



Instrumentos de calidad de vida en el paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Maria Victorina López Varela¹

RESUMEN. La calidad de vida relacionada con la salud permite evaluar la repercusión de una enfermedad crónica sobre el individuo y los resultados del tratamiento de la misma. Existen instrumentos genéricos y específicos para evaluar la calidad de vida en los pacientes con EPOC. Los cuestionarios genéricos han sido diseñados para evaluar pacientes con un amplio espectro de enfermedad y pueden ser menos sensibles que los específicos cuyo contenido está dirigido a los aspectos relevantes sobre los que impacta la enfermedad en cuestión. En este capítulo revisaremos los cuestionarios genéricos y específicos para pacientes con enfermedad respiratoria de uso más frecuente.

Palabras clave: EPOC, calidad de vida relacionada con la salud; cuestionarios de calidad de vida para enfermedades respiratorias.

ABSTRACT. Health-related quality of life (HRQL) is an important domain for measuring the impact of chronic disease and evaluating treatment. Both general and disease-specific instruments have been used to measure HRQL in COPD patients. Since general health questionnaires were originally designed for application to a wide variety of diseases, they may not be explicit enough to evaluate specific disease conditions. Disease-specific questionnaires may be more sensitive as a higher proportion of their content is directly relevant to the disease under study. In this chapter we review the most frequently used HRQL questionnaires, both general and disease-specific for COPD.

Key words: COPD, health-related quality of life, quality of life questionnaires for COPD.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con EPOC tienen disminuida su capacidad para el ejercicio y el síntoma que con más frecuencia limita el esfuerzo físico, es la disnea. A su vez, la enfermedad repercute sobre el estado de salud y la calidad de vida de los pacientes. El concepto de calidad de vida relacionado con la salud, es relativamente reciente y se ha desarrollado a partir de la idea de que las consecuencias que se derivan de una determinada enfermedad, no sólo incluyen el deterioro funcional sino que abarca las repercusiones sobre el estilo de vida del paciente, incluyendo su propia percepción e interpreta-

ción. La calidad de vida puede ser definida como “el valor asignado a la duración de la vida y modificado por el daño, estado funcional, la percepción y oportunidades sociales que son influenciadas por la enfermedad, el daño, el tratamiento o alguna política”.¹ En otras palabras, es el proceso de cuantificar el impacto de la enfermedad en la vida del paciente y la sensación de sentirse bien. Dada la escasa correlación existente entre calidad de vida y función pulmonar, la evaluación de la calidad de vida parece aportar una información complementaria acerca de la enfermedad.

Uno de los objetivos más importantes en el tratamiento de los pacientes con EPOC, es mejorar la calidad de vida de los mismos. El término “Calidad de vida relacionada con la Salud”, se refiere a cuánto se ve afectada la calidad de vida de los pacientes por su enfermedad. Si bien la disnea es el síntoma principal de los pacientes con EPOC; predictor mayor de la calidad de vida y de mayor impacto en el estado de salud general de los pacientes, la medida de la disnea no puede sustituir a la de la calidad de vida cuando se trata de valorar estrategias terapéuticas. En este sentido los cuestionarios de cali-

¹ Profesor Agregado de Función Pulmonar. Cátedra de Neumología Universidad de la República. Hospital Maciel. Montevideo. Uruguay.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:
Amsterdam Núm. 124 3er. piso, 6170,
Méjico, D.F. Tel. (52) 5211-2350.

dad de vida constituyen una medida más, en la evaluación global del paciente con EPOC.

Existen dos tipos de cuestionarios para medir la calidad de vida: Los cuestionarios genéricos y los cuestionarios específicos, los cuales han probado ser reproducibles, confiables y sensibles al cambio.² Estas características los hacen aptos para estudios de tipo descriptivo o en donde se evalúa un determinado tratamiento en pacientes con EPOC. Ambos usan escalas que van con rangos desde una perfecta salud hasta el peor estado de salud.

Los cuestionarios genéricos o generales como su nombre lo indica se han diseñado para medir el impacto en la salud de los pacientes de un rango amplio de enfermedades y estadios de enfermedades.³ Permiten conocer qué aspectos de la calidad de vida están afectados en comparación con la población general y otras enfermedades. Es posible detectar efectos de las intervenciones fuera del ámbito de la salud respiratoria, aunque son menos sensibles para detectar cambios clínicamente relevantes.

Los cuestionarios específicos, como su nombre lo indica, evalúan solamente un órgano o sistema afectado, en este caso están diseñados para medir el impacto de las enfermedades respiratorias. Fueron diseñados a partir de los síntomas, las limitaciones y los trastornos de la vida diaria que producen estas enfermedades. Específicamente en EPOC, se han diseñado cuestionarios propios que evalúan el impacto de esta enfermedad en la calidad de vida. Los cuestionarios específicos para determinadas enfermedades respiratorias han mostrado ser más sensibles a los cambios que experimentan los pacientes en el curso evolutivo de la enfermedad. La utilización de estos cuestionarios requiere de autorización previa.⁴

De acuerdo a los objetivos del estudio, la estrategia podrá ser la utilización conjunta de cuestionarios genéricos y específicos de eficacia ya documentada.⁵

En este sentido, nos referiremos a aquellos cuestionarios genéricos y específicos de uso más frecuentes.

CUESTIONARIOS GENÉRICOS

Cuestionario de salud SF-36

En 1992 Ware y cols⁶ desarrollaron el Cuestionario de Salud SF-36 basado en versiones anteriores utilizadas en el Estudio de Resultados Médicos (Medical Outcomes Study, MOS).

El formato final es un documento genérico que contiene 8 dimensiones: función física, función social, limitaciones del rol: problemas físicos, limitaciones del rol: problemas emocionales, bienestar o salud mental, vitalidad,

dolor, evaluación general de la salud: percepción y cambio con el tiempo.

Para cada dimensión, los reactivos son codificados, agregados y transformados en una escala que tiene una puntuación que va desde 0 (el peor estado de salud para esa dimensión) hasta 100 (el mejor estado de salud). Se calculan dos puntuaciones resumen: Una para la salud física y otra para la salud mental.

Es preferentemente autoadministrado y el tiempo en que se contesta es aproximadamente 10 minutos. Existe una versión traducida al español.⁷

El SF-36 ha mostrado validez en la evaluación de pacientes con EPOC y buena correlación con la disnea medida con el índice basal de disnea (BDI).

El SF-36 en pacientes con EPOC es muy útil y ha demostrado una mejor capacidad para evaluar la calidad de los pacientes con EPOC con ingresos previos y comorbilidad⁸ y la necesidad de utilización de los servicios sanitarios⁹ que los cuestionarios específicos. También ha sido utilizado en estudios de seguimiento de pacientes con EPOC, en evaluación de respuesta a cambios terapéuticos a corticoides¹⁰ y en los programas de rehabilitación respiratoria.¹¹

Cuestionario de calidad de vida SF-12

Es un cuestionario de 12 reactivos seleccionados del SF-36, que cubren las 8 dimensiones del cuestionario original.¹² En el cuadro 1 se correlacionan los dos instrumentos y se señalan, en negrita, los reactivos del SF-36 que aparecen en el SF-12. Su menor tiempo de aplicación, de 2 a 3 minutos, lo hace adecuado para uso en estudios poblacionales.¹³ Tiene muy buena correlación con el SF-36 al reconstruir las áreas de salud física y mental. Un puntaje mayor, indica un mejor estado de salud.

Cuestionario perfil de las consecuencias de la enfermedad. En inglés: Sickness impact profile (SIP)

Es un cuestionario desarrollado en 1976 por Bergner y cols¹⁴ para proveer una medida del estado de salud y para ser utilizada en la evaluación, planificación y formulación de políticas de salud. Su objetivo es medir la disfunción provocada por la enfermedad a través de la percepción que el individuo tiene de los cambios en su conducta debidos a la enfermedad.

No está diseñado para su aplicación en población general, sino en pacientes con algún tipo de disfunción o incapacidad provocado por una enfermedad y especialmente indicado en pacientes con disfunción moderada a severa. Este cuestionario genérico contiene 136 reactivos agrupados en 12 categorías. De éstas, siete pueden agruparse en dos dimensiones, una física y otra psicosocial y cinco son independientes.

Cuadro 1. Cuestionarios SF-12. Resumen de su contenido y correlación con SF-36.

SF-12	SF-36	Contenido	Dimensión
2 a 3 b	3 a	Esfuerzos intensos	Función física
	3 b	Esfuerzos moderados	
	3 c	Llevar la bolsa de compra	
	3 d	Subir varios pisos por escalera	
	3 e	Subir un solo piso por escalera	
	3 f	Agacharse o arrodillarse	
	3 g	Caminar 1 km o más	
	3 h	Caminar varias manzanas	
	3 i	Caminar 1 sola manzana	
	3 j	Bañarse o vestirse	
3 a 3 b	4 a	Reducción del tiempo de trabajo. Cuánto tuvo que reducir su tiempo de trabajo	Limitaciones del rol: físico
	4 b	Hacer menos de lo que hubiese deseado	
	4 c	Dejar de hacer algunas tareas	
	4 d	Dificultad para hacer tu trabajo	
5	7 8	Dolor en alguna parte del cuerpo Impacto del dolor sobre el trabajo	Dolor
1	1	Cómo es la salud general	Percepción de la salud general
	11 a	Enfermarse más que otras personas	
	11 b	Sano como todos	
	11 c	Empeora la salud	
	11 d	Salud excelente	
6b	9 a	Lleno de vitalidad	Vitalidad
	9 e	Lleno de energía	
	9 g	Estar agotado	
	9 i	Sentirse cansado	
7	6 10	Impacto social Impacto social	Función social
4 a 4 b	5 a	Reducción de tiempo dedicado al trabajo a causa emocional	Limitaciones del rol: emocional
	5 b	Hacer menos de lo deseado a causa emocional	
	5 c	No hacer su trabajo a causa emocional	
	9 b 9 c 9 d 9 f 9 h	Estar nervioso Con la moral caída Sentirse calmado y tranquilo Sentirse triste y desanimado Sentirse feliz	Salud mental

La dimensión física comprende las categorías: movilidad, desplazamiento y cuidado y movimiento corporal. La dimensión psicosocial: relaciones sociales, actividad intelectual, actividad emocional y comunicación. Las cinco categorías restantes son: dormir y descansar, comer, entretenimientos y pasatiempos, trabajar y tareas domésticas. El paciente sólo marca los reactivos que describen

su "estado de salud en el día de hoy" y que "están relacionados con su enfermedad".

Cada reactivo del cuestionario tiene un valor relativo distinto y la puntuación total se calcula sumando la puntuación de cada reactivo. Puede obtenerse una puntuación por categoría, una puntuación agregada para las dimensiones física y psicosocial y una puntuación global para todo el perfil.

Puede ser autoadministrado o por entrevistador y el tiempo de su aplicación es aproximadamente 30 minutos.

Ha sido adaptado al español por Badía y cols., mostrando validez y confiabilidad.¹⁵ En pacientes con EPOC se ha utilizado por mucho tiempo el SIP y se ha relacionado la puntuación en este cuestionario con mediciones fisiológicas y otros cuestionarios. Un estudio de Jones¹⁶ mostró que la puntuación en este cuestionario se correlacionaba con la prueba de caminata de 6 minutos y la escala MRC. Este cuestionario ha sido utilizado en estudios para evaluar diferentes tratamientos en EPOC, entre otros el costo y la eficacia de los cuidados respiratorios domiciliarios¹⁷ y en el estudio del Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group (NOTT).¹⁸

*Cuestionario perfil de salud de Nottingham
En inglés: Nottingham health profile (NHP)*

Este cuestionario desarrollado en Gran Bretaña por Hunt y cols.,¹⁹ se ha utilizado para medir la percepción subjetiva del impacto de los problemas de salud. Es un instrumento genérico para la medida del sufrimiento físico, psicológico y social asociado a problemas médicos, sociales y emocionales y el grado en que dicho sufrimiento interrumpe la vida de los individuos.

Consta de dos partes: La primera, formada por 38 reactivos pertenecientes a seis grandes dimensiones de la salud: energía (3 reactivos), dolor (8 reactivos), movilidad física (8 reactivos), reacciones emocionales (9 reactivos), sueño (5 reactivos), y aislamiento social (5 reactivos). Los reactivos representan diferentes estados de salud. Los sujetos deben contestar para cada uno de ellos: Sí/No. La segunda parte consiste de siete preguntas sobre la existencia de limitaciones a causa de la salud en siete actividades funcionales de la vida diaria: en el trabajo, las tareas domésticas, la vida social, la vida familiar, la vida sexual, las aficiones y el tiempo libre.

Carece de reactivos de salud positiva, por lo que es un instrumento más adecuado para individuos con un cierto grado de afectación de su salud y no para población general. Es autoadministrado y requiere para completarlo un tiempo de 10 a 15 minutos. La puntuación se realiza para cada dimensión. Las respuestas positivas en cada dimensión se multiplican por el valor ponderal, posteriormente se suman y se trasforman en una puntuación de 0 (mejor estado) a 100 (peor estado). También se puede utilizar el porcentaje de respuestas positivas en cada dimensión.

Ha sido traducido al español y ha mostrado su validez, confiabilidad y sensibilidad a los cambios.²⁰ Se ha utilizado en estudios poblacionales descriptivos como herramienta de encuesta y para evaluación de intervenciones médicas.

CUESTIONARIOS ESPECÍFICOS

Cuestionario de la enfermedad respiratoria crónica

En inglés: The chronic respiratory disease questionnaire (CRQ)

Fue desarrollado originariamente en Canadá en los años 80 por Guyatt y cols, para medir el impacto de los problemas de salud en pacientes con EPOC, sobre todo para poder cuantificar los cambios después de una intervención terapéutica que inicialmente fue la rehabilitación respiratoria.

Es un instrumento específico para la EPOC, útil para medir la afectación física y psicoemocional de estos pacientes.

Está constituido por 20 preguntas, divididas en 4 áreas o dimensiones: disnea (5 preguntas), fatiga (4 preguntas), función emocional (7 preguntas) y control o dominio de la enfermedad (7 preguntas). Cada pregunta tiene una escala de respuestas con 7 posibilidades. El cuestionario tiene además una lista de actividades que potencialmente pueden generar disnea, que sirven de orientación al paciente para definir actividades de la vida diaria que le causan disnea, aunque el paciente puede elegir otras (*Cuadro 2*).

La puntuación es sumatoria: Una puntuación alta traduce mayor función, en cambio una puntuación baja traduce peor función. Los diversos reactivos de contestación para cada pregunta están conformados en esquema "lisker" de tal forma que permite obtener un número del 1 al 7. Para evaluar los cambios obtenidos después de una intervención, se requiere que exista un cambio de 0.5 por reactivo y por categoría.²¹ En este sentido ésta es la que se conoce como "la diferencia mínima clínicamente importante".

Su administración es por un entrevistador entrenado y el tiempo para completarlo es de 30 minutos en la primera entrevista y 15 en las sucesivas.

Ha sido traducido al español y mostrada su validez, confiabilidad y sensibilidad al cambio.²²

Este cuestionario ha sido utilizado como instrumento de evaluación del estado de salud en distintos estudios²¹ y cambios producidos por la rehabilitación respiratoria^{23,24}

Cuadro 2. Cuestionarios de la enfermedad respiratoria crónica (CRQ). Resumen de su contenido.

Dimensiones	Reactivos
Disnea	5
Fatiga	4
Función emocional	7
Control o dominio de la enfermedad	4
Puntaje total	20

Cuadro 3. Cuestionario respiratorio St. George's (SGRQ). Resumen de su contenido.

Categorías	Contenido
Síntomas	Frecuencia y severidad
Actividad	Limitación de la actividad debido a la disnea
Impacto	Alteraciones emocionales y de funcionamiento social
Puntaje total	(Sumatoria de las 3 categorías)

y tratamiento con broncodilatadores²⁵ y corticoides,²⁶ así como en el seguimiento de pacientes con EPOC.¹⁰

*Cuestionario respiratorio St. George
En inglés: St. George's respiratory questionnaire
(SGRQ)*

Este cuestionario ha sido diseñado para cuantificar el impacto de la EPOC en el estado de salud percibido por los pacientes respiratorios. Ha probado al mismo tiempo, ser suficientemente sensible para reflejar los cambios en la actividad de la enfermedad. Es un cuestionario específico para pacientes con patología respiratoria, desarrollado por Jones y cols,²⁷ que contiene 50 reactivos repartidos en tres categorías: síntomas, actividad e impacto (*Cuadro 3*). Los reactivos de la categoría de síntomas, se refieren a la frecuencia y severidad de los síntomas respiratorios. La categoría de actividad contiene reactivos que cubren la limitación debida a la disnea. La categoría de impacto contiene los reactivos que se refieren a las alteraciones psicológicas y de funcionamiento social producidas por la enfermedad respiratoria. Los reactivos están formulados de dos formas diferentes: En forma de pregunta con 5 opciones como máximo, de las cuales deben elegir sólo una y en forma de frases con dos opciones: Sí/No.

Se calcula una puntuación para cada una de las categorías del cuestionario y también una puntuación global. El rango de posibles puntuaciones está entre 0 (no alteración de la calidad de vida) y 100 (máxima alteración de la calidad de vida).

El cambio en la puntuación con significación clínica, ha sido establecido en 4 unidades.²⁸ Es preferentemente autoadministrado con un tiempo para completarlo de 10 minutos. Ha sido traducido y validado al español.²⁹

Este cuestionario ha demostrado su gran utilidad en el seguimiento de pacientes con EPOC,¹⁰ así como para evaluar la respuesta al tratamiento con broncodilatadores beta-agonistas de acción larga³⁰ anticolinérgicos³¹⁻³³ y corticoides.³⁴

REFERENCIAS

- Patrick DL, Erickson P. Assessing health-related quality of life for clinical decision making. In: Walker S, Rosser R, eds. *Quality of Life Assessment: Key Issues in the 1990s*. Boston: Kluwer, 1993: 11-63.
- Jones PW. Dyspnea and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. In: Mahler D, ed. *Dyspnea*. New York: Marcel Dekker, Inc., 1997: 199-220.
- Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, Gilson BS. The sickness impact profile: development and final revision of a health status measure. *Med Care* 1981; 19: 787-805.
- Engström CP, Persson LO, Larsson S, Sullivan M. Health-related quality of life in COPD: why both disease-specific and generic measures should be used. *Eur Respir J* 2001; 18: 69-76.
- ATS/ACCP Statement of Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am Respir Crit Care Med* 2003; 167: 211-277.
- Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). *Med Care* 1992; 30: 473-483.
- Alonso J, Prieto L, Anto JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin (Barc)*. 1995; 104: 771-776.
- Sanjuás BC. Medición de la calidad de vida: ¿cuestionarios genéricos o específicos? *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 107-109.
- Desikan R, Mason HL, Rupp MT, Skehan M. Health-related quality of life and healthcare resource utilization by COPD patients: a comparison of three instruments. *Qual Life Res* 2002; 11: 739-751.
- Spencer S, Carverley PMA, Burge PS, Jones PW. Health status deterioration in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 122-128.
- Griffiths TL, Ionescu A, Mullins J, Turner-Lawlor P, Thomas J, Burr M. Use of the SF-36 questionnaire as an outcome measure in a randomized controlled trial of pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: A257.
- Ware JE, Kosinski M, Turner-Bowker DM, Gandek B. How to score Version 2 of SF-12 Health Survey. Qualitymetric Incorporated. Lincoln, Rhode Island and Health Assessment Lab. Boston, Massachusetts. October 2002.
- Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muñoz A, Lopez MV, Valdivia G, Montes de Oca M, Talamo C, Hallal P, Victora CG. PLATINO Team. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in five Latin American cities (the PLATINO Study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366: 1875-1881.
- Bergner M, Bobbitt R, Pollard WE, Martin DP, Gilson BS. The sickness impact profile: validation of a health status measure. *Med Care* 1976; 14: 57-67.
- Badía X, Alonso J. Adaptación de una medida de la disfunción relacionada con la enfermedad: la versión española del Sickness Impact Profile. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 90-95.
- Jones PW, Baveystock CM, Littlejohns P. Relationships between general health measured with the sickness im-

- pact profile and respiratory symptoms, physiological measures and mood in patients with chronic airflow limitation. Am Rev Respir Dis 1989; 140: 1538-1543.
- 17. Bergner M, Hudson LD, Conrad DA, Patmont CM, McDonald GJ, Perrin EB, Wilson BS. The cost and efficacy of home care for patients with chronic lung disease. Med Care 1988; 26: 566-579.
 - 18. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxicemic chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 1980; 93: 391-398.
 - 19. Hunt SM, Mc Kenna SP, Mc Ewen J, Williams J, Papp E. The Nottingham Health Profile: subjective health status and medical consultations. Soc Sci Med 1981; 15a: 221-229.
 - 20. Alonso J, Antó JM, Moreno C. Spanish version of the Nottingham health profile: translation and preliminary validity. AJPH 1990; 80: 704-708.
 - 21. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. Control Clin Trials 1989; 10: 407-415.
 - 22. Guell R, Casan P, Sangenis M, Santis J, Morante F, Borras JM, Guyatt G. The Spanish translation and evaluation of quality of life questionnaire in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Arch Bronconeumol 1995; 31: 202-210.
 - 23. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 1996; 348: 1115-1119.
 - 24. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, Lewis-Jenkins V, Mullins J, Shiels K, Turner-Lawlor PJ, Payne N, Newcombe RG, Ionescu AA, Thomas J, Tunbridge J. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomized controlled trial. Lancet 2000; 355: 362-368.
 - 25. Cook D, Guyatt G, Wong E, Goldstein R, Bedard M, Austin P, Ramsdale H, Jaeschke R, Sears M. Regular versus as-needed short-acting inhaled beta-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 85-90.
 - 26. Bourbeau J, Rouleau MY, Boucher S. Randomized controlled trial of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1998; 53: 477-482.
 - 27. Jones PW. Quality of life measurements for patients with diseases of the airways. Thorax 1991; 46: 676-682.
 - 28. Jones PW. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. Eur Respir J 2002; 19: 398-404.
 - 29. Ferrer M, Alonso J, Prieto L, Plaza V, Monso E, Marrades R, Aguilar MC, Khalaf A, Antó JM. Validity and reliability of the St. George's Respiratory Questionnaire after adaptation to a different language and culture: the Spanish example. Eur Respir J 1996; 9: 1160-1166.
 - 30. Jones PW, Bosh TK. Quality of life in COPD patients treated with salmeterol. Am J Resp Crit Care Med 1997; 155: 1283-1289.
 - 31. Dahl R, Greefhorst LAPM, Nowak D, Nonikov V, Byme AM, Thomson MH, Till D, Della-Cioppa G. Formoterol in chronic obstructive pulmonary disease I Study Group. Inhaled formoterol dry powder *versus* ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Resp Crit Care Med 2001; 164: 778-784.
 - 32. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, Bantje TA, Kesten S, Korducki L, Comelissen PJ. Dutch/Belgian Tiotropium Study Group. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 year's treatment with tiotropium. Eur Respir J 2002; 19: 209-216.
 - 33. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San PG, ZuWallack RL, Menjoge SS, Serby CW, Witek T Jr. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2002; 19: 217-224.
 - 34. Burge PS, Carverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomized, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. BMJ 2000; 320: 1297-1303.

