



Original

## Uso crónico de teofilina y mortalidad en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: un metaanálisis



Nobuyuki Horita<sup>a,b,\*</sup>, Naoki Miyazawa<sup>a,b</sup>, Ryota Kojima<sup>a,b</sup>, Miyo Inoue<sup>a,b</sup>, Yoshiaki Ishigatsubo<sup>a</sup> y Takeshi Kaneko<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> Department of Internal Medicine and Clinical Immunology, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Japón

<sup>b</sup> Department of Respiratory Medicine, Saiseikai Yokohamashi Nanbu Hospital, Yokohama, Japón

<sup>c</sup> Respiratory Disease Center, Yokohama City University Medical Center, Yokohama, Japón

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 12 de noviembre de 2014

Aceptado el 11 de febrero de 2015

On-line el 21 de noviembre de 2015

#### Palabras clave:

Enfisema

Muerte

Efectos adversos

Toxicidad de los fármacos

Broncodilatador

### R E S U M E N

**Antecedentes:** Se ha demostrado que la teofilina mejora la función respiratoria y la oxigenación en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Sin embargo, no está suficientemente evaluado el impacto de la teofilina sobre la mortalidad de los pacientes con EPOC.

**Método:** Dos investigadores buscaron de forma independiente artículos elegibles en 4 bases de datos. Los artículos seleccionados para el presente metaanálisis debían ser artículos de investigación originales que proporcionaran el cociente de riesgos instantáneos (HR) de la mortalidad por cualquier causa en pacientes con EPOC tratados con teofilina. Se permitió incluir tanto ensayos controlados aleatorizados como estudios observacionales. Después de confirmar que la heterogeneidad no era significativa ( $I^2 < 50\%$ ), para estimar el cociente de riesgos instantáneos del metaanálisis se empleó un modelo fijo con un método de varianza inversa genérica.

**Resultados:** Se seleccionaron 364 artículos potencialmente elegibles. De los 364 artículos, 259 fueron excluidos basándose en el título y el resumen, y 99 fueron excluidos después de considerar sus textos completos. Finalmente, nuestro análisis incluyó 6 estudios observacionales y ningún ensayo controlado aleatorizado. Un estudio estaba realizado con 2 cohortes. El número de pacientes en cada cohorte varió de 47 a 46.403. La heterogeneidad ( $I^2 = 42\%$ ,  $p = 0,11$ ) y el sesgo de publicación ( $r = 0,21$ ,  $p = 0,662$  en la prueba de Begg) no fueron significativos. El metaanálisis del modelo fijo arrojó un cociente de riesgos instantáneos combinado de mortalidad por cualquier causa con teofilina de 1,07 (intervalo de confianza del 95%: 1,2-1,13,  $p = 0,003$ ).

**Conclusión:** El presente metaanálisis de 7 cohortes observacionales sugiere que la teofilina aumenta ligeramente la mortalidad por cualquier causa de los pacientes con EPOC.

© 2014 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Chronic Use of Theophylline and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-analysis

#### A B S T R A C T

#### Keywords:

Emphysema

Death

Adverse effect

Drug toxicity

Bronchodilator

**Background:** Theophylline has been shown to improve respiratory function and oxygenation in patients with chronic obstruction pulmonary disease (COPD). However, the impact of theophylline on mortality in COPD patients has not been sufficiently evaluated.

**Method:** Two investigators independently searched for eligible articles in 4 databases. The eligibility criterion for this meta-analysis was an original research article that provided a hazard ratio for theophylline for all-cause mortality of COPD patients. Both randomized controlled trials and observational studies were accepted. After we confirmed no substantial heterogeneity ( $I^2 < 50\%$ ), the fixed-model method with generic inverse variance was used for meta-analysis to estimate the pooled hazard ratio.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [nobuyuki\\_horita@yahoo.co.jp](mailto:nobuyuki_horita@yahoo.co.jp) (N. Horita).

**Results:** We screened 364 potentially eligible articles. Of the 364 articles, 259 were excluded on the basis of title and abstract, and 99 were excluded after examination of the full text. Our final analysis included 6 observational studies and no randomized controlled trials. One study reported 2 cohorts. The number of patients in each cohort ranged from 47 to 46,403. Heterogeneity ( $I^2 = 42\%$ ,  $P = .11$ ) and publication bias (Begg's test  $r = 0.21$ ,  $P = .662$ ) were not substantial. Fixed-model meta-analysis yielded a pooled hazard ratio for theophylline for all-cause death of 1.07 (95% confidence interval: 1.02–1.13,  $P = .003$ ).

**Conclusion:** This meta-analysis of 7 observational cohorts suggests that theophylline slightly increases all-cause death in COPD patients.

© 2014 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), actualmente la cuarta causa de muerte en todo el mundo, es una enfermedad sistémica cuya principal característica es la limitación crónica del flujo aéreo. Por lo tanto, es comprensible que los medicamentos broncodilatadores, como la teofilina, los antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA) y los beta-agonistas de acción prolongada (LABA) se utilicen como medicamentos esenciales para el tratamiento de enfermos con EPOC estable<sup>1</sup>. Entre estas 3 subclases de broncodilatadores, los LAMA y los LABA han demostrado ser seguros y eficaces en repetidas ocasiones, tanto en ensayos controlados aleatorizados (ECA) como en estudios observacionales a gran escala<sup>1-7</sup>. Por ello, los LAMA y los LABA se consideran en la actualidad medicamentos de primera línea para la EPOC estable<sup>1</sup>. Por otra parte, la eficacia de la teofilina se ha demostrado en muchos estudios observacionales y en ECA de un tamaño relativamente pequeño<sup>8-18</sup>. En general, estos estudios han indicado que la teofilina mejora los resultados de las pruebas de función respiratoria y las gasometrías, y que la teofilina puede afectar al riesgo de exacerbaciones y de efectos colaterales. Aunque a los médicos normalmente les interesa el pronóstico vital del paciente, la variable principal de resultado en los estudios no era la muerte, sino otras variables alternativas como la oxigenación o la función respiratoria, ya que no observamos un número suficiente de muertes durante el período de seguimiento. Sin embargo, estos marcadores indirectos no siempre reflejan la mortalidad de las enfermedades respiratorias con obstrucción del flujo aéreo. Por ejemplo, los beta-agonistas de acción corta mejoran la obstrucción del flujo aéreo, la disnea y la calidad de vida de los pacientes con asma bronquial, pero el uso regular de beta-agonistas de acción corta aumenta el número de muertes por asma bronquial<sup>19,20</sup>. Por lo tanto, el impacto de la teofilina sobre la mortalidad de los pacientes con EPOC es todavía una cuestión importante que se debe investigar.

Algunos estudios observacionales han explorado el impacto del tratamiento con teofilina sobre la tasa de muerte de pacientes con EPOC<sup>21-26</sup>. Sin embargo, existe una considerable variabilidad entre los resultados de estos estudios. La asociación entre la teofilina y el riesgo de mortalidad sigue siendo una cuestión importante para todos los clínicos, ya que la teofilina es un broncodilatador de uso habitual que se ha empleado durante décadas<sup>1,27</sup>. Por consiguiente, el objetivo de la presente revisión sistemática y metaanálisis es evaluar el impacto de la teofilina sobre la mortalidad por todas las causas en pacientes con EPOC.

## Métodos

### Búsqueda del estudio

Dada la naturaleza del estudio y el anonimato de los pacientes, no fue necesaria la aprobación del comité de revisión institucional ni la obtención del consentimiento informado de los pacientes.

El criterio de selección para este metaanálisis fue que los trabajos fueran artículos de investigación original que proporcionasen el cociente de riesgos instantáneos (HR) de mortalidad por cualquier causa en pacientes con EPOC tratados con teofilina. Se admitieron tanto ensayos controlados aleatorizados (ECA) como estudios observacionales. Para los estudios observacionales, se prefirió el HR ajustado al no ajustado. La duración del seguimiento debía ser superior a 6 meses. Se eliminaron las duplicaciones de datos.

Dos investigadores buscaron de forma independiente artículos elegibles en las bases de datos MEDLINE, Web of Science, EMBASE y Cochrane a partir de enero de 2014. La fórmula de búsqueda en MEDLINE fue ((«COPD»[title] OR «chronic obstructive pulmonary disease»[title] OR «chronic obstructive airway disease»[title] OR «emphysema»[title] OR «chronic bronchitis»[title] OR «chronic airflow obstruction»[title]) OR ((«COPD» OR «chronic obstructive pulmonary disease» OR «chronic obstructive airway disease» OR «emphysema» OR «chronic bronchitis» OR «chronic airflow obstruction») AND («theophylline» OR «xanthine» OR «theophyllines» OR «xanthines» OR «aminophylline» OR «diprophylline» OR «proxiphylline» OR «diprophylline»))) AND («mortality» OR «prognosis» OR «death» OR «mortalities» OR «prognoses» OR «deaths») AND («hazard ratio» OR «HR» OR «hazard ratios»).

La calidad de los estudios elegibles se evaluó mediante una escala que comprendía 4 subescalas, con un máximo de 2 puntos para cada subescala<sup>28</sup>. Las subescalas fueron definición de ingreso en la cohorte, definición de la exposición, resultados y evaluación de factores de confusión. Las puntuaciones oscilaron de 0 a 8, donde la puntuación más alta significó mejor calidad<sup>28</sup>.

### Estadística

Se extrajeron los HR de la mortalidad por todas las causas de cada estudio. El HR y su correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC) debían estar claramente mostrados en el texto, una tabla o una figura en cada uno de los artículos originales. Además, se extrajeron los datos relativos al número de pacientes, la administración concomitante de beta-estimulantes y anticolinérgicos y las covariables ajustadas para el modelo de Cox.

En el metaanálisis se empleó un modelo fijo con el método de la varianza inversa genérica para estimar el valor combinado, después de confirmar que la heterogeneidad no era significativa ( $I^2 < 50\%$ )<sup>29-31</sup>. La heterogeneidad de los estudios originales, se evaluó con: a) la prueba de chi-cuadrado con una zona de rechazo de  $p = 0,1$ , y b) la prueba estadística de  $I^2$ , donde  $I^2 = 0\%$  indica ausencia de heterogeneidad,  $I^2 = 25\%$  indica leve heterogeneidad,  $I^2 = 50\%$  indica heterogeneidad moderada;  $I^2 = 75\%$  indica una fuerte heterogeneidad<sup>30,31</sup>. El sesgo de publicación se evaluó con un gráfico en embudo y con la prueba de Begg, usando la prueba de correlación de rangos de Spearman con una zona de rechazo de  $p = 0,1$ <sup>32</sup>. Todos los análisis se realizaron utilizando los programas informáticos Excel Toukei 2012 (SSRI, Tokio, Japón) y

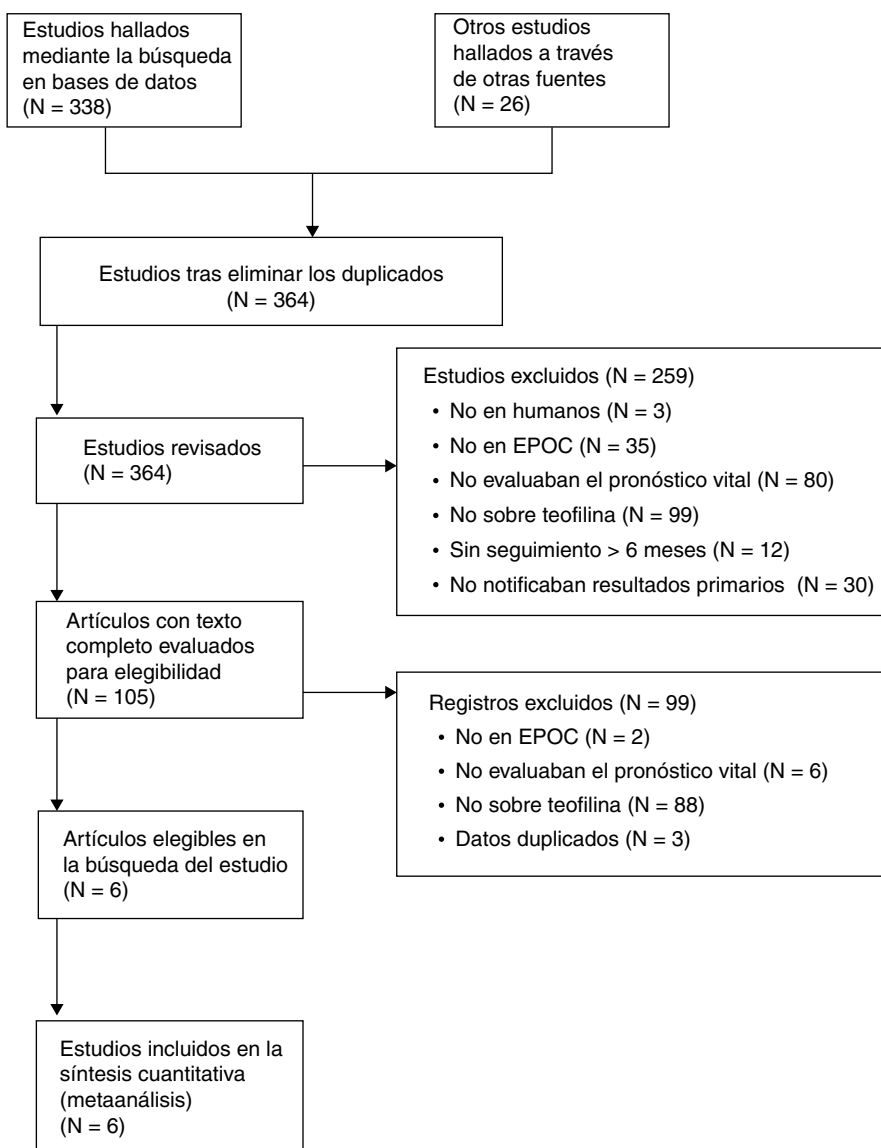


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA del metaanálisis.

Review Manager versión 5.3 (Colaboración Cochrane, Oxford, Reino Unido).

## Resultados

### Búsqueda del estudio

Se seleccionaron 364 artículos potencialmente elegibles. De los 364 artículos, 259 fueron excluidos basándose en el título y el resumen, y 99 fueron excluidos después de considerar sus textos completos. Lee había publicado 4 artículos que analizaban datos solapados que informaban del riesgo de muerte por régimen de tratamiento mediante el HR<sup>25,33-35</sup>. De estos, se incluyó un artículo centrado en el impacto de la teofilina sobre la mortalidad<sup>25</sup>, y los otros se excluyeron<sup>33-35</sup> debido a duplicidades en los datos. Finalmente, nuestro análisis incluyó 6 estudios (fig. 1)<sup>21-26</sup>. Los 6 habían sido publicados entre 2003 y 2011. Macie había dividido los casos de EPOC en 2 grupos: un grupo de pacientes de menos de 65 años de edad y otro de pacientes de 65 años o mayores<sup>24</sup>. Lee había notificado algunos HR de muerte por cualquier causa en pacientes tratados con teofilina<sup>25</sup>. Uno de los HR se había

calculado mediante un análisis de exposición temporal variable, en el que los pacientes habían sido tratados con diferentes medicamentos. Todos los demás HR del estudio de Lee se habían calculado con pautas terapéuticas específicas. Al considerar que esto suponía un uso duplicado de los datos en los cálculos, adoptamos el HR del análisis de exposición temporal variable del estudio de Lee.

El metaanálisis principal incluyó 7 cohortes. El número de pacientes en cada cohorte osciló de 47 a 46.403, lo que nos llevó a incluir a un total de 60.692 pacientes con EPOC (tabla 1). El nivel de calidad de estudio de Lee fue de 6 sobre 8. Las puntuaciones de calidad de los otros estudios incluidos fueron 7 sobre 8. Estas puntuaciones indicaron que la calidad de estos estudios observacionales era, en general, buena (tabla 1). Las covariables ajustadas en el modelo de Cox se resumen también en la tabla 1. Ningún estudio proporcionó datos sucintos relativos a dosis o concentraciones plasmáticas de teofilina.

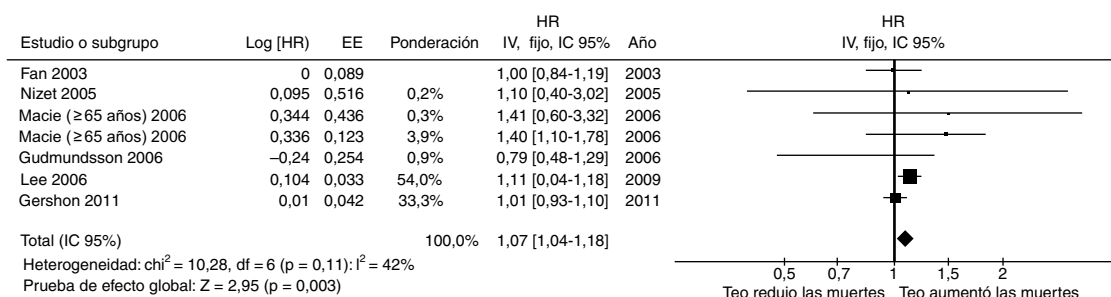
Los porcentajes de pacientes que recibieron otros broncodilatadores tales como beta-agonistas y anticolinérgicos se muestran en la tabla 1. No se observó asociación específica entre el HR de muerte por cualquier causa de los estudios y la prescripción de estos broncodilatadores (tabla 1).

**Tabla 1**  
Resumen de los estudios originales incluidos en el metaanálisis

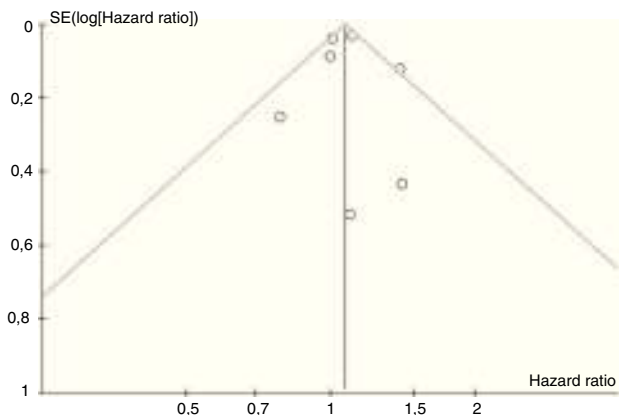
Estudio	Diseño	CE	Pacientes				Seguimiento	Covariables ajustadas para el modelo de Cox	Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%)
			Inclusión, definición	n	Beta-agonistas inhalados	Anticolinérgicos inhalados			
Fan (2003) <sup>21</sup>	Prospectivo	7	Ambulatorios con corticosteroides inhalados. ICD-9	8.052	88,0% (SABA)	72,8% (no especificado)	544 días	Medicación pulmonar, edad, hospitalización, visitas previas por EPOC, comorbilidad, distancia al hospital	1,00 (0,84-1,20)
Nizet (2005) <sup>22</sup> Gudmundsson (2006) <sup>23</sup>	Prospectivo	7	Hipercápnicos, ATS	47	No disponible	No disponible	3,8 años	Edad, sexo, comorbilidad, diuréticos	1,10 (0,40-3,10)
	Prospectivo	7	Postexacerbación	416	39,6% (LABA)	35,1% (ipratropio)	2 años	Edad, sexo, centro, tabaquismo, FEV <sub>1</sub> , hospitalización previa, SGRQ, comorbilidad, medicación pulmonar, oxigenoterapia de larga duración	0,9 (0,48-1,30)
Macie <sup>a</sup> (2006) <sup>24</sup> < 65 años; ≥ 65 años	Retrospectivo	7	Postingreso, ICD-9	965;	54,9% (no especificado);	30,6% (Ipratropio);	365 días	Covariables seleccionadas	1,41 (0,60-3,34);
				4.022	61,2% (no especificado)	44,7% (ipratropio)			1,40 (1,10-1,79)
Lee (2009) <sup>25</sup>	Retrospectivo	6	Veteranos, ICD-9	7.840	48,2% (LABA)	88,2% (ipratropio)	2,5 años	Propensión inicial a recibir teofilina, exacerbación, edad	1,23 (1,09-1,39)
Gershon (2011) <sup>26</sup>	Retrospectivo	7	Poblacional	46.403	38,4% (LABA)	61,6% (LAMA)	5,5 años	Edad, sexo, residente de un centro de pacientes crónicos, ingresos, domicilio, duración de la EPOC, espirometría previa, visitas al médico, visitas al especialista, vacunación antigripal, cirugía de reducción de volumen pulmonar, medicamentos para la EPOC, medicación coronaria, enfermedades concomitantes, hospitalización/visita a urgencias reciente	1,01 (0,93-1,10)

ATS: *American Thoracic Society*; CE: calidad del estudio, siendo 8 la mejor puntuación; ICD-9: Clasificación Internacional de las Enfermedades, 9.ª revisión; LABA: beta-agonistas de acción prolongada; LAMA: antagonistas muscarínicos de acción prolongada; Prospectivo: estudio de cohortes prospectivo; Retrospectivo: estudio de cohortes retrospectivo; SABA: beta-agonistas de acción corta; SGRQ: puntuación total del cuestionario respiratorio St. George.

Macie dividió los casos en 2 grupos: un grupo de pacientes de menos de 65 años y otro de pacientes de 65 años o mayores.



**Figura 2.** Diagrama de Forrest que evalúa el cociente de riesgos instantáneos (HR) de muerte por todas las causas con teofilina (Teo). EE: error estándar.



**Figura 3.** Diagrama de embudo para evaluar el sesgo de publicación.

### Metaanálisis

Cada una de las 7 cohortes presentó un HR de 0,79 a 1,41, lo que sugiere una débil o moderada heterogeneidad intrascendente ( $I^2 = 42\%$ ,  $p = 0,11$ ). El modelo fijo de metaanálisis arrojó un HR combinado de muerte por todas las causas con teofilina de 1,07 (IC 95%: 1,2-1,13,  $p = 0,003$ ) (fig. 2). Ni el gráfico en embudo ni la prueba de Begg ( $r = 0,21$ ;  $p = 0,662$ ) sugirieron la existencia de un sesgo de publicación (fig. 3).

### Discusión

Se realizó una revisión sistemática y un metaanálisis de estudios observacionales para evaluar el impacto de la teofilina sobre la mortalidad en los pacientes con EPOC. El modelo fijo del metaanálisis arrojó un HR combinado de muerte por todas las causas con teofilina de 1,07 (IC 95%: 1,02-1,13,  $p = 0,003$ ) (fig. 2), lo que sugiere que la teofilina podría asociarse a un ligero aumento de la mortalidad por todas las causas en personas con EPOC.

En la EPOC, el tratamiento farmacológico se utiliza para reducir los síntomas, la frecuencia de las exacerbaciones y los fallecimientos. Hasta la fecha, pocos fármacos han demostrado de forma suficiente ser capaces de modificar el deterioro a largo plazo de la función pulmonar<sup>1</sup>. Los broncodilatadores, por lo general, aumentan el volumen espiratorio forzado por segundo mediante la alteración del tono de la musculatura lisa de las vías aéreas. Entre los broncodilatadores, la teofilina es menos eficaz y es peor tolerada que los LAMA y los LABA y no se recomienda como medicación de primera elección. La toxicidad es dependiente de la dosis y el margen terapéutico es bajo. El mayor efecto terapéutico se produce solo cuando se emplea a dosis próximas a dosis tóxicas<sup>1</sup>. Además,

teóricamente, la teofilina causa efectos sistémicos con más facilidad que los LAMA y los LABA, si se administra sistemáticamente<sup>1</sup>.

Los efectos terapéuticos de la teofilina todavía son controvertidos. Actúa como un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa, pero también tiene acciones no broncodilatadoras. Es decir, produce mejoría en la función de los músculos inspiratorios y tiene efecto antiinflamatorio. Zhou realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo con 110 participantes. Este estudio evaluó el efecto terapéutico del tratamiento a dosis bajas (100 mg 2 veces al día)<sup>36</sup>. Esta dosis baja de teofilina no se consideró una dosis broncodilatadora, sino antiinflamatoria<sup>37</sup>. En el estudio, a pesar de que la teofilina a dosis bajas no mejoró la función pulmonar post-broncodilatador, los sujetos tratados con teofilina mostraron mejor calidad de vida y menor frecuencia de exacerbaciones y de hospitalización<sup>36</sup>. Considerando el reciente consenso en cuanto a la relación entre las exacerbaciones y la mortalidad, las dosis bajas de teofilina podrían contribuir a configurar una nueva estrategia de tratamiento.

Se deben tener en cuenta las limitaciones del presente estudio. Este metaanálisis incluyó a un número reducido de cohortes. Además, todos los estudios que contribuyeron al metaanálisis fueron estudios observacionales, no ECA. Sin embargo, en los últimos tiempos se ha generalizado la aceptación de los metaanálisis realizados a partir de estudios no ECA<sup>38</sup>. Otra limitación es que ningún artículo original proporcionó datos suficientes sobre dosis y concentraciones plasmáticas de teofilina. Pese a ello, creemos que el resultado de este análisis es digno de confianza, dado que las cohortes observacionales incluidas no mostraron heterogeneidad ni sesgo de publicación.

Para concluir, las directrices actuales que dan apoyo al uso crónico de la teofilina en los casos de EPOC se basan en unos pocos estudios centrados en las pruebas de función respiratoria y el análisis de gases en sangre<sup>8,9</sup>. Ningún ECA ha evaluado el impacto de la teofilina sobre la mortalidad por todas las causas. Este metaanálisis, que incluye 7 cohortes observacionales, sugiere que la teofilina aumenta ligeramente la tasa de muerte por cualquier causa de los pacientes con EPOC, con un HR combinado de muerte por cualquier causa en pacientes que reciben teofilina de 1,07 (IC 95%: 1,02-1,13). Estos resultados deberían tenerse en cuenta a la hora de decidir el uso de teofilina en algunos pacientes con EPOC.

### Financiación

El estudio no contó con apoyo alguno en forma de donaciones, regalos, equipo y/o medicación.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, updated 2014 [consultado 1 Nov 2014]. Disponible en: <http://www.goldcopd.org/>
- Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1543–54.
- Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med*. 2013;369:1491–501.
- Tashkin DP, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Decramer M. Long-term efficacy of tiotropium in relation to smoking status in the UPLIFT trial. *Eur Respir J*. 2010;35:287.
- Mahler DA, d'Urzo A, Bateman ED, Ozkan SA, White T, Peckitt C, et al. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: A randomised, double-blind comparison. *Thorax*. 2012;67:781–8.
- Chung VC, Ma PH, Hui DS, Tam WW, Tang JL. Indacaterol for chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013:e70784.
- Horita N, Miyazawa N, Morita S, Kojima R, Kimura N, Kaneko T, et al. Long-acting beta-agonists reduce mortality of patients with severe and very severe chronic obstructive pulmonary disease: A propensity score matching study. *Respir Res*. 2013;14:62.
- Ram FS, Jones PW, Castro AA, de Brito JA, Atallah AN, Lacasse Y, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;CD003902.
- Ram FS, Jardin JR, Atallah A, Castro AA, Mazzini R, Goldstein R, et al. Efficacy of theophylline in people with stable chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2005;99:135–44.
- ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, Church N, Emmett A, Rickard K, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest*. 2001;119:1661–70.
- Rossi A, Kristufek P, Levine BE, Thomson MH, Till D, Kottakis J, et al. Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (FICOPD) II Study Group. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest*. 2002;121:1058–69.
- Cyr MC, Beauchesne MF, Lemièrre C, Blais L. Effect of theophylline on the rate of moderate to severe exacerbations among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65:40–50.
- Niewoehner DE, Lokhnygina Y, Rice K, Kuschner WG, Sharafkhaneh A, Sarosi GA, et al. Risk indexes for exacerbations and hospitalizations due to COPD. *Chest*. 2007;131:20–8.
- Barr RG, Rowe BH, Camargo CA Jr. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2003;327:643.
- Molfino NA, Zhang P. A meta-analysis on the efficacy of oral theophylline in patients with stable COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006;1:261–6.
- Fexer J, Donnachie E, Schneider A, Wagenpfeil S, Keller M, Hofmann F, et al. The effects of theophylline on hospital admissions and exacerbations in COPD patients: Audit data from the Bavarian disease management program. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111:293–300.
- Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: Part 1: Saskatchewan cohort study. *Chest*. 2012;142:298–304.
- Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: Part 2: Reassessment in the larger Quebec cohort. *Chest*. 2012;142:305–11.
- Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, Horwitz RI, Habbick B, Cockcroft D, et al. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med*. 1992;326:501.
- Sears MR, Taylor DR, Print CG, Lake DC, Li QQ, Flannery EM, et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet*. 1990;336:1391.
- Fan VS, Bryson CL, Curtis JR, Fihn SD, Bridevaux PO, McDonnell MB, et al. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease and risk of death and hospitalization: time-dependent analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:1488–94.
- Nizet TA, van den Elshout FJ, Heijdra YF, van de Ven MJ, Mulder PG, Folgering HT. Survival of chronic hypercapnic COPD patients is predicted by smoking habits, comorbidity, and hypoxemia. *Chest*. 2005;127:1904–10.
- Gudmundsson G, Gislason T, Lindberg E, Hallin R, Ulrik CS, Brøndum E, et al. Mortality in COPD patients discharged from hospital: The role of treatment and co-morbidity. *Respir Res*. 2006;7:109.
- Macie C, Wooldrage K, Manfreda J, Anthonisen NR. Inhaled corticosteroids and mortality in COPD. *Chest*. 2006;130:640–6.
- Lee TA, Schumock GT, Bartle B, Pickard AS. Mortality risk in patients receiving drug regimens with theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacotherapy*. 2009;29:1039–53.
- Gershon A, Croxford R, To T, Stanbrook MB, Upshur R, Sanchez-Romeu P, et al. Comparison of inhaled long-acting  $\beta$ -agonist and anticholinergic effectiveness in older patients with chronic obstructive pulmonary disease: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2011;154:583–92.
- Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152 Pt 2:S77–121.
- Janda S, Park K, FitzGerald JM, Etminan M, Swiston J. Statins in COPD: A systematic review. *Chest*. 2009;136:734–43.
- Greenland S. Quantitative methods in the review of epidemiologic literature. *Epidemiol Rev*. 1987;9:1–30.
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327:557–60.
- Higgins PJ, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Version 5.1.0). 2011 [consultado 20 Oct 2014]. Disponible en: [http://handbook.cochrane.org/front\\_page.htm](http://handbook.cochrane.org/front_page.htm).
- Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*. 1994;50:1088–101.
- Lee TA, Wilke C, Joo M, Stroupe KT, Krishnan JA, Schumock GT, et al. Outcomes associated with tiotropium use in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2009;169:1403–10.
- Lee TA, Pickard AS, Au DH, Bartle B, Weiss KB. Risk for death associated with medications for recently diagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 2008;149:380–90.
- Lee TA, Wilke CT, Joo M, Stroupe KT, Krishnan JA, Schumock GT, et al. PRS3 Comparative effectiveness of ipratropium in COPD patients. *Value in Health*. 2009;12:A121.
- Zhou Y, Wang X, Zeng X, Qiu R, Xie J, Liu S, et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology*. 2006;11:603–10.
- Barnes PJ. Theophylline: New perspectives for an old drug. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:813–8.
- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: A proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000;283:2008–12.