



EPOC y neumonía

Arturo Huerta*, Rebeca Domingo y Néstor Soler

Servicio de Neumología, Institut Clínic del Tòrax, Hospital Clínic-IDIBAPS, CIBER de Respiratorio 06/06/0028, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

RESUMEN

Palabras clave:
Neumonía
EPOC
Agudización

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad crónica cuyo coste sanitario va aumentando alrededor del mundo. Otra enfermedad respiratoria que causa altos costes y morbilidad es la neumonía adquirida en la comunidad (NAC). El crecimiento constante de la población en el que ambas enfermedades confluyen (NAC y EPOC) hace que sea importante analizar las características clínicas. Se sabe que diversos factores celulares contribuyen a que la expresión clínica sea diferente, mientras unos harán clínica de agudización de EPOC, otros harán clínica de neumonía. El uso de nuevos biomarcadores (procalcitonina, proadrenomedulina y copeptina) ayudan a la diferenciación entre uno y otro cuadro clínico. Para poder disminuir la morbimortalidad es importante que se sigan las guías clínicas (en relación con el tratamiento antibiótico), que se deben prescribir a pacientes con NAC y EPOC. Para prevenirlo, también existen medidas como la vacuna antineumocócica, cuyo papel en la prevención de la NAC neumocócica debe estudiarse más. Esta revisión trata de aclarar algunos de los puntos anteriormente mencionados sobre estas dos enfermedades.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Chronic obstructive pulmonary disease and pneumonia

ABSTRACT

Keywords:
Pneumonia
COPD
Exacerbation

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic disease causing increasing healthcare costs worldwide. Another respiratory disease causing high costs and morbidity is community-acquired pneumonia (CAP). Because of the constant growth in the population with both diseases (CAP and COPD), analyzing their clinical characteristics is important. Several cellular factors are known to contribute to differences in clinical expression: some lead to COPD exacerbations while others lead to symptoms of pneumonia. The use of new biomarkers (procalcitonin, pro-adrenomedullin and copeptin) help to distinguish among these clinical pictures. To decrease morbidity and mortality, clinical guidelines on antibiotic therapy must be followed and this therapy should be prescribed to patients with CAP and COPD. There are also prevention measures such as the pneumococcal vaccine whose role in the prevention of pneumococcal CAP should be further studied. The present review aims to elucidate some of the above-mentioned issues.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una de las principales causas de morbimortalidad y de incapacidad laboral definitiva y su coste sanitario en España asciende a más de 1.200-1.300 euros por paciente y año¹. Por otra parte, la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una enfermedad infecciosa que frecuentemente requiere hospitalización con un coste sanitario también alto². En España el último estudio sobre la prevalencia de pacientes con EPOC en la pobla-

ción general de entre 40 y 80 años es de un 10,2%³ y precisamente esta condición comórbida, junto con otros factores de riesgo, como el tabaquismo activo, provocan una gran susceptibilidad de desarrollar cuadros infecciosos de vías respiratorias bajas.

Características clínicas de la asociación entre EPOC y NAC

A diferencia de lo que sucedería en una población de individuos sanos, los pacientes que presentan EPOC tienen unos mecanismos de defensa locales y una respuesta inmune en el ámbito pulmonar alterada. Por este motivo, microorganismos bacterianos que en individuos normales son eficazmente eliminados de las vías aéreas pueden multiplicarse en la luz bronquial en pacientes con EPOC. Cabello et al⁴, a

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ahuerta@clinic.ub.es (A. Huerta).

partir de muestras broncoscópicas, mostraron que en un 83% de los pacientes con EPOC hay un patrón de colonización caracterizado por la presencia de bacterias consideradas no patógenas, como *Neisseria* spp. y *Streptococcus viridans*, pero también con bacterias potencialmente patógenas como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, de forma predominante. Este mismo patrón de colonización parece repetirse en pacientes con EPOC moderada estable⁵. Más recientemente, Ko et al⁶ han encontrado también que la causa de las agudizaciones, además de depender de la colonización progresiva por bacterias potencialmente patógenas y no patógenas, puede estar asociada al uso de corticoides inhalados, de forma que observaron que a mayor dosis administrada había una posibilidad mayor de tener un cultivo positivo de esputo para microorganismos patógenos. Este estudio también destacó la importancia que tenían los virus, sobre todo influenza, rinovirus y metapneumovirus, como causantes de una proporción importante de agudizaciones y posterior desarrollo de neumonía.

Quizás uno de los estudios que mejor describen la progresión desde una agudización de la EPOC a NAC es el realizado por File et al⁷. Este estudio es una revisión de 1.154 pacientes con EPOC (343 con NAC y 811 con EPOC agudizado) en los que se realizó un subanálisis para saber qué características de los pacientes eran las más importantes para desarrollar una u otra expresión infecciosa de la enfermedad. El primer análisis mostró que los pacientes que tienen una EPOC más avanzada progresaban con más frecuencia a NAC tras una agudización. El microorganismo más involucrado para este paso fue *S. pneumoniae*, mientras que otros microorganismos como *H. influenzae* y *Pseudomonas* spp. se relacionaban más con la expresión clínica de agudización de EPOC, aunque este patrón se pierde según aumenta la gravedad de la EPOC. El segundo análisis de este estudio se basa en un marcador farmacológico relacionado con la actividad de los antibióticos, su área bajo la curva inhibitoria (abCI) –un cociente entre el abCI/curva de tiempo 0-24 horas hasta la concentración inhibitoria mínima–, la cual ha mostrado que cuando este marcador es inferior a 100, es más probable que el paciente progrese de agudización de EPOC a NAC. Por tanto, el tratamiento antibiótico de la agudización puede ser determinante en la posible complicación del episodio clínico hacia una NAC.

En el ámbito celular, hay algunos factores que pueden contribuir a explicar que la expresión clínica de la infección de vías bajas en la EPOC sea diferente. El estudio de Gutiérrez et al⁸ muestra que la activación de los macrófagos difiere en el microambiente pulmonar en que se encuentran en comparación a la activación periférica. Esto hace que mientras unos pacientes con EPOC se manifestarán como una agudización solamente, otros lo harán como agudización e infiltrado neumónico. Distinguir claramente una agudización de un cuadro neumónico suele ser complicado basándose solamente en las características clínicas, ya que la fiebre, leucocitosis, presencia de esputo y la elevación de los reactantes de fase aguda son características que pueden ser comunes a ambas enfermedades.

Para poder caracterizar la gravedad de los pacientes con neumonía, comúnmente se utilizan algunas escalas que en la práctica clínica ayudan a saber si un paciente se beneficiaría o no de su ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI), en la sala de hospitalización convencional, o bien, si puede ser tratado de manera ambulatoria.

De estas escalas, una de las más utilizadas es la PSI (Pneumonia Severity Index), un modelo pronóstico de la gravedad de la NAC. Mientras que algunas neoplasias o la diabetes mellitus puntúan alto en este índice, la EPOC no se asocia con un riesgo más elevado de la mortalidad, a pesar de que se agrupó en el momento de hacer la estratificación de factores de riesgo junto con el asma o la enfermedad pulmonar intersticial⁹. Sin embargo, esto parece ser un poco controvertido, ya que en un estudio realizado por Torres et al¹⁰ en 124 pacientes con EPOC y NAC, se demostró que cuando ambas enfermedades coexistían, la mortalidad se aproximaba al 23%, muy superior al encontrado en casos de NAC sin EPOC. De la misma manera, Restrepo et al¹¹ encontraron en 744 pacientes de su serie de NAC y EPOC un in-

Tabla 1

Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y manifestaciones clínicas de la enfermedad

	NAC ^a (n = 215)	NAC grave ^b (n = 176)
Edad	69,4 ± 12,2	67,1 ± 10,1
Necesidad de VM	28 (13%)	155 (88%)
Hipoxemia	66 (31%)	—
BUN elevado (> 30 mg/dl)	41 (19%)	—
Alteración en el estado mental	25 (12%)	—
Derrame pleural	49 (23%)	—
Varones	197 (92%)	150 (85,2%)
Insuficiencia cardíaca congestiva	54 (25%)	75 (42,6%)

BUN: nitrógeno en la urea sanguínea; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; VM: ventilación mecánica.

^aTomado de Restrepo et al¹¹.

^bTomado de Rello et al²⁰.

cremento importante en la mortalidad y una disminución de la supervivencia a 30 y 90 días, lo cual indica que la EPOC deba considerarse dentro de los parámetros a evaluar en las escalas de gravedad de la neumonía comunitaria. Aunque este estudio al ser retrospectivo tiene limitaciones, sí que demuestra el impacto de la presencia de estas 2 enfermedades en el mismo paciente.

En una serie de 176 pacientes con NAC grave y EPOC¹², se observaron algunas características importantes: a) el grupo muestra que los pacientes tienen una mortalidad superior; b) existe más colonización por *Pseudomonas* spp., y c) en caso de que coincidan la NAC en un paciente con EPOC, hay mayor necesidad de ventilación mecánica. En la tabla 1 se describen los síntomas comparativos entre NAC y NAC grave en pacientes con EPOC.

Diagnóstico: biomarcadores específicos

Recientemente, estudios como el de Daubin et al¹² han demostrado la especial importancia en el uso de la procalcitonina como marcador de infección bacteriana en población con EPOC y neumonía. En este estudio prospectivo, se encontró que el grado de corte sérico > 0,1 µg/l (diferente al que se propone actualmente de 0,25 µg/l) sería más apropiado para distinguir la infección con EPOC grave y neumonía en comparación a pacientes sólo con EPOC agudizado. Otro marcador también estudiado es la coceptina. Este biomarcador cosintetizado por el organismo en conjunto con la vasopresina se ha mostrado como muy importante debido a que se encuentra elevado en pacientes con infecciones respiratorias y se asocia con un pronóstico más desfavorable¹³. Esta publicación hecha en 573 pacientes indica además que podría utilizarse como factor de riesgo para pacientes con infección del tracto respiratorio bajo.

El grupo de Cheng y Ye¹⁴ han estudiado el valor de la proadrenomedulina. Esta proteína sérica isomerizada se ha utilizado con mucha frecuencia para el estudio en pacientes con sepsis. Sin embargo, cuando se determina en pacientes con EPOC y neumonía, normalmente se encuentra elevada, con lo que tal vez también podría utilizarse para estratificar el riesgo en esta población.

Sin embargo, sería más útil poder disponer de biomarcadores de fácil determinación en la práctica clínica habitual. En este sentido, en un trabajo en el que no se utilizaron biomarcadores complejos, se llevó a cabo una evaluación de la proteína C reactiva (PCR) en pacientes con EPOC y NAC. En la subpoblación de 36 EPOC y 49 NAC, se observó que cuando el cuadro se trataba de una neumonía y se iniciaba antibiótico, había una caída del 36% en la PCR en comparación a la de ingreso a las 24 horas¹⁵. Sin embargo, cuando se trataba de una agudización de EPOC y se le iniciaba antibiótico, la caída de la PCR era más discreta (5,9%). Las cifras de PCR al ingreso también fueron más altas en la NAC que en la agudización de EPOC. Esta diferencia de la PCR entre el ingreso y las 24 horas después de inicio del tratamiento podría ser de utilidad diagnóstica y pronóstica.

Corticosteroides inhalados como factores de riesgo para neumonía en pacientes con EPOC

Desde que los resultados del estudio TORCH (TOWards a Revolution in COPD Health) vieron la luz en 2007¹⁶, mucho se ha publicado sobre la eficacia y la seguridad de las combinaciones de los agonistas beta de larga acción combinados con esteroides inhalados y su posible asociación con el desarrollo de neumonía. En un estudio de análisis post hoc sobre los resultados del estudio TORCH en 6.184 pacientes durante 3 años, Crim et al¹⁷ encontraron una asociación entre las personas que recibían dentro de su medicación habitual de tratamiento con fluticasona, sola o en combinación con salmeterol y el riesgo para el desarrollo de neumonía. Singh et al¹⁸ concluyen un metaanálisis con 16.996 pacientes, en el que el uso durante al menos 24 semanas de corticosteroides inhalados incrementaba el riesgo relativo (RR) en 1,60 para presentar cualquier tipo de neumonía y un riesgo relativo de 1,71 para adquirir neumonía grave. Otro de los estudios sobre este tema es el metaanálisis de Drummond et al¹⁹, en el que en una población total de 14.426 pacientes se muestra un RR de 1,34 para desarrollar neumonía estando bajo tratamiento con corticoides inhalados. Además, se pudieron encontrar algunos subgrupos de pacientes más vulnerables: a) pacientes con volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) < 50%; b) pacientes que estaban recibiendo grandes dosis de corticoides inhalados, y c) pacientes que recibieron cursos cortos de corticoide inhalado y luego lo suspendieron. Este estudio demostró también que la mortalidad a un año no cambiaba, pero sí la incidencia de neumonías.

Es importante mencionar que no todos los corticoides inhalados son iguales. De los disponibles en el mercado, se han realizado estudios de seguridad farmacológica relacionada con el riesgo para neumonía con fluticasona y budesonida. Dos estudios^{20,21} han mostrado la tolerabilidad clínica de la budesonida en combinación con agonistas beta de larga acción en el tratamiento de la EPOC sin aumentar el riesgo de neumonía.

En el análisis realizado por Sin et al²⁰, se muestra que una vez iniciado el tratamiento con budesonida en pacientes con EPOC a 12 meses no se observa un incremento en el riesgo relativo de experimentar neumonía comunitaria. La serie realizada en 7.042 pacientes demuestra un RR inferior a 0,61.

La mayoría de los glucocorticoides actúan al unirse a los receptores específicos en los tejidos. En este estudio, se proponen 2 mecanismos que teóricamente dan ventaja a la budesonida frente a la fluticasona: a) se elimina más rápido de las vías aéreas (lo que hace que pase menos tiempo en la luz de la vía respiratoria y no cause supresión de la inmunidad local), y b) la budesonida suprime menos la producción de citocinas proinflamatorias por macrófagos alveolares y células epiteliales alveolares en respuesta a la estimulación por lipopolisacáridos. Estas ventajas harían de la budesonida un fármaco más seguro.

Otra hipótesis propuesta en el estudio de Drummond et al¹⁹ es que las neumonías sean dependientes de la dosis de producto inhalado. Sin embargo, hay un estudio realizado con dosis bajas de fluticasona que niegan esta hipótesis, ya que también se vio aumentado el riesgo de neumonía con el tratamiento a dosis de 250 µg/12 horas²².

Tratamiento para la neumonía en pacientes con EPOC

El tratamiento antibiótico es muy importante en el manejo de las NAC en pacientes con EPOC. Cuando hablamos de tratamiento antibiótico específico, en las guías de tratamiento conjunto de la American Thoracic Society y la Infectious Diseases Society of America (IDSA)²³, se hace especial mención sobre la comorbilidad presente para poder prescribir el antibiótico específico. De acuerdo con esta guía, los antibióticos deberían prescribirse de la manera siguiente:

1. Si las comorbilidades presentes son cardíacas, pulmonares, hepáticas o renales, o si el paciente ha estado expuesto en los últimos 3 meses a tratamiento antibiótico, se recomienda:

a) Una fluorquinolona respiratoria (moxifloxacino, gemifloxacino o levofloxacino (nivel de evidencia I).

b) Un antibiótico betalactámico más un macrólido (nivel de evidencia I).

2. En las regiones con un porcentaje alto (> 25%) de infección por *Streptococcus pneumoniae* resistente a macrólidos (concentración mínima inhibitoria ≥ 16 µg/ml), se debería considerar el uso alternativo de los agentes antimicrobianos listados a continuación (nivel de evidencia III):

a) Pacientes hospitalizados, no admitidos en la UCI:

I. Una fluorquinolona respiratoria (nivel de evidencia I).

II. Un betalactámico más un macrólido (nivel de evidencia I).

b) Pacientes hospitalizados, admitidos en la UCI.

Un betalactámico (cefotaxima, ceftriaxona o ampicilina/sulbactam) más azitromicina (nivel de evidencia II) o una fluorquinolona respiratoria (nivel de evidencia I) (para alérgicos a la penicilina, una fluorquinolona respiratoria y aztreonam son los recomendados).

c) Consideraciones especiales.

Si se sospecha de la presencia de *Pseudomonas*:

I. Un betalactámico antineumocócico y antipseudomónico (piperacilina/tazobactam, cefepime, imipenem o meropenem) más ciprofloxacino levofloxacino (750 mg), o

II. Cualquiera de los betalactámicos arriba mencionados más un aminoglucósido y azitromicina, o

III. Cualquiera de los betalactámicos mencionados anteriormente más un aminoglucósido más una fluoroquinolona antineumocócica (para alérgicos a la penicilina, sustituir aztreonam por el betalactámico) (nivel de evidencia III).

Esta guía clínica, ampliamente aceptada, recuerda la importancia especial que tienen las bacterias que coexisten en neumonía y EPOC: *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *Legionella* species, *S. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, muchas de ellas ya descritas en el estudio de Cabello et al⁴.

A pesar de que estas guías clínicas existen y que cada hospital ha podido adaptarlas de acuerdo a las condiciones especiales de su flora microbiana, es importante mencionar que según la serie de Menéndez et al²⁴ hasta un 15% de los pacientes admitidos pueden hacer fallo en el tratamiento, y que este fallo puede directamente afectar en la sobrevida de los pacientes a 90 días después de haber cursado por un cuadro de neumónico.

Prevención: vacuna antineumocócica y antiinfluenza

La vacunación ha sido una herramienta muy importante para la prevención de la neumonía neumocócica en la población general. Alfageme et al²⁵ realizaron un estudio en el que se administró la vacuna polivalente neumocócica (23 serotipos) a 600 pacientes. Al hacer un subanálisis a pacientes con EPOC, observaron que esa vacuna era efectiva sobre todo cuando se administra a los menores de 65 años y a aquellos con FEV₁ < 50% en la prevención de la neumonía comunitaria. Lee et al²⁶ concuerda con el estudio de Alfageme et al²⁵. En esta serie de Lee et al²⁶ de más de 16,000 pacientes, en donde más del 85% de la población eran pacientes con EPOC, quedó demostrada la disminución en la frecuencia de neumonía comunitaria en los pacientes vacunados más recientes. Pero el estudio de Schembri et al²⁷ no concluye lo mismo. En su serie, el impacto principal en la disminución de la mortalidad por todas las causas en pacientes con EPOC se relacionó más con la vacuna de la influenza, y no tanto con la vacuna neumocócica. Schenkein et al²⁸, en su serie, concluyen que la vacuna, a pesar de que cuenta con el grado «A» como recomendación por parte del Cen-

ters for Disease Control and Prevention estadounidense, cuenta con poca evidencia al respecto que apoye su uso como preventivo para neumonía en pacientes con EPOC. Es necesario realizar más estudios al respecto para poder concluir la eficacia real de la vacuna.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R. Costs of chronic bronchitis and COPD: a 1-year follow-up study. *Chest*. 2003;123:784-91.
- Mapel D, Schum M, Yood M, Brown J, Miller D, Davis K. Pneumonia among COPD patients using inhaled corticosteroids and long-acting bronchodilators. *Prim Care Respir J*. 2010. doi: 10.4104/pcrj.2009.00072.
- Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64:863-8.
- Cabello H, Torres A, Celis R, El-Ebiary M, Puig de la B, Xaubet A, et al. Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: a bronchoscopic study. *Eur Respir J*. 1997;10:1137-44.
- Marin A, Monso E, García M, Sauleda J, Noguera A, Pons J, et al. Variability and effects of bronchial colonisation in patients with moderate COPD. *Eur Respir J*. 2010;35:295-302.
- Ko FW, Ip M, Chan PK, Ng SS, Chau SS, Hui DS. A one-year prospective study of infectious etiology in patients hospitalized with acute exacerbations of COPD and concomitant pneumonia. *Respir Med*. 2008;102:1109-16.
- File TM Jr, Monte SV, Schentag JJ, Paladino JA, Klugman KP, Lavin B, et al. A disease model descriptive of progression between chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and community-acquired pneumonia: roles for underlying lung disease and the pharmacokinetics/pharmacodynamics of the antibiotic. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33:58-64.
- Gutierrez P, Closa D, Piner R, Bulbena O, Menendez R, Torres A. Macrophage activation in exacerbated chronic obstructive pulmonary disease with and without community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2009. doi:10.1183/09031936.00118909.
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336:243-50.
- Torres A, Dorca J, Zalacain R, Bello S, El-Ebiary M, Molinos L, et al. Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:1456-61.
- Restrepo MI, Mortensen EM, Pugh JA, Anzueto A. COPD is associated with increased mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2006;28:346-51.
- Daubin C, Parienti JJ, Fradin S, Vabret A, Ramakers M, Terzi N, et al. Procalcitonin levels and bacterial aetiology among COPD patients admitted to the ICU with severe pneumonia: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2009;9:157.
- Muller B, Morgenthaler N, Stolz D, Schuetz P, Muller C, Bingisser R, et al. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Invest*. 2007;37:145-52.
- Cheng YW, Ye TH. Changes of plasma adrenomedullin level during the process from chronic bronchitis to chronic cor-pulmonale. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2004;26:195-7.
- Justo D, Lachmi S, Saar N, Joffe E, Atzmony L, Mashav N, et al. C-reactive protein velocity following antibiotics in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and community acquired pneumonia. *Eur J Intern Med*. 2009;20:518-21.
- Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:775-89.
- Crim C, Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J*. 2009;34:641-7.
- Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2009;169:219-29.
- Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:2407-16.
- Sin DD, Tashkin D, Zhang X, Radner F, Sjobring U, Thoren A, et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2009;374:712-9.
- Rennard SI, Tashkin DP, McElhattan J, Goldman M, Ramachandran S, Martin UJ, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol in one hydrofluoroalkane pressurized metered-dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 1-year randomized controlled clinical trial. *Drugs*. 2009;69:549-65.
- Ferguson GT, Anzueto A, Fei R, Emmett A, Knobil K, Kalberg C. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50 microg) or salmeterol (50 microg) on COPD exacerbations. *Respir Med*. 2008;102:1099-108.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44(Suppl 2):S27-S72.
- Menendez R, Torres A, Zalacain R, Aspa J, Martin Villasclaras JJ, Borderias L, et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax*. 2004;59:960-5.
- Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Muñoz J, Fernandez A, Hernandez M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax*. 2006;61:189-95.
- Lee TA, Weaver FM, Weiss KB. Impact of pneumococcal vaccination on pneumonia rates in patients with COPD and asthma. *J Gen Intern Med*. 2007;22:62-7.
- Schembri S, Morant S, Winter JH, MacDonald TM. Influenza but not pneumococcal vaccination protects against all-cause mortality in patients with COPD. *Thorax*. 2009;64:567-72.
- Schenkein JG, Nahm MH, Dransfield MT. Pneumococcal vaccination for patients with COPD: current practice and future directions. *Chest*. 2008;133:767-74.
- Rello J, Rodriguez A, Torres A, Roig J, Sole-Violan J, Garnacho-Montero J, et al. Implications of COPD in patients admitted to the intensive care unit by community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2006;27:1210-6.
- Lindberg A, Szalai Z, Pullerits T, Radeckzy E. Fast onset of effect of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone and salbutamol in patients with chronic obstructive pulmonary disease and reversible airway obstruction. *Respirology*. 2007;12:732-9.
- Ek A, Larsson K, Siljerud S, Palmberg L. Fluticasone and budesonide inhibit cytokine release in human lung epithelial cells and alveolar macrophages. *Allergy*. 1999;54:691-9.
- Jonkers RE, Bantje TA, Aalbers R. Onset of relief of dyspnoea with budesonide/formoterol or salbutamol following methacholine-induced severe bronchoconstriction in adults with asthma: a double-blind, placebo-controlled study. *Respir Res*. 2006;7:141.