

Situación actual y futura del tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

J. Molina París, J. Méndez-Cabeza Velázquez, O. Montegrifo Cuenca, G. Lumbreras García y S. García Estévez

Centro de Salud Francia I. Fuenlabrada. Madrid.

CONCEPTO

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un trastorno permanente y lentamente progresivo caracterizado por una obstrucción al flujo aéreo, causado por la existencia de bronquitis crónica y enfisema pulmonar^{1,2}.

Estas dos formas clínicas incluidas en la EPOC casi nunca se manifiestan de forma pura, y suelen coexistir en la mayoría de los pacientes. Por ello es recomendable utilizar el término EPOC en vez de los de bronquitis crónica o enfisema pulmonar³.

TRASCENDENCIA

Es una de las enfermedades crónicas atendidas con más frecuencia en Atención Primaria y la más habitual en consultas de Neumología. Supone un enorme gasto sociosanitario y produce gran morbilidad y mortalidad en todo el mundo, a pesar de tratarse de una enfermedad evitable.

La prevalencia de la enfermedad en la población española entre 40 y 69 años de edad es del 9,1%⁴, mucho más elevada (40,3%) en varones por encima de 60 años y fumadores de más de 30 paquetes-año, y representa la cuarta causa de muerte, con una tasa global de 33 fallecimientos/100.000 habitantes/año, cifra que se eleva a 176 entre los individuos mayores de 75 años.

No se puede ser eficaz en el tratamiento de esta patología sin dejar de fumar, de lo que deriva la necesidad de un abordaje multifactorial (sanitario, social y, especialmente, político). En esta línea, se formó un grupo de trabajo internacional (*Global Initiative for Obstructive Lung Disease [GOLD]*)⁵ que mantiene que la EPOC se diagnostica poco y que no se identifica hasta resultar clínicamente evidente. Pretende lograr una mayor conciencia de la EPOC como

problema de salud pública entre la comunidad médica, los responsables de la sanidad pública y el público en general; reducir la morbilidad y la mortalidad introduciendo mejoras en los programas de diagnóstico y tratamiento; promover el estudio de las causas de la cada vez mayor prevalencia; poner en práctica programas de prevención; recomendar unas estrategias de tratamiento eficaces y aplicables universalmente; y desarrollar una mejor clasificación de la EPOC para poder identificar más fácilmente a los pacientes de riesgo en una fase más precoz de la enfermedad.

ETIOLOGÍA

El tabaco es la principal causa de esta enfermedad, de forma que la prevalencia está directamente ligada con el hábito de fumar cigarrillos, y variará según el consumo de tabaco. No se ha podido establecer una relación dosis-respuesta entre los componentes del humo del tabaco y la génesis de la EPOC. Tampoco existe ningún indicador que pueda predecir qué fumadores serán susceptibles al tabaco y sufrirán un rápido deterioro de su función pulmonar (entre el 15%-20% de los fumadores desarrollarán EPOC). Pero sí existe una relación clara en los fumadores susceptibles entre la exposición al tabaco y la pérdida anual del volumen exhalado en el primer segundo de una espiración forzada (FEV₁)⁶. El 50% de los fumadores presentará hipersecreción mucosa bronquial y tos crónica.

Además del tabaquismo activo, otros factores etiológicos de la EPOC son los de origen genético (déficit de alfa-1 antitripsina), la exposición laboral y el tabaquismo pasivo. La contaminación ambiental, la hiperreactividad bronquial y las infecciones respiratorias en la infancia también pueden estar implicadas, aunque su verdadera importancia aún no se ha establecido¹.

ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA

Aunque en la definición figuran criterios funcionales, el diagnóstico de sospecha se realiza por medio de la anamnesis y la exploración física. Esta sospecha clínica obliga a

Correspondencia:
J. Molina París.
Centro de Salud Francia I.
C/. Francia, 38.
28943 Fuenlabrada (Madrid).

Recibido el 7-02-2002; aceptado para su publicación el 16-05-2002.

realizar pruebas de función pulmonar para confirmar el posible diagnóstico.

Las manifestaciones clínicas de la EPOC se presentan casi siempre en pacientes fumadores, y comienzan, habitualmente, a partir de la quinta década de la vida con la aparición de tos y expectoración crónicas, a las que se asocian progresivamente infecciones respiratorias frecuentes y disnea algo más tarde. Conviene recordar que la enfermedad cursa de forma silente durante muchos años, y que cuando aparecen las primeras manifestaciones clínicas la EPOC lleva evolucionando 20 años o más. Por este motivo es importante realizar pruebas de función pulmonar de forma precoz a pacientes fumadores porque, aunque no padezcan todavía limitación ventilatoria, es muy útil para poder objetivar en el seguimiento del paciente un posible deterioro de la función pulmonar más rápido del habitual, lo que indica que este paciente fumador es susceptible al tabaco y va a desarrollar la enfermedad. En la anamnesis inicial² deben recogerse los datos que aparecen en la tabla 1.

Los hallazgos en la exploración física serán muy variables según la gravedad de la enfermedad y la presencia o no de agudización (tabla 2)².

La realización de pruebas complementarias pretende confirmar el diagnóstico, descartar otras patologías, valorar posibles complicaciones y evaluar la respuesta al tratamiento instaurado. Son imprescindibles en el estudio inicial del paciente con EPOC la espirometría forzada, una prueba broncodilatadora, y una radiografía de tórax.

La exploración funcional respiratoria puede identificar la enfermedad en sus primeras fases. La espirometría forzada es

la prueba básica, siempre partiendo de la sospecha clínica. Debe acompañarse en el diagnóstico inicial de una prueba broncodilatadora, que en pacientes con EPOC es habitualmente poco reversible. La espirometría permite detectar la alteración funcional típica del paciente con EPOC, controlar la respuesta al tratamiento y evaluar el pronóstico de la enfermedad. Objetiva una obstrucción al flujo aéreo cuando la relación FEV₁/FVC es inferior al 70% y el FEV₁ inferior al 80% del valor de referencia. El seguimiento de la función pulmonar debe hacerse en una fase estable de la enfermedad y tras un adecuado tratamiento, utilizando preferiblemente el valor obtenido tras broncodilatación. El nivel de gravedad viene indicado por el valor del FEV₁ (tabla 3), pero esta clasificación tiene limitaciones al no contemplar situaciones como la percepción de los síntomas, las alteraciones nutricionales o la capacidad para realizar ejercicio; por ello se sugiere cada vez con más frecuencia la necesidad de realizar también cuestionarios de calidad de vida a estos pacientes¹.

Otras pruebas útiles en el estudio completo del paciente con EPOC serían:

—Hemograma: para la detección de anemia, poliglobulia y valoración del estado nutricional.

—Electrocardiograma (ECG): aporta información sobre la posible presencia de enfermedad isquémica en el diagnóstico diferencial de disnea.

—Proteinograma: para el despistaje del déficit de alfa-1-antitripsina.

—Gasometría arterial: indicada en los pacientes con EPOC moderada o grave y en la prescripción de oxigenoterapia continua domiciliaria.

—Pulsioximetría: permite valorar la insuficiencia respiratoria crónica y evaluar la gravedad de la insuficiencia respiratoria aguda. No sustituye a la gasometría arterial.

—Otros estudios funcionales: la capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono (DLCO) y los volúmenes estáticos se indican en pacientes con EPOC moderada o grave y para valorar el enfisema pulmonar.

—Tomografía computarizada: útil en la detección de enfisema.

—Pruebas de esfuerzo: pruebas sencillas de paseo útiles en Atención Primaria son el 12 MD (andar durante 12 minutos por terreno llano al paso habitual del paciente, deteniéndose si está fatigado), y el 6 MD (distancia recorrida en 6 minutos).

Tabla 1. Anamnesis

Antecedentes familiares: historia familiar de EPOC, déficit de alfa-1-antitripsina
Hábitos tóxicos: tabaquismo
Antecedentes laborales
Contaminación ambiental
Antecedentes respiratorios: asma, alergias, patología ORL, infecciones respiratorias en la infancia, otras enfermedades respiratorias
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ORL: otorrinolaringológica.

Tabla 2. Exploración física

Inspección

Frecuencia respiratoria y cardíaca
 Aspecto general (estado nutricional, facies)
 Coloración de la piel y mucosas (cianosis, palidez)
 Exploración de las extremidades (acropaquias, edemas)
 Tos, expectoración y ruidos bronquiales
 Presencia de disnea con esfuerzos mínimos (hablar, desvestirse)
 Utilización de los músculos accesorios de la respiración (tiraje)

Palpación

Presencia de adenopatías

Auscultación

Normal en estadios leves y moderados
 Disminución del murmullo vesicular
 Espiración alargada
 Crepitantes de tono bajo, inspiratorios y espiratorios
 Roncus y sibilancias

TRATAMIENTO

Intenta evitar la progresión de la enfermedad, aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida. Es preciso re-

Tabla 3. Clasificación de la EPOC según su nivel de gravedad

EPOC leve	FEV ₁ entre el 60% y el 80% del teórico
EPOC moderada	FEV ₁ entre el 40% y el 59% del teórico
EPOC grave	FEV ₁ menor del 40% del teórico

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV₁: volumen exhalado en el primer segundo de una espiración forzada.

cordar que la medida terapéutica más importante es el consejo antitabaco. El abandono de este hábito y la oxigenoterapia crónica domiciliaria, cuando está indicada, son las únicas medidas que han demostrado aumentar la expectativa de vida en estos pacientes¹⁻³.

Medidas generales

Siempre deben recomendarse:

- Dieta equilibrada y mantener un peso adecuado.
- Ejercicio.
- Realizar las vacunaciones adecuadas: a) vacunación antigripal en otoño, a todos los pacientes con EPOC; b) vacunación antineumocócica.

Supresión del tabaco

Es la principal medida preventiva para evitar el desarrollo de la enfermedad y la intervención terapéutica más eficaz en el paciente ya diagnosticado. Los beneficios son mayores cuanto más precoz sea el abandono de este hábito, y, aunque la función pulmonar perdida no puede recuperarse, el descenso del FEV₁ suele frenarse y se iguala con el que ocurre en los no fumadores, por lo que siempre se recomendará dejar de fumar. Incluso si el abandono se produce en edades avanzadas o con deterioro funcional grave es posible mejorar la supervivencia respecto a los pacientes que continúan fumando⁶. El primer paso debe ser informar al paciente sobre sus efectos nocivos y los beneficios que se obtienen al dejarlo (alrededor del 10% de los

pacientes lo consiguen con el consejo breve, pero firme, realizado en la consulta a demanda). Si no se logra, y el paciente está motivado, deben iniciarse medidas conductuales y tratamiento con sustitutos de la nicotina o bupropión, que obtienen un porcentaje de éxito cercano al 30%. Es aconsejable utilizar material impreso, pues aumenta la eficacia del consejo⁷.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico pretende aliviar los síntomas, mantener la función pulmonar y disminuir las exacerbaciones. En la figura 1 se hace una propuesta para el tratamiento escalonado del paciente con EPOC en fase estable, según el nivel de gravedad de la enfermedad. El algoritmo contempla la aplicación secuencial de diversas medidas, teniendo presente la abstención de fumar cualquiera que sea el nivel de gravedad².

Cuando es preciso el tratamiento con fármacos hay que tener en cuenta que la vía inhalatoria es de elección, siempre que sea posible, y que su técnica es compleja, por lo que es necesario adiestrar al paciente en su uso (de lo contrario, la medicación pocas veces resultará suficientemente eficaz). Es muy importante la elección correcta, adecuada para cada paciente, del sistema de administración del fármaco, no recomendándose el uso de nebulizadores en el tratamiento crónico de esta enfermedad⁵.

Siguiendo el algoritmo, el paciente con EPOC leve que ha dejado de fumar ha de utilizar medicación cuando presenta síntomas. Aquél que padece un grado moderado de

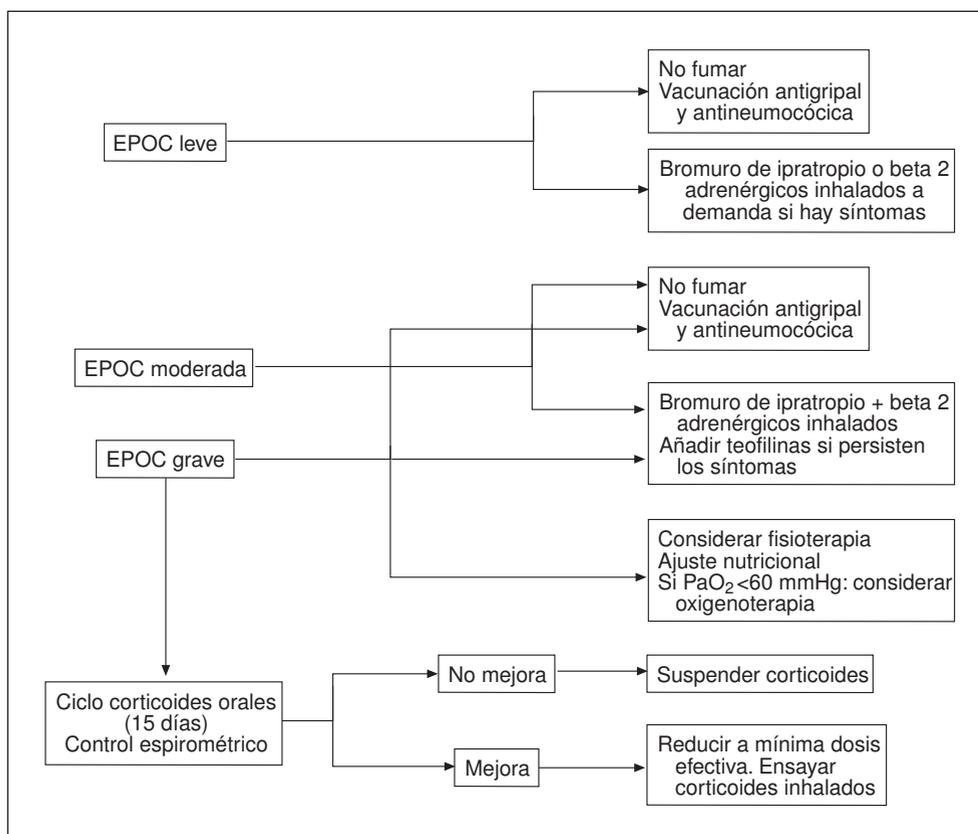


Figura 1. Algoritmo de tratamiento del paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en fase estable.

la enfermedad puede beneficiarse del efecto sinérgico que ha demostrado la asociación de bromuro de ipratropio y de un beta-2 adrenérgico (la teofilina se podría utilizar como tercer broncodilatador si no se controlan los síntomas con los anteriores). Ante un paciente con EPOC grave, sintomático a pesar de no fumar y de recibir dosis broncodilatadoras máximas, correctamente administradas, debe considerarse la realización de una prueba terapéutica con corticosteroides^{1,2,5,8}.

Broncodilatadores

Reducen la obstrucción de las vías aéreas al relajar la musculatura lisa bronquial. Los pacientes refieren con su utilización una mejoría en los síntomas y en su calidad de vida, lo que les ha convertido en el tratamiento farmacológico de elección en la EPOC. Pero su uso continuado no ha conseguido demostrar mejoría espirométrica significativa ni cambios en la evolución de la enfermedad. El broncodilatador a utilizar será un anticolinérgico o un agonista beta-2 inhalado^{1,2,5,8}.

Anticolinérgicos. Antagonizan los receptores muscarínicos, relajando el tono bronquial y evitando la broncoconstricción. Están indicados en el tratamiento de mantenimiento de los pacientes con EPOC estable sintomática. En este momento existen dos anticolinérgicos disponibles por vía inhalada, el bromuro de ipratropio y el tiotropio. La dosis habitualmente recomendada del primero es de dos inhalaciones cada 6-8 horas, y puede aumentarse considerablemente sin efectos secundarios importantes^{1,2}. Recientemente ha aparecido el tiotropio, que con una dosis diaria consigue un efecto más potente y prolongado, con un perfil de seguridad similar.

Beta-2 adrenérgicos. Indicados cuando aparecen o aumentan los síntomas en la EPOC estable y en las agudizaciones, o asociados a anticolinérgicos en pacientes con síntomas persistentes. Los de corta duración (salbutamol y terbutalina) continúan siendo los más utilizados. Los agonistas beta-2 de acción prolongada (salmeterol y formoterol) mejoran la disnea y la calidad de vida, aunque tampoco consiguen mejorar la función pulmonar ni reducir el número de exacerbaciones, pero pueden mejorar el cumplimiento, recomendándose su uso pautado cuando el paciente precisa aliviar los síntomas de forma continuada^{1,5}.

Metilxantinas. Tienen un poder broncodilatador menor y sus efectos secundarios son más frecuentes e importantes, por lo que su uso es controvertido. La más utilizada es la teofilina. Se incorporan al tratamiento como fármacos de segunda línea, reservando su administración para conseguir una mayor potencia broncodilatadora cuando se emplean conjuntamente con anticolinérgicos y beta-2 agonistas. Se recomiendan dosis que consigan una concentración sanguínea entre 5 y 15 µg/ml, teniendo en cuenta que distintas situaciones y algunos fármacos alteran de forma importante esos niveles.

Corticosteroides

Orales. No se recomiendan en el tratamiento del paciente estable, salvo en aquellos que padecen una EPOC grave y han mostrado clara mejoría espirométrica al realizar una prueba terapéutica con ellos. En las agudizaciones son eficaces en la mayoría de los casos, por lo que debe considerarse su administración a la dosis de 0,5 mg/kg de peso durante 7 a 15 días^{9,10}.

Inhalados. Su indicación no está claramente definida. De los resultados obtenidos en grandes estudios, en los que se valora la eficacia clínica, se observa que, aunque no previenen el deterioro funcional, pueden ser útiles en el tratamiento de los pacientes con EPOC grave, al disminuir el número de exacerbaciones y frenar la caída acelerada de la función pulmonar. Puede recomendarse su empleo en pacientes con respuesta positiva a una prueba terapéutica con glucocorticoides orales o inhalados al mejorar los síntomas y la tolerancia al ejercicio, en aquellos que tienen una prueba broncodilatadora positiva y en pacientes con EPOC grave que presentan exacerbaciones frecuentes¹¹⁻¹³.

Mucolíticos, estimulantes respiratorios y antioxidantes

Fluidifican el moco y facilitan la expectoración. Algunos estudios sugieren que el tratamiento con N-acetilcisteína disminuye el número de agudizaciones y los días de incapacidad por paciente y mes¹⁴. Por ello se plantea actualmente la posibilidad de utilizarlos en pacientes con EPOC y exacerbaciones frecuentes o prolongadas y con ingresos repetidos, pero todavía no hay suficientes datos para recomendar su empleo regular.

Antibióticos

Su administración debe tener en cuenta las características de la enfermedad de base y la gravedad de la agudización, recordando que el aumento de los síntomas puede ser de causa infecciosa o no, incluso de etiología no pulmonar^{1,2,15}. En los pacientes con EPOC leve no deben emplearse antibióticos salvo que la agudización sea grave, lo que se define por los tres criterios clásicos de Anthonisen¹⁶, el incremento de la disnea, el aumento de la expectoración y la purulencia del esputo. En los pacientes con EPOC moderada los antibióticos están indicados cuando aparecen, al menos, dos de estos síntomas. En la EPOC grave deben emplearse antibióticos al observar cualquiera de estos síntomas, por el riesgo que conllevaría el fracaso terapéutico¹.

Oxígeno

La oxigenoterapia continua domiciliar ha demostrado mejorar la supervivencia y la calidad de vida del enfermo con hipoxemia, lo que se consigue utilizando oxígeno durante, al menos, 15 horas (incluyendo las horas de sueño). Debe prescribirse en pacientes que presentan un FEV₁ inferior al litro, cuando la disnea es moderada o grave y cuando la gasometría indica una PaO₂ inferior a 55

mmHg, o entre 55 y 59 mmHg si existen signos de hipertensión pulmonar, arritmias o insuficiencia cardíaca, evidencia de *cor pulmonale*, hematocrito superior al 55% o deterioro de las funciones intelectuales.

Rehabilitación respiratoria

Los programas multidisciplinarios de rehabilitación pulmonar que incluyen la fisioterapia, el entrenamiento muscular, el tratamiento nutricional, la psicoterapia y la educación sanitaria, pueden mejorar la capacidad de ejercicio y la calidad de vida de los pacientes con EPOC¹⁷. Aunque no se conoce el perfil del paciente que debe entrar en un programa de rehabilitación pulmonar, son candidatos prioritarios aquellos con una EPOC moderada o grave en fase estable y que, a pesar de un tratamiento farmacológico adecuado, presentan síntomas respiratorios intensos, frecuentes agudizaciones o ingresos hospitalarios, limitación importante para realizar las actividades habituales y un deterioro acusado en su calidad de vida^{1,3,5}.

Nuevos fármacos. Su lugar en el tratamiento

Ante la perspectiva, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), del aumento de la prevalencia y de la mortalidad previsible por EPOC, se están realizando importantes esfuerzos en la investigación de nuevos tratamientos. En esta línea, el grupo de expertos del GOLD⁵ recomienda abordar la EPOC como una enfermedad multisistémica, que afecta a todo el organismo y no sólo a los pulmones; esta nueva visión modifica sustancialmente los objetivos de tratamiento, mucho más globales, que intentan mejorar el estado de salud del enfermo, reducir los síntomas y la progresión de la enfermedad, y disminuir el uso de asistencia sanitaria y la mortalidad.

Es precisamente el sistema colinérgico el principal componente reversible de la broncoconstricción y de la hipersecreción mucosa en la EPOC. Se han tipificado tres receptores muscarínicos (M1, M2 y M3), con diferentes funciones fisiológicas. Los M1 facilitan la neurotransmisión, los M2 inhiben la liberación local de acetilcolina (regulando la acción vagal) y los M3 causan broncoconstricción e hipersecreción glandular. De este conocimiento se derivan las ventajas farmacológicas que supone utilizar un fármaco inhibidor específico de los receptores M3^{18,19}. Hasta ahora sólo se disponía de un anticolinérgico sin acción selectiva, el bromuro de ipratropio, pero ya puede utilizarse un compuesto con afinidad selectiva por los receptores M3 (Ba 679 Br- Tiotropio), lo que le otorga un perfil muy adecuado para el tratamiento de esta enfermedad, teniendo en cuenta también que, en los estudios realizados hasta este momento, no se han observado efectos secundarios relevantes²⁰.

El primer estudio aleatorizado, doble ciego, controlado y cruzado, lo realiza el Grupo Holandés para el estudio de Tiotropio²¹. Se observó rápida mejoría (en 15 minutos) del FEV₁ y de la FVC, con un efecto máximo entre 1 y 4 horas, que se prolongó hasta 32 horas. Fue bien tolerado.

Utilizando diferentes dosis de tiotropio²² durante 4 semanas, en un estudio con grupos paralelos, doble ciego,

controlado con placebo, en 169 pacientes, se consiguieron mejorías importantes del FEV₁ durante el mes que duró el trabajo, mejoría que fue desapareciendo al suspender el fármaco.

Recientemente, se ha publicado un estudio aleatorio, doble ciego, paralelo con tiotropio e ipratropio, en 288 pacientes durante 13 semanas²³. Igualmente, los parámetros de funcionalismo pulmonar mejoran claramente a las 3 horas de administrar tiotropio, de forma más acusada que los obtenidos con ipratropio y con menor necesidad de utilizar salbutamol de rescate en el grupo de tiotropio. Los autores concluyen que una dosis única de 18 µg de tiotropio es más efectiva que 40 µg de ipratropio 4 veces al día durante 13 semanas, con un perfil de seguridad similar.

El grupo americano de Casabury²⁴ realizó un ensayo clínico en 470 pacientes y FEV₁ medio del 38,6% (EPOC grave). Los beneficios obtenidos con tiotropio fueron superiores a placebo tanto en las variables clínicas como en las de función pulmonar, precisando menos medicación de rescate. Los autores concluyen que su estudio contrasta la seguridad y eficacia de una dosis diaria de este fármaco y su utilidad como tratamiento de primera línea en el paciente con EPOC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez-Sala JL, Cimas E, Masa JF, Miravittles M, Molina J, Naberan K, et al. Recomendaciones para la atención al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. SemFYC-SEPAR. Arch Bronconeumol 2001;37:269-78.
2. Calvo E, Cimas E, Hernández E, Llauguer MA, Molina J, Naberan KX y grupo de Respiratorio de semFYC. EPOC. En: Programas Básicos de Salud. Programa del Adulto. Madrid: Ed. Doyma, 1999.
3. Vidal Plá R, Álvarez-Sala Wálther JL, García Sánchez JE, Masa Jiménez JF, Miravittles Fernández M, Molina París J, et al. EPOC: clasificación y estrategias. Conclusiones de un Grupo de Trabajo Multidisciplinar. Barcelona: Edipharma, 1997.
4. Sobradillo V, Miravittles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF. Estudio IBERPOC en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo. Arch Bronconeumol 1999;35:159-66.
5. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. National Heart, Lung and Blood Institute/WHO. Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD), Workshop Summary. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1256-76.
6. Fletcher C, Peto R, Tinker C, Speizer FE. The natural history of chronic bronchitis and emphysema. Oxford: Oxford University Press, 1976.
7. Hurt RD, Sachs DPL, Glover ED, Offord KP, Johnston JA, Lowell PD, et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. N Engl J Med 1997;337:1195-202.
8. The COPD Guidelines Group of the Standard of Care Committee of the British Thoracic Society (BTS). BTS Guidelines for the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Thorax 1997;52 (Suppl):S1-28.
9. Wood-Baker R, Walters EH. Corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update Software, 2000.
10. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, et al. Effects of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 1999;340:1941-7.
11. Burge PS. EUROSCOP, ISOLDE and the Copenhagen city lung study. Thorax 1999;54:287-8.

12. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N Engl J Med* 1999;340:1948-53.
13. Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-303.
14. Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software, 2000.
15. Zalacáin R. Infección y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 1998;34:453-6.
16. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204.
17. De Lucas P, Güel R, Sobradillo V, Jiménez CA, Sangenis M, Montemayor T, et al. Normativa sobre la rehabilitación respiratoria. *Arch Bronconeumol* 2000; 36:257-74.
18. Ancochea J, Girón RM. Abordajes terapéuticos más selectivos y eficientes. Tiotropio: repercusiones en el manejo futuro del paciente con EPOC. *Arch Bronconeumol* 2001;37(Suppl)2:43-7.
19. Barnes PJ, Belvisi MG, Mak JCW. Tiotropium bromide, (Ba 679 Br), a novel long-acting muscarinic antagonist for the treatment of obstructive airways disease. *Life Sci* 1995;56:853-9.
20. Witek TJ, Souhrada JF, Serby CW. Tiotropium (Ba 679 Br): pharmacology and early clinical observations. En: Spector SS, editor. *Anticholinergic agents in the upper and lower airways*. New York, NY: Marcel Dekker, 1999; p. 137-52.
21. Maesen FPV, Smeets JJ, Sledsens TJH, Wald FDM, Cornelissen PJG, on behalf of a Dutch study group. Tiotropium bromide, a new long-acting antimuscarinic bronchodilator: a pharmacodynamic study in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995;8:1506-13.
22. Littner MR, Ilowite JS, Tashkin DP. Long-acting bronchodilatation with once daily dosing of Tiotropium (Spiriva) in stable COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1136-42.
23. Van Noord JA, Bantje TA, Eland ME, Korduchi L, Cornelissen PJG, on behalf of a Dutch study group. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic pulmonary disease. *Thorax* 2000;55:289-94.
24. Casaburi R, Briggs DD, Donohue JF, Serby CW, Menjoge SS, Witek TJ, for the US Tiotropium Study Group. The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD. A 13-week multicenter trial. *Chest* 2000;118:1294-302.