

Intervenciones convenientes

MEJORAR SÍNTOMAS RESPIRATORIOS Y CALIDAD DE VIDA RELACIONADA A LA SALUD.

Esta revisión ha cambiado el término de convencionales por la de convenientes. La razón fundamental es que, si bien es cierto, estas intervenciones por convención se consideran parte esencial del tratamiento, ahora debido a que las evidencias actuales indican que su uso es ya no sólo por convencimiento sino también por conveniencia, por tanto les llamaremos convenientes para los pacientes con EPOC. Dentro de este rubro de intervenciones se encuentran los broncodilatadores y los esteroides. Su administración tiene como beneficios convenientes mejorar los síntomas, calidad de vida, disminuir el número de exacerbaciones y hospitalizaciones. Más recientemente se ha propuesto que estos dos tipos de medicamentos podrían impactar además en la sobrevida.^{1,2} Desde nuestra perspectiva la prescripción de estas intervenciones debe hacerse a través de un abordaje progresivo, basados en la sintomatología del paciente (principalmente disnea) y en el grado de obstrucción de la vía aérea.

BRONCODILATADORES

Los broncodilatadores son los medicamentos más importantes en el manejo sintomático de la EPOC. Es importante entender que ningún broncodilatador hasta el momento actual tiene un efecto eficaz en prevenir o al menos retardar la caída anual del FEV₁, o en la evolución natural de la enfermedad. Sin embargo, mejoran la función pulmonar, la disnea, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida.

Los fármacos comúnmente usados en el tratamiento de la EPOC, por orden de eficacia son: los anticolinérgicos de acción prolongada (ACAP), los β_2 -agonistas de acción prolongada (β_2 AP), combinación de acción prolongada, los de acción corta de ambos grupos, y su combinación fija, y las xantinas.

Los broncodilatadores de acción corta (BAC), ya sea anticolinérgicos, β_2 agonista, o su combinación (cualquier modalidad es indistinta), se deben utilizar en base a requerimiento o demanda de síntomas, es decir, por razón necesaria (PRN), desde la EPOC leve hasta la muy grave y siempre como medicamento de rescate o PRN.³

Cuando se necesita tratamiento de mantenimiento con broncodilatadores, es decir en forma regular con horario, como en las etapas donde los síntomas ya son persistentes, se prefiere los broncodilatadores de acción prolongada (BAP), ya que proveen de mayores beneficios.⁴ A continuación se encuentran una serie de recomendaciones cuando se utilizan los broncodilatadores.

- El incremento de la dosis y del número de broncodilatadores debe hacerse en forma escalonada y dependiendo de la severidad de enfermedad, de acuerdo al GOLD o de la severidad de los síntomas.
- Es mejor utilizar combinación de broncodilatadores en lugar de incrementar las dosis más allá de las máximas recomendadas.
- Cuando un paciente requiere más de dos broncodilatadores de acción corta o éstos no son suficientes es mejor optar por un broncodilatador de acción prolongada.
- Un tratamiento regular debe mantenerse por períodos largos. (a menos que haya deterioro de la enfermedad o por efectos adversos significativos).
- La respuesta al tratamiento es variable de paciente a paciente. El paciente debe ser evaluado frecuentemente y en caso necesario, se deben ajustar las dosis del broncodilatador.

Anticolinérgicos

1. Anticolinérgicos de acción corta

El bromuro de ipratropio es el representante de esta familia debido a que en los pacientes con EPOC, el tono colinérgico de la vía aérea se encuentra aumentado en forma proporcional a la severidad de la obstrucción,⁵ durante mucho tiempo fue el fármaco de elección, por su modo de acción al lograr disminuir el tono vagal.^{5,6} Además la respuesta broncodilatadora con el bromuro de ipratropio se logra a los 15 minutos de su administración. La vida corta que tiene el fármaco (4-6 horas), lo pone en desventaja con otros broncodilatadores de su propia familia. Actualmente se usa como medicamento de rescate en cualquier estadio de la enfermedad. Las ventajas comparativas del uso regular y a largo plazo de los anticolinérgi-

cos y β_2 agonistas, solos o ambos en combinación, en términos de tratamiento de la EPOC estable, son pequeñas, al menos si se trata en mejoría de la función pulmonar, síntomas y tolerancia al ejercicio.³

2. Anticolinérgicos de acción prolongada (ACAP)

Un agente que antagoniza la acción de la acetilcolina es el bromuro de tiotropio.⁷ A diferencia del tiempo de acción limitado de 4 a 6 hrs del bromuro de ipratropio, el tiotropio tiene un efecto prolongado de hasta 24 horas.⁸ Su efectividad radica en que permanece sobre los receptores muscarínicos M_1 y M_3 por un tiempo más prolongado, lo cual explica su potente efecto broncodilatador de acción prolongada.⁹ El tiotropio ha probado ser el broncodilatador más efectivo en pacientes con EPOC por poseer la vida media más larga que cualquier broncodilatador y prácticamente sin efectos colaterales, excepto resequedad de la mucosa oral en un pequeño número de pacientes.¹⁰ El efecto benéfico sobre la función pulmonar (FEV₁) se traduce al año en un incremento del FEV₁ de 130 mL.¹¹ Los diversos ensayos clínicos controlados han evaluado su efecto benéfico sobre la disnea, la calidad de vida, sobre la reducción del número de exacerbaciones,¹² de hospitalizaciones y la utilización de los recursos en salud.⁹⁻¹² Actualmente se sabe que la disnea que refiere el paciente con EPOC, en gran parte se debe a la hiperinflación pulmonar que se encuentra presente en estos pacientes. Diversos estudios han demostrado que el tiotropio disminuye la hiperinflación pulmonar en reposo y durante el ejercicio, reduciendo también la disnea de esfuerzo y por tanto mejorando la tolerancia al ejercicio limitada por síntomas.¹³ Al mejorar la tolerancia al ejercicio, la distancia recorrida y el tiempo de ejercicio se incrementa en un 21%.

Otra ventaja del fármaco es su utilidad sobre la capacidad inspiratoria (CI), la cual en los pacientes con EPOC disminuye durante el ejercicio, empeorando la disnea al esfuerzo. En este sentido el tiotropio incrementa la CI, y a la vez mejora la disnea al ejercicio.¹³⁻¹⁶ Otro efecto adicional es el incremento en un 2.4% en la saturación arterial de oxígeno durante el sueño sin afectar la calidad del mismo.¹⁷

Debido a todos los efectos benéficos que se han mencionado, se han realizado diversos estudios post-hoc,¹⁸ que sugieren que el tiotropio se debería usar desde las etapas tempranas de la enfermedad, ya que esto puede afectar positivamente la función pulmonar y la calidad de vida. Anzueto evaluó en forma retrospectiva el comportamiento de la función pulmonar después de un año de usar el medicamento, y reportó disminución en la caída del FEV₁ al año de su uso, sugiriendo con esto que el uso prolongado del tiotropio podría modificar a la EPOC con

respecto a la función pulmonar.¹⁸ El UPLIFT (siglas en inglés de Long-term impacts on function with tiotropium)¹ es un estudio que se concluirá en el 2008 y pretende demostrar que el tiotropio disminuye la caída anual del FEV₁ y tiene un efecto positivo para la sobrevida de los pacientes con EPOC.

Cabe mencionar que como es un derivado cuaternario de la atropina con mínima absorción sistémica no se contraindica en pacientes con hipertrofia prostática ni glaucoma.

β_2 Agonistas

β_2 Agonistas de acción corta

La acción principal de los β_2 agonistas es relajar el músculo liso de las vías aéreas estimulando los receptores adrenérgicos, los cuales incrementan el AMP cíclico y producen antagonismo funcional a la broncoconstricción. Su vida media es de 4-6 hrs. La vía de administración recomendada es de forma inhalada ya que el efecto que se logra es la misma que la vía oral y se evitan los efectos adversos que se presentan con la administración oral (temblor, ansiedad y taquicardia)¹⁹ (Evidencia A).

Se recomienda también en aquellos pacientes con hipertrofia prostática en quienes el uso de anticolinérgicos puede producir retención urinaria. En pacientes con EPOC de moderado a grave o que no mejoran con el uso de un solo broncodilatador, se deben recomendar salbutamol combinado con bromuro de ipratropio.²⁰

Al igual que el bromuro de ipratropio su indicación actual es como medicamento de rescate en cualquier etapa de la enfermedad.

β_2 Agonistas de acción prolongada (β_2 AP).¹³

Los β_2 AP que existen son el salmeterol y el formoterol. Su eficacia reside en su vida prolongada (la cual es de 12 horas) y que son más selectivos (estimulan predominantemente los receptores β_2)²¹ que los β_2 agonistas de acción corta.

El efecto de salmeterol y formoterol sobre el FEV₁, la disnea y la tolerancia al ejercicio es más prolongado que el efecto de bromuro de Ipratropio.^{21,22} También los β_2 AP han demostrado tener un efecto sobre los síntomas respiratorios, función pulmonar y en la calidad de vida en pacientes con EPOC.²³⁻²⁵ Así mismo, se ha demostrado que disminuye el número de exacerbaciones. Salmeterol ha demostrado incrementar los flujos máximos espiratorios en reposo en un 175%, la CI en un 11% y reducir la capacidad funcional residual en 11%.²⁶⁻²⁸ Mientras que durante el ejercicio incrementa el volumen corriente, los flujos medios inspiratorio y espiratorio, por tanto la ventilación, el consumo de oxígeno y el pico de resistencia al ejercicio.^{27,29}

Uso combinado β_2 AP Y ACAP

Recientemente se han realizado algunos ensayos clínicos controlados para comprobar que la combinación de tiotropio más salmeterol/formoterol es otra estrategia útil de tratamiento en casos avanzados ya que produce mejoría adicional sobre el FEV₁, FVC y CI por más de 12 hrs. El incremento pico en FEV₁ es de hasta 390 mL. Existe un beneficio al combinar un B₂AP y tiotropio, en términos de mejoría en la obstrucción, reducción de la hiperinflación en reposo y como consecuencia disminución en el uso de salbutamol de rescate a lo largo del intervalo de 24 hrs entre las dosis.³⁰⁻³²

Xantinas

Las xantinas son otro tipo de broncodilatadores que relajan el músculo liso del bronquio al aumentar el AMP_c. Otras propiedades farmacológicas interesantes incluyen la estimulación de la movilidad ciliar, la disminución de la fatiga diafragmática, la disminución de la presión arterial pulmonar, la estimulación del músculo cardíaco y del SNC. Sin embargo, sólo se ha demostrado su utilidad clínica en pacientes con EPOC en combinación con otros broncodilatadores.

Por lo controvertido de los resultados de los estudios dirigidos a evaluar la utilidad de las xantinas y por sus efectos adversos, sólo se recomiendan en pacientes, en quienes no mejoran después del tratamiento por un periodo prolongado con ACAP, β_2 AP y la combinación de salbutamol más bromuro de ipratropio. Examinando la evidencia que existe con respecto a teofilinas de liberación lenta (100 mg BID), a dosis bajas,^{33,34} mejora el FEV₁ pre-broncodilatador, mejora la FVC, incrementa la capacidad ventilatoria, la tensión arterial de oxígeno (1.45 mmHg), disminuye la frecuencia de exacerbaciones y los días de exacerbación, disminuye las visitas médicas, incrementa la calidad de vida y alarga el tiempo medio de aparición de la primera exacerbación.³⁵ También se ha observado beneficios de la teofolina sobre la inflamación. Esto último se logra reduciendo la histona deacetilasa-2 en los macrófagos y en la periferia del pulmón. Con dosis más elevadas (400 mg BID) atenúa la inflamación asociada a neutrófilos en las vías aéreas.^{35,36}

Otra circunstancia en donde se debe usar una xantina es en las exacerbaciones. En particular, cuando la respuesta a broncodilatadores y esteroides no ha sido suficientemente exitosa.

A pesar de los diferentes efectos logrados, su principal problema radica en su toxicidad, pues sus efectos terapéuticos se logran con dosis cercanas a la toxicidad. Los niveles séricos de aminofilina (8-12 μ g/mL) deben ser medidos en forma periódica siempre que se prescriba. De esta forma se podrán alcanzar concentraciones terapéuticas y evitar efectos colaterales indeseables. Sin

embargo, se debe mantener en vigilancia clínica a pesar de tener niveles terapéuticos porque el paciente puede presentar efectos adversos.

Las dosis y su frecuencia de administración de los broncodilatadores se pueden revisar en el cuadro 1.

CORTICOSTEROIDES (CE)

El uso de CE para el tratamiento a largo plazo se encuentra limitado a condiciones muy específicas. En la actualidad no se ha establecido un parámetro clínico o funcional para determinar qué pacientes con EPOC se beneficiarán del tratamiento con CE.³⁷⁻³⁹ Sin embargo, se considera, que entre un 15 a 30% de los pacientes con EPOC responden al tratamiento con CE y por lo tanto se beneficiarían con su uso.

Existe un grupo de autores que consideran que todo paciente con obstrucción crónica de las vías aéreas y con síntomas graves debe ser incluido en el grupo de tratamiento con CE, aún cuando no haya exacerbaciones, ni tampoco se demuestre reversibilidad significativa del FEV₁. Otros pacientes en quienes deben recomendarse los esteroides son aquellos que ya se encuentran bajo tratamiento con broncodilatadores y sin embargo, se les puede demostrar deterioro clínico y funcional progresivo, como por ejemplo una disminución anual del FEV₁ de 80 mL o más (caída acelerada).

CORTICOSTEROIDES INHALADOS (CEI)

Las guías GOLD en el renglón del tratamiento con CE en EPOC recomiendan el uso de CEI a largo plazo en 2 circunstancias: la primera ocurre cuando se demuestra que el paciente con EPOC tiene hiperreactividad (mejoría del FEV₁ basal 12% o más); la segunda es en el paciente con EPOC grave y muy grave, y que presentan más de 1 exacerbación al año.⁴⁰⁻⁴³ También se recomendó administrar un curso de 6 semanas a 3 meses con CEI para identificar a los pacientes con EPOC que podrían beneficiarse del tratamiento prolongado con este tipo de medicamentos. GOLD menciona que se debe usar el criterio de reversibilidad con un incremento del FEV₁ de 200 mL y/o del 15% en comparación con el basal, para indicar que hay una respuesta al broncodilatador, y por lo tanto, un beneficio del uso del CEI.⁴⁰

El tratamiento regular con CEI no modifica la caída anual del FEV₁ en pacientes con EPOC.^{37,44,45} Sin embargo, su administración en forma sostenida ha demostrado reducir la frecuencia de exacerbaciones, acelerar su resolución, reducir las recaídas y mejorar el estado de salud^{46,47} (Evidencia A). Más recientes evidencias y metaanálisis han mostrado que el uso sostenido de CEI disminuye la mortalidad de los pacientes con EPOC aunque también aclaran que se requieren más estudios pros-

Cuadro 1. Dosis y posología de broncodilatadores y esteroides inhalados.

Medicamento	Dosis medida por inhalación (μg)	Nebulizado (mg)	Oral (mg) o IV***	Duración de acción (h)
Anticolinérgicos de acción corta				
Bromuro de ipratropio	40-80*	0.25-0.5	–	6-8
Anticolinérgicos de acción prolongada				
Bromuro de tiotropio	18**	–		24
β₂-agonistas de acción corta				
Salbutamol	100-200*	2.5-5.0	–	4-6
Terbutalina	250-500*	5-10	–	4-6
β₂-agonistas de acción prolongada				
Formoterol	12-24*	–	–	12
Salmeterol	50**	–		12
Combinación de anticolinérgico + B₂-agonista de acción corta (ipratropio + salbutamol)				
	90/20*	2.5/0.5	–	4-6
Metilxantinas				
Aminofilina	–	–	225-450***	Variable
Teofilinas	–	–	100-400	> 24
Esteroides inhalados				
Budesonida	100-200*	0.25-0.5	–	12
Fluticasona	44*, 110*, 220*250*	0.5-2	–	12
Triamcinolona	100*	–	–	12
Ciclesonide	80-160**	–	–	24
Mometasona	200**	–	–	24
Combinación esteroides inhalados + B₂-agonista acción prolongada				
Budesonida + formoterol	80/4.5**160/4.5**,320/9*	–	–	12
Salmeterol + Fluticasona	50/100**50/250**50/500**	–	–	12

* = 1-2 disparos, ** = 1 disparo

pectivos para confirmar estas observaciones.^{48,49} Por otro lado, la suspensión de los CEI del tratamiento puede conducir a exacerbaciones en algunos pacientes.⁴⁶

El efecto benéfico de los CEI en pacientes con EPOC en condición estable, se observa a largo plazo, por lo cual se recomienda utilizarlos por períodos largos.^{37,39,40} En el cuadro 1 se muestran las dosis y su frecuencia de administración de los CEI.

COMBINACIÓN DE CEI Y β₂AP

Recientes y numerosos estudios señalan que la combinación de CEI y β₂AP podrían tener un mejor impacto.^{1,40,43,50,51} La combinación de CEI y β₂AP propician beneficios en la calidad de vida, en síntomas respiratorios, en función pulmonar, en la disminución de exacerbacio-

nes y de la medicación de rescate,^{45,52-60} y en un estudio de cohorte histórica se concluye que mejoran la sobrevida sustancialmente.⁵⁴ Recientemente, se concluyó el primer ensayo clínico controlado que evaluó la mortalidad a 3 años de los pacientes con EPOC.⁶¹ Este estudio incluyó a más de 6,000 sujetos, en donde se comparó la utilidad de la combinación de salmeterol/fluticasona (50/500 μg), contra placebo, salmeterol y fluticasona en forma separada. Aunque no se encontró una reducción estadísticamente significativa ($p = 0.052$), con respecto al placebo; la disminución de la mortalidad de 2.6%, significa una reducción del riesgo de muerte del 17.5% en tres años. Esta información sugiere que la combinación de salmeterol/fluticasona puede ser una alternativa en el tratamiento de los pacientes con EPOC, para impactar en la sobrevida, pero se requieren más estudios para confirmarlo.

Además la combinación (CEI/ β_2 AP) tiene un efecto benéfico disminuyendo la hiperinflación en reposo y durante ejercicio, logrando con esto un incremento en el tiempo de resistencia al ejercicio.⁶²

Hay evidencias que indican que tanto los CEI como los β_2 AP atenúan diferentes pero complementarios componentes de la cascada de inflamación relacionada a la EPOC y por lo tanto, reducen la inflamación sistémica. Podrían interactuar previniendo la disminución de la regulación de β_2 receptores en las células de las vías aéreas (y de ahí evitando taquifilaxis). Los CEI por otro lado, activan el gen del receptor β_2 incrementando su número y disminuyendo la desensibilización, en tanto que los β_2 agonistas facilitan la translocación de los receptores de glucocorticoides dentro del núcleo de las células inflamatorias (amplificando la actividad anti-inflamatoria de los esteroides). Los CEI además incrementan la autoinhibición de la expresión del gen del receptor M₂ en el músculo liso de la vía aérea. Los dos componentes de la combinación provocan inhibición en forma sinérgica en la liberación de citocinas y quimiocinas de los macrófagos alveolares, células epiteliales y glándulas mucosas; brindan citoprotección contra infecciones respiratorias de virus y bacterias. La combinación reduce la cantidad total de bacterias que se adhieren a la mucosa respiratoria en una manera dependiente de la concentración, sin alterar el tropismo bacteriano para la mucosa y preservando las células ciliadas.⁶³⁻⁶⁶

Corticoesteroides sistémicos (CES)

Los CES orales o parenterales son recomendables en pacientes con una exacerbación que amerita hospitalización, ya que su uso acorta los días de estancia hospitalaria y la gravedad de la exacerbación.^{67,68} En pacientes estables no se recomiendan el uso de esteroides orales a largo plazo ya que no existen estudios prospectivos que demuestren beneficios claros del tratamiento. Además, basados en el hecho de una evidencia clara de importantes efectos colaterales (miopatía, inmunosupresión, por ejemplo) y pobre evidencia de beneficios, este tipo de tratamiento no es recomendable en pacientes con EPOC estable.

REFERENCIAS

- Decramer M, Celli B, Tashkin DP, Pauwels RA, Burkhart D, et al. Clinical trial design considerations in assessing long-term functional impacts of tiotropium in COPD: the UPLIFT trial. *COPD* 2004; 1: 303-312.
- Vestbo J; TORCH Study Group. The TORCH (towards a revolution in COPD health) survival study protocol. *Eur Respir J* 2004; 24: 206-210.
- Appleton S, Jones T, Poole P, Pilotto L, Adams R, et al. Ipratropium bromide versus short acting β_2 -agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 9: CD001387.
- Weder MM, Donohue JF. Role of bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26: 221-234.
- Gross NJ, Skorodin MS. Cholinergic bronchomotor tone in COPD. Estimates of its amount in comparison with in normal subjects. *Chest* 1989; 96: 984-987.
- Gross NJ. Anticholinergic agents in asthma and COPD. *Eur J Pharmacol.* 2006; 533: 36-39.
- Maesen FPV, Smeets JJ, Sledsens TJH. Tiotropium bromide, a new long-acting antimuscarinic bronchodilator; a pharmacodynamic study in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995; 8: 1506-1513.
- Ikeda A, Nishimura K, Koyama H. Comparative dose-response study of three anticholinergic agents and formoterol using a metered dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50: 62-66.
- Noord J, Bantje TH, Eland M, Korducki L, Cornelissen P, on behalf of the Dutch Tiotropium Study Group. A randomized controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000; 55: 289-294.
- Keam SJ, Keating GM. Tiotropium bromide. A review of its use as maintenance therapy in patients with COPD. *Treat Respir Med* 2004; 3: 247-268.
- Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Dis* 2002; 19: 217-224.
- Niewoehner DE, Rice K, Cote C, Paulson D, Cooper JA Jr, et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143: 317-326.
- O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 832-840.
- Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta analysis. *Thorax* 2006; 61: 854-862.
- Maltais F, Hamilton A, Marciniuk D, Hernandez P, Sciurba FC, et al. Improvements in symptom-limited exercise performance over 8 h with once-daily tiotropium in patients with COPD. *Chest* 2005; 128: 1168-1178.
- Verkindre C, Bart F, Aguilaniu B, Fortin F, Guerin JC, et al. The effect of tiotropium on hyperinflation and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2006; 73: 420-427.
- McNicholas WT, Calverley PM, Lee A, Edwards JC. Tiotropium sleep Study in COPD Investigators. Long acting inhaled anticholinergic therapy improves sleeping oxygen saturation in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 825-831.
- Anzueto A, Tashkin D, Menjage S, Kesten S. One year analysis of longitudinal changes in spirometry in patients

- with COPD receiving tiotropium. *Pulm Pharmacol Ther* 2005; 18: 75-81.
19. Sansores RH, Ramírez-Venegas A. Guías para el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar obstructiva Crónica. *Rev Inst Nal Resp y Naumo Cir Torax. Edición Especial* 2003: 20-22.
 20. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. *Chest* 1994; 105: 1411-1419.
 21. Mahler D, Donohue JF, Barbee RA, Goldman MD, Gross NJ, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in treatment of COPD. *Chest* 1999; 115: 957-965.
 22. Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, Broughton J, Bailey W, et al. Use of long-acting inhaled β 2-adrenergic agonist salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1087-1092.
 23. Tashkin DP. Is a long-acting inhaled bronchodilator the first agent to use in stable chronic obstructive pulmonary disease? *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 121-128.
 24. Goldkorn A, Diotto P, Burgess C, Weatherall M, Holt S, et al. The pulmonary and extra-pulmonary effects of high-dose formoterol in COPD: a comparison with salbutamol. *Respirology* 2004; 9: 102-108.
 25. Campbell M, Eliraz A, Johansson G, Tornling G, Nihlen U, et al. Formoterol for maintenance and as-needed treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005; 99: 1511-1520.
 26. Hanania NA, Kalberg C, Yates J, Emmett A, Horstman D, et al. The broncodilator response to salmeterol is maintained with regular, long-term use in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2005; 18: 19-22.
 27. O'Donnell DE, Voduc N, Fitzpatrick M, Webb KA. Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 24: 86-94.
 28. Bourous D, Kottakis J, Le Gros V, Overend T, Della Cioppa G, et al. Effects of formoterol and salmeterol on resting inspiratory capacity in COPD patients with poor FEV1 reversibility. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 581-586.
 29. Man WD, Mustafa N, Nikoletou D, Kaul S, Hart N, et al. Effect of salmeterol on respiratory muscle activity during exercise in poorly reversible COPD. *Thorax* 2004; 59: 471-476.
 30. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Verhaert J, Smeets JJ, et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest* 2006; 129: 509-517.
 31. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, Verhaert J, et al. Comparisons of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 214-222.
 32. Briggs DD Jr, Covelli H, Lapidus R, Bhattycharya S, Kesten S, et al. Improved daytime spirometric efficacy of tiotropium compared with salmeterol in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2005; 18: 397-404.
 33. Zhou Y, Wang X, Zeng X, Qiu R, Xie J, 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: 603-610.
 34. Ram FS. Use of theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: examining the evidence. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12: 132-139.
 35. Barnes PJ. Theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: new horizons. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 334-339.
 36. Kobayashi M, Nasuhara Y, Betsuyaku T, Shibuya E, Tanno Y, et al. Effect of low-dose theophylline on airway inflammation in COPD. *Respirology* 2004; 9: 249-254.
 37. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1818-1823.
 38. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, et al. Randomized, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: The ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297-1303.
 39. The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1902-1909.
 40. Mahler DA, Wire P, Horstman D, Chang CN, Yates J, et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1084-1091.
 41. Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J* 2003; 21: 68-73.
 42. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449-456.
 43. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 74-81.
 44. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1948-1953.
 45. Vestbo J, Pauwels R, Anderson JA, Jones P, Calverley P. Early onset of effect of salmeterol and fluticasone propionate in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 301-304.
 46. van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1358-1363.
 47. Calverley PM. The role of corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26: 235-245.

48. Schmier JK, Halpern MT, Jones ML. Effects of inhaled corticosteroids on mortality and hospitalization in elderly asthma and chronic obstructive pulmonary patients: appraising the evidence. *Drugs Aging* 2005; 22: 717-729.
49. Sin DD, Wu L, Anderson JA, Anthonisen NR, Buist AS, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease *Thorax* 2005; 60: 992-997.
50. Cazzola M, Santus P, Di Marco F, Carlucci P, Mondoni M. Onset of action of formoterol/budesonide in single inhaler versus formoterol in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2004; 17: 121-125.
51. Reynolds NA, Perry CM, Keating GM. Budesonide/formoterol: in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2004; 64: 431-41.
52. Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long acting beta-agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003794.
53. Decramer M, Ferguson G. Clinical safety of long/acting beta2/agonist and inhaled corticosteroid combination therapy in COPD. *COPD* 2006; 3: 163-171.
54. Mapel DW, Hurley JS, Roblin D, Roberts M, Davies KJ, et al. Survival of COPD patients using inhaled corticosteroids and long-acting beta agonist. *Respir Med* 2006; 100: 595-609.
55. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449-456.
56. Hanania NA, Darken P, Horstman D, Reisner C, Lee B, et al. The efficacy and safety of fluticasone (250 microg)/ salmeterol (50 microg) combined in the discus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003; 124: 834-843.
57. Donohue JF. Combination therapy for chronic obstructive pulmonary disease: clinical aspects. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 272-281.
58. Make B, Hanania NA, ZuWallack R, Kalberg C, Emmett A, et al. The efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate/salmeterol and ipratropium/albuterol for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: an eight-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study. *Clin Ther* 2005; 27: 531-542.
59. Centanni S, Di Marco F. Budesonide and formoterol combination for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 2525-2534.
60. O'Donnell DE, Sciurba F, Celli B, Mahler DA, Webb KA, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest* 2006; 130: 647-656.
61. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson FT, Jenkins C, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-789.
62. Johnson M. Corticosteroids: potential beta2-agonist and anticholinergic interactions in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 320-325.
63. Sin DD, Johnson M, Gan WQ, Man SF. Combination therapy of inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists in management of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 3547-3560.
64. Cazzola M, Dahl R. Inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonist and corticosteroids in stable COPD. *Chest* 2004; 126: 220-237.
65. Sin DD, Man SF, Marcinuk DD, Ford G, Fitzgerald M, et al. Can Inhaled Fluticasone alone or in combination with salmeterol reduce systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease? Study protocol for a randomized controlled trial [NCT00120978]. *BMC Pulm Med* 2006; 6: 3.
66. Barnes NC, Qiu YS, Pavord ID, Parker D, Davis PA, et al. Antiinflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 736-743.
67. Spender S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 698-702.
68. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1941-1947.