



### TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA ESTABLE

**Fernando de la Iglesia Martínez**  
**Susana Rivera García**  
**Santiago Freire Castro**

Unidad de Corta Estancia Médica. Departamento de Medicina Interna. Hospital Juan Canalejo, A Coruña.

ÍNDICE	FICHA TÉCNICA
1. INTRODUCCIÓN 2	- Extensión: 12 páginas
2. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD 2	- Método de realización: revisión por expertos
3. TRATAMIENTO DE LA EPOC ESTABLE 4	- Fecha de realización: noviembre de 2003
4. EDUCACIÓN 4	- Fecha de publicación: diciembre de 2003
5. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO 5	- Fecha de revisión: antes de 2006
5.1. Broncodilatadores 5	- Conflicto de intereses: no declarados
5.2. Glucocorticoides 7	- Financiación: ninguna
5.3. Otros tratamientos farmacológicos 7	
6. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO 8	
6.1. Rehabilitación 8	
6.2. Oxigenoterapia crónica ambulatoria 8	
6.3. Tratamiento quirúrgico 8	
7. MANEJO DE LA EPOC Y ESTADIO 9	
8. BIBLIOGRAFÍA 10	



### INTRODUCCIÓN

---

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) afecta aproximadamente a unos 600 millones de personas en todo el mundo. Su prevalencia en España se sitúa en el 9% de la población entre los 40 y 69 años, lo que supone que unos 2,2 millones de españoles la padecen. Es la cuarta causa de muerte y responsable del 7 al 8% de los ingresos hospitalarios.

En 1993 el coste de la EPOC en Estados Unidos se estimó en 24 billones de dólares. El gasto medio en tratamiento farmacológico y hospitalario en España es de 2.000 euros por paciente y año, lo que supone el 2% del presupuesto de la sanidad pública española, o lo que es lo mismo, el 0.25% del producto interior bruto (PIB). Sólo una cuarta parte de los enfermos están diagnosticados y menos del 10% están tratados correctamente, por lo que la aplicación de atención médica a todos los enfermos de EPOC desequilibraría los actuales presupuestos destinados a Sanidad.

### DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD

---

La EPOC es un proceso patológico que se caracteriza por una limitación del flujo aéreo que no es completamente reversible. La limitación del flujo aéreo es, por lo general, progresiva y se asocia con una respuesta inflamatoria pulmonar anormal a partículas o gases nocivos.

El diagnóstico se debe considerar en pacientes con síntomas como tos, disnea y expectoración, y antecedente de exposición a factores de riesgo, fundamentalmente tabaquismo de  $\geq 20$  paquetes-año. Se debe confirmar mediante la realización de una espirometría que demuestre limitación del flujo aéreo que no es completamente reversible, con un FEV<sub>1</sub> (volumen espiratorio máximo en el primer segundo) post-broncodilatación  $< 80\%$  del valor de referencia en asociación con un índice FEV<sub>1</sub>/FVC (capacidad vital forzada)  $< 70\%$ .

La **G**lobal Initiative for Chronic **O**bstructive **L**ung **D**isease (GOLD) ha propuesto una clasificación de la gravedad de la EPOC en cuatro estadios en función de los síntomas de los pacientes y los valores de la espirometría post-broncodilatación, que debe considerarse como instrumento educativo y de orientación general para el tratamiento de la enfermedad:



Estadio	Características
<b>0: En riesgo</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Espirometría normal</li><li>Síntomas crónicos (tos, aumento de la producción de esputo)</li></ul>
<b>I: EPOC leve</b>	<ul style="list-style-type: none"><li><math>FEV_1/FVC &lt; 70\%</math></li><li><math>FEV_1 \geq 80\%</math> ref.</li><li>Con o sin síntomas crónicos (tos, aumento de la producción de esputo)</li></ul>
<b>II: EPOC moderada</b>	<ul style="list-style-type: none"><li><math>FEV_1/FVC &lt; 70\%</math></li><li><math>50\% \leq FEV_1 &lt; 80\%</math> ref</li><li>Con o sin síntomas crónicos (tos, aumento de la producción de esputo)</li></ul>
<b>III: EPOC grave</b>	<ul style="list-style-type: none"><li><math>FEV_1/FVC &lt; 70\%</math></li><li><math>30\% \leq FEV_1 &lt; 50\%</math> ref</li><li>Con o sin síntomas crónicos (tos, aumento de la producción de esputo)</li></ul>
<b>IV: EPOC muy grave</b>	<ul style="list-style-type: none"><li><math>FEV_1/FVC &lt; 70\%</math></li><li><math>FEV_1 &lt; 30\%</math> ref ó <math>FEV_1 &lt; 50\%</math> ref con insuficiencia respiratoria crónica o insuficiencia cardíaca derecha</li></ul>

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio máximo en el primer segundo; ref: valor de referencia; FVC: capacidad vital forzada; insuficiencia respiratoria crónica: presión parcial de oxígeno arterial (PaO<sub>2</sub>) < 60 mmHg (8,0 kPa) con o sin presión parcial de CO<sub>2</sub> arterial (Pa CO<sub>2</sub>) > 50 mmHg (6,7 kPa), respirando aire ambiente y al nivel del mar.

Para establecer el nivel de evidencia de las recomendaciones de esta guía se ha seguido el sistema desarrollado por el National Heart, Lung, and Blood Institute, y se indican entre paréntesis después de una afirmación relevante:

Categoría	Origen de la evidencia	Definición
<b>A</b>	Estudios aleatorizados y controlados. Gran cantidad de datos	La evidencia proviene de los resultados de estudios bien diseñados que proporcionan un patrón consistente de hallazgos en la población a la que se le realiza la recomendación.
<b>B</b>	Estudios aleatorizados y controlados. Datos limitados	La evidencia proviene de los resultados de estudios de intervención que incluyen un número limitado de pacientes, análisis post hoc o en subgrupos, de ensayos clínicos, o metanálisis de ensayos clínicos.
<b>C</b>	Estudios no aleatorizados. Sólo observacionales	La evidencia proviene de los resultados de estudios no controlados o no aleatorizados o estudios observacionales.
<b>D</b>	Opinión de un comité de consenso	Esta categoría sólo se utiliza en casos en que se considera de valor realizar alguna recomendación y que la bibliografía clínica en la materia es insuficiente para justificar su clasificación en alguna de las otras categorías.



### **TRATAMIENTO DE LA EPOC ESTABLE**

---

El objetivo principal del tratamiento de la EPOC debe ser reducir la mortalidad y aumentar la supervivencia; otros objetivos son prevenir la progresión de la enfermedad, aliviar los síntomas, mejorar la tolerancia al ejercicio y el estado general de salud, y prevenir y tratar las complicaciones y exacerbaciones.

Para conseguir dichos objetivos disponemos de tres herramientas complementarias entre sí: educación, farmacoterapia y tratamiento no farmacológico. Es importante reseñar que hasta el día de hoy sólo dos medidas han demostrado ser capaces de modificar la supervivencia de estos pacientes: el cese del hábito del tabaquismo y la oxigenoterapia crónica ambulatoria en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica (Evidencia A).

### **EDUCACIÓN**

---

La educación sanitaria no mejora la función pulmonar de los pacientes ni la tolerancia al ejercicio, pero puede optimizar la capacidad de sobrellevar la enfermedad y su estado general de salud. Además es eficaz para alcanzar ciertas metas específicas, como el cese del hábito de fumar (Evidencia A).

La abstinencia del hábito de fumar es la intervención más simple y más rentable para reducir el riesgo de desarrollar EPOC y detener su progresión en cualquier estadio (Evidencia A). El cese del tabaquismo reduce la tasa de mortalidad por cualquier causa en aproximadamente un 27%. La simple recomendación del médico consigue una abstinencia a largo plazo del 5%, pero además disponemos de distintos tratamientos farmacológicos eficaces para la dependencia del tabaco (Evidencia A).

Numerosos estudios indican que la terapia sustitutiva de nicotina en cualquiera de sus formas (chicle, inhalador, aerosol nasal, parche transcutáneo, tableta sublingual o gragea) aumenta la tasa de abstinencia a largo plazo hasta un 16-22%. También antidepresivos como el bupropion han demostrado incrementar la tasa de abandono del hábito de fumar hasta el 30% a un año, y hasta el 35% si se asocia a parches de nicotina.



### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Ninguno de los medicamentos existentes para el tratamiento de la EPOC ha demostrado reducir la pérdida progresiva de la función pulmonar a largo plazo, sello distintivo de esta enfermedad (Evidencia A). Los fármacos se utilizan para prevenir y controlar los síntomas, reducir la frecuencia y severidad de las exacerbaciones, y mejorar el estado general de salud y la tolerancia al ejercicio. La siguiente tabla refleja algunos datos de los fármacos más usados:

Fármaco	Duración de la acción (horas)	Dosis habitual	Coste medio mensual (aprox., en euros)
<b>β<sub>2</sub>-agonistas de corta duración</b>			
Fenoterol	4-6	200 mcg / 6-8 horas	10.23-12.84
Salbutamol	4-6	100-200 mcg / 6-8 horas	2.56-6.60
Terbutalina	4-6	250-500 mcg / 6-8 horas	3.30-8.47
<b>β<sub>2</sub>-agonistas de larga duración</b>			
Formoterol	12+	12-24 mcg / 12 horas	33.41-58.08
Salmeterol	12+	50 mcg / 12 horas	20.98-38.57
<b>Anticolinérgicos de corta duración</b>			
Ipratropio	6-8	20-40 mcg / 6-8 horas	2.33-7.00
<b>Anticolinérgicos de larga duración</b>			
Tiotropio	24+	22.5 mcg / 24 horas	57.44
<b>Combinación de β<sub>2</sub>-agonista y anticolinérgico de corta duración</b>			
Fenoterol/Ipratropio	6-8	200/40 mcg / 6-8 horas	6.12-9.18
Salbutamol/Ipratropio	6-8	200/40 mcg / 6-8 horas	6.79-9.06
<b>Metilxantinas</b>			
Teofilina, retardada	Variable, hasta 24 h	100-600 mg / 24 horas	2.82-8.15
<b>Corticoides inhalados</b>			
Beclometasona		100-250 mcg / 8-12 horas	14.66-17.71
Budesonido		200-400 mcg / 6-12 horas	13.39-40.52
Fluticasona		50-500 mcg / 12 horas	8.73-57.12
<b>Combinación de β<sub>2</sub>-agonista de larga duración y corticoide en un inhalador.</b>			
Formoterol/Budesónido		9/320 mcg / 12-24 horas	35.24-70.48
Salmeterol/Fluticasona		50/100,200,500 mcg / 12h	49.93-90.41

### BRONCODILATADORES

Desempeñan un papel central en el tratamiento sintomático de la EPOC (Evidencia A). Se pueden administrar a demanda como medicación de rescate, o siguiendo un régimen regular



para prevenir o reducir los síntomas. La elección entre  $\beta_2$ -agonistas, anticolinérgicos, teofilina y combinaciones de ellos depende de la disponibilidad, de la respuesta individual en términos de alivio de síntomas y de los efectos secundarios. La vía de administración preferida es la inhalatoria. Ya que existen diferentes modelos de inhaladores, con espaciadores, activados por la respiración, polvo seco, etc. es esencial comprobar que la técnica inhalatoria es correcta y re-chequearla en cada visita.

En estadios precoces de la enfermedad se deben utilizar broncodilatadores de corta duración a demanda, según precise el paciente. Los  $\beta_2$ -agonistas tienen la ventaja de un efecto casi inmediato, alcanzando su pico de acción en unos 15-30 minutos, y su duración es de 4 ó 5 horas. Por el contrario, el temblor, taquicardia y nerviosismo son sus efectos secundarios más limitantes. Los anticolinérgicos tienen un comienzo de acción algo más lento, duran de 6 a 8 horas, con un efecto broncodilatador equivalente y sin los efectos secundarios antes mencionados (Evidencia A); por ello hay autores que los indican como de primera elección. Ambas clases de broncodilatadores han demostrado disminuir los síntomas y aumentar la tolerancia al ejercicio, pero no modifican el FEV<sub>1</sub> ni la mortalidad; además los anticolinérgicos han demostrado mejorar la calidad de vida. La combinación de ambos disminuye las exacerbaciones y pueden incrementar el grado de broncodilatación con efectos secundarios similares o menores (Evidencia A).

Cuando el estadio de la EPOC progresa se deben indicar broncodilatadores de larga duración, anticolinérgicos o  $\beta_2$ -agonistas, como terapia de mantenimiento y dejar los de corta duración como medicación de rescate. El tratamiento regular con broncodilatadores de larga duración es más eficaz que los de corta duración, pero es bastante más caro (Evidencia A). Los  $\beta_2$ -agonistas y anticolinérgicos de larga duración han demostrado disminuir las exacerbaciones en aproximadamente un 25%, mejorar la calidad de vida y aumentar levemente el FEV<sub>1</sub>, sin modificar la mortalidad. En 2 estudios que comparan salmeterol y tiotropo durante 6 meses no existen diferencias relevantes entre ambos, salvo un aumento del FEV<sub>1</sub> favorable al tiotropo (37 mL; IC 95%, 12-61mL).

Las metilxantinas son consideradas en la actualidad como fármacos de segunda línea por su débil potencia broncodilatadora y estrecho margen terapéutico (Evidencia A). Los argumentos a favor de su uso incluyen acciones potencialmente beneficiosas (mejoría de la función diafragmática y de la capacidad de esfuerzo, efecto diurético e inotrópico positivo) y el dato de



que en formulación retardada, añadida a otra medicación broncodilatadora, mejoran la función pulmonar y la calidad de vida.

### GLUCOCORTICOIDES

En la EPOC se recomienda evitar el tratamiento a largo plazo con corticoides orales por no existir evidencias de beneficios y por la gran evidencia de efectos secundarios, especialmente la miopatía esteroidea (Evidencia A).

El tratamiento regular con corticoides inhalados no modifica la reducción progresiva a largo plazo del FEV<sub>1</sub>, pero en pacientes seleccionados disminuye la frecuencia de exacerbaciones en aproximadamente un 24% y mejora la calidad de vida. Cuatro grandes estudios demuestran que se deben emplear en enfermos en estadio III y IV, es decir con FEV<sub>1</sub> < 50% del valor de referencia, y exacerbaciones repetidas (por ejemplo, 3 en los últimos tres años) (Evidencia A). En tres de dichos estudios el corticoide combinado con un  $\beta_2$ -agonistas de larga duración fue más efectivo que sus componentes de forma individual en la disminución de las exacerbaciones.

### OTROS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

**Vacunas.** Está indicada la vacunación antigripal anual (evidencia A), mientras que, aunque utilizada, no existen datos tan favorables de la vacunación antineumocócica generalizada (Evidencia B).

**Tratamiento sustitutivo con alfa-1-antitripsina.** Sólo en pacientes jóvenes con déficit severo y enfisema (Evidencia C).

**Antibióticos.** No se recomienda su uso más allá del tratamiento de exacerbaciones infecciosas de la EPOC y otras infecciones bacterianas (Evidencia A).

**Mucolíticos.** No se puede recomendar el uso extendido de estos preparados (Evidencia D).

**Agentes antioxidantes.** La N-acetilcisteína disminuye la frecuencia de las exacerbaciones, pero antes de recomendar su uso regular se deben evaluar los resultados de estudios que están en marcha (Evidencia B).

**Inmunoreguladores.** No recomendados (Evidencia B).

**Antitusivos.** Su uso regular está contraindicado (Evidencia D).

**Estimulantes respiratorios.** No recomendado su utilización regular (Evidencia B).

**Narcóticos.** Contraindicados.

**Otros.** Nedocromil, modificadores de los leucotrienos y métodos alternativos (homeopatía, acupuntura, hierbas medicinales) no han sido adecuadamente testados, y no se pueden recomendar en el momento actual.



## TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

---

### REHABILITACIÓN

La rehabilitación pulmonar consigue reducir los síntomas, mejorar la calidad de vida, e incrementar la participación en las actividades de la vida diaria. Todos los pacientes con EPOC en sus diferentes estadios se benefician con los programas de entrenamiento, que mejoran tanto la tolerancia al ejercicio como la sensación de disnea y fatiga (Evidencia A). Los programas deben incluir ejercicios de entrenamiento, consejos nutricionales y aspectos educativos.

Los beneficios se han demostrado en pacientes ingresados, ambulatorios y en el ámbito domiciliario. La duración mínima de un programa de rehabilitación eficaz es de 2 meses, aunque los resultados mejoran cuanto mayor sea la duración (Evidencia B).

### OXIGENOTERAPIA CRÓNICA AMBULATORIA

La administración a largo plazo de oxígeno (>15 horas/día) en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica ha demostrado que aumenta la supervivencia (Evidencia A). También es beneficioso en la presión de la arteria pulmonar, policitemia, capacidad de ejercicio, mecánica pulmonar y capacidad intelectual.

La oxigenoterapia a largo plazo se indica generalmente en pacientes en estadio IV: EPOC muy severo, que presentan:

- a)  $\text{PaO}_2 \leq 55$  mm Hg (7.3 kPa) o  $\text{SaO}_2 < 88\%$ , con o sin hipercapnia (Evidencia A), o
- b)  $\text{PaO}_2 > 55$  y  $< 60$  mm Hg (entre 7.3 y 8.0 kPa) o  $\text{SaO}_2$  de 89%, y evidencia de hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva o policitemia ( $\text{Hto} > 55\%$ ) (Evidencia D).

Hasta el momento no existe evidencia convincente de que la **ventilación mecánica** tenga un papel en el manejo de la EPOC estable.

### TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

En pacientes cuidadosamente seleccionados la **bullectomía** es eficaz en reducir la disnea y mejorar la función pulmonar (Evidencia C).

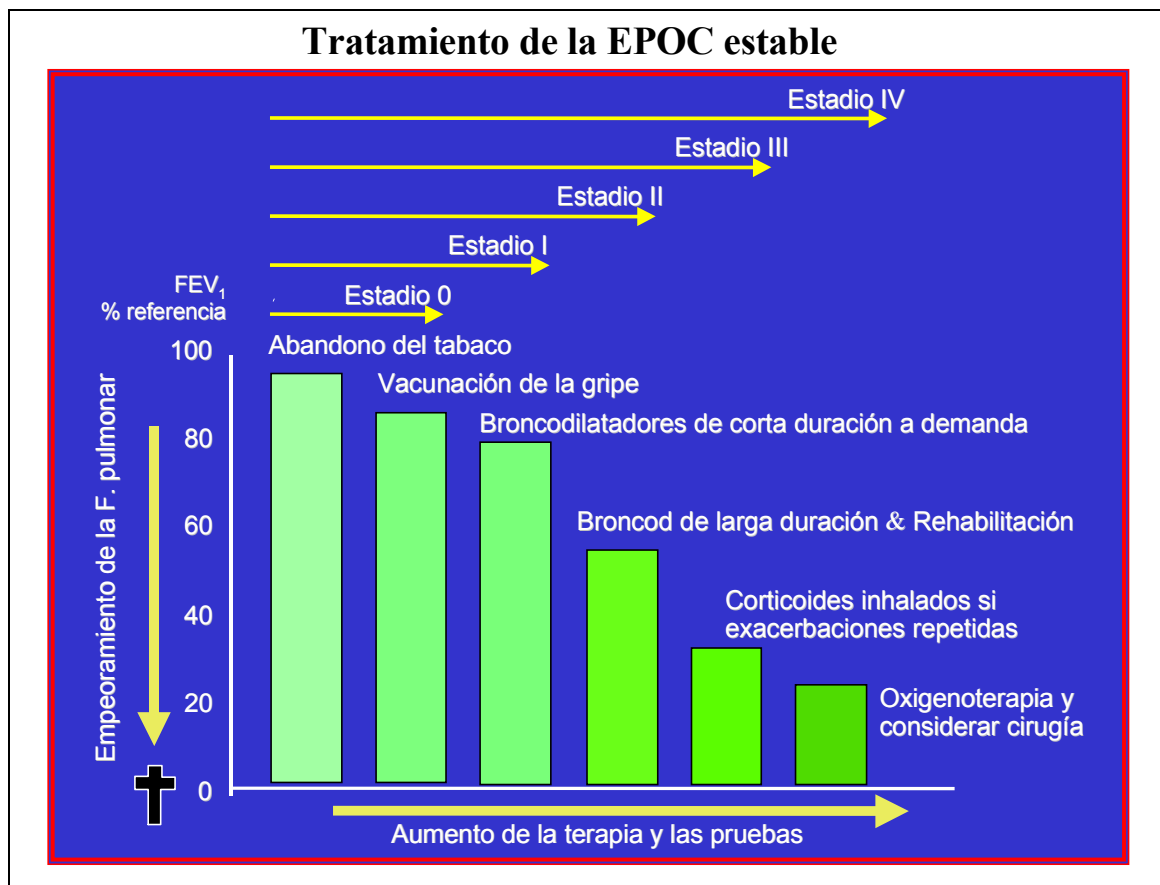


La **cirugía de reducción de volumen pulmonar** (CRVP) es un procedimiento paliativo y aunque algunos estudios obtienen mejoría en la capacidad de ejercicio y en la calidad de vida de pacientes seleccionados, no se puede recomendar su uso generalizado (Evidencia B). Su indicación se valorará en pacientes en estadio IV, con enfisema predominantemente en los lóbulos superiores y baja capacidad de ejercicio.

En pacientes adecuadamente seleccionados, con EPOC muy avanzada, estadio IV, el **trasplante pulmonar** ha demostrado mejorar la calidad de vida y la capacidad funcional (Evidencia C). Los criterios que deben cumplir son  $FEV_1 < 35\%$  del valor de referencia,  $PaO_2 < 55-60$  mm Hg (7.3-8.0 kPa),  $PaCO_2 > 50$  mm Hg (6.7 kPa), e hipertensión pulmonar secundaria.

### MANEJO DE LA EPOC Y ESTADÍO

El enfoque global del tratamiento de la EPOC estable se debe caracterizar por el incremento de éste por etapas, dependiendo de la gravedad de la enfermedad. El siguiente gráfico esquematiza las recomendaciones en función del estadio de la enfermedad.





### BIBLIOGRAFÍA

---

1. **World health report.** Ginebra: World Health Organization, 2002. Disponible en: [http://www.who.int/whr/2002/en/Overview\\_spain.pdf](http://www.who.int/whr/2002/en/Overview_spain.pdf)
2. **Comité Científico del Estudio IBERCOP.** IBERCOP: valoración de resultados. Arch Bronconeumol 1999; 35 (Suppl. 3): S40-43.
3. **Ward MM, Javitz HS, Smith WM, et al.** Direct medical cost of chronic obstructive pulmonary disease in U.S.A. Respir Med 2000; 94: 1123-1129.
4. **Barberá JA, Peces-Barba G, Agustí AGN, et al.** Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol 2001; 37: 297-316.
5. **Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA et al.; GOLD Scientific Committee.** Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: National Heart, Lung and Blood Institute and World Health Organization Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): executive summary. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1256-1276.
6. **ATS Statement.** Standards for the diagnosis and care of patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152 (Suppl. 5): S77-120.
7. **Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB et al. ERS-Consensus Statement.** Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Eur Respir J 1995; 8: 1398-1420.
8. **American Thoracic Society.** Standardization of spirometry and PEF: 1994 update. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1107-1136.
9. **Roca J, Sanchis J, Agustí-Vidal A, et al.** Spirometric reference values for a mediterranean population. Bull Eur Physiopathol Respir 1986; 22: 217-224.
10. **Celli BR.** Pulmonary rehabilitation in patients with COPD. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 861-864.
11. **Anthonisen NR, Connet JE, Kiley JP, et al.** Effects of smoking intervention and use of an inhaled anticholinergic bronchodilatador on the rate of decline of FEV<sub>1</sub>. The Lung Health Study. JAMA 1994; 272: 1497-1505.
12. **Wilson DH, Wakefield MA, Steven ID, et al.** "Sick of smoking": evaluation of a targeted minimal smoking cessation intervention in general practice. Med J Aus 1990; 152: 518-521.
13. **The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives.** A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. JAMA 2000; 28: 3244-3254.
14. **Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ.** Smoking cessation: information for specialists. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research and Centers for Disease Control and Prevention; 1996. AHCPR Publication No. 96-0694.
15. **Lancaster T, Stead L, Silagy C, Sowden A.** Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. BMJ 2000; 321: 355-358.
16. **Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al.** A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. N Engl J Med 1999; 340: 685-691.
17. **Fabrizi LM, Hurd SS, for the GOLD Scientific Committee.** Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD: 2003 update. Eur Respir J 2003; 22: 1-2.
18. **Higgins BG, Powell RM, Cooper S, et al.** Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. Eur Respir J 1991; 4: 415-420.
19. **Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, et al.** Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. Eur Respir J 2002; 19: 209-216.
20. **Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, et al.** Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. Chest 1999; 115: 957-965.



21. **Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, et al.** Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 778-784.
22. **COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group.** In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. *Chest* 1994; 105: 1411-1419.
23. **Gross N, Tashkin D, Miller R, et al.** Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Dey Combination Solution Study Group. *Respiration* 1998; 65: 354-362.
24. **Sin DD, McAlister FA, Paul SF, et al.** Contemporary management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Scientific review. *JAMA* 2003; 290: 2301-2312.
25. **Paul SF, McAlister FA, Anthonisen NR et al.** Contemporary management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Clinical applications. *JAMA* 2003; 290: 2313-2316.
26. **Decramer M, de Bock V, Dom R.** Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1958-1964.
27. **Vestbo J, Sorensen T, Lange P, et al.** Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1819-1823.
28. **Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al.** Randomised, 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.
29. **Mahler DA, Wire P, Horstman D, et al.** Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Crit Care Med* 2002; 166: 1084-1091.
30. **Jones PW, Willits LR, Burge PS, et al.** Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J* 2003; 21: 68-73.
31. **Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al.** Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449-456.
32. **Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al.** Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 74-81.
33. **Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, et al.** The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994; 331: 778-784.
34. **Williams JH, Jr., Moser KM.** Pneumococcal vaccine and patients with chronic lung disease. *Ann Intern Med* 1986; 104: 106-109.
35. **Poole PJ, Black PN.** Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: Disponible en: <http://www.update-software.com/abstracts/ab001287.htm>
36. **Rasmussen JB, Glennow C.** Reduction in days of illness after long-term treatment with N-acetylcysteine controlled-release tablets in patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1988; 1: 351-355. [[Resumen](#)]
37. **Collet JP, Shapiro P, Ernst P, et al.** Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1719-1724.
38. **Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, et al.** Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus paper report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998; 114: S133-181.
39. **Winkelmann BR, Kullmer TH, Kneissl DG, et al.** Low-dose almitrine bismesylate in the treatment of hypoxemia due to chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1994; 105: 1383-1391.
40. **Celli BR.** Pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 861-864.



41. **Berry MJ, Rejeski WJ, Adair NE, et al.** Exercise rehabilitation and chronic obstructive pulmonary disease stage. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1248-1253.
42. **Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, et al.** Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 362-368.
43. **Goldstein RS, Gort EH, Stubbing D, et al.** Randomised controlled trial of respiratory rehabilitation. *Lancet* 1994; 344: 1394-1397.
44. **Wijkstra PJ, Van Altena R, Kraan J, et al.** Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease improves after rehabilitation at home. *Eur Respir J* 1994; 7: 269-273.
45. **Finnerty JP, Keeping I, Bullough I, et al.** The effectiveness of outpatient pulmonary rehabilitation in chronic lung disease: a randomised controlled trial. *Chest* 2001; 119: 1705-1710.
46. **Green RH, Singh SJ, Williams J, et al.** A randomised controlled trial of four weeks versus seven weeks of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56: 143-145.
47. **Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group.** Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980; 93: 391-398.
48. **Report of the Medical Research Council Working Party.** Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; 1: 681-686.
49. **Tarpy SP, Celli BR.** Long-term oxygen therapy. *N Engl J Med* 1995; 333: 710-714.
50. **Mehran RJ, Deslauriers J.** Indications for surgery and patient work-up for bullectomy. *Chest Surg Clin N Am* 1995; 5: 717-734.
51. **Geddes D, Davies M, Koyama H, et al.** Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2000; 343: 239-245.
52. **Benditt JO, Albert RK.** Surgical options for patients with advanced emphysema. *Clin Chest Med* 1997; 18: 577-593.
53. **The National Emphysema Treatment Trial Research Group.** Rationale and design of The National Emphysema Treatment Trial: a prospective randomized trial of lung volume reduction surgery. *Chest* 1999; 116: 1750-1761.
54. **The National Emphysema Treatment Trial Research Group.** A randomized trial comparing Lung-Volume-Reduction Surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348: 2059-2073.
55. **The National Emphysema Treatment Trial Research Group.** Cost effectiveness of Lung-Volume-Reduction surgery for patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348: 2092-2102.
56. **Trulock EP.** Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 789-818.
57. **Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, et al.** The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fifteenth official report-1998. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 656-668.
58. **Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, et al.** Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. *Lancet* 1998; 351: 24-27.[Resumen]