publication 2701, April 2001.

1. Burrows B, Niden AH, Barclay WR, Kasik JE. Chronic obstructive lung disease II. Relationships of clinical and physiological findings to the severity of airways obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1965; 91:665-78.
2. Medical Research Council. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes: a report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet* 1965; 1:775-80.
3. Celli BR, Rassulo J, Make BJ. Dyssynchronous breathing during arm but not leg exercise in patients with chronic air flow obstruction. *N Engl J Med* 1986; 314:1485-90.
4. Badgett RC, Tanaka DV, Hunt DK, Jelley MJ, Feinberg LE, Steiner JF, et al. Can moderate chronic obstructive pulmonary disease be diagnosed by history and physical findings alone? *Am J Med* 1993; 94:188-96.
5. Standardization of spirometry, 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107-36.
6. Kelly CA, Gibson GJ. Relation between FEV₁ and peak expiratory flow in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1988; 43:335-6.
7. Lal S, Ferguson AD, Campbell EJM. Forced expiratory time; a simple test for airways obstruction. *BMJ* 1964; 1:814-7.
8. Hansen EF, Phanareth K, Laursen LC, KokJensen A, Dirksen A. Reversible and irreversible airflow obstruction as predictor of overall mortality in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1267-71.
9. Anthonisen NR, Wright EC. Bronchodilator response in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:814-9.
10. Sourk RL, Nugent KM. Bronchodilator testing: confidence intervals derived from placebo inhalations. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:153-7.
11. Roberts CM, Bugler JR, Melchor R, Hetzel ML, Spiro SG. Value of pulse oximetry for long-term oxygen therapy requirement. *Eur Respir J* 1993; 6:559-62.