

# Eficacia broncodilatadora de la asociación de salmeterol y tiotropio en pacientes con EPOC

A. Balóira Villar y C. Vilariño Pombo

Sección de Neumología. Complejo Hospitalario de Pontevedra. Mourente. Pontevedra. España.

**OBJETIVO:** Los broncodilatadores continúan siendo los fármacos más eficaces para el control de los síntomas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Recientemente se ha añadido un anticolinérgico de acción larga, el bromuro de tiotropio, al arsenal terapéutico de esta enfermedad. No existen estudios que hayan asociado 2 broncodilatadores de acción sostenida. El objetivo de este estudio ha sido comprobar si la asociación de salmeterol y tiotropio a pacientes con EPOC mejora la función pulmonar respecto a cuando se administran aislados.

**PACIENTES Y MÉTODOS:** Se incluyó en el estudio a 22 pacientes diagnosticados de EPOC (20 varones), con una edad media de 64 años. Se excluyó a los fumadores activos. El volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) medio ( $\pm$  desviación estándar) fue un  $43 \pm 14\%$  del teórico. Todos los pacientes tenían amplia experiencia en el uso de los dispositivos de inhalación. Se realizaron 3 combinaciones terapéuticas de forma aleatoria durante una semana: a) fluticasona (500  $\mu$ g/12 h), salmeterol (50  $\mu$ g/12 h) y placebo; b) fluticasona, tiotropio (18  $\mu$ g/24 h) y placebo, y c) fluticasona, salmeterol y tiotropio. Al final de cada período se realizó una espirometría forzada entre las 8.30 y las 9.00 h, antes de la inhalación de la combinación y 2 h después de ésta. Durante toda la semana se recogió el pico de flujo matutino inmediatamente antes de la inhalación de los fármacos, dejando 48 h de lavado entre cada asociación.

**RESULTADOS:** Todos los pacientes finalizaron el protocolo. No hubo diferencias significativas en el FEV<sub>1</sub> tanto valle como postinhalación con salmeterol y tiotropio (FEV<sub>1</sub> valle:  $1,17 \pm 0,55$  frente a  $1,19 \pm 0,49$  l; FEV<sub>1</sub> postinhalación:  $1,32 \pm 0,65$  frente a  $1,29 \pm 0,61$  l). En todos los casos el FEV<sub>1</sub> postinhalación fue significativamente superior al FEV<sub>1</sub> valle. La combinación de fluticasona, salmeterol y tiotropio se mostró superior a las otras 2 tanto en el FEV<sub>1</sub> valle como postinhalación (FEV<sub>1</sub> valle:  $1,32 \pm 0,56$  l,  $p < 0,03$  en ambos casos; FEV<sub>1</sub> postinhalación:  $1,49 \pm 0,68$  l,  $p < 0,001$  en los 2 casos). El pico de flujo también fue significativamente mayor con la combinación de los 2 broncodilatadores (345 frente a 291 l/m y 311 l/m, respectivamente;  $p < 0,04$  en ambos casos). No hubo efectos secundarios reseñables.

**CONCLUSIONES:** La asociación de salmeterol y tiotropio unidos a fluticasona en pacientes con EPOC de grado moderado-grave es más eficaz en términos de mejoría funcional respiratoria que cualquiera de los 2 broncodilatadores dados de forma aislada.

**Palabras clave:** *Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Salmeterol. Tiotropio. Espirometría.*

Correspondencia: Dr. A. Balóira Villar.  
Sección de Neumología. Complejo Hospitalario de Pontevedra.  
Mourente. 36071 Pontevedra. España.  
Correo electrónico: adolfobalo@eresmas.com

Recibido: 24-3-2004; aceptado para su publicación: 31-3-2004.

## Bronchodilator Efficacy of Combined Salmeterol and Tiotropium in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease

**OBJECTIVE:** Bronchodilators are still the most effective drugs for controlling the symptoms of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Tiotropium bromide, a long-acting anticholinergic drug, has recently been added to the therapeutic arsenal for the disease. To date, there have been no studies combining 2 long-acting bronchodilators. The aim of the present trial was to determine whether the combination of salmeterol and tiotropium improved lung function in COPD patients more than either of them alone.

**PATIENTS AND METHODS:** Twenty-two patients (20 men) diagnosed with COPD, with a mean age of 64 years, were enrolled in this cross-over trial. Active smokers were excluded. Mean (SD) forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>) was 43% (14%) of predicted. All patients were experienced in the use of inhalers. The following 3 therapeutic combinations were randomly assigned to be administered for a 1-week period: a) fluticasone (500  $\mu$ g/12 h), salmeterol (50  $\mu$ g/12 h) and placebo; b) fluticasone, tiotropium (18  $\mu$ g/24 h), and placebo; and c) fluticasone, salmeterol, and tiotropium. At the end of each period, forced spirometry was performed before inhalation of the therapeutic combination (between 8:30 AM and 9:30 AM) and 2 hours after inhalation. Throughout the week, morning peak flow rates measured immediately before inhalation were recorded, and there was a 48-hour wash-out period between each therapeutic combination.

**RESULTS:** All the patients completed the protocol. There were no significant differences in preinhalation or postinhalation FEV<sub>1</sub> with salmeterol compared to tiotropium (preinhalation FEV<sub>1</sub>, 1.17 [0.55] L compared to 1.19 [0.49] L; postinhalation FEV<sub>1</sub>, 1.32 [0.65] L compared to 1.29 [0.61] L). In all cases postinhalation FEV<sub>1</sub> was significantly higher than preinhalation FEV<sub>1</sub>. The combination of fluticasone, salmeterol, and tiotropium proved superior to the other 2 combinations with respect to both preinhalation FEV<sub>1</sub> and postinhalation FEV<sub>1</sub> (preinhalation FEV<sub>1</sub>, 1.32 [0.56] L, [ $P < .03$  in both comparisons]; postinhalation FEV<sub>1</sub>, 1.49 [0.68] L [ $P < .001$  in both comparisons]). Peak flow rate was also significantly higher with the combination of the 2 bronchodilators (345 L/min compared to 291 L/min and 311 mL, respectively [ $P < .04$  in both cases]). There were no notable side effects.

**CONCLUSIONS:** In terms of improvement in lung function, the combination of salmeterol and tiotropium together with fluticasone is more effective in patients with moderate-to-severe COPD than either of the 2 bronchodilators administered alone.

**Key words:** *Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Salmeterol. Tiotropium. Spirometry.*

## Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) afecta al 9% de la población adulta<sup>1</sup> y posiblemente su incidencia continúe aumentando en los próximos años, para pasar a ser la tercera causa de muerte en el mundo occidental en el año 2020<sup>2</sup>. El principal objetivo del tratamiento es aliviar los síntomas y disminuir las agudizaciones. Para conseguir alguna mejoría sintomática el uso de broncodilatadores es la medida más eficaz<sup>3</sup>. El papel de los corticoides inhalados sigue sujeto a controversia<sup>4,6</sup>. Recientemente se ha publicado un estudio esperanzador con un inhibidor de la fosfodiesterasa IV, el cilomilast<sup>7</sup>, aunque su uso clínico parece poco probable a corto plazo. Por tanto, los principales fármacos continúan siendo los broncodilatadores, fundamentalmente anticolinérgicos y betamiméticos. Para valorar la eficacia del tratamiento se han ido añadiendo nuevos parámetros como cuestionarios de calidad de vida, escalas de disnea o tests de esfuerzo, pero la espirometría forzada aún es una de las pruebas más importantes en el control del paciente con EPOC. Los primeros broncodilatadores de acción sostenida fueron los betamiméticos de acción larga, que llevan ya varios años en el mercado. Diversos trabajos han demostrado cierta eficacia de estos fármacos, tanto en la mejoría de la función pulmonar como en la calidad de vida y tolerancia al esfuerzo, comparados con placebo<sup>8,9</sup> o con ipratropio<sup>10</sup>. Últimamente se ha incorporado un nuevo broncodilatador, el bromuro de tiotropio, un anticolinérgico con una serie de características que lo convierten en un fármaco de primera línea. Existen diversos estudios que han comprobado su eficacia, tanto comparado con placebo como con ipratropio<sup>11,12</sup>, e incluso se ha mostrado superior a salmeterol<sup>13</sup>. Se ha publicado un trabajo que demuestra la superioridad de la asociación de fluticasona y salmeterol sobre ambos por separado<sup>14</sup> y otro que comprobó una mayor eficacia de la budesonida y el formoterol sobre la budesonida aislada<sup>15</sup>, pero no conocemos ninguno que haya asociado un betamimético de acción larga y tiotropio, lo que *a priori* parecería la combinación más razonable en pacientes con EPOC de grado grave.

Para conocer la eficacia broncodilatadora de esta asociación hemos diseñado un estudio preliminar en el que comparamos la utilización conjunta de salmeterol y tiotropio con ambos fármacos por separado en pacientes con EPOC de grado moderado-grave.

## Pacientes y métodos

### Pacientes

Se invitó a participar en el estudio a 22 pacientes diagnosticados de EPOC —volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) < 70% y FEV<sub>1</sub>/capacidad vital forzada (FVC) < 0,70— seguidos en nuestra consulta. Todos estaban utilizando un corticoide inhalado y un betamimético de acción larga como tratamiento de base, y bromuro de ipratropio como medicación de rescate. Este tratamiento se había mantenido estable al menos en los 3 meses previos. Se requirió un mínimo de 30 días sin agudizaciones en el momento de la inclusión. Ningún paciente era fumador activo y todos habían sido instruidos en nuestra consulta de enfermería en el manejo de sus dispositivos de inhalación. En todos los casos la mejoría del FEV<sub>1</sub> tras

1.000 µg de terbutalina era inferior al 15%. Las características de los pacientes pueden verse en la tabla I. Se excluyó a los pacientes con enfermedades pulmonares diferentes de la EPOC, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurológicas importantes, hiperplasia de próstata, intolerancia conocida a alguno de los fármacos o incapacidad para realizar correctamente las pruebas funcionales. El comité de ética local aprobó el estudio y todos los pacientes dieron su consentimiento por escrito para participar en él tras recibir información al respecto.

### Protocolo de estudio

Se utilizó un diseño aleatorio, doble ciego, cruzado y controlado con placebo. Tras comprobar la correcta inhalación, se estableció un período de 2 semanas de lavado durante las cuales el tratamiento fue exclusivamente con 500 µg/12 h de fluticasona y terbutalina a demanda. Se establecieron 3 asociaciones: a) fluticasona en sistema Accuhaler (500 µg/12 h) más salmeterol en sistema Accuhaler (50 µg/12 h) y placebo (similar a tiotropio); b) fluticasona más tiotropio (18 µg/24 h) y placebo (similar a salmeterol), y c) fluticasona más salmeterol y tiotropio. Para diferenciar fármaco de placebo el inhalador disponía de un número identificativo, sin que hubiera diferencias en el aspecto o en el peso del dispositivo. Cada una de las asociaciones de inhaladores se entregaba al paciente en un sobre cerrado que se había codificado previamente. De forma aleatoria todos los pacientes fueron tratados durante una semana con cada una de ellas, dejando 48 h sólo con fluticasona y terbutalina a demanda entre las diferentes asociaciones. En cada visita se recogía el tratamiento previo, se comprobaban las dosis utilizadas y se entregaba el siguiente.

### Flujo-pico

Se instruyó a los pacientes para que registraran todos los días, hacia las 9.00 h, antes de la inhalación de los fármacos, el flujo-pico en un diario. Se usó un medidor Personal Best y se realizaban 3 mediciones, de las que se escogía la mejor.

### Espirometría

Efectuó la espirometría una enfermera del Laboratorio de Pruebas Funcionales con amplia experiencia, que desconocía la medicación que había recibido el paciente la semana previa. Se utilizó un espirómetro Collins GS Plus y se realizó un mínimo de 3 maniobras, de acuerdo con la normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica<sup>16</sup>. La espirometría valle se realizó entre las 8.30 y las 9.00 h, antes de la dosis matutina de los fármacos; 120 min después de la inhalación de la combinación de inhaladores objeto de estudio se repitió la espirometría.

### Análisis de los datos

El objetivo principal fue la diferencia entre el FEV<sub>1</sub> alcanzado con la combinación de salmeterol y tiotropio respecto a ambos por separado, tanto valle como a las 2 h de la inhalación. Se estableció como objetivo secundario la diferencia en el flujo-pico promedio de una semana. Se desestimaron para el análisis los 2 valores extremos y se escogieron los 5 centrales. Todos los valores se expresan como media ± desviación estándar. Para las comparaciones del FEV<sub>1</sub> se utilizaron tanto los valores absolutos como el porcentaje del cambio respecto a los valores de referencia, que en pacientes con EPOC de grado moderado-grave parece ser más significativo. Se realizó el análisis de la variancia en el caso de muestras normales y posteriormente se aplicó la prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni; en el caso de muestras con distribución no normal se utilizó el test de Wilcoxon. El límite de la significación se estableció en un valor de p inferior a 0,05.

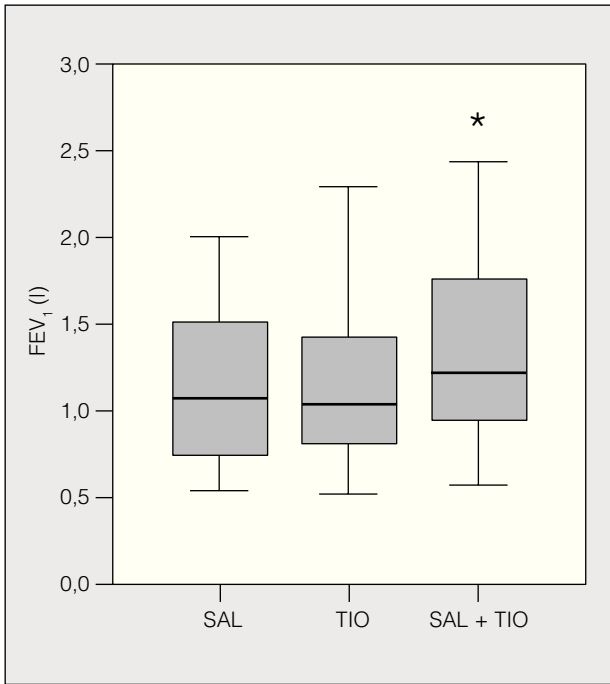


Fig. 1. Volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $FEV_1$ ) pretratamiento. Los valores obtenidos con salmeterol (SAL) y tiotropio (TIO) no mostraron diferencias significativas. \* $p < 0,03$ .

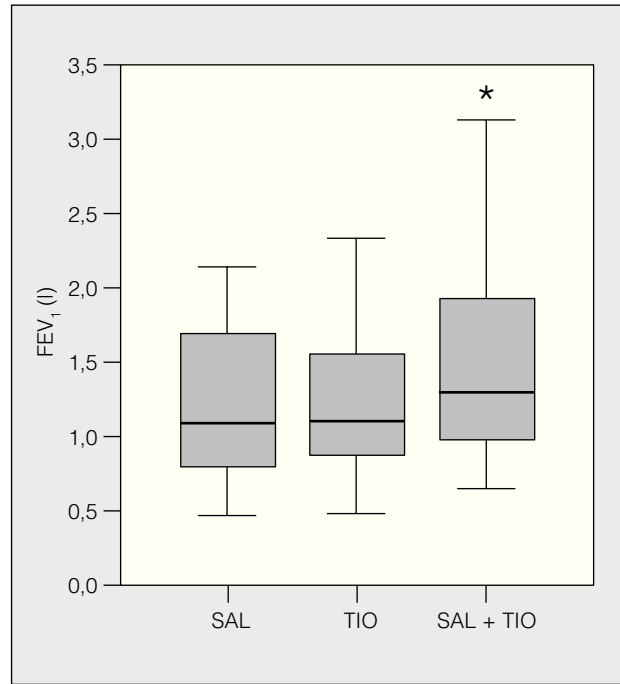


Fig. 2. Al igual que en el caso del volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $FEV_1$ ) valle, el obtenido postratamiento no mostró diferencias entre salmeterol (SAL) y tiotropio (TIO), y la asociación de ambos fue estadísticamente superior. \* $p < 0,001$ .

## Resultados

Los 22 pacientes completaron el protocolo. Todos los tratamientos fueron bien tolerados. Sólo 2 de los pacientes, cuyas características pueden verse en la tabla I, eran mujeres. Se excluyó del estudio a los fumadores activos. El  $FEV_1$  basal medio ( $\pm$  desviación estándar) fue de  $1,16 \pm 0,56$  l (un  $43 \pm 14\%$  del teórico) y el flujo-

TABLA I  
Características de los pacientes

Número de pacientes	22
Edad (años)	64 (rango: 49-77)
Sexo (V/M)	20/2
FVC (l)	$2,69 \pm 1,03$
$FEV_1$ (l)	$1,16 \pm 0,56$
$FEV_1$ % predicho	$43 \pm 14$
$FEV_1/FVC$	$43 \pm 11\%$
Flujo-pico (l/m)	$274 \pm 108$

Los datos se expresan como la media  $\pm$  desviación estándar.  
V: varón; M: mujer; FVC: capacidad vital forzada;  $FEV_1$ : volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

TABLA II  
Volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $FEV_1$ ) valle y 2 h postratamiento con las diferentes combinaciones

Combinación	$FEV_1$ valle (l)	$FEV_1$ postratamiento (l)
FLU + SAL	$1,17 \pm 0,55$	$1,32 \pm 0,65$
FLU + TIO	$1,19 \pm 0,49$	$1,29 \pm 0,61$
FLU + SAL + TIO	$1,32 \pm 0,56$	$1,49 \pm 0,68$

Los datos se expresan como la media  $\pm$  desviación estándar.  
FLU: fluticasona; SAL: salmeterol; TIO: tiotropio.  
En todos los casos, el  $FEV_1$  postratamiento fue significativamente superior al  $FEV_1$  valle.

pico promedio fue de 274 l/m. El  $FEV_1$  postratamiento fue significativamente mayor que el  $FEV_1$  valle en todos los casos desde el punto de vista estadístico. Se alcanzó una mejoría superior al 10% aproximadamente en la mitad de los pacientes, sin diferencias notables entre las 3 pautas (tabla II). No hubo diferencias significativas entre la combinación fluticasona más salmeterol y fluticasona más tiotropio ni en el  $FEV_1$  basal ni en el flujo-pico. La combinación de salmeterol más tiotropio (tabla III) fue superior a cualquiera de ellos por separado tanto pre como postratamiento, como se observa en las figuras 1 y 2 ( $p < 0,03$  en todos los casos). El flujo-pico fue también significativamente mejor con la combinación de los 2 broncodilatadores ( $345 \pm 179$  frente a  $291 \pm 126$  l/m con salmeterol y  $311 \pm 151$  l/m con tiotropio, en ambos casos  $p < 0,04$ ). No hubo diferencias entre salmeterol y tiotropio (fig. 3). Ningún paciente refirió intolerancia a las diferentes combinaciones o efectos secundarios reseñables.

## Discusión

Este estudio preliminar parece mostrar la superior eficacia broncodilatadora de la asociación de tiotropio y salmeterol respecto a cada uno por separado. La EPOC continúa ofreciendo grandes retos terapéuticos. El papel de los corticoides inhalados suscita mucha controversia, y en todo caso sus resultados son modestos. Los  $\beta_2$  de larga duración parecen mejorar la calidad de vida, pero por el momento no se ha demostrado que tengan un impacto positivo en la pérdida de función pulmonar a largo plazo<sup>17</sup>. Recientemente se ha añadido al arsenal tera-

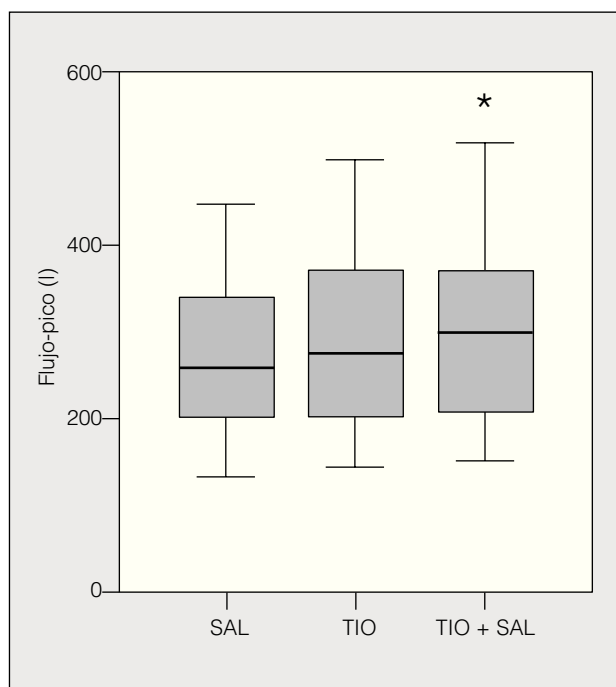


Fig. 3. Los valores del pico-flujo se expresan como la media de los 5 valores centrales (véase texto). En este caso también se mostró superior la combinación de broncodilatadores, aunque con menor significación. SAL: salmeterol; TIO: tiotropio. \* $p < 0,04$ .

peúptico el bromuro de tiotropio, un anticolinérgico con efectos broncodilatadores prolongados y selectividad dinámica para los receptores  $M_3$ . Diversos estudios comparativos han demostrado la superioridad de este fármaco respecto al bromuro de ipratropio e incluso ciertas ventajas cuando se compara con salmeterol<sup>11-13</sup>. Actualmente se está realizando un estudio de gran amplitud para conocer su impacto a largo plazo en la pérdida de función pulmonar de los pacientes con EPOC. Hasta el momento no conocemos ningún trabajo que haya asociado un  $\beta_2$  de acción sostenida y bromuro de tiotropio. Las evidencias de que disponemos apuntan a que éste sería probablemente el tratamiento de elección en los casos con enfermedad grave, debido a que ambos fármacos poseen mecanismos de acción diferentes y a la larga unión a sus respectivos receptores, que permite una broncodilatación sostenida.

Cuando se aborda la eficacia de un fármaco para el tratamiento de la EPOC existen varios objetivos posibles a estudiar: mejoría global de la calidad de vida en

relación con la enfermedad, disminución de las agudizaciones, aumento de la esperanza de vida y también mejoría funcional. No existe una relación absolutamente lineal entre calidad de vida y parámetros funcionales, sobre todo  $FEV_1$ , pero en general los individuos con mayor obstrucción en la espirometría tienen peor puntuación en los cuestionarios que miden la calidad de vida, presentan mayor número de agudizaciones y, sobre todo en la EPOC de grado grave, tienen una menor esperanza de vida. Hace ya bastantes años que se ha demostrado que la reversibilidad en los pacientes con obstrucción en las vías respiratorias tiene implicaciones pronósticas<sup>18</sup>. El cuestionario St. George, uno de los más utilizados, muestra una muy buena correlación con el  $FEV_1$ <sup>19</sup>. Por tanto, parece razonable que conseguir una mejoría significativa en el  $FEV_1$  sea un objetivo terapéutico. En ese sentido, nuestro trabajo apoya claramente la utilización de salmeterol y tiotropio en pacientes con EPOC de grado moderado-grave. Existen algunos datos que por su significación conviene resaltar. En todos los casos el  $FEV_1$  postratamiento fue significativamente mayor que el pretratamiento desde el punto de vista estadístico, aunque en el caso del tiotropio la media del grupo no alcanzó la significación clínica ( $\pm 8\%$ ). Aunque existieron variaciones importantes entre los diversos pacientes, el número de ellos que consiguieron una broncodilatación clínicamente significativa fue bastante similar (11 pacientes en el grupo salmeterol, 9 en el de tiotropio y 12 en la combinación) y quizá en una muestra mayor incluso la homogeneidad se incrementaría. Otro dato reseñable es que no hubo diferencias en el  $FEV_1$  valle y postratamiento entre salmeterol y tiotropio. Esto contradice en cierto modo los resultados ofrecidos por Donohue et al<sup>13</sup>, que obtuvieron unos datos claramente favorables al tiotropio en todas las pruebas espirométricas realizadas, lo que también se asoció a la mejoría en la calidad de vida. Estas diferencias no se pueden achacar al grado de afectación funcional, ya que fue similar en los 2 estudios ( $FEV_1$  del  $40 \pm 12$  frente al  $43 \pm 14\%$ ).

La medición del flujo-pico matutino tiene un valor limitado en el control de la EPOC. No obstante, en un estudio eminentemente funcional como el nuestro, creemos que tenía interés incluirlo como un dato añadido. Los resultados se comportaron de forma similar al  $FEV_1$ , sin diferencias significativas entre salmeterol y tiotropio, y con cifras claramente superiores al asociarlos, aunque con menor significación estadística.

En la actualidad es difícil que un paciente con EPOC grave no incluya en su tratamiento un corticoide inhala-

TABLA III  
Diferencias en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $FEV_1$ ) valle y postratamiento con las diferentes combinaciones

Combinaciones	$FEV_1$ valle (l)	$FEV_1$ postratamiento (l)
FLU + SAL frente a FLU + TIO	1,17 $\pm$ 0,55 frente a 1,19 $\pm$ 0,49 (NS)	1,32 $\pm$ 0,65 frente a 1,29 $\pm$ 0,61 (NS)
FLU + SAL + TIO frente a FLU + SAL	1,32 $\pm$ 0,56 frente a 1,17 $\pm$ 0,55 ( $p = 0,023$ )	1,49 $\pm$ 0,68 frente a 1,32 $\pm$ 0,65 ( $p < 0,001$ )
FLU + SAL + TIO frente a FLU + TIO	1,32 $\pm$ 0,56 frente a 1,19 $\pm$ 0,49 ( $p = 0,014$ )	1,49 $\pm$ 0,68 frente a 1,29 $\pm$ 0,61 ( $p < 0,001$ )

Los datos se expresan como la media  $\pm$  desviación estándar.

FLU: fluticasona; SAL: salmeterol; TIO: tiotropio; NS: no significativo.

No hubo diferencias significativas entre la combinación FLU + SAL respecto a FLU + TIO ni en el  $FEV_1$  valle ni postratamiento. La combinación de FLU + SAL + TIO fue significativamente superior en ambos casos.

do. Estos fármacos revierten en parte la pérdida de eficacia que presentan los betamiméticos con su uso mantenido. Por tanto, se decidió que en todas las combinaciones figurara la fluticasona. Con ello, los diferentes tratamientos se acercaban mucho más a la realidad clínica habitual que si no la hubiéramos incluido.

Existen varias limitaciones en este trabajo preliminar. La primera, obviamente, es el tamaño de la muestra. Es posible que la inclusión de un mayor número de pacientes modificara algo los resultados. Sin embargo, no es probable que los datos variaran de forma sustancial. Otros trabajos que exploran las respuestas broncodilatadoras han utilizado incluso un menor número de casos<sup>20,21</sup>. Para minimizar este problema hemos escogido a pacientes que conocían bien la técnica correcta de realización de la espirometría y a los que se explicó de forma detallada los objetivos del estudio. Todas las pruebas fueron realizadas por la misma enfermera, también con una amplia experiencia en pruebas funcionales respiratorias. Éste es un estudio que explora únicamente la vertiente funcional, por lo que lo consideramos preliminar, pero los resultados obtenidos apoyan el diseño de otro proyecto más ambicioso para conocer el impacto de la asociación de un  $\beta_2$  de acción sostenida y bromuro de tiotropio en la calidad de vida, las agudizaciones y la pérdida de función pulmonar a largo plazo.

En conclusión, de este trabajo se desprende la mayor eficacia broncodilatadora de la asociación de salmeterol y bromuro de tiotropio en pacientes con EPOC de grado moderado-grave respecto a ambos por separado, lo que abre las puertas a su utilización en la práctica clínica por este tipo de pacientes.

### Agradecimientos

Este trabajo no habría sido posible sin la inestimable colaboración de Mercedes Garalt, técnico del Laboratorio de Pruebas Funcionales.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Sobradillo V, Miravittles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF, et al. Estudio IBERPOC en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo. Arch Bronconeumol. 1999;35:159-66.
2. Murray CJ, López AD. Alternative projection of mortality by cause 1999-2020: Global Burden of Disease study. Lancet. 1997;349:1498-504.
3. Tashkin DP, Cooper CB. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. Chest. 2004;125:249-59.
4. Postma DS, Kerstjens HA. Are inhaled glucocorticosteroids effective in chronic obstructive pulmonary disease? Am J Respir Crit Care Med. 1999;166:S66-S71.
5. Calverley PM. Inhaled corticosteroids are beneficial in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:341-2.
6. Barnes PS. Inhaled corticosteroids are not beneficial in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Res Crit Care Med. 2000;161:342-4.
7. Gamble E, Govtendorst DC, Brighthing CE, Troy S, Qiu Y, Zhu J, et al. Antiinflammatory effects of the phosphodiesterase-4 inhibitor cilomilast (Ariflo) in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168:976-82.
8. Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Peslis M, Crawford C. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Eur Respir J. 1997;10:815-21.
9. Jones PW, Bosch TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. Am J Respir Crit Care Med. 1997;155:1283-9.
10. Dahl R, Greefhorst L, Nowark D, et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:778-84.
11. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San Pedro G, Zupwallack RL, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2002;19:217-24.
12. Vincken W, Van Noord JA, Greefhorst APM, Bantje ThA, Kesten S, Korducki L, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 year's treatment with tiotropium. Eur Respir J. 2002;19:209-16.
13. Donohue JF, Van Noord JA, Bateman ED, Langley SJ, Lee A, Witek TJ Jr, et al. A 6-month placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. Chest. 2002;122:47-55.
14. Calverley P, Pawels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. Lancet. 2003;361:449-56.
15. Szafranski W, Cukier A, Ramírez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2003;21:74-81.
16. Sanchís J, y Grupo de trabajo de la SEPAR. Normativa para la práctica de la espirometría forzada. Arch Bronconeumol. 1989;25:132-42.
17. Jones WP, Bosch TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. Am J Respir Crit Care Med. 1997;155:1283-9.
18. Anthonisen NR, Wright EC. Bronchodilator response in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis. 1986;133:814-9.
19. Jones PW, Quirck FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. Am Rev Respir Dis. 1992;145:1321-7.
20. Lipworth BJ, Imram A. Bronchodilator response to albuterol after regular formoterol and effects of acute corticosteroid administration. Chest. 2000;117:156-62.
21. Maesen BL, Westermann CJ, Duurkens VA, Van den Bosch JM. Effects of formoterol in apparently poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 1999;13:1103-8.