

Original

Tratamiento con esteroides sistémicos en agudización grave de enfermedad pulmonar obstructiva crónica: empleo de pautas cortas en práctica clínica habitual y relación con la estancia hospitalaria



Pedro J. Marcos^{a,*}, Irene Nieto-Codesido^a, Santiago de Jorge Domínguez-Pazos^a, Arturo Huerta^b, Eduardo Márquez^c, Alejandro Maiso^a, Rodrigo Verdeal^d, Isabel Otero-González^a, Marina Blanco-Aparicio^a y Carmen Montero-Martínez^a

^a Servicio de Neumología, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC) Sergas Universidade da Coruña (UDC), As Xubias, A Coruña, España

^b Servicio de Neumología, Institut Clínic del Tòrax Hospital Clínic-IDIBAPS CIBER de Respiratorio, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^c Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^d Servicio de Medicina Interna, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC) Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC) Sergas Universidade da Coruña (UDC), As Xubias, A Coruña, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de enero de 2017

Aceptado el 22 de marzo de 2017

On-line el 29 de abril de 2017

Palabras clave:

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Agudización
Esteroides
Estancia hospitalaria
Hospitalización

R E S U M E N

Introducción: Se desconoce si en la práctica clínica habitual se siguen las recomendaciones de las guías de práctica clínica con respecto al tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC con pautas cortas (PC) de corticosteroides sistémicos (CS).

Método: Estudio de cohortes, prospectivo y observacional en pacientes que ingresan por una agudización grave de su EPOC. La variable principal fue porcentaje de pacientes que recibían PC de CS como tratamiento en la exacerbación grave (dosis acumulada total de 200 a 300 mg y una duración de 5-6 días). Las variables secundarias fueron porcentaje de pacientes con duración o dosis corta, dosis en las primeras 24 horas, días de CS intravenosos y duración de la estancia hospitalaria (EH). Se realizó regresión lineal simple con días de estancia hospitalaria como variable dependiente y análisis multivariante con factores asociados a estancia hospitalaria.

Resultados: Se evaluaron 158 pacientes; 4,4% (7) pacientes recibieron una PC de CS. El 8,7% recibió un tratamiento corto y el 15,8% una duración reducida. La mediana de dosis y duración de CS fue 602,5 mg (rango intercuartílico: 430-850) y 14 (rango intercuartílico: 4-36) días respectivamente. Observamos asociación entre más días de CS y una mayor EH ($p < 0,001$) y una mayor dosis de CS intrahospitalaria e incremento de EH ($p < 0,001$). Los factores asociados con EH fueron dosis de CS intrahospitalaria recibida (0,01 [IC 95%: 0,007-0,013]; $p < 0,001$), días de tratamiento esteroideo (0,14 [IC 95%: 0,03-0,25]; $p = 0,009$) y PAFI (cociente pO_2/FiO_2) al ingreso (-0,012 [IC 95%: -0,012 a -0,002]; $p = 0,015$).

Conclusiones: Las pautas de CS empleadas en la práctica clínica habitual son más prolongadas y a una mayor dosis que las recomendadas, asociando una mayor estancia hospitalaria.

© 2017 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Treatment With Systemic Steroids in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: Use of Short Regimens in Routine Clinical Practice and Their Impact on Hospital Stay

A B S T R A C T

Keywords:

Chronic obstructive pulmonary disease
Exacerbation
Steroids

Introduction: It is not known whether clinical practice guidelines for the treatment of COPD exacerbations with short courses of systemic corticosteroids (SC-SCS) are followed in clinical practice.

Method: Prospective, observational cohort study in patients admitted due to severe COPD exacerbation. The primary endpoint was the percentage of patients who received SC-SCS as treatment for severe

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pedro.jorge.marcos.rodriguez@sergas.es (P.J. Marcos).

Length of hospital stay
Hospitalization

exacerbation (doses of 200-300 mg for 5-6 days). Secondary variables were percentage of patients with duration or reduced dose, dose in the first 24 hours, days of intravenous systemic corticosteroids (SCS), and duration of hospital length of stay (LOS). Simple linear regression was performed with LOS as a dependent variable and multivariate analysis with factors associated with LOS.

Results: 158 patients were evaluated. 4.4% (7) patients received SC-SCS, 8.7% received a reduced dose and duration was reduced in 15.8%. The median dose and duration of SCS were 602.5 mg (200-1625) and 14 (4-36) days, respectively. We observed an association between days of SCS and LOS ($P < .001$) and doses of intrahospital SCS and LOS ($P < .001$). Factors associated with LOS were doses of intrahospital SCS received (.01 [95% CI: .007-.013]; $P < 0.001$), days of steroid treatment (.14 [95% CI: .03-.25], $P = .009$) and PAFI (pO₂/FiO₂ ratio) at admission (-.012 [95% CI: -.012 to -.002], $P = .015$).

Conclusions: The SCS schedules used in routine clinical practice are longer and administered at a higher dose than recommended, leading to a longer hospital stay.

© 2017 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La historia natural de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) está caracterizada por la presencia de episodios intermitentes de exacerbación. Las agudizaciones se relacionan con una pérdida acelerada de la función pulmonar¹, peor calidad de vida² y a una mayor mortalidad³, principalmente asociada a las exacerbaciones más graves que requieren hospitalización⁴. El manejo óptimo de la agudización grave será fundamental para mejorar el pronóstico. El tratamiento hospitalario de la agudización de la EPOC (AEPOC) incluye el empleo de broncodilatadores, antibióticos, oxígeno y corticosteroides (CS). Los CS son eficaces en conseguir una mejoría de la función pulmonar, síntomas, disminuir los fracasos terapéuticos a 30 días y acortar la estancia hospitalaria⁵. Sin embargo, no han demostrado un beneficio en términos de mortalidad y asocian un incremento en los efectos secundarios, siendo el más frecuente la hiperglucemia⁵.

En el momento actual la totalidad de las guías de práctica clínica (GPC) del manejo de la EPOC recomiendan el empleo de corticoides sistémicos en las agudizaciones graves. Sin embargo, ha existido cierta variabilidad en las recomendaciones en cuanto a dosis y la duración adecuada. Así, mientras la GOLD 2013⁶ recomendaba pautas de 30-40 mg de prednisona al día durante 10-14 días, las guías NICE⁷ proponían la posibilidad de una duración ligeramente más corta (7 a 14 días). Finalmente, la Guía española de la EPOC⁸, en su edición de 2012, recomendaba un tratamiento de 0,5 mg/kg/día por vía oral de prednisona o equivalentes hasta obtener la mejoría clínica y suspender el tratamiento lo antes posible, preferiblemente antes de los 7-10 días. Tras la publicación del estudio REDUCE⁹, un ensayo clínico aleatorizado que demostró que en comparación con una pauta de 14 días, una de 5 presentaba resultados similares en la aparición de nuevos episodios de agudización a los 6 meses (el 37,2% frente al 38,4%; $p = \text{NS}$), similar tasa mortalidad y menor tasa de exposición a los glucocorticoides; la GOLD de 2014⁶ ya incluyó una recomendación de 40 mg de prednisona al día durante 5 días, manteniéndose en la reciente actualización¹⁰. La Guía española de la EPOC, en su versión actualizada de 2014¹¹, recoge esta información del REDUCE y apoya el uso de tandas cortas de 5 días, pero solo en aquellas agudizaciones que no precisan ingreso hospitalario, si bien más del 90% del estudio REDUCE se trataba de pacientes que habían ingresado¹².

A pesar de las recomendaciones, poco se sabe de las pautas de corticoides utilizadas (dosis y duración) en la práctica clínica habitual. Planteamos como hipótesis que realmente existe una amplia variabilidad y que en general se emplean dosis y duración de CS mayores que las recomendadas en las GPC, pudiendo influir en la duración de la estancia hospitalaria.

Material y métodos

Diseño del estudio y pacientes

Estudio de cohortes, prospectivo, observacional y sin intervención realizado en pacientes atendidos en un hospital terciario (Hospital Universitario de A Coruña), con un área de influencia 540.000 personas. El estudio se desarrolló entre el 1 de julio de 2013 y el 1 de agosto de 2015, y fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) de Galicia.

Se incluyeron pacientes mayores de 40 años, con historia de tabaquismo, con un diagnóstico de EPOC previo al ingreso definido según las recomendaciones GOLD (FEV₁/FVC < 0,7 post) y un diagnóstico al ingreso de exacerbación de EPOC. Se excluyeron aquellos pacientes que tomaban de manera crónica CS, los que no los recibieron durante el ingreso y quienes no tenían historia de tabaquismo. En los pacientes que reingresaron solamente se analizó el primer ingreso.

Objetivos

La variable principal del estudio fue conocer el porcentaje de pacientes que recibían pautas cortas (PC) como tratamiento en la exacerbación grave de la EPOC. Definimos como PC al empleo de dosis acumuladas durante todo el periodo de tratamiento de 200 a 300 mg de prednisona o equivalente y una duración de 5 o 6 días. Las variables secundarias fueron porcentaje de pacientes con una duración de CS de 5 o 6 días, porcentaje de pacientes con dosis acumulada de 200-300 mg de prednisona, dosis en las primeras 24 horas, días de CS intravenosos y duración de estancia hospitalaria (EH).

Recogida de datos

Los pacientes fueron atendidos por el equipo asistencial habitual en cada servicio, y los datos fueron recogidos por los investigadores. Se recogieron los datos de los pacientes que ingresaron en la sala de hospitalización de neumología y en una de las de medicina interna. Se recabaron datos demográficos (edad, sexo, tabaquismo, vacunaciones), analíticos y clínicos de los pacientes. Se valoró la comorbilidad acompañante y se calculó el índice de Charlson. La capacidad funcional fue valorada con el índice de Barthel. Se determinó la gravedad de la EPOC según los valores espirométricos, la escala de disnea basal (escala mMRC), CAT y antecedentes de agudización. Se valoró la gravedad del episodio actual calculándose el *dispnea*, *eosinopenia*, *consolidation*, *acidosis*, *atrial fibrillation*. En todos los pacientes se registraron los tratamientos recibidos. Con respecto al tratamiento con CS se recogió el tipo, la dosis, la duración y la vía de administración. Se emplearon dosis de prednisona como

referencia en el cálculo de dosis equivalentes de los distintos CS. Por último se incluyeron datos referentes a la hospitalización, como los días de estancia hospitalaria, los recursos utilizados (ingreso en la UCI y necesidad de ventilación mecánica) y la mortalidad durante el ingreso.

Análisis estadístico

Los datos cuantitativos se expresan con la media y desviación estándar y los datos cualitativos se expresan mediante frecuencias. Aquellos datos cuantitativos que no seguían una distribución normal se expresan como mediana y rango intercuartílico. Se evaluó la relación entre la estancia hospitalaria con la duración del tratamiento esteroideo y su dosis acumulada mediante la correlación de rangos de Spearman. Para estudiar el grado de correlación se empleó regresión lineal simple con días de estancia hospitalaria como variable dependiente. Se realizó regresión lineal multivariante con factores asociados a estancia hospitalaria, incorporando en el modelo aquellas variables con un valor de $p < 0,05$ en el análisis univariante. Todos los análisis estadísticos se efectuaron con un programa estadístico informatizado (Stata para Mac O.S, versión 13.0; Statacorp Inc.; EE. UU.). Se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$.

Resultados

Características de los pacientes

Se analizaron 179 pacientes, de los que fueron retirados del estudio 21 (6 por toma crónica de esteroides, 11 no recibieron corticoides y 4 eran no fumadores). La cohorte final estaba conformada por 158 pacientes, el 88,6% hombres. La edad media era de 69,8 (desviación estándar 9,5) años. Las características basales pueden observarse en la [tabla 1](#).

Dosis y duración del tratamiento con corticoides sistémicos

Solamente el 4,4% de la cohorte (7 pacientes) recibieron una PC de CS. El 8,7% de pacientes (13) recibió una dosis de CS de entre 200 y 300 mg; y el 15,8% (24 pacientes) una duración de entre 5 y 6 días. La dosis mediana de CS fue de 602,5 (rango intercuartílico [RIC]: 430-850) y la mediana de duración de CS 14 (RIC: 7-20) ([fig. 1](#)). La mediana de duración de CS intravenoso fue 4 (RIC: 2-7) días ([fig. 1](#)). La mediana duración de la estancia hospitalaria fue de 9 (RIC: 7-12,5) días ([tabla 2](#)).

Relación de dosis y duración del tratamiento con esteroides sistémicos y estancia hospitalaria

Se observó asociación entre dosis de CS intrahospitalaria y EH ($p < 0,001$) ($\rho = 0,48$) y días de CS y EH ($p < 0,001$) ($\rho = 0,49$) ([fig. 2](#)). El análisis multivariado demostró que una mayor estancia hospitalaria estaba asociada de manera independiente a haber recibido una mayor dosis de CS intrahospitalaria tras ajustar por otras variables clínicas, como días de tratamiento esteroideo y PAFI (cociente pO_2/FiO_2) al ingreso ([tabla 3](#)).

Discusión

La dosis y la duración del tratamiento con corticoides sistémicos en la agudización grave de la EPOC en la práctica clínica habitual son muy superiores a las recomendadas por las GPC, asociándose a una mayor estancia hospitalaria. El tratamiento con corticoides sistémicos en los pacientes que ingresan en el hospital con exacerbación grave de la EPOC es una práctica absolutamente generalizada en los

Tabla 1
Características basales de los pacientes

Demográficas	N (%)
Hombre	140 (88,6)
Edad (años)	69,8 (9,6)
Tabaquismo activo	64 (40,5)
Consumo acumulado (paquete-años)	57 (DE = 24,8)
Vacunación antigripal	96 (60,8)
Vacunación antineumocócica	52 (32,9)
Barthel	92,7 (DE = 19,5)
Comorbilidades	
Ansiedad	8 (5)
Depresión	21 (13,3)
Osteoporosis	5 (3,2)
Hipertensión arterial	75 (47,7)
Fibrilación auricular-flutter	17 (10,7)
Enfermedad tromboembólica	5 (3,2)
Aneurisma de aorta abdominal	4 (2,5)
Infarto agudo de miocardio	12 (7,6)
Enfermedad vascular periférica	20 (12,6)
Insuficiencia cardíaca	14 (8,9)
Enfermedad vascular cerebral	13 (8,2)
Hemiplejía	2 (1,3)
Úlcus	7 (4,4)
Hepatopatía leve	5 (3,2)
Hepatopatía moderada-grave	3 (1,9)
Enfermedad renal moderada-grave	8 (5)
Diabetes mellitus	37 (23,4)
Diabetes con afectación orgánica	3 (1,9)
Tumor	20 (12,6)
Tumor metastásico	3 (1,9)
Charlson	5,5 (DE = 2)
Antecedentes de EPOC	
Bronquitis crónica	92 (58,2)
Historia de asma	8 (5)
N.º exacerbaciones año previo ^a	2 (RIC: 0-15)
0	38 (24)
1-2	43 (27,2)
≥ 2	77 (48,7)
mMRC	2,6 (1)
FEV1/FVC	43,8 (12,3)
FEV1 cc	1173 (530,6)
FEV1%	44,8 (19,1)
FVC cc	2666 (827,2)
FVC%	75,2 (21,1)
BODEX	2,3 (1,29)
Oxigenoterapia domiciliar	56 (36,6)
LAMA	122 (77,2)
LABA/CI	120 (75,9)
Ingreso actual	
PAFI	257,6 (83,6)
Eosinófilos (n.º)	60 (10-560)
Eosinófilos (%)	0,5 (0,06-6,2)
PCR	1,97 (0,1-19,6)
DECAF	1,3 (0,96)

CI: corticoide inhalado; FEV1: volumen espirado en el primer segundo, FVC: capacidad vital forzada; LABA: beta-2 de acción prolongada; LAMA: antimuscarínico de acción prolongada; PAFI: cociente presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; PCR: proteína C reactiva.

^a Incluye exacerbaciones moderadas y graves.

Tabla 2
Dosis y duración de los CS

Variable	Mediana (rango intercuartílico)
Dosis de esteroides en las primeras 24 h	125 (100-150)
Dosis esteroides durante hospitalización	510 (370-695)
Dosis esteroides al alta	45 (0-175)
Dosis total esteroides	602,5 (430-850)
Días esteroides intravenosos	4 (2-7)
Días de esteroides totales	14 (7-20)
Días de estancia hospitalaria	9 (7-12,5)

Dosis de esteroides en miligramos de prednisona.

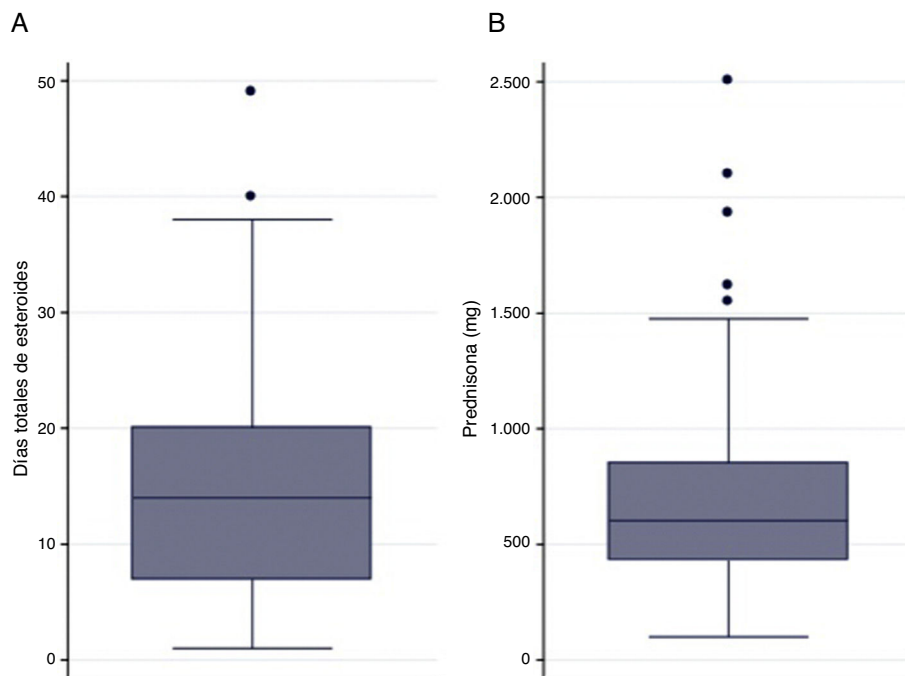


Figura 1. A. Duración del tratamiento esteroideo. B. Dosis acumulada de tratamiento esteroideo.

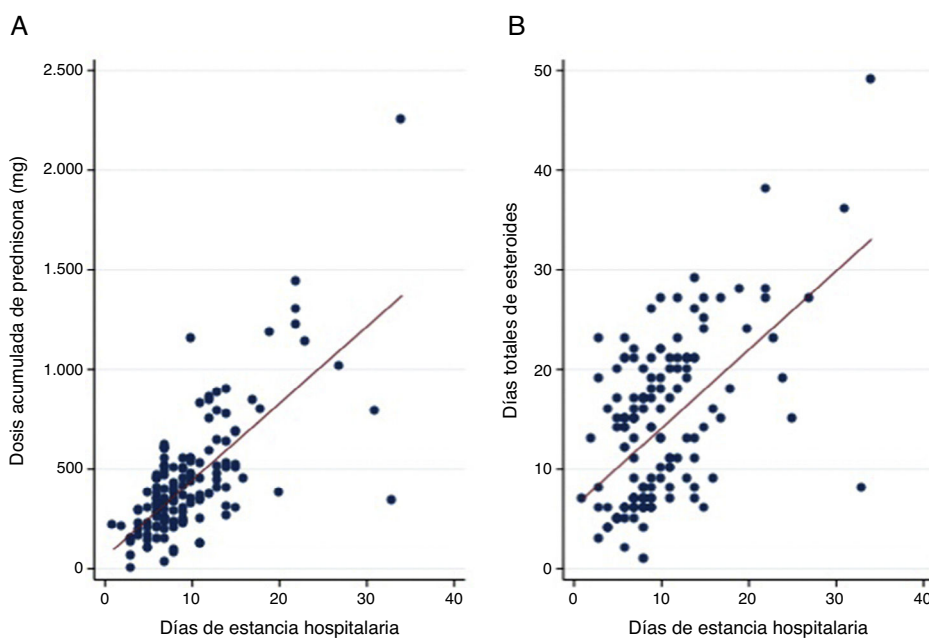


Figura 2. A. Relación entre la estancia hospitalaria y la dosis de prednisona acumulada durante el ingreso. B. Relación entre la estancia hospitalaria y la duración del tratamiento con esteroides sistémicos.

Tabla 3

Análisis multivariante de la asociación de la estancia hospitalaria y dosis de corticoides intrahospitalaria

Variable	Coficiente	DE	p
Dosis corticoides intrahospitalario (mg prednisona)	0,01	0,001	<0,001
Días totales de esteroides	0,14	0,05	0,009
PAFI	-0,012	0,005	0,015

PAFI: cociente presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno.

hospitales. Así, el estudio AUDIPOC¹³ mostró cómo más del 90% de los pacientes que ingresaron por una AEPOC recibieron tratamiento con esteroides sistémicos.

Ante este hecho incuestionable, del uso de estos fármacos, se está replanteando si su beneficio podría ser menor en algún subgrupo de pacientes como en aquellos que tienen niveles bajos de eosinófilos¹⁴⁻¹⁶, aquellos con datos claros de infección como causa de su descompensación¹⁷ o si su eficacia a nivel sistémico sería comparable al empleo de dosis altas mediante la vía inhalada¹⁸.

Frente a la dosis recomendada de 200 mg (40 mg al día durante 5 días) en este trabajo se observó cómo los pacientes en la práctica clínica habitual triplicaban la dosis recibida. Esto podría explicarse por varios motivos: a) el retraso en el paso a tratamiento a vía oral; b) la aplicación por transferencia de las pautas de esteroides empleadas en el asma; y c) el riesgo a presentar una crisis suprarrenal debido a una suspensión brusca. Cabe destacar que más del 50% de esta dosis recomendada se recibe en las primeras 24 horas, un tiempo en el que a nivel general el paciente suele ser tratado en los servicios de urgencia. Además, frente a unas pautas recomendadas de corta duración (5 días), observamos que en práctica clínica habitual esta duración casi se multiplica por 3. A pesar de estar demostrado que el tratamiento con esteroides por vía oral no es inferior a la vía intravenosa¹⁹, y que la primera es la vía de elección para algunas guías^{6,10}, en este trabajo observamos cómo se tarda de media 5 días en hacer el cambio a vía oral. El retraso en el cambio a vía oral de tratamientos como los corticoides o los antibióticos condicionaría la necesidad de permanecer el paciente ingresado para su administración intravenosa, prolongando la estancia hospitalaria. Es importante tener en cuenta que los pacientes que reciben corticosteroides están en riesgo de hiperglucemia. La excesiva exposición a corticosteroides, sea por exceso de dosis o de duración de tratamientos, podría favorecer el desarrollo de hiperglucemia²⁰, pudiendo influir esta comorbilidad también a la hora de prolongar la estancia. Con respecto a los efectos musculoesqueléticos de los corticosteroides, las dosis acumuladas pueden convertirse en un problema a medida que los pacientes experimentan exacerbaciones más frecuentes de su enfermedad. En tales casos las fracturas, las infecciones y otros cambios metabólicos son más preocupantes²¹.

Este trabajo tiene una serie de limitaciones que nos gustaría comentar. La más evidente es que es un estudio desarrollado en un único centro, por lo que estas conclusiones no se pueden generalizar. Sin embargo, es posible que lo observado no difiera en otros centros, o que incluso esta situación esté agravada. Así, en el estudio AUDIPOC el 72% de los pacientes que recibieron corticoides durante el ingreso los continuaron recibiendo al alta hospitalaria en comparación con el 52% de nuestra serie. Otra segunda limitación es que el estudio fue desarrollado bajo unas condiciones de práctica clínica habitual, y algunos de los investigadores del trabajo actuaron directamente sobre el manejo clínico de estos pacientes, pudiendo condicionar un sesgo a la hora de decidir la pauta y la duración recomendada. Además, no se han diferenciado los pacientes por fenotipos, desconocemos y es mera hipótesis si los pacientes con solapamiento EPOC-asma pudieran comportarse de distinta manera. Por último, aunque encontramos una asociación independiente entre la duración de la estancia hospitalaria y la dosis y duración de esteroides, existen muchos factores, como pueden ser sociales, ineficiencias hospitalarias, continuidad asistencial al alta, etc., que aunque no se han analizado pudieran también tener un efecto directo en la práctica asistencial.

En resumen, el presente estudio demuestra que las pautas de esteroides sistémicos que se emplean en la práctica clínica habitual en el tratamiento de las exacerbaciones graves de la EPOC son mucho más largas y a una mayor dosis que las recomendadas, y que esta situación tiene un impacto directo en la estancia hospitalaria. Se necesitan más estudios que confirmen la generalización de esta práctica en nuestro medio y las posibles consecuencias a medio y largo plazo que acarrear.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57:847–52.
- Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;157:1418–22.
- Soler-Cataluna JJ, Martínez-García MÁ, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:925–31.
- Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: Severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012;67:957–63.
- Walters JAE, Tan DJ, White CJ, Wood-Baker R. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD006897.
- Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:347–65.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update) London: National Clinical Guideline Centre; 2010 [consultado 26 Dic 2014]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/CG101>
- Guía de práctica clínica para el diagnóstico tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Guía española de la EPOC (GesEPOC). *Arch Bronconeumol*. 2012;48 Supl 1:2–58.
- Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2013;309:2223.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2016 [consultado 27 Mar 2016]. Disponible en: <http://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd-2016>
- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle MD, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la EPOC (GesEPOC). Actualización 2014. *Arch Bronconeumol*. 2014;50 Supl 1:1–16.
- Marcos PJ, Huerta A, Márquez-Martín E. 2014 GesEPOC and systemic steroids in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation: An update. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:360.
- Pozo-Rodríguez F, López-Campos JL, Alvarez-Martínez CJ, Castro-Acosta A, Agüero R, Hueto J, et al. Clinical audit of COPD patients requiring hospital admissions in Spain: AUDIPOC study. *PLoS One*. 2012;7:e42156.
- Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Respir Crit Care Med*. 2011;184:662–71.
- Bafadhel M, Davies L, Calverley PMA, Aaron SD, Brightling CE, Pavord ID. Blood eosinophil guided prednisolone therapy for exacerbations of COPD: A further analysis. *Eur Respir J*. 2014;44:789–91.
- Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Pancholi M, Venge P, et al. Blood eosinophils and outcomes in severe hospitalized exacerbations of COPD. *Chest*. 2016;150:320–8.
- Sethi S, Anzueto A, Miravittles M, Arvis P, Alder J, Haverstock D, et al. Determinants of bacteriological outcomes in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Infection*. 2016;44:65–76.
- Ding Z, Li X, Lu Y, Rong G, Yang R, Zhang R, et al. A randomized, controlled multicentric study of inhaled budesonide and intravenous methylprednisolone in the treatment on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2016;121:39–47.
- De Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HAM, van den Berg JW. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: A randomized, controlled, double-blind study. *Chest*. 2007;132:1741–7.
- Baker JM, Pace HA, Ladesich JB, Simon SD. Evaluation of the impact of corticosteroid dose on the incidence of hyperglycemia in hospitalized patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Hosp Pharm*. 2016;51:296–304.
- Schweiger TA, Zdanowicz M. Systemic corticosteroids in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67:1061–9.