

# TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO: ¿QUÉ NOS DICEN LAS GUÍAS?

*José Miguel Rodríguez González-Moro, Soledad López Martín, Marc Miravittles Fernández*

## RESUMEN

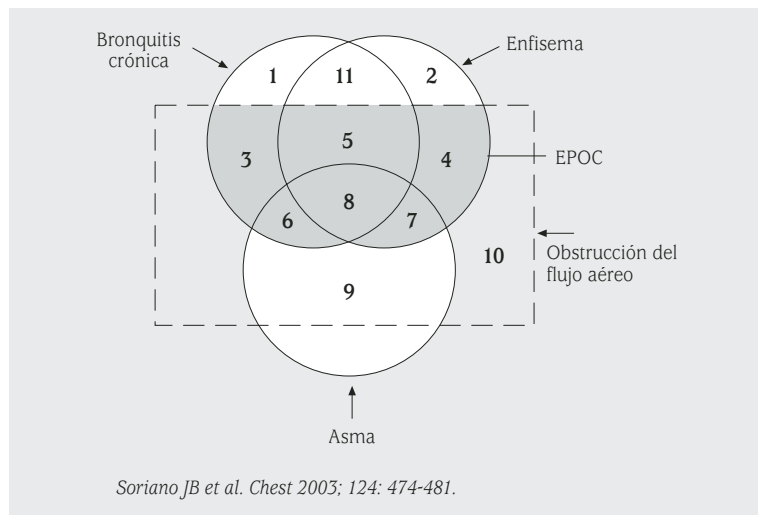
Los objetivos del tratamiento de la EPOC son aliviar los síntomas, prevenir el número e intensidad de las agudizaciones, mejorar o preservar la función pulmonar, aumentar la tolerancia al esfuerzo y mejorar la calidad de vida de los enfermos. Los broncodilatadores de acción prolongada, tanto muscarínicos como  $\beta$ -2 adrenérgicos, y los glucocorticoides inhalados en combinación con estos últimos, son la piedra angular en la que se fundamenta el tratamiento de la EPOC. Nuevos fármacos broncodilatadores, como indacaterol y antiinflamatorios como roflumilast, se van a incorporar al arsenal terapéutico de la EPOC en los próximos meses. Las diferentes guías existentes para el manejo de esta enfermedad establecen la necesidad de seguir un tratamiento escalonado y progresivo basado en el valor del FEV<sub>1</sub>, en los síntomas del paciente y en la mejor evidencia disponible en la actualidad. Sin embargo, lo cierto es que se están produciendo avances en el concepto de la EPOC que van en el sentido de establecer diversas formas clínicas que, a su vez, van a precisar diversas opciones terapéuticas. Por lo tanto, caminamos hacia un tratamiento individualizado en función de las características de cada paciente.

## INTRODUCCIÓN

La característica principal que define la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la presencia de una limitación crónica, progresiva y no totalmente reversible al flujo aéreo. El parámetro funcional que mejor mide esta alteración es el volumen espiratorio forzado durante el primer segundo (FEV<sub>1</sub>). Las

diferentes guías existentes sobre la EPOC utilizan el FEV<sub>1</sub> para el diagnóstico, la clasificación, el pronóstico (progresión de la enfermedad) y para respaldar tanto la terapéutica inicial como la respuesta al tratamiento<sup>(1,2)</sup>. En este contexto es fácil entender cómo la administración de un fármaco broncodilatador (BD) inhalado se ha convertido en el tratamiento pivotal de la EPOC en las últimas décadas y frenar la caída acelerada del FEV<sub>1</sub>, un desafío constante destinado a enlentecer su progresión. Frente a este concepto tradicional, la EPOC se entiende en la actualidad como una enfermedad compleja que va más allá de la propia limitación al flujo aéreo y en la que participan múltiples dimensiones. De hecho, la correlación entre FEV<sub>1</sub> y distintas consecuencias de la enfermedad, como la disnea, la calidad de vida, la actividad física o las exacerbaciones es tan sólo moderada, y lo mismo sucede con la capacidad predictiva pronóstica. Todos estos parámetros añaden complejidad y generan nuevas expectativas terapéuticas. Por ejemplo, la rehabilitación respiratoria ha demostrado ser capaz de aliviar síntomas, mejorar el estado de salud y reducir el número de exacerbaciones, a pesar de no modificar la limitación al flujo aéreo<sup>(3)</sup>.

La realidad es que nos encontramos ante una enfermedad que puede adoptar diversos tipos o diferentes formas clínicas, todas ellas lideradas por un factor etiológico común que es la inflamación desencadenada por la inhalación del humo del tabaco. Una mirada al pasado nos hace presente el famoso diagrama de Venn, actualizado con mayor o menor éxito por diversos investigadores que han tratado de identificar y cuantificar las diversas "caras"



**FIGURA 1.** Diagrama no proporcional de VENN.

de la EPOC, en lo que se ha venido a llamar el diagrama de Venn no proporcional de la EPOC (Fig. 1)<sup>(4)</sup>. Un intento muy loable, pero que pone de manifiesto la gran confusión que existe entre las diversas formas etiopatogénicas, clínicas y morfológicas de este síndrome que llamamos EPOC.

Todos estos argumentos hacen que no podamos considerar al FEV<sub>1</sub> -y, por ende, la limitación al flujo aéreo- como un marcador global de la EPOC siendo, por tanto, necesaria una visión más integral y, a la vez, más individualizada, de la enfermedad. Esta nueva visión debe servir para empezar a abandonar los tratamientos escalonados clásicos que proponen las guías actuales y avanzar en la dirección de tratamientos individualizados. Diseñar un tratamiento a medida de cada paciente con EPOC pasa por encuadrar a cada paciente en una de las formas clínicas de la enfermedad (Tabla I) y, a su vez, por tener en cuenta factores como la hiperinsuflación estática y dinámica, las exacerbaciones, la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), la intolerancia al ejercicio o las manifestaciones extrapulmonares<sup>(5)</sup>.

En este capítulo se revisa el tratamiento farmacológico propuesto por guías nacionales e internacionales y que está basado en la evi-

dencia disponible, y se realiza una propuesta de cómo debería abordarse un tratamiento a medida de la EPOC. Cierto es que no existe todavía una evidencia sólida que sustente todas las ideas que se plasman en el texto y que se trata de una propuesta provocadora pero, sin duda, los trabajos que van apareciendo y el análisis de subgrupos de grandes estudios ya publicados apoyan que vamos en el camino correcto.

### OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

El tratamiento de la EPOC se fundamenta en dos pivotes: *a)* evitar los factores más directamente relacionados con su origen y patogenia, y aquí nos estamos refiriendo al tabaco, y *b)* iniciar y mantener la terapia farmacológica y no farmacológica más adecuada<sup>(1,2)</sup>. No pueden olvidarse las medidas higiénico-sanitarias, siempre útiles en todas las enfermedades y, muy especialmente, en las crónicas (higiene, ejercicio, nutrición, vacunaciones, etc.). Los objetivos que persigue el tratamiento de la EPOC son aliviar los síntomas (disnea), prevenir el número e intensidad de las agudizaciones, mejorar o preservar la función pulmonar, aumentar la tolerancia al esfuerzo y mejorar la calidad de vida de los enfermos, todo ello logrado con los menores

**TABLA 1. Formas clínicas de la EPOC. Características clínicas, funcionales, radiológicas e inflamatorias de diferentes tipos de pacientes con EPOC.**

Características	Tipo A Enfisema	Tipo B Bronquitis crónica	Tipo C Enfisema/ bronquitis crónica	Tipo D Fumador con asma crónica	Tipo E Asma/ bronquitis crónica
Tabaquismo	+++	++	++	+	++
Antecedentes de asma	No	No	No	Sí	Sí
Disnea	+++	+	+++	+	++
Expectoración	-	+++	+++	+	++
Colonización bronquial	Rara	Frecuente	Frecuente	Rara	Frecuente
Radiografía de tórax	Hiperinsuflación	Trauma bronquial	Hiperinsuflación y trauma bronquial	Poco expresiva	Trauma bronquial
TC de tórax	Enfisema	Engrosamiento de las paredes bronquiales y/o bronquiectasias	Enfisema con engrosamiento de las paredes bronquiales y/o bronquiectasias	Poco demostrativa	Engrosamiento de las paredes bronquiales y/o bronquiectasias
PBD	-	+	+	+++	++
Agudizaciones	+	++	+++	++	+++
Inflamación bronquial	Neutrofílica	Neutrofílica	Neutrofílica	Eosinofílica	Mixta

*PBD: prueba broncodilatadora; TC: tomografía computarizada; +: positivo débil o poco frecuente; ++: moderado o frecuente; +++: muy positivo, intenso o muy frecuente; -: ausente o negativo.*

*Tomada con permiso de Miravittles<sup>(6)</sup>.*

efectos adversos. En los últimos años, los BD de acción prolongada y los glucocorticoides inhalados (GCI) se han convertido en el eje central del tratamiento farmacológico de la EPOC ya que han mostrado capacidad para lograr estos objetivos. Una revisión reciente, sobre 42 ensayos aleatorizados y 8 metaanálisis<sup>(7)</sup>, y la publicación de dos grandes estudios de varios años de duración<sup>(8,9)</sup> avala la eficacia y la seguridad de estos fármacos.

## GUÍAS CLÍNICAS

En la última década hemos asistido a la aparición de numerosas recomendaciones, guías y documentos de consenso dirigidos a estandarizar el tratamiento de la EPOC, tanto en sus aspectos diagnósticos como de monitorización y abordaje terapéutico. Las razones para esta proliferación de documentos hay que buscarlas en dos facetas del conocimiento: una,

derivada de factores estrictamente científicos, y otra, del manejo de nuevos conceptos de gestión y calidad aplicadas a la práctica clínica. Por un lado, como resultado de la investigación biomédica realizada en este campo, han aparecido nuevos conceptos y mecanismos patogénicos. Además, se ha avanzado en el conocimiento de la evolución y el pronóstico de la enfermedad y, como consecuencia, se ha hecho necesario introducir cambios en las formas de clasificación y monitorización. Por último, están apareciendo nuevas formas de tratamiento, tanto farmacológico como no farmacológico, que obligan a una revisión continua de las estrategias terapéuticas<sup>(10,11)</sup>.

Las guías clínicas estructuran las diferentes fases de la atención a la enfermedad de acuerdo con las recomendaciones científicas (niveles de evidencia) e introducen elementos de coordinación asistencial. Entre las guías

	0: de riesgo	I: ligera	II: moderada	III: grave	IV: muy grave
Características	Síntomas crónicos Espirometría normal	FEV <sub>1</sub> /FVC < 70 % FEV <sub>1</sub> > 80 % Con o sin síntomas	FEV <sub>1</sub> /FVC < 70 % FEV <sub>1</sub> 80-5 % Con o sin síntomas	FEV <sub>1</sub> /FVC < 70 % 30 % > FEV <sub>1</sub> < 50 % Con o sin síntomas	FEV <sub>1</sub> /FVC < 70 % FEV <sub>1</sub> < 30 % o existencia de insuficiencia respiratoria o <i>cor pulmonale</i>
	Evitar factores de riesgo. Vauna antigripal				
	Agonistas β <sub>2</sub> a demanda				
	Broncodilatadores de acción prolongada de forma regular Asociar broncodilatadores si es necesario Rehabilitación				
	Añadir corticoides inhalados si existen exacerbaciones repetidas				
	Oxigenoterapia (en insuficiencia respiratoria) Valorar tratamiento quirúrgico				

FIGURA 2. Esquema de tratamiento escalonado (GOLD, 2009).

más relevantes podemos citar nacionales como la de SEPAR-ALAT<sup>(1)</sup> (España y Latinoamérica) y PRICE<sup>(12)</sup> (Madrid), internacionales (*American Thoracic Society* y *European Respiratory Society* ATS-ERS, la *British Thoracic Society*<sup>(14)</sup> y la *Canadian Respiratory Society*<sup>(15)</sup>) y globales como la iniciativa mundial *Global Initiative for Obstructive Lung Disease* (GOLD)<sup>(2)</sup>. Esta última, cuya primera versión fue publicada en 2001 (actualizaciones periódicas pueden consultarse en [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)), ha sido llevada a cabo por un panel internacional de expertos y debe considerarse como de referencia internacional para el abordaje de la enfermedad.

En el apartado que hace referencia al tratamiento, la mayoría de estas guías tiene en común el diseño de un tratamiento escalonado según la afectación de la función pulmonar y, en muchos casos, a la sintomatología. Se puede afirmar que existe acuerdo en las diferentes guías a la hora de establecer los principios generales para el tratamiento de la EPOC, que se han expresado de forma clara y de acuerdo con la evidencia científica en las recomendaciones GOLD (Fig. 2). Estos principios generales hacen referencia al control de la progresión de la enfermedad, al tratamiento farmacológico y a las medidas de tratamiento no

farmacológico, que son abordadas en otro capítulo de esta monografía<sup>(11)</sup>.

## FÁRMACOS

En relación con el tratamiento de la EPOC, en la última década se ha pasado de una actitud prácticamente nihilista a otra mucho más activa, en la que se plantea un tratamiento escalonado definido por el grado de gravedad de la enfermedad y por la sintomatología.

Revisaremos de forma concisa los grupos terapéuticos utilizados en el manejo de la EPOC en situación estable. A saber, los BD de ambos tipos (adrenérgicos y muscarínicos), los antiinflamatorios (básicamente, los GCI), las combinaciones de ambos y, por último, otros fármacos como los mucolíticos e inmunomoduladores.

## Broncodilatadores

Pese a que la EPOC se defina como una limitación al flujo aéreo con carácter escasamente reversible, la mayor parte de la terapéutica farmacológica va dirigida a intentar dilatar los bronquios que se encuentran obstruidos por la inflamación, el edema y el broncospasmo. Los síntomas de los pacientes con EPOC responden favorablemente al trata-

**TABLA 2. Broncodilatadores en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Impacto en los objetivos del tratamiento de la enfermedad.**

Fármaco	Función	Síntomas	Exacerbaciones	Calidad de vida	Ejercicio
Salbutamol	++	+	+/-	+/-	+
Salmeterol	++	+	+/-	+	+
Formoterol	++	+	+	++	+
Tiotropio	+++	++	++	++	++

*Tomada con permiso de Lucas<sup>(10)</sup>.*

miento con BD. La utilización de BD de acción prolongada mejora la disnea, la tolerancia al ejercicio, la calidad de vida, y disminuye la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones (Tabla II). Hay que tener en cuenta que la mejora de la disnea y/o de la tolerancia al esfuerzo no siempre se correlaciona con los cambios espirométricos, pero sí parecen relacionarse mejor con la disminución del atrapamiento aéreo y de la hiperinsuflación pulmonar<sup>(16)</sup>.

Todas las guías establecen que los BD de acción prolongada, tanto anticolinérgicos (LAMA) como agonistas  $\beta$ -2 adrenérgicos (LABA), administrados de forma inhalada, constituyen la piedra angular del tratamiento de la EPOC. Se recomienda su utilización en todos los enfermos sintomáticos con EPOC, bien solos o en asociación. Las teofilinas han pasado a ser consideradas fármacos de segunda línea, debido a su escaso margen de seguridad y a su elevado número de efectos adversos.

### **Broncodilatadores de acción corta**

El anticolinérgico bromuro de ipratropio y los  $\beta$ -2 adrenérgicos de acción corta (salbutamol y terbutalina) son fármacos eficaces en el control rápido de los síntomas. Los estudios existentes demuestran que el tratamiento de base pautado con BD de corta duración ha quedado superado por la mayor eficacia y comodidad de administración de los BD de acción prolongada. No obstante, aún persisten normativas que recomiendan la utilización de BD

de corta duración para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC. Los datos disponibles en la actualidad son contundentes al indicar sólo su empleo a demanda cuando, de forma circunstancial, exista deterioro sintomático.

### **Broncodilatadores de acción prolongada**

Los BD de acción prolongada han supuesto un importante avance en el tratamiento de la EPOC al liberar a los pacientes de la necesidad de administrarse los broncodilatadores cada seis horas para conseguir un efecto sostenido sobre su función pulmonar y capacidad de ejercicio<sup>(17)</sup>. En los últimos años han aparecido un buen número de estudios clínicos prospectivos, con la inclusión de un número elevado de enfermos<sup>(5,8,9,18)</sup> que han venido a confirmar el papel básico de los BD de acción prolongada en el manejo de la EPOC. Estos fármacos, no sólo son capaces de mejorar la limitación al flujo aéreo, principal característica de la EPOC, sino que también modifican otras dimensiones relevantes de esta enfermedad, como calidad de vida, tolerancia al esfuerzo y exacerbaciones. El efecto sobre la pérdida progresiva de función pulmonar y sobre la supervivencia es menos evidente.

Existen dos familias de BD de acción prolongada, los anticolinérgicos, representados por tiotropio y, en un futuro cercano, por aclidinium, y los  $\beta$ -2 adrenérgicos, que son formoterol, salmeterol y, próximamente, indacaterol.

### *Anticolinérgicos de larga duración (LAMA)*

Los anticolinérgicos han sido considerados tradicionalmente el tratamiento broncodilatador de elección en la EPOC. Los avances en el estudio de los receptores muscarínicos de las vías aéreas llevaron al desarrollo de fármacos con acción más específica y prolongada. El bromuro de tiotropio es un anticolinérgico de acción específica M3 (semivida de 35 horas), que presenta una disociación muy rápida de los receptores M2, lo que se traduce en una acción broncodilatadora prolongada que permite una única administración diaria.

A modo de resumen, los hallazgos más significativos de los múltiples estudios controlados y comparativos que se han ido publicando en estos años con tiotropio y que avalan su papel terapéutico en la EPOC son los siguientes<sup>(6,8)</sup>:

- Función respiratoria: aumento significativo del FEV<sub>1</sub> (190 ml-19% en el FEV<sub>1</sub> valle) y de la FVC (670 ml-27%). La mejora en el FEV<sub>1</sub> valle (antes de la siguiente dosis) demuestra la capacidad para mantener la broncodilatación durante 24 horas. Este valor es muy importante ya que refleja la persistencia de la broncodilatación durante todo el día y la noche, sin las oscilaciones que se observan al administrar BD de acción corta. El incremento de la FVC es paralelo al observado en la capacidad inspiratoria, lo que indica una disminución de la hiperinsuflación y una mejoría en la mecánica respiratoria con importante alivio de la sensación de disnea.
- Capacidad de ejercicio: el tratamiento con tiotropio produce un incremento significativo de la capacidad de ejercicio al disminuir la hiperinsuflación dinámica causada por la obstrucción respiratoria en los pacientes con EPOC.

Exacerbaciones: disminución significativa del número de agudizaciones y hospitalizaciones respecto de placebo e ipratropio.

Los resultados del estudio *Understanding the potential long term impacts on function with tiotropium* (UPLIFT)<sup>(8)</sup> constituyen el avance

más reciente y más importante en el conocimiento del curso clínico de la EPOC a largo plazo. Se trata de un ensayo clínico de 4 años de duración con más de 6.000 pacientes, multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos y doble ciego que comparaba tiotropio con otra medicación habitual de la EPOC, excluidos los anticolinérgicos. Los resultados del estudio UPLIFT muestran que, aunque la tasa de caída FEV<sub>1</sub> no se modificaba por efecto de tiotropio, ésta se aproximaba al descenso normal que experimenta un sujeto sin EPOC. Los pacientes tratados con tiotropio mejoraron la función pulmonar de forma sostenida durante los 4 años de seguimiento. Esta mejoría del FEV<sub>1</sub> se acompañó de una reducción en el riesgo de padecer exacerbaciones (14%,  $p < 0,001$ ), de una mejoría en los cuestionarios de CVRS y de un impacto favorable en la supervivencia. El estudio ha confirmado el buen perfil de seguridad del fármaco, ya que se ha puesto de manifiesto una reducción de la comorbilidad de origen cardiovascular y respiratorio.

Es importante destacar que la respuesta al tiotropio no es igual en todos los pacientes. Tashkin y Kesten<sup>(19)</sup> han definido a los pacientes respondedores y no respondedores al tiotropio, y en estudios a un año observaron una mejoría media en el FEV<sub>1</sub> valle de 212 ml en los respondedores frente a los 94 ml de media en los no respondedores. No obstante, tiotropio demostró en ambos grupos mejoras significativas en síntomas y calidad de vida. Como se verá más adelante en la propuesta de tratamiento dirigido, esta observación se suma a las existentes con otros fármacos que justifican el tratamiento personalizado o individualizado de la EPOC basado en perfiles de respuesta clínica.

En definitiva, por su eficacia clínica, facilidad de administración y excelente perfil de seguridad, el tiotropio constituye la primera línea de tratamiento sintomático de la EPOC en cualquier nivel de gravedad.

### *β-2 adrenérgicos de acción prolongada (LABA)*

Los LABA actúan produciendo broncodilatación por estímulo simpático bronquial,

aunque se describen también otros efectos, como la inhibición de la aparición de mediadores quimiotácticos de la inflamación y la mejoría del transporte mucociliar. Se han comercializado dos LABA, formoterol y salmeterol, que difieren en su rapidez de acción (formoterol actúa de forma más rápida y, en ese aspecto, es similar a salbutamol) y en la curva dosis respuesta, más favorable a formoterol, lo que permite un manejo más flexible (característica muy estudiada en pacientes con asma). Ambos broncodilatadores se administran cada 12 horas por vía inhalada y pueden producir un aumento en el FEV<sub>1</sub> del orden del 10-15% y mejorías clínicas y estadísticamente significativas en las puntuaciones de las escalas de CVRS<sup>(20,21)</sup>. Los trabajos de O'Donnell y cols.<sup>(22)</sup> han demostrado que el salmeterol puede mejorar la capacidad inspiratoria, el ejercicio máximo, el consumo de oxígeno y la ventilación al ejercicio. En suma, puede mejorar la actividad muscular respiratoria durante el ejercicio al disminuir la hiperinsuflación dinámica. Diversos estudios han demostrado un descenso en el número de exacerbaciones con formoterol y salmeterol. La gran mayoría de estudios publicados con LABA están realizados con las combinaciones con GCI y se hará referencia a ellos en el apartado correspondiente. El avance más reciente en este campo lo representa indacaterol, un nuevo LABA, de 24 horas de duración, que ha mostrado una potencia broncodilatadora superior a formoterol, con mejoría de síntomas y de calidad de vida<sup>(23)</sup>.

El efecto broncodilatador de los LABA o de los LAMA se puede complementar con la adición de otro BD que tenga un mecanismo de acción diferente. En pacientes con EPOC moderada o grave se debe ensayar la asociación de broncodilatadores para lograr conseguir el máximo beneficio sin aumentar los efectos adversos. La asociación de un LABA con tiotropio consigue mayor efecto broncodilatador que el empleo individual de cada uno de estos fármacos<sup>(24)</sup>. No existe información suficiente para recomendar uno u otro LABA en el trata-

miento de la EPOC ni para indicar, de entrada, un LABA o un LAMA.

### *Teofilinas*

Una revisión de los estudios disponibles controlados con placebo, llevada a cabo por la Cochrane Library, ha mostrado su eficacia como fármaco broncodilatador, aunque depende de las dosis empleadas<sup>(25)</sup>. Además, en un estudio más reciente, el empleo de teofilinas también se asoció con una mejoría en la CVRS y en el número de exacerbaciones. Sin embargo, la eficacia de las teofilinas es inferior a la de los LABA y los LAMA y, por otra parte, sus importantes efectos adversos determinan un estrecho margen de dosificación. Estos hechos hacen que, en la actualidad, sean considerados fármacos de tercera línea en el tratamiento de la EPOC<sup>(1,2)</sup>.

### **Antiinflamatorios**

La inclusión del concepto de inflamación en la definición de la EPOC ha despertado el interés por la utilización de fármacos que puedan contrarrestar los potenciales efectos nocivos de la inflamación desencadenada por el tabaco y que puede persistir incluso tras dejar de fumar.

### ***Glucocorticoides inhalados (GCI)***

La gran eficacia de los GCI en el tratamiento del asma hizo que se probara su utilidad en la EPOC, pese a la escasa evidencia científica acerca de que puedan ejercer alguna acción terapéutica antiinflamatoria sobre las células más directamente implicadas en la patogenia de esta enfermedad. Los neutrófilos, contrariamente a lo que ocurre con los eosinófilos, son células que se mantienen muy insensibles a la acción de estos fármacos. Pese a este efecto limitado sobre el sustrato inflamatorio de la enfermedad, un buen número de estudios han demostrado que los GCI y, sobre todo, las combinaciones GCI-LABA, pueden aportar efectos beneficiosos en pacientes con unas determinadas características. Los GCI han demostrado, en estudios aleatorizados, a doble ciego,

controlados con placebo y con un número elevado de pacientes, que tienen un efecto favorable, ya que reducen las exacerbaciones y mejoran los síntomas y la calidad de vida de los pacientes con EPOC moderada y grave e historia de agudizaciones frecuentes. De forma resumida, los datos más importantes que pueden extraerse de los diferentes estudios publicados son los siguientes:

- Efecto sobre la progresión de la enfermedad: la utilización de GCI en la EPOC no ha demostrado tener influencia clara en la progresión de la enfermedad ni en la mortalidad en los ensayos clínicos realizados con este objetivo en distintas poblaciones de pacientes con EPOC, con distinto nivel de afectación del FEV<sub>1</sub> y diferente hábito tabáquico<sup>(26,27)</sup>.
- Exacerbaciones: más consistente es el efecto de los GCI en reducir el número y la gravedad de las agudizaciones, especialmente en pacientes con una función pulmonar más alterada demostrada por un FEV<sub>1</sub> < 50 % del teórico<sup>(28)</sup>.
- CVRS: el tratamiento con GCI es capaz de frenar el deterioro en el estado de salud de los pacientes<sup>(26)</sup>.
- Neumonías: los estudios TORCH<sup>(9)</sup>, INSPIRE<sup>(29)</sup> y metaanálisis posteriores pusieron de manifiesto un riesgo aumentado de neumonías en pacientes con EPOC tratados con fluticasona, bien sola, bien en combinación con salmeterol<sup>(30,31)</sup>. Aunque pudiera ser un efecto dependiente de la dosis (1.000 µg al día), también se describe que pueda tratarse de un efecto derivado de las características de este GCI ya que los estudios con budesonida y la combinación budesonida y formoterol no han mostrado incremento en el número de neumonías<sup>(32)</sup>.
- Dosis: no existe evidencia suficiente de que dosis elevadas de GCI tengan una mayor eficacia clínica en la EPOC que dosis más bajas. Tampoco podemos olvidar que la administración de GCI a dosis altas de forma indefinida en pacientes con EPOC,

en su mayoría de edad avanzada y con comorbilidad, no está exenta de riesgo de efectos adversos, tanto locales como sistémicos (neumonías, osteoporosis). Estudios realizados con la combinación fluticasona/salmeterol (FSC) a dosis de 250/50 µg cada 12 horas aportan resultados superponibles a los encontrados con dosis de 500/50 µg, por lo que no puede recomendarse una dosis sobre la otra<sup>(33,34)</sup>. Sin embargo, la aparición de efectos secundarios, como neumonía y osteoporosis, en pacientes en tratamiento crónico con fluticasona a dosis elevadas hace razonable ensayar la reducción de dosis hasta el mínimo posible, aunque también en este aspecto no disponemos de evidencias que nos indiquen cómo, cuándo y de qué manera evaluar la respuesta.

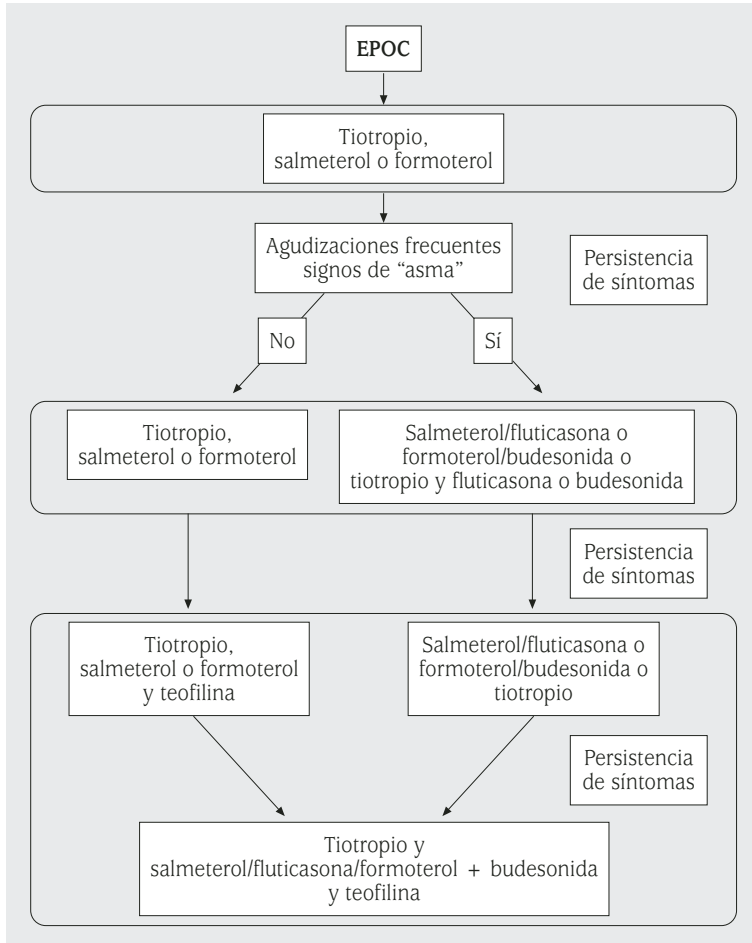
- Recomendaciones de las guías: las distintas normativas de tratamiento de la EPOC siguen recomendando la utilización de GCI a dosis elevadas (800 µg/12 h de budesonida, 500 µg/12 h de fluticasona) en pacientes con FEV<sub>1</sub> < 50 % y agudizaciones frecuentes (más de dos por año)<sup>(1,2,12,13)</sup>. Sin embargo, como ya se ha mencionado, este aspecto probablemente será objeto de revisión en próximas publicaciones de estas guías, y es esperable que se produzcan modificaciones en el sentido de recomendar dosis más bajas.

También, y pese a lo indicado en las guías, lo cierto es que un aspecto crucial al evaluar la eficacia del tratamiento con GCI en la EPOC es conocer las características de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos, ya que se conoce desde hace mucho tiempo que la mayor eficacia clínica del tratamiento con GCI en la EPOC dependerá de la presencia o no de lo que se ha dado en llamar “rasgos asmáticos”<sup>(5,6)</sup> (Tabla I y Fig. 3).

### ***Combinaciones de β-2 adrenérgico de larga duración y glucocorticoides inhalados***

La incorporación en un mismo inhalador de un LABA como salmeterol o formoterol y





**FIGURA 3.** Esquema de una propuesta de tratamiento de la EPOC.

de un GCI (fluticasona, budesonida, beclometasona extrafina) supuso, en su momento, un importante avance en el control del asma. Posteriormente, estas combinaciones se han ido incorporando al arsenal terapéutico de la EPOC hasta el punto de que la mayoría de los ensayos que han intentado demostrar la eficacia de los GCI en estos pacientes se han realizado con las combinaciones. De forma resumida, los datos más importantes que pueden extraerse de los diferentes estudios publicados son los siguientes:

- Función pulmonar: en un grupo de pacientes con EPOC moderada-grave ( $FEV_1 < 50\%$  del teórico), el tratamiento combinado budesonida/formoterol (BFC) logró

un incremento del  $FEV_1$  sobre placebo del 15%<sup>(55)</sup>. El estudio TRISTAN, realizado con la combinación fluticasona/salmeterol (FSC) consiguió un efecto similar sobre los datos de función pulmonar<sup>(56)</sup>. Los diferentes trabajos publicados muestran que el efecto sobre la función pulmonar es equivalente en las dos combinaciones.

- Exacerbaciones: un resultado consistente en todos los trabajos a largo plazo es la reducción de la frecuencia de exacerbaciones. Por ejemplo, en el estudio de Szfranski y cols.<sup>(55)</sup>, los pacientes tratados con BFC presentaron un tiempo medio hasta la primera agudización de 254 días, comparado con 96 días del grupo placebo ( $p =$

0,006) y, de la misma forma, en el estudio de Caverley y cols.<sup>(36)</sup> (TRISTAN), FSC logró una reducción del 25% en el número de agudizaciones durante un año de seguimiento.

Hay que destacar aquí el estudio *Towards a revolution in COPD health* (TORCH)<sup>(9)</sup> en el que se incluyeron más de 6.000 pacientes con un período de seguimiento de 3 años. Su objetivo principal fue el conocimiento del impacto de la combinación FSC sobre la mortalidad de la EPOC. Los resultados fueron que esta combinación redujo la mortalidad en un 2,6% respecto al grupo placebo, lo que no resultó estadísticamente significativo ( $p = 0,052$ ). Asimismo, se encontraron mejorías en la función respiratoria y la calidad de vida, así como una reducción del número de exacerbaciones. En cuanto a la seguridad, se confirmaron datos obtenidos en otros estudios sobre un aumento de la incidencia de neumonías en los grupos tratados con dosis elevadas de GCI.

Los hallazgos de diversos estudios realizados con las combinaciones puede explicarse por la diferente selección de los pacientes. Así, que TORCH<sup>(9)</sup> no lograra un efecto significativo sobre la supervivencia puede justificarse por la exclusión de enfermos con prueba broncodilatadora positiva (reversibilidad media de sólo el 3,7%). Por lo tanto, los resultados favorables de este estudio (exacerbaciones, CVRS, síntomas) explican el efecto a largo plazo de la combinación FSC en los pacientes menos susceptibles de ser respondedores a los GCI. Por el contrario, otro estudio más reciente que compara FSC con salmeterol sólo en pacientes con EPOC grave ( $FEV_1 < 50\%$ ) sin ser excluyente el test broncodilatador (reversibilidad media del 7%)<sup>(97)</sup> muestra una reducción significativa del 35% durante un año en la tasa de agudizaciones moderadas o graves con FSC. En el mismo sentido, en un trabajo reciente se demostró cómo el tratamiento con FSC, a dosis de 250/50 µg cada 12 horas, producía un aumento del área bajo la curva de 6 horas del  $FEV_1$ , que era más del doble en pacientes reversibles (1,98 l/h en la semana 8) que en irre-

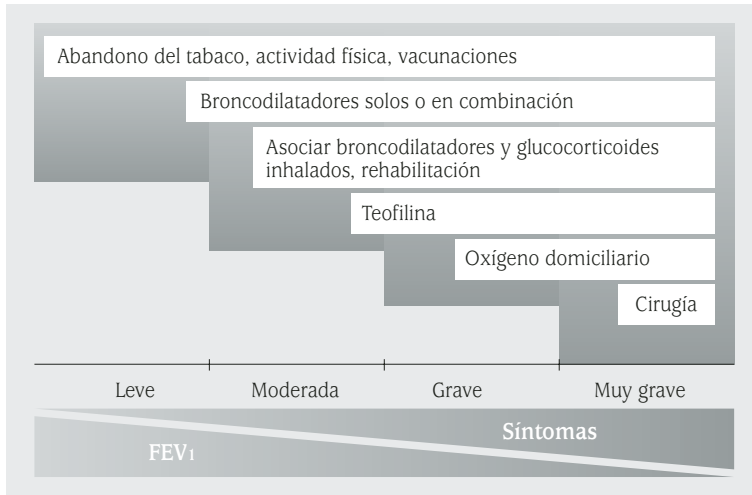
versibles (0,74 l/h), lo que aporta más evidencia de la diferente respuesta a los GCI al tratamiento combinado según la respuesta a la prueba broncodilatadora<sup>(58)</sup>. En la misma línea, disponemos ya de trabajos que muestran el efecto de la asociación entre combinaciones GCI/LABA y tiotropio<sup>(39,40)</sup>. El estudio CLIMB, realizado con BFC, muestra una reducción del 62% en la frecuencia de exacerbaciones<sup>(41)</sup>.

Todos estos hallazgos, y algunos más, van sirvimos para apoyar las propuestas de tratamiento individualizado que se comentarán más adelante. Como adelanto, un estudio detallado de los ensayos clínicos realizados, entrando en análisis de subgrupos de pacientes, permite extraer, como conclusiones prácticas, las siguientes<sup>(5,6)</sup>:

- a) Los pacientes que presentan alguna de las siguientes características: eosinofilia periférica y/o en el esputo, antecedentes de asma y/o atopia, agudizaciones frecuentes, prueba broncodilatadora positiva o sibilancias como signo guía, son susceptibles de presentar una buena respuesta a los GCI, sea cual sea su función pulmonar.
- b) Pacientes con EPOC que no presentan las anteriores características obtendrán un beneficio clínico marginal con el uso de GCI añadidos a BD de larga duración y aumentará el riesgo de efectos adversos potencialmente graves.
- c) Cuando se indiquen los GCI en EPOC, deberán administrarse siempre asociados a un BD  $\beta$ -2 adrenérgico de larga duración.
- d) No existe evidencia de que las dosis altas de GCI proporcionen mayor eficacia que dosis inferiores, pero algunos efectos adversos pueden ser dependientes de la dosis. Se debe adaptar la dosis a la respuesta obtenida y emplear, preferiblemente, dosis intermedias.

### **Roflumilast**

Es el primer antiinflamatorio oral diseñado para actuar sobre la inflamación asociada a la EPOC. Roflumilast reduce la actividad de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), una enzima impor-



**FIGURA 4.** Esquema de tratamiento de la EPOC SEPAR-ALAT.

tante en la patogénesis de la EPOC. Recientemente ha recibido la aprobación de la agencia reguladora europea para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC grave (FEV<sub>1</sub> post-broncodilatador de menos del 50% del teórico) asociada a bronquitis crónica en pacientes adultos con historia de exacerbaciones frecuentes y siempre añadido al tratamiento con broncodilatadores<sup>(42,43)</sup>.

#### Otros tratamientos farmacológicos: mucolíticos e inmunomoduladores

La mayoría de normativas indican que no existe evidencia suficiente para recomendar el uso generalizado los mucolíticos en el tratamiento de la EPOC<sup>(1,2)</sup>.

El fármaco más utilizado es la *n* acetil cisteína (NAC) que, pese a ser reconocido clásicamente como mucolítico, ejerce una importante acción antioxidante a la que se le ha dado valor terapéutico. El estudio BRONCUS<sup>(44)</sup> puso de manifiesto una reducción significativa en la frecuencia de agudizaciones en pacientes tratados con NAC comparado con placebo, pero sólo en el subgrupo que no recibía tratamiento concomitante con GCI. No hubo diferencias significativas en la caída de la función pulmonar, medida por el FEV<sub>1</sub> entre los pacientes tratados con NAC o con placebo. Otro estudio chino (PEACE)<sup>(45)</sup> demostró una reducción

significativa del 25% en la frecuencia de agudizaciones con carbocisteína frente a placebo. La mayoría de pacientes no recibían tratamiento con BD de larga duración o GCI.

Los inmunomoduladores, entre ellos el AM3, se han utilizado con el objetivo prioritario de prevenir las agudizaciones. Aunque en algún estudio se describe efecto positivo sobre CVRS y un metaanálisis con limitaciones muestra efecto sobre intensidad y duración de síntomas, son necesarios estudios de más larga duración para poder comprobar el posible efecto en la prevención de agudizaciones<sup>(46)</sup>.

#### TRATAMIENTO ESCALONADO SEGÚN LAS GUÍAS

Tanto la guía SEPAR-ALAT<sup>(1)</sup> como el consenso GOLD<sup>(2)</sup>, establecen una pauta de tratamiento escalonada, determinado por el grado de severidad de la enfermedad (FEV<sub>1</sub> e insuficiencia respiratoria) y por la sintomatología referida por el paciente. Aunque, como se ha explicado, las diferencias entre las normativas no son de gran magnitud, la representación gráfica del tratamiento escalonado sirve para ponerlas de manifiesto<sup>(10,11)</sup> (Figs. 2 y 4). El tratamiento se inicia con un BD de acción prolongada, añadiendo otro de familia diferente en caso de no control de los síntomas. En etapas más evolucionadas se valora la introducción de las com-

binaciones de LABA y GCI, la teofilina y medidas no farmacológicas como oxígeno domiciliario, ventilación no invasiva y cirugía. La rehabilitación ocupa un lugar importante ya desde estadios moderados.

### **NUEVOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO: DEL TRATAMIENTO ESCALONADO AL TRATAMIENTO DIRIGIDO**

El tratamiento escalonado en función del valor del FEV<sub>1</sub> que proponen las guías actuales puede verse desplazado y superado por un tratamiento individualizado o "a la carta" en función de las características clínicas con las que se presenta la enfermedad en cada paciente<sup>(5,6)</sup>. Ciertamente es que no existen todavía evidencias suficientes que avalen todas las propuestas que se comentan a continuación, pero cada vez es mayor el número de estudios que, de una u otra forma, van justificando una aproximación terapéutica en este sentido.

#### **Formas clínicas de la EPOC**

En una primera etapa y en un esfuerzo de síntesis, y siempre desde un punto de vista clínico y práctico, podemos identificar cinco patrones o tipos básicos de EPOC que pueden ser de utilidad a la hora de enfocar el tratamiento:

- 1º. Tipo A o enfisema.
- 2º. Tipo B o bronquitis crónica.
- 3º. Tipo C o enfisema con afectación bronquial crónica (mixto).
- 4º. Tipo D o fumador con asma crónica.
- 5º. Tipo E o asma con bronquitis crónica.

Entrar en un estudio detallado de cada forma clínica escapa de los objetivos de este capítulo; no obstante, la tabla 1 nos resume las principales características que tendrían los pacientes con estos patrones clínicos. Para poder incluir a un paciente en uno u otro tipo, utilizaremos herramientas como la historia clínica, que nos orientará por los antecedentes de asma y atopia en la infancia y juventud, la intensidad de la exposición al tabaco, la frecuencia de las agudizaciones y los síntomas guía, entre otros. Pero, para clasificar a un paciente con EPOC en alguno de estos tipos

clínicos, también es preciso realizar una serie de exploraciones complementarias. La espirometría, además del diagnóstico, proporciona una medida de la gravedad y, además, la prueba broncodilatadora nos orientará sobre la posible respuesta a los GCI. Otras pruebas funcionales, como la medida de volúmenes pulmonares y la difusión de CO, ayudan a conocer el grado de hiperinsuflación y de enfisema. La radiografía de tórax permite descartar complicaciones y valorar la intensidad del enfisema. La analítica sanguínea indica si existen poliglobulia o anemia, alteraciones inmunológicas o eosinofilia periférica (marcador de una posible respuesta a los GCI). El análisis de esputo puede revelar la presencia de colonización bronquial. La medición del estado nutricional da también una pista sobre la gravedad y el pronóstico. La capacidad de ejercicio, medida por la prueba de caminar de 6 minutos, es un buen indicador pronóstico y forma parte de la evaluación multidimensional propuesta en el BODE. Por último, cada vez se reconoce más la utilidad de la evaluación de la EPOC mediante la tomografía computarizada; mediante esta técnica se puede identificar la presencia de bronquiectasias y medir la intensidad del enfisema y, tal vez, en el futuro incluso pueda ser utilizada como un marcador de la evolución de la enfermedad y de la respuesta a determinados tratamientos.

#### **Propuesta de tratamiento**

Una propuesta de tratamiento de la EPOC, dirigido según las características del paciente ha sido ya publicada por Miravittles<sup>(4,5)</sup>. Los resultados de ensayos clínicos aparecidos con posterioridad dan más vigencia a esta iniciativa de cambio sobre lo vigente en guías clínicas a día de hoy y complementa lo aconsejado en estas normativas (Tabla 3).

Desde un punto de vista práctico, el esquema de tratamiento farmacológico dirigido de la EPOC puede quedar de esta forma:

1. El tratamiento inicial en todo paciente con EPOC sintomática se basa en la administración de un BD de larga duración (LAMA

TABLA 3. Indicación de diversos grupos farmacológicos en los distintos tipos de pacientes con EPOC.

Características	Tipo A Enfisema	Tipo B Bronquitis crónica	Tipo C Enfisema/ bronquitis crónica	Tipo D Fumador con asma crónica	Tipo E Asma/ bronquitis crónica
BD de corta duración	++	++	++	+++	+++
LABA	++	+++	++	+++	+++
LAMA	+++	+++	+++	++	++
CI	-	+	+	+++	++
Teofilinas	++	++	++	+	+
Mucolíticos	-	+	+	-	+
Antibióticos	-	+	++	-	+

*BD: broncodilatadores; LABA:  $\beta_2$ -adrenérgicos de larga duración; LAMA: anticolinérgicos de larga duración; CI: corticoides inhalados; +: escasa evidencia de su eficacia, indicado en algunas situaciones; ++: eficaz, indicado como tratamiento de segunda línea o asociado a otro más activo; +++: muy eficaz, indicado como tratamiento de primera línea; -: no evidencia de su eficacia o evidencia de su falta de eficacia, no indicado.*

*Tomada con permiso de Miravittles<sup>(6)</sup>.*

o LABA). Mantener hoy en día el tratamiento con BD de corta duración como primera opción en pacientes sintomáticos, aunque sean leves, es de difícil justificación. El único argumento que podría esgrimirse para mantener el uso de BD de corta duración como primer escalón en el tratamiento, a pesar de su menor eficacia y efectividad, es el de su menor coste. Sin embargo, estudios de coste y efectividad han demostrado que el mayor coste de los fármacos de larga duración queda compensado por su eficacia superior, sobre todo por la reducción del número de agudizaciones y hospitalizaciones<sup>(47)</sup>.

- Si la respuesta clínica no se considera satisfactoria, se puede combinar un LABA con tiotropio para lograr un efecto aditivo<sup>(48)</sup>. En este sentido, en un estudio reciente de corta duración, la combinación de dos broncodilatadores –formoterol y tiotropio– consiguió un efecto broncodilatador significativamente superior al conseguido con la combinación FSC<sup>(49)</sup>. La próxima comer-

cialización de indacaterol, un LABA de 24 horas de duración, hace más atractiva, si cabe, esta propuesta de tratar la EPOC con BD de una sola administración diaria (tiotropio más indacaterol)<sup>(25)</sup>.

- La teofilina es el siguiente fármaco broncodilatador a añadir en el tratamiento broncodilatador de la EPOC. La adición de teofilina a un tratamiento con salmeterol ha demostrado tener un efecto aditivo. No existen estudios que evalúen el efecto de añadir teofilina a la combinación de tiotropio más salmeterol o formoterol, pero es de esperar también un cierto efecto aditivo, fruto del distinto mecanismo de acción. Sin embargo, es importante resaltar que se desconoce la efectividad a largo plazo de esta combinación y, lo que puede ser aún más importante, su seguridad. Por este motivo, debe reservarse para pacientes más graves, que permanezcan con síntomas limitantes a pesar del tratamiento con BD inhalados de larga duración, y es preciso un seguimiento cuidadoso por la

posibilidad de interacciones medicamentosas y efectos adversos.

4. Normalmente, los pacientes que no experimentan una mejoría suficiente con la asociación de dos BD de acción prolongada serán enfermos graves, generalmente con un  $FEV_1 < 40\%$  del teórico. En estos casos, si los enfermos sufren más de dos episodios de agudización al año, estará justificada la adición de GCI. Es importante señalar que los pacientes que sean candidatos a recibir GCI deberán recibir siempre tratamiento broncodilatador asociado, pero no a la inversa.

La próxima aparición en el mercado de roflumilast, un antiinflamatorio oral no esteroide de la clase de los inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (PDE-4), abre un abanico de nuevas posibilidades de combinaciones terapéuticas. Se administra en una única dosis diaria y va a estar indicado en pacientes con EPOC grave ( $FEV_1 < 50\%$ ) con historia de exacerbaciones frecuentes y siempre asociado a BD de acción prolongada<sup>(42,43)</sup>.

5. En los pacientes más graves se puede ensayar el uso de tiotropio más la combinación de GCI y LABA. Un estudio reciente ha demostrado que, en pacientes graves, la adición de FSC al tratamiento con tiotropio era capaz de mejorar la función pulmonar, la CVRS y reducir los ingresos hospitalarios por EPOC y por cualquier causa, aunque no conseguía una reducción de las agudizaciones más allá de la conseguida con tiotropio solo<sup>(50)</sup>. Por el contrario, el efecto de una mayor disminución en las exacerbaciones por la triple combinación si se muestra en un estudio con tiotropio y BFC (CLIMB)<sup>(41)</sup>. Los pacientes más sintomáticos, sobre todo limitados en sus actividades matutinas<sup>(51)</sup>, parece que podrían beneficiarse también de la combinación BFC, posiblemente por las características del formoterol<sup>(52)</sup>.
6. En los pacientes en los que, a pesar de la gravedad de su función pulmonar ( $FEV_1 <$

$50\%$  del teórico), no presentan agudizaciones frecuentes y tienen una prueba broncodilatadora negativa, puede ser suficiente el tratamiento con tiotropio más salmeterol o formoterol o, mejor, indacaterol cuando éste ya esté comercializado. En caso de precisar una intensificación del tratamiento, se puede ensayar la adición de teofilina o de roflumilast como alternativa al GCI. El último escalón del tratamiento será la combinación de todos los grupos terapéuticos.

7. El grupo de pacientes moderados-graves con agudizaciones frecuentes son los que se podrían beneficiar de un tratamiento con un mucolítico o n acetil cisteína-NAC por vía oral o con un inmunomodulador, aunque la evidencia existente es aún insuficiente.

En conclusión, el conocimiento que se tiene de la EPOC está cambiando y estos avances tienen que traducirse en una mejora en el abordaje diagnóstico y en el terapéutico, que deben ir dirigidos a definir bien las formas clínicas e ir buscando y adaptando el tratamiento adecuado más eficiente a cada enfermo concreto y a cada momento evolutivo de la enfermedad. Para finalizar, recordar que la EPOC está causada por el humo del tabaco y que la medida más eficaz para prevenir la EPOC y para frenar su progresión continúa siendo actuar sobre el factor etiológico, esto es, conseguir el abandono del hábito tabáquico. Las guías insisten en la necesidad del tratamiento del tabaquismo en todo paciente con EPOC, que abarca desde la educación y la intervención mínima basada en el consejo médico, hasta el tratamiento farmacológico con terapia sustitutiva con nicotina o con fármacos que actúan sobre la dependencia tabáquica como el bupropión y la vareniclina.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía Clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. Arch Bronconeumol. 2008; 44: 271-81.

2. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit. Care Med.* 2007; 176: 532-55 ([www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)). update 2009.
3. Soler-Cataluña JJ, Martínez García MA. Impacto de los estudios de eficacia y mortalidad (TORCH y UPLIFT) en el tratamiento broncodilatador de la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2009; 45 (Supl 5): 14-20.
4. Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, Visick G, Mannino D, Pride NB The proportional Venn diagram of obstructive lung disease. *Chest.* 2003; 124: 474-81.
5. Miravittles M. Tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Med Clín (Barc).* 2005; 125: 65-74.
6. Miravittles M. Tratamiento individualizado de la EPOC: una propuesta de cambio. *Arch Bronconeumol.* 2009; 45 (Supl 5): 27-34.
7. Wilt TJ, Niewoehner D, MacDonald R, Kane RL. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2007; 147: 639-63.
8. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1543-54.
9. 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.
10. De Lucas Ramos P, Rodríguez González-Moro JM, López Martín S. Controversias farmacológicas reflejadas en las guías y normativas nacionales e internacionales *Arch Bronconeumol.* 2005; 41 (Supl 2): 32-7.
11. de Lucas Ramos P, López Martín S, Rodríguez González-Moro JM. EPOC: normativas, guías, vías clínicas... *Arch Bronconeumol.* 2004; 40(Supl 1): 9-15
12. J Molina Paris, JM Rodríguez González-Moro. Programa integral de control de la EPOC en Madrid (PRICE). *Ars XXI Madrid* 2008.
13. Celli BR, MacNee W and committee members. Standard for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J.* 2004; 23: 932-46.
14. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax.* 2004; 59 (Supl 1): 1-232.
15. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Hernandez P, Marciniuk DD, Balter M, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2007 update. *Can Respir J.* 2007; 14 (Supl B): B5-32.
16. Calverley P. Breathlessness during exercise in COPD: How do the drugs work? *Thorax.* 2004; 59: 455-457
17. Tashkin DP, Cooper CB. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. *Chest.* 2004; 125: 249-59.
18. Rodríguez González-Moro JM, Lucero S, de Lucas Ramos P Estudio UPLIFT: perspectivas futuras. *Arch Bronconeumol.* 2008; 44 (Supl 2): 39-48.
19. Tashkin D, Kesten S. Long-term treatment benefits with tiotropium in COPD patients with and without short-term bronchodilator responses. *Chest.* 2003; 123: 1441-9.
20. Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155: 1283-9.
21. Dahl R, Greefhorst LAPM, Nowak D, Nonikov V, Byrne AM, Thompson MH, et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 778-84.
22. 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.
23. Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, Nonikov V, Jack D, et al., on behalf of the INVOLVE (INdacaterol: Value in COPD: Longer Term Validation of Efficacy and Safety) Study Investigators Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled  $\beta_2$ -agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax.* 2010; 65: 473-9.
24. Cazzola M, Materab MG, O'Donnell KM. Association of  $\beta_2$ -adrenergic agonists and tiotropium: is the combination justified? *Arch Bronconeumol.* 2005; 41 Supl 2: 24-31.
25. Ram FS, Jones PW, Castro AA, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (4): CD003902.

26. Burge PS, Calverley PM, 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.
27. Pauwels RA, Löfdahl C-G, 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.
28. Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PMA. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J*. 2003; 21: 68-73.
29. Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley A, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177: 19-26.
30. 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.
31. 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.
32. Sin DD, Tashkin D, Zhang X, Radner F, Sjöbring U, Thorén A, et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2009; 274: 712-9.
33. Bleecker ER, Emmett A, Crater G, Knobil K, Kalberg C. Lung function and symptom improvement with fluticasone propionate/salmeterol and ipratropium bromide/albuterol in COPD: response by beta-agonist reversibility. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008; 21: 682-8.
34. Ferguson GT, Anzueto A, Fei R, Emmett A, Knobil K, Kalberg C. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50 µg) or salmeterol (50 µg) on COPD exacerbations. *Respir Med*. 2008; 102: 1099-108.
35. Szafranski W, Cukier A, Ramírez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003; 21: 74-81.
36. Calverley P, Pawels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 361: 449-56.
37. Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175: 144-9.
38. Bleecker ER, Emmett A, Crater G, Knobil K, Kalberg C. Lung function and symptom improvement with fluticasone propionate/salmeterol and ipratropium bromide/albuterol in COPD: response by beta-agonist reversibility. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008; 21: 682-8.
39. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 545-55.
40. Rabe KF, Timmer W, Sagkriotis A, Viel K. Comparison of a combination of tiotropium plus formoterol to salmeterol plus fluticasone in moderate COPD. *Chest*. 2008; 134: 255-62.
41. Welte T, Miravittles M, Hernández P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, Kessler R. Efficacy and Tolerability of Budesonide/Formoterol Added to Tiotropium in COPD Patients. *ARRD* 2009.
42. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martínez FJ, Rabe KF; M2-127 and M2-128 study groups. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009; 29; 374: 695-703.
43. Rabe KF. Roflumilast for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med*. 2010 Jul 22. [Epub ahead of print]
44. Decramer M, Rutten-van-Molken M, Dekhuijzen PN, Trooster T, van Herwaarden CL, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomised on NAV Cost-Utility Study, BRONCHUS): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2005; 365: 1552-60.
45. Zheng JP, Kang J, Huang SG, Chen P, Yao WZ, Yang L, et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmo-



- nary disease (PEACE study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2008; 371: 2013-8.
46. Poole PJ, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *BMJ*. 2001; 322: 1271-4.
  47. Rutten-van Mólken M, Oostenbrink JB, Miravitlles M, Monz BU. Modelling the 5-year cost-effectiveness of tiotropium, salmeterol and ipratropium for the treatment of COPD in Spain. *Eur J Health Econ*. 2007; 8: 123-35.
  48. Van Noord JA, Aumann J-L, Janssens E, Smeets JJ, Verhaert J, Disse B, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2005; 26: 214-22.
  49. Rabe KF, Timmer W, Sagkriotis A, Viel K. Comparison of a combination of tiotropium plus formoterol to salmeterol plus fluticasone in moderate COPD. *Chest*. 2008; 134: 255-62.
  50. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 545-55.
  51. Rodríguez González-Moro JM, de Lucas Ramos P, Izquierdo Alonso JL, López-Muñiz Ballesteros B, Antón Díaz E, Ribera X, Martín A. Impact of COPD severity on physical disability and daily living activities: EDIP-EPOC I and EDIP-EPOC II studies *Int J Clin Pract*. 2009; 63: 742-50.
  52. Partridge M et al. Benefit of budesonide/formoterol compared with salmeterol/fluticasone in COPD patients in the morning. *AJRCCM* 2009.