

## Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Marc Miravittles

*Servicio de Neumología. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Red Respira RTIC 03/11 ISCIII. Hospital Clínic. Barcelona. España.*



El tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ha sufrido un avance muy importante en los últimos 5 años. Se ha desarrollado un nuevo anticolinérgico de larga duración, el bromuro de tiotropio, que ha demostrado mejorar la función pulmonar, la capacidad de ejercicio y disminuir las agudizaciones. También el tratamiento combinado con adrenérgicos beta- $\beta_2$  de larga duración y corticoides inhalados (salmeterol/fluticasona y formoterol/budesonida) ha demostrado resultados similares. Sin embargo, la respuesta a estos nuevos fármacos no es la misma para todos los pacientes. Las características de cada individuo, como su gravedad, grado de hiperrespuesta bronquial, frecuencia de agudizaciones y comorbilidad, entre otras, van a determinar su respuesta a diversos tratamientos. Esto implica que es necesario un estudio diagnóstico detallado de los pacientes con EPOC para poder seleccionar de forma individualizada el mejor tratamiento posible. En el futuro, nuevos antiinflamatorios específicos como los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 o fármacos con posible acción sobre la regeneración tisular pueden abrir nuevas perspectivas y también nuevos interrogantes en el tratamiento de la EPOC.

**Palabras clave:** EPOC. Tratamiento. Tiotropio. Glucocorticoides inhalados. Broncodilatadores.

### New treatments for chronic obstructive pulmonary disease

Treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has undergone a very important advance in the last five years. It has been developed a new long-lasting anticholinergic drug, tiotropium bromide, which has been found to improve lung function and exercise capacity and to decrease relapses. Also the combined treatment of long lasting beta 2 adrenérgics with inhaled steroids (salmeterol/fluticasone and formoterol/budesonide) has proven similar results. However, the response to these new drugs is not the same in all patients. Individual characteristics such as gravity, degree of bronchial hyperresponsiveness, frequency of relapses, comorbidity, etc will determine the response to several agents. Thus, it is necessary to perform a detailed diagnostic study in COPD patients in order to select the best treatment in an individualized form. In the future, new specific antiinflammatories such as phosphodiesterase 4 inhibitors or agents with a potential action in tissue regeneration could lead to new perspectives, as well as to new questions, in COPD treatment.

**Key words:** COPD. Treatment. Tiotrope. Inhaled steroids. Bronchodilators.

### EPOC y su contexto

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la principal causa respiratoria de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados. En España la padecen un 9% de los mayores de 40 años y un 20% de los de más de 65 años<sup>1</sup>, y representa la quinta causa de muerte en varones y

la séptima en mujeres, con un incremento continuado en los últimos 10 años. La forma más temprana de la enfermedad, manifestada por tos con expectoración diaria, la sufren hasta un 8% de los españoles de entre 20 y 44 años, prevalencia que es la más elevada del continente europeo y que augura una agudización del problema de la EPOC en el futuro<sup>2</sup>. Esta alta prevalencia va ligada a la elevada tasa de tabaquismo de la población española, que se ha mantenido estable o ha descendido ligeramente en varones, pero ha aumentado de forma considerable en las mujeres<sup>3</sup>.

Asimismo, son de gran trascendencia el coste económico y la importante utilización de recursos sanitarios que representa la EPOC. En España, se calcula que hay unas 280.000 personas diagnosticadas y tratadas por esta enfermedad<sup>1</sup>, y que el gasto anual promedio directo por enfermo diagnosticado oscila entre los 900 y 3.000 €<sup>4,5</sup>. Si tenemos en cuenta la esperanza de vida de estos enfermos, el coste promedio a lo largo de la vida de cada enfermo diagnosticado y tratado sería de unos 27.000 €<sup>6</sup>. Estos gastos se incrementarían mucho si añadiéramos todos los costes indirectos derivados de bajas laborales o invalidez<sup>6</sup>.

Estos aspectos epidemiológicos y económicos, conocidos y divulgados recientemente, han situado a esta enfermedad en una situación de máximo interés para muchos profesionales de la medicina, especialmente los neumólogos y los médicos de atención primaria. Sin embargo, nos encontramos con que hay bastantes dificultades para una definición y clasificación precisas de la enfermedad, así como para distinguirla de otras afecciones respiratorias, sobre todo del asma o las bronquiectasias. Además, el diagnóstico suele ser demasiado tardío<sup>7</sup>, se desconoce en gran parte su etiopatogenia y apenas existían tratamientos específicos que mejorasen de forma clara la clínica y el pronóstico. Este relativo desconocimiento de muchos aspectos de una enfermedad tan prevalente ha sido un estímulo importante para los investigadores que están dedicando muchos esfuerzos para aumentar los conocimientos que poseemos y mejorar su tratamiento.

Por razones de extensión, en la presente revisión se abordarán solamente los fármacos aparecidos recientemente para el tratamiento de la EPOC, junto con otros que están en fases avanzadas de investigación clínica y sobre los que hay resultados publicados. También se expondrán aspectos terapéuticos novedosos de fármacos antiguos que supongan un posible avance en el tratamiento.

Es importante destacar que, a pesar de cierta corriente de opinión que intenta llamar la atención sobre factores causales de la EPOC diferentes del tabaco, el humo del tabaco es el único agente que en los países desarrollados puede catalogarse como factor etiológico de la EPOC. Otros factores, como, por ejemplo, las infecciones respiratorias de la infancia y la exposición profesional a humos y polvo, son factores de mayor riesgo de EPOC en fumadores, pero es absolutamente excepcional encontrar a pacientes con EPOC avanzada que no sean o hayan sido fumadores. Por este motivo, la principal medida terapéutica para la EPOC es la cesación tabáquica. El lector interesado puede encontrar excelentes revisiones al respecto<sup>8</sup>.

El autor ha recibido honorarios por asesoría científica de AstraZeneca, Aventis, Bayer, Boehringer Ingelheim, Laboratorios Esteve, GlaxoSmithKline, Grifols, Laboratorios Cantabria, Merck & Co, Ortho-McNeil y Pfizer. Ha recibido honorarios por impartir conferencias de Altana, AstraZeneca, Aventis, Bayer, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Laboratorios Esteve, Laboratorios Cantabria, Pfizer, Ricordati y Vita.

Correspondencia: Dr. M. Miravittles.  
Servicio de Neumología. (UVIR, esc. 2, planta 3). Hospital Clínic.  
Villarroel 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: marcm@clinic.ub.es

Recibido el 12-1-2005, aceptado para su publicación el 16-2-2005.

Tradicionalmente, el tratamiento recomendado para los pacientes con EPOC se ha basado en los fármacos desarrollados inicialmente para tratar el asma bronquial. Esta situación anómala se debía a 2 causas; por un lado, la investigación en fisiopatología y farmacología de la EPOC era muy escasa y, por otro, se tenía la impresión errónea de que toda enfermedad bronquial obstructiva obedecía a los mismos mecanismos patogénicos. Afortunadamente, en los últimos tiempos se han desarrollado fármacos que tienen en cuenta los mecanismos patogénicos específicos de la EPOC.

### Broncodilatadores

Los objetivos del tratamiento de la EPOC son aliviar los síntomas, prevenir el número e intensidad de las agudizaciones, mejorar o conservar la función pulmonar y mejorar la tolerancia al esfuerzo y la calidad de vida de los enfermos<sup>9</sup>. La base del tratamiento farmacológico de la EPOC son los broncodilatadores. La elección de los fármacos debe hacerse teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad y la respuesta de cada paciente. La vía de elección es la inhalatoria, siempre que sea posible. Los broncodilatadores relajan la musculatura lisa bronquial y habitualmente mejoran los síntomas, a pesar de que en ocasiones no se produzcan cambios en los valores espirométricos o éstos sean pequeños. El problema que presentan los broncodilatadores tradicionales es su corta duración de acción, que obliga a administrarlos cada 6 u 8 h (el caso de los adrenérgicos  $\beta_2$  como el salbutamol o la terbutalina y los anticolinérgicos como bromuro de ipratropio), y también su escasa eficacia y posibles efectos adversos (como las teofilinas, que además deben administrarse por vía oral).

#### Adrenérgicos $\beta_2$ de larga duración

Los adrenérgicos  $\beta_2$  de larga duración (salmeterol y formoterol) han supuesto un avance en el tratamiento de la EPOC al liberar a los pacientes de la necesidad de administrarse los broncodilatadores cada 6 h para conseguir un efecto sostenido sobre su función pulmonar y capacidad de ejercicio<sup>10</sup>. Ambos broncodilatadores deben administrarse cada 12 h por vía inhalada y pueden producir un aumento del flujo espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) del orden del 10-15% en un tiempo que oscila entre 25 y 50 min. Estudios realizados con un número reducido de pacientes han mostrado que el inicio de acción del formoterol es algo más rápido que el del salmeterol y similar al del salbutamol, lo que ha llevado a plantear su posible utilización como medicación de rescate<sup>10</sup>. Ambos fármacos han demostrado asimismo mejorar el estado de salud percibido por el paciente, con cambios estadísticamente significativos y clínicamente relevantes en las puntuaciones de las escalas de calidad de vida. Es importante resaltar que el efecto sobre el estado de salud logrado con una inhalación de salmeterol (50  $\mu$ g) cada 12 h fue superior al obtenido con 2 inhalaciones (100  $\mu$ g) cada 12 h, posiblemente debido a la mayor incidencia de efectos adversos (en especial el temblor periférico) que se producen con dosis más elevadas<sup>11</sup>. La hiperinsuflación que se produce en los pacientes con EPOC durante el ejercicio y, en consecuencia, la restricción ventilatoria que se origina son en gran parte las causantes de la limitación que sufren en las actividades de la vida diaria. En pacientes con hiperinsuflación, pequeños incrementos de la función pulmonar en reposo o de la capacidad inspiratoria durante el ejercicio permiten aumentar el volumen corriente y mejorar la ventilación con menor sensación de disnea. Estos mecanismos contribuyen a mejorar la capacidad de ejercicio en pacientes con EPOC grave. Nuevos trabajos han demostra-

do que el salmeterol puede mejorar la capacidad inspiratoria, el ejercicio máximo, el consumo de oxígeno y la ventilación durante el ejercicio<sup>12</sup>. En suma, puede mejorar la actividad muscular respiratoria durante el ejercicio al disminuir la hiperinsuflación dinámica<sup>13</sup>.

El formoterol consigue mejorar de forma significativa la función pulmonar a dosis de 4,5  $\mu$ g/12 h, pero el efecto es aún mayor con dosis de 9  $\mu$ g/12 h, y más aún a 18  $\mu$ g/12 h, sin un aumento significativo de la incidencia de efectos adversos entre las dosis de 9 y 18  $\mu$ g/12 h<sup>14</sup>. En cualquier caso, debido al escaso incremento del beneficio clínico entre las dosis de 9 y 18  $\mu$ g/12 h, la más ampliamente recomendada es la de 9  $\mu$ g/12 h. Esta dosis ha demostrado su eficacia a la hora de conseguir cambios relevantes en el estado de salud comparado con placebo y con 40  $\mu$ g/6 h de ipratropio, cambios superiores a los encontrados con las dosis de 18  $\mu$ g/12 h<sup>15</sup>.

En muchos pacientes, el efecto broncodilatador de los adrenérgicos  $\beta_2$  de larga duración se puede complementar con la adición de otro broncodilatador 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. Diversos trabajos han demostrado que la administración conjunta de salmeterol con ipratropio<sup>16</sup> o con teofilina<sup>17</sup> consigue mejores resultados que la administración de salmeterol solo. Un trabajo único de 3 semanas de duración ha descrito resultados superiores en el pico de flujo matinal, en el área bajo la curva del FEV<sub>1</sub> y en los síntomas respiratorios al sustituir salbutamol por un adrenérgico  $\beta_2$  de larga duración (formoterol) en el tratamiento combinado con ipratropio<sup>18</sup>.

Todos estos resultados, junto a los que se comentarán en el apartado de tratamiento combinado respecto del efecto en la prevención de agudizaciones, señalan que el tratamiento de base con broncodilatadores de corta duración ha quedado superado por la mayor eficacia y comodidad de administración de los broncodilatadores de larga duración. Los broncodilatadores de corta duración deberían quedar relegados a un uso a demanda o en las agudizaciones y dejar de ser considerados en el tratamiento de mantenimiento. En apoyo de esta propuesta, un ensayo clínico ha demostrado que el uso pautado de  $\beta_2$  de corta duración dio lugar a un consumo doble de fármaco que el régimen a demanda, sin ningún beneficio fisiológico o clínico adicional, en pacientes con EPOC que recibían otros tratamientos<sup>19</sup>. Debemos considerar además que la posible eficacia clínica observada con los broncodilatadores de corta duración disminuye drásticamente, en términos de efectividad, en la vida real al ser prácticamente imposible el cumplimiento del tratamiento inhalado cada 6 h por un tiempo indefinido<sup>20</sup>. Los beneficios clínicos observados con los broncodilatadores de acción prolongada se resumen en la tabla 1. Para finalizar,

TABLA 1

#### Resumen de la eficacia de los broncodilatadores de larga duración en la EPOC

	Salmeterol	Formoterol	Tiotropio
Mejoría de la función pulmonar	++	++	+++
Mejoría de los síntomas	+	+	++
Mejoría de la capacidad ejercicio	+	—*	+
Reducción de las agudizaciones	+	+	++
Mejoría del estado de salud	+	++	++

—: eficacia no demostrada; +: superior al placebo; ++: superior al placebo y a ipratropio; +++: superior al placebo, a ipratropio y a salmeterol. \*Un estudio con menos de 50 pacientes encontró una mejoría en la tolerancia al ejercicio con formoterol. Modificada de Tashkin y Cooper<sup>10</sup>.

cabe destacar que en la actualidad están en desarrollo moléculas de adrenérgicos  $\beta_2$  de duración más larga que idealmente podrían utilizarse en una sola inhalación diaria.

#### *Anticolinérgicos de larga duración*

Los anticolinérgicos se han considerado tradicionalmente el tratamiento broncodilatador de elección en la EPOC. Los avances en el estudio de los receptores muscarínicos de las vías aéreas han desembocado en la síntesis de sustancias con acción más específica y prolongada. El efecto broncoconstrictor de la acetilcolina se produce a través de los receptores M3; por este motivo, el fármaco ideal debería tener una gran afinidad por los receptores M3 y M1, para inhibir también la broncoconstricción refleja, pero escasa afinidad o rápida disociación de los receptores M2, ya que el bloqueo de estos últimos aumentaría la liberación de acetilcolina<sup>21</sup>. El bromuro de tiotropio es un anticolinérgico de acción específica M3, que presenta una disociación muy rápida de los receptores M2. La semivida de la unión tiotropio-receptor M3 es de 35 h, lo que se traduce en una acción broncodilatadora prolongada que permite una única administración diaria<sup>22</sup>.

En estudios controlados frente a placebo e ipratropio, el tiotropio ha demostrado su superioridad a la hora de mantener la broncodilatación durante 24 h; es lo que conocemos como el FEV<sub>1</sub> valle, o el valor de FEV<sub>1</sub> registrado justo antes de la siguiente dosis, es decir, entre 23 y 24 h después de la administración del fármaco<sup>23</sup>. El FEV<sub>1</sub> valle se incrementa en 0,19 l (18% sobre el basal) tras 8 días de administración diaria de tiotropio, y la mayor parte de este incremento se observa ya al segundo día<sup>24</sup>. 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 broncodilatadores de acción corta. También la capacidad vital forzada se incrementa en 0,67 l (27% sobre el valor basal) a la semana del tratamiento; este incremento 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<sup>25</sup>. También se ha demostrado que 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<sup>26</sup>. Por último, el tiotropio ha demostrado igualmente reducir de forma significativa el número de agudizaciones y hospitalizaciones respecto de placebo e ipratropio, y también, aunque de forma no significativa, frente a salmeterol<sup>27</sup>. Los datos sobre la eficacia clínica del tiotropio pueden verse en la tabla 1. Su perfil de seguridad es excelente y el efecto adverso más frecuente es la sequedad de boca, que aparece entre un 10 y un 16% de los pacientes, aunque suele ser leve y sólo en raras ocasiones obliga a retirar el fármaco<sup>21</sup>. Otro posible efecto anticolinérgico a tener en cuenta es el agravamiento de síntomas prostáticos, por lo que debe administrarse con precaución a pacientes con síndrome prostático sintomático.

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.

#### **Antiinflamatorios**

Al igual que ocurrió años atrás con el asma bronquial, la reciente 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, que puede persistir incluso tras dejar el hábito. La teofilina es un fármaco con efecto broncodilatador que produce un aumento de la contractilidad del diafragma y mejora la capacidad de ejercicio de los pacientes con EPOC<sup>28</sup>. Estos efectos se logran en parte gracias a una acción antiinflamatoria sobre los neutrófilos, una de las principales células implicadas en la patogenia de la lesión pulmonar en la EPOC<sup>29</sup>. Sin embargo, la necesidad de monitorizar las concentraciones séricas de teofilinas y la elevada incidencia de efectos adversos e interacciones medicamentosas, junto a su modesta eficacia, hacen que no se considere un tratamiento de primera línea.

#### *Glucocorticoides inhalados*

La eficacia tan importante de los glucocorticoides inhalados (CI) en el asma ha inducido su utilización también en los pacientes con EPOC. Esta utilización se ha visto justificada por la demostración de la importancia de la inflamación en la etiopatogenia de la enfermedad y por el hecho de que hasta el momento no hay ningún antiinflamatorio específico para la EPOC aparte de la teofilina. No obstante, las características de la inflamación bronquial en la EPOC son diferentes de las encontradas en el asma, lo que puede explicar el menor efecto de los glucocorticoides en esta situación<sup>30</sup>. Una hipótesis intenta explicar el escaso efecto de los CI en la inflamación de la EPOC a causa de la elevada carga de oxidantes presentes en el humo del cigarrillo, que pueden inhibir la histona diacetilasa 2, que es la enzima mediadora del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides. La ausencia de esta carga oxidante en el asma explicaría que la actividad antiinflamatoria de los CI estuviera intacta en esta enfermedad<sup>31</sup>. La utilización de glucocorticoides inhalados en la EPOC no ha demostrado influir en la progresión de la enfermedad en ninguno de los ensayos clínicos realizados con este objetivo en poblaciones de pacientes con EPOC con distinto grado de afectación del FEV<sub>1</sub> y distinto hábito tabáquico<sup>32,33</sup>. Incluso un metaanálisis reciente no ha podido demostrar ningún efecto de los CI sobre la caída de la función pulmonar<sup>34</sup>. Otro metaanálisis existente ha descrito una diferencia significativa en la caída del FEV<sub>1</sub> a favor de los pacientes que tomaban CI de tan sólo 7,7 ml/año<sup>35</sup>. La diferencia entre ambos trabajos es la inclusión en este último de otro metaanálisis anterior a partir de 3 estudios menores que incluían también a pacientes con asma<sup>36</sup>. Aunque los autores indican que excluyeron los datos de los pacientes asmáticos, no queda clara la exclusión de pacientes con reversibilidad bronquial en los estudios mencionados. Este aspecto es crucial al evaluar la eficacia del tratamiento con CI, ya que se conoce desde hace mucho tiempo que la mayor eficacia clínica del tratamiento con CI en la EPOC dependerá de la presencia o no de lo que se ha dado en llamar «rasgos asmáticos», tales como la hiperrespuesta bronquial, la positividad de la prueba broncodilatadora, los signos de atopia, la elevada concentración de eosinófilos en sangre o esputo, o las concentraciones séricas elevadas de inmunoglobulina E<sup>37</sup>. Lo que no ofrece duda es el efecto de los CI para reducir el número y la gravedad de las agudizaciones<sup>38</sup>, especialmente en pacientes con una función pulmonar más alterada demostrada por un FEV<sub>1</sub> inferior al 50% del teórico<sup>39</sup>. Por este motivo, junto a la demostración en el estudio ISOLDE de que el tratamiento con CI es capaz de frenar el deterioro del estado de salud en los pacientes<sup>32</sup>, las normativas de tratamiento de la EPOC recomiendan la utilización crónica de CI a dosis elevadas (800 µg/12 h de budesonida, 500 µg/12 h de fluticasona o equivalente) en pacientes con FEV<sub>1</sub> inferior al 50% y agudizaciones frecuentes (más de 2 por

año)<sup>40</sup>. Por el contrario, la utilización de CI en la EPOC no está justificada en pacientes con grados leves o con agudizaciones infrecuentes<sup>9,41</sup>.

No se puede olvidar que la administración de CI 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<sup>42</sup> como sistémicos<sup>43</sup>.

#### *Tratamiento combinado: adrenérgico $\beta_2$ de larga duración y glucocorticoide inhalado*

La incorporación en un mismo inhalador de un broncodilatador adrenérgico  $\beta_2$  de larga duración (salmeterol o formoterol) y un glucocorticoide (fluticasona o budesonida) ha supuesto un avance en el tratamiento del asma. Recientemente también se ha ensayado su eficacia en la EPOC. Los primeros resultados publicados demostraron que el tratamiento combinado con fluticasona/salmeterol era eficaz a la hora de lograr una broncodilatación importante en pacientes con EPOC, pero es importante señalar que la mitad de los pacientes estudiados tenían una reversibilidad importante de la obstrucción bronquial, demostrada por una prueba broncodilatadora positiva al inicio del estudio<sup>44</sup>. Cuando se analizaban por separado los resultados de los pacientes con reversibilidad positiva (similar al asma) y de aquellos con reversibilidad negativa («EPOC pura») se observaban importantes diferencias. Los pacientes reversibles lograban un efecto broncodilatador máximo de 319 ml de FEV<sub>1</sub>, mientras que los irreversibles se quedaban en 195 ml<sup>44</sup>. Estos resultados coinciden con la demostración del mayor efecto clínico de los CI en pacientes que presentan unas características similares al asma bronquial<sup>37</sup>. Para tener un punto de comparación, el efecto broncodilatador máximo (pico) de tiotropio se sitúa en los 222 ml en pacientes «poco reversibles»<sup>45</sup>. Estos resultados apuntan a que la combinación fluticasona/salmeterol es tanto o más eficaz que el tiotropio, en cuanto a potencia broncodilatadora máxima, en pacientes con EPOC reversible, es decir, aquéllos en que ésta se asemeja al asma; mientras que el tiotropio puede ser algo más eficaz que el tratamiento combinado en los casos de EPOC no reversible o «EPOC pura», y además ofrece la ventaja de ahorrar la utilización de CI a largo plazo (tabla 2). Los resultados del estudio TRISTAN confirman estos hallazgos, ya que demostraron un incremento del FEV<sub>1</sub> valle de 133 ml de media sobre placebo en pacientes con EPOC con reversibilidad basal inferior al 10%<sup>46</sup>. Estos resultados son similares a los obtenidos con tiotropio, que consiguió un incremento promedio de 134 ml en el FEV<sub>1</sub> valle<sup>45</sup> (tabla 2).

El tratamiento con la combinación budesonida/formoterol ha ofrecido resultados similares. En un grupo de pacientes con EPOC moderada-grave (FEV<sub>1</sub> inferior al 50% del teórico), que incluía una proporción no conocida de individuos con reversibilidad bronquial, el tratamiento combinado logró un

incremento del FEV<sub>1</sub> sobre placebo del 15%<sup>47</sup>, similar al 15,5% logrado por fluticasona/salmeterol en pacientes no reversibles y algo inferior al 20% obtenido con tiotropio y al 25% conseguido por fluticasona/salmeterol en la EPOC reversible (tabla 2). Otro estudio en pacientes con EPOC de gravedad similar utilizó un diseño distinto. Antes de la aleatorización, los pacientes recibieron tratamiento con formoterol y glucocorticoides orales para conseguir su máxima función pulmonar posible y luego se aleatorizaron en 4 grupos: budesonida, formoterol, budesonida/formoterol o placebo. Los pacientes con tratamiento combinado fueron los que abandonaron el estudio con menor frecuencia y mantuvieron más tiempo su función pulmonar máxima<sup>48</sup>. Es importante destacar que los pacientes tratados con budesonida/formoterol presentaron un tiempo medio hasta la primera agudización de 254 días, comparado con los 96 días del grupo placebo (p = 0,006); los pacientes tratados con alguno de los 2 fármacos por separado lograron resultados intermedios<sup>48</sup>. Al analizar los resultados obtenidos con budesonida/formoterol debemos tener en cuenta que en ninguno de los 2 estudios publicados se excluye específicamente a los pacientes con prueba broncodilatadora positiva ni se presentan por separado los resultados de los pacientes reversibles y no reversibles. En ambos estudios la reversibilidad media del FEV<sub>1</sub> en situación basal fue del 6%, lo que indica que probablemente se incluyó a un número significativo de pacientes con prueba broncodilatadora positiva<sup>47,48</sup>. Debido a la deficiente definición de la EPOC<sup>49</sup>, es posible incluir a pacientes con fenotipos muy distintos en diferentes ensayos clínicos, lo que producirá una gran variabilidad en la respuesta al tratamiento<sup>44</sup>. Este aspecto es fundamental si se pretende comparar los resultados obtenidos con diferentes fármacos.

La prolongación del tiempo hasta la primera agudización, o lo que es lo mismo, la reducción de la frecuencia de las agudizaciones, es un aspecto clave en el tratamiento de la EPOC. A los resultados señalados en el estudio de Calverley et al<sup>48</sup>, se suman los conseguidos con fluticasona/salmeterol, combinación con la que se obtuvo una reducción del 25% en el número de agudizaciones durante un año de seguimiento<sup>46</sup>. Un resumen del efecto de los diversos tratamientos sobre la frecuencia de agudizaciones se presenta en la tabla 3<sup>25,50</sup>. El lector interesado puede encontrar información muy completa sobre el tratamiento combinado en una revisión reciente<sup>51</sup>.

Un estudio que comparó el efecto a corto plazo sobre la función pulmonar de las combinaciones budesonida/formoterol y fluticasona/salmeterol demostró que ambas son equivalentes. Tan sólo se observaron diferencias significativas en el FEV<sub>1</sub> a las 2 h a favor de budesonida/formoterol y a las 6 h a favor de fluticasona/salmeterol, probablemente derivadas de la diferente velocidad de acción broncodilatadora de formoterol y salmeterol<sup>52</sup>. En principio no existe ningún motivo para pensar que las combinaciones budesonida/sal-

TABLA 2

#### **Efecto broncodilatador del tratamiento combinado con corticoides inhalados más adrenérgico $\beta_2$ de larga duración y del tiotropio en pacientes con EPOC moderada-grave**

Fármaco	N.º de pacientes	Duración (meses)	FEV <sub>1</sub> , ml	Reversibilidad	Incremento del FEV <sub>1</sub> pico, ml	Incremento del FEV <sub>1</sub> valle, ml
Fluticasona/salmeterol <sup>44</sup>	165	6	1.268 (41%)	20,6%	No reversible: 195 (15,5%) Reversible: 319 (25%) NI	No reversible: 116 (9,2%) Reversible: 191 (15,1%) 133 (10,2%)
Fluticasona/salmeterol <sup>46</sup>	358	12	1.308 (45%)	< 10%, Media: 4%	144 (15%) NI	NI
Budesonida/formoterol <sup>47</sup>	208	12	960 (36%)	6%	NI	Diferencia con placebo: 14%
Budesonida/formoterol <sup>48</sup>	254	12	980 (36%)	6%	222 (20%)	134 (12%)
Tiotropio <sup>45</sup>	209	6	1.110 (39%)	NI		

NI: no se indica; FEV<sub>1</sub>: volumen de flujo espiratorio forzado en el primer segundo.

meterol o fluticasona/formoterol no puedan ser igualmente eficaces, pero motivos comerciales hacen que no existan inhaladores que combinen estos productos y su administración sea más incómoda para el paciente.

Las agudizaciones constituyen la primera causa de morbilidad y mortalidad de los pacientes con EPOC, y por tanto es lógico pensar que un tratamiento que reduce su frecuencia pueda influir también en la mortalidad global de la enfermedad<sup>53</sup>. Existen datos que apuntan a que el uso de fluticasona asociada o no a salmeterol puede reducir la mortalidad de los pacientes con EPOC<sup>54</sup>; sin embargo, estos datos no derivan de estudios experimentales diseñados para tal fin, sino de estudios observacionales que pueden estar sujetos a diversos sesgos<sup>55</sup>. Para obtener datos definitivos fiables sobre el impacto del tratamiento con CI o del tratamiento combinado sobre la mortalidad de los pacientes con EPOC, debemos esperar los resultados del estudio TORCH, ensayo clínico diseñado específicamente para responder esta importante cuestión<sup>56</sup>.

#### *Inhibidores de las fosfodiesterasas*

La inhibición de las fosfodiesterasas (PDE) produce un aumento de la concentración intracelular de adenosinmonofosfato cíclico, lo que origina una reducción de la liberación de los mediadores de inflamación interleucina 8 (IL-8), factor de necrosis tumoral alfa y leucotrieno B<sub>4</sub> por parte de las células implicadas en el proceso inflamatorio en la EPOC: linfocitos T CD8+, macrófagos alveolares, neutrófilos y células epiteliales bronquiales. Como consecuencia, disminuyen la quimiotaxis, la activación, la desgranulación y la adherencia de estas células proinflamatorias<sup>57</sup>.

Existen diversas isoenzimas de la PDE, de las que la predominante en las células implicadas en la inflamación bronquial es la PDE<sub>4</sub>. La teofilina es un inhibidor débil y no selectivo de las PDE, que tiene efecto broncodilatador y antiinflamatorio en la EPOC<sup>29</sup>. La síntesis de nuevos inhibidores selectivos de la PDE<sub>4</sub> con mayor potencia abre una nueva perspectiva para un tratamiento antiinflamatorio eficaz y específico dirigido a neutralizar la inflamación subyacente en la EPOC. Los inhibidores de la PDE<sub>4</sub> de primera generación, como el rolipram y la aerofilina, mostraron una marcada actividad antiinflamatoria, pero a costa de una frecuencia de efectos adversos inaceptable<sup>57</sup>. A partir de ese momento, los esfuerzos se han dirigido a sintetizar inhibidores de la PDE<sub>4</sub> de segunda generación con un mejor perfil de seguridad. Entre los diversos inhibidores de la PDE<sub>4</sub> de segunda generación destaca el cilomilast, que ha demostrado ser eficaz en inhibir la liberación del factor de necrosis tumoral alfa en células del esputo y del epitelio bronquial, aunque no consiguió inhibir la liberación de IL-8<sup>58</sup>. Asimismo ha demostrado ser eficaz en mejorar la función pulmonar en la EPOC en estudios de 6 semanas de duración. Los

pacientes que tomaron 15 mg de cilomilast 2 veces al día mostraron un incremento del FEV<sub>1</sub> de 130 ml al final de las 6 semanas, comparado con un descenso de 30 ml en los que tomaron placebo (p = 0,001). La calidad de vida medida mediante el cuestionario de St. George mejoró de forma no significativa al final del período de tratamiento. Sin embargo, hasta un 13% de los pacientes abandonaron el fármaco por efectos adversos, lo que ocurrió en un 8% de los casos en el grupo placebo. La incidencia de náuseas fue del 11% con 15 mg de cilomilast, frente al 1% en el grupo placebo<sup>59</sup>.

El roflumilast es un nuevo inhibidor selectivo de la PDE<sub>4</sub> que ha demostrado *in vitro* una acción antiinflamatoria superior a la del cilomilast para prevenir la migración pulmonar de los neutrófilos y la liberación de factor de necrosis tumoral alfa y radicales oxidantes<sup>60</sup>. En resultados aún preliminares presentados en forma de resumen, una dosis de 500 µg una sola vez al día por vía oral durante 24 semanas ha demostrado un incremento de 97 ml del FEV<sub>1</sub> con respecto al placebo (p < 0,0001), con una disminución significativa de la frecuencia de agudizaciones<sup>61,62</sup>. La incidencia de náuseas con 500 µg de roflumilast fue del 4,9%, en comparación con un 0% del placebo; sin embargo, el 57,9% de los efectos adversos duraron menos de 4 semanas y se resolvieron durante el estudio, y la tasa de abandono por efectos adversos fue inferior al 3%<sup>63</sup>. Si se confirman estos resultados en grupos más amplios de pacientes con un seguimiento suficiente, el roflumilast puede ser una alternativa de tratamiento antiinflamatorio específico, con un fácil cumplimiento por parte del paciente gracias a la administración de una dosis única diaria por vía oral.

#### *Otros fármacos antiinflamatorios*

La evidencia de que existen múltiples mediadores de inflamación implicados en la patogenia de la EPOC ha impulsado la utilización experimental de una serie de fármacos con propiedades antiinflamatorias demostradas *in vitro* o en el contexto de otros procesos como el asma bronquial. Los inhibidores de los leucotrienos son otro ejemplo de fármacos desarrollados para el tratamiento del asma cuyo uso se ha ensayado en la EPOC. El montelukast ha demostrado tener un efecto protector sobre la hiperrespuesta bronquial en un grupo reducido de pacientes con EPOC, cuyo grado de reversibilidad<sup>64</sup> no se comunicaba. Otro estudio con el inhibidor de los leucotrienos BAYx1005 mostró unos efectos modestos en la reducción de la inflamación bronquial, sin que se estudiaran sus posibles efectos sobre los síntomas o la función pulmonar<sup>65</sup>. Desde el punto de vista clínico son escasos los estudios publicados. Un estudio retrospectivo, con tan sólo 20 pacientes y una duración aproximada de 2 años observó una mejoría en los síntomas, sin cambios en la función pulmonar<sup>66</sup>. Otro trabajo, en este caso aleatorizado y doble ciego, para verificar el efecto agudo de la administra-

TABLA 3

**Efecto sobre la calidad de vida relacionada con la salud y la prevención de agudizaciones de los broncodilatadores adrenérgicos β<sub>2</sub> de larga duración (LABA), tiotropio y corticosteroides inhalados (CI) en la EPOC moderada-grave**

Estudio	N.º de pacientes	Duración del estudio	Edad media (DE), años	FEV <sub>1</sub> medio (DE)	Cambio medio en unidades SGRQ (IC del 95%)	RR de agudización respecto de placebo (IC del 95%)
LABA, análisis conjunto <sup>50</sup>	4.198	Entre 12 y 52 semanas	Entre 63 y 64	Entre 1,0 y 1,5	-2,8 (-4,1 a -1,6)	0,79 (0,69-0,9)
Tiotropio <sup>27*</sup>	1.207	24 semanas	64 (8)	1,1 (0,4)	-2,7 (-4,6 a -0,8)	0,74 (0,55-0,99)
CI, análisis conjunto <sup>50</sup>	4.134	Entre 6 meses y 4,5 años	Entre 52 y 66	Entre 0,93 y 2,54	-1,4 (-2,1 a -0,6)	0,76 (0,72-0,8)
LABA + CI, análisis conjunto <sup>91</sup>	2.951	Entre 6 y 12 meses	Entre 63 y 64	Entre 0,99 y 1,42	-2,4 (-3,4 a -1,4)	0,70 (0,62-0,78)

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; DE: desviación estándar; SGRQ: cuestionario respiratorio de St. George's; IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

\*Para tiotropio no se han utilizado los resultados del análisis conjunto, ya que existe una doble contabilidad de pacientes entre los estudios de Donohue et al<sup>46</sup> y de Brusasco et al<sup>27</sup>; se han utilizado los datos de esta última publicación, que incluyen a todos los pacientes.

ción de zafirlukast solo o añadido a salmeterol, demostró que en pacientes tratados con salmeterol la administración de zafirlukast no producía ningún efecto adicional sobre la función pulmonar<sup>67</sup>. Con los resultados actuales no se puede recomendar la administración de inhibidores de los leucotrienos en pacientes con EPOC.

Otra línea de investigación es la inhibición de la IL-8, una citocina implicada directamente en la patogenia de la EPOC. En un estudio aleatorizado y doble ciego, un anticuerpo monoclonal anti-IL-8 (ABX, IL-8, Abgenics Inc., EE.UU.), administrado por vía intravenosa a dosis mensuales durante 3 meses, ha producido una mejoría significativa en la disnea, pero sin cambios significativos en la función pulmonar, el estado de salud percibido o la tolerancia al esfuerzo<sup>68</sup>.

Existen otros fármacos antiinflamatorios de posible aplicación en el tratamiento de la EPOC pero se encuentran en fases más precoces de desarrollo y por razones de espacio no serán comentados en esta revisión.

## Otros fármacos

### *Mucolíticos e inmunomoduladores*

En el tratamiento a largo plazo de la EPOC estable se ha preconizado también el uso de otros fármacos como los mucolíticos y los inmunomoduladores, con el objetivo prioritario de prevenir las agudizaciones. Estos medicamentos se han utilizado con gran frecuencia<sup>69-71</sup>, pero tradicionalmente se ha considerado que la evidencia científica que avala su uso era insuficiente.

Dentro de los llamados mucolíticos, quizá el fármaco más utilizado sea la N-acetilcisteína (NAC). A pesar de sus efectos conocidos sobre el moco, recientemente se ha dado más importancia al valor terapéutico derivado de su acción antioxidante. En una revisión sistemática de 11 ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, de entre 12 y 24 semanas de duración, se ha podido observar un efecto significativo de la NAC a la hora de reducir el riesgo de agudización y mejorar los síntomas en pacientes con bronquitis crónica<sup>72</sup>. Sin embargo, muchos de estos estudios eran de corta duración, con un reducido número de pacientes y la selección de participantes era muy diversa. De hecho, en algunos de ellos no se aportan datos de función pulmonar, con lo que no sabemos si se trataba de pacientes con EPOC. No obstante, estos resultados indican la elevada probabilidad de un efecto beneficioso de la NAC en los pacientes con EPOC a largo plazo. Para comprobarlo, se ha desarrollado el estudio Broncus, de 3 años de duración, para verificar la eficacia de la NAC a la hora de reducir la caída del FEV<sub>1</sub>, disminuir la frecuencia de agudizaciones y mejorar la calidad de vida en pacientes con EPOC moderada-grave<sup>73</sup>. Sus resultados aportarán, sin duda, información muy valiosa para recomendar o no de forma generalizada la utilización de la NAC como tratamiento a largo plazo en la EPOC.

La mejor evidencia de que se dispone en la actualidad procede de revisiones sistemáticas del efecto de los mucolíticos sobre las agudizaciones. En una de ellas se incluyeron 23 ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo con una duración mínima de 8 semanas. Los pacientes que tomaron mucolíticos experimentaron una reducción significativa del 29% en el número de agudizaciones. Además, el número de pacientes sin agudizaciones durante el estudio fue más del doble en los grupos que tomaron mucolíticos<sup>74</sup>. Debido a que su administración debe ser a largo plazo, probablemente sean más recomendables en pacientes que sufren agudizaciones frecuentes o graves. Como ejemplo, en un estudio reciente en 274 pacientes con EPOC leve trata-

dos durante un año con ambroxol o placebo, no se observaron diferencias en la frecuencia de agudizaciones entre ambos grupos. Sin embargo, un análisis en el subgrupo de pacientes de mayor gravedad mostró que entre los tratados con ambroxol el número de individuos sin agudización era superior respecto de los tratados con placebo (el 63 frente al 38%;  $p = 0,038$ )<sup>75</sup>.

En el terreno de los inmunomoduladores, se han comercializado desde hace años preparados de extractos liofilizados bacterianos para administración oral con el fin de mejorar los síntomas y prevenir las agudizaciones. En una revisión sistemática reciente se han analizado los resultados de 13 ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo<sup>76</sup>. Los autores de la revisión reconocen que la mayoría de los ensayos son de baja calidad metodológica y no demuestran de forma concluyente un efecto en la prevención de agudizaciones. El único efecto significativo que se ha hallado es una reducción de la intensidad de los síntomas y una reducción media de 3 días en la duración de las agudizaciones, aunque la baja calidad de los estudios hace que estos resultados deban interpretarse con cautela<sup>76</sup>.

Mejores resultados en la prevención de agudizaciones se han obtenido con otras sustancias como la hialuronidasa<sup>77</sup> y la timestimulina<sup>78</sup>, aunque ambos fármacos son de administración parenteral, lo que ha dificultado su desarrollo y comercialización. Más interesante es la utilización de AM3 (inmunoférón), un inmunomodulador capaz de restablecer en parte la capacidad citotóxica de las células citolíticas e incrementar la capacidad fagocítica de los macrófagos y neutrófilos circulantes, que se encuentran ambas afectadas en la EPOC<sup>79</sup>. En un reciente ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, 253 pacientes con EPOC (FEV<sub>1</sub> medio del 49%) recibieron AM3 o placebo durante 6 meses. Al final del estudio, comparados con el grupo placebo, los tratados con AM3 mostraron una mejoría significativa de su estado de salud, evaluado mediante el cuestionario de St. George's. El efecto del tratamiento fue superior en los pacientes que recibieron también CI durante el estudio<sup>80</sup>. La posología actual de AM3 en forma de 2 comprimidos 3 veces al día hace difícil su cumplimiento a largo plazo.

En general, la carencia o el escaso número de ensayos clínicos de calidad con un número suficiente de pacientes hace difícil poder establecer una recomendación general sobre el tratamiento con mucolíticos o inmunomoduladores, aunque existen indicios que apoyan la reducción de agudizaciones con mucolíticos, especialmente en pacientes más graves o con agudizaciones frecuentes. Los resultados de estudios como Broncus y nuevos datos que puedan surgir con otros fármacos pueden confirmar su utilidad e indicar qué subtipos de pacientes se beneficiarán más con su uso.

### *¿Es posible regenerar el pulmón del paciente con EPOC?*

Hasta aquí se han repasado fármacos existentes o en desarrollo destinados al tratamiento sintomático o antiinflamatorio, cuyo objetivo es mejorar en lo posible la calidad de vida del paciente. Una perspectiva mucho más audaz sería intentar revertir la lesión pulmonar causada por el tabaco y convertir a la EPOC en una enfermedad «curable». El trabajo de Masaro y Masaro<sup>81</sup> ha abierto estas expectativas al demostrar en un modelo animal que la administración sistémica de ácido all-transretinoico (ATRA) era capaz de revertir las alteraciones anatómicas y fisiológicas del enfisema inducido por elastasa. La investigación de este tratamiento en humanos está en curso y existen numerosos interrogantes respecto a las dosis óptimas, el período de tratamiento y la seguridad del fármaco administrado a largo plazo. En la ac-

tualidad existe un estudio piloto en 20 pacientes tratados solamente durante 3 meses que no encontró efectos sobre la función pulmonar o la extensión del enfisema medida mediante tomografía computarizada<sup>82</sup>. Debemos esperar más estudios que permitan conocer si el ATRA será una opción de futuro en el tratamiento de la EPOC.

### Esquema de tratamiento de la EPOC. Una visión personal

Mantener hoy día el tratamiento con broncodilatadores de corta duración como primera opción en pacientes sintomáticos, aunque sean leves, es de difícil justificación. Los broncodilatadores de larga duración, tanto el formoterol<sup>15</sup> como el salmeterol<sup>83</sup>, y el tiotropio<sup>84</sup>, han demostrado su mayor eficacia para reducir las agudizaciones y mejorar la función pulmonar, y la calidad de vida en comparación con el ipratropio, que era el fármaco de referencia. La mayor eficacia clínica obtenida con los fármacos de larga duración se ha cuestionado argumentando que se debía a que los pacientes no recibían en los ensayos la dosis de ipratropio de la madrugada. Es posible, aunque no está probado, que la administración de la dosis de ipratropio de madrugada redujera o eliminara las diferencias entre ambos tratamientos; sin embargo, no podemos pretender (ni desear) que en la vida real los pacientes se despierten cada día a las 4 o 5 de la mañana para administrarse su dosis correspondiente de inhalador. De hecho, en las condiciones casi ideales de cumplimiento de un ensayo clínico es donde se han demostrado las diferencias entre ambas modalidades de tratamiento. Es razonable pensar que en la vida real la efectividad de los broncodilatadores de larga duración será aún mayor frente a los de corta duración, debido a que el cumplimiento de la medicación inhalada administrada 4 veces al día a largo plazo es prácticamente imposible de conseguir<sup>20</sup>. El único argumento válido para mantener el uso de broncodilatadores 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-efectividad han demostrado que el mayor coste de los fármacos de larga duración queda compensado por su superior eficacia, sobre todo por la reducción del número de agudizaciones y hospitalizaciones<sup>85-87</sup>.

De acuerdo con Tashkin y Cooper<sup>10</sup>, el uso de broncodilatadores de corta duración debería quedar reservado al tratamiento sintomático de pacientes muy leves, con síntomas intermitentes e infrecuentes, y los broncodilatadores de larga duración deberían ser de primera elección cuando se precisa tratamiento de mantenimiento. En este punto, el tratamiento con tiotropio es de primera elección por su eficacia clínica, seguridad y facilidad de administración en una sola dosis diaria. La alternativa sería la administración de salmeterol o formoterol 2 veces al día. En un segundo escalón, debido a que tanto la combinación de salmeterol o de formoterol con de ipratropio tiene efectos aditivos sobre la función pulmonar<sup>18</sup>, parece razonable que la combinación tiotropio con cualquiera de ellos pueda proporcionar beneficios aditivos de forma similar a como se observa con la combinación de broncodilatadores de corta duración. No existen estudios a largo plazo de la eficacia y seguridad de la combinación de tiotropio con un adrenérgico  $\beta_2$  de larga duración, pero estudios a corto plazo han mostrado un efecto aditivo sobre la función pulmonar al asociar tiotropio con salmeterol<sup>88</sup> o formoterol<sup>89</sup>. Ambos, salmeterol y formoterol, presentan un mayor efecto pico sobre el FEV<sub>1</sub> que el tiotropio (muchos de los pacientes tenían una prueba broncodilatadora positiva), pero este último presenta una mayor duración del efecto broncodilatador<sup>88,89</sup>. En la actualidad, si se

indica el tratamiento con tiotropio y un adrenérgico  $\beta_2$  de larga duración, este último debería prescribirse en 2 dosis diarias. Este inconveniente puede solventarse en el futuro por el desarrollo de moléculas de adrenérgicos  $\beta_2$  de más larga duración que permitan la administración también en una sola dosis diaria, lo que optimizaría el efecto broncodilatador sostenido y facilitaría enormemente el cumplimiento. La teofilina es el siguiente fármaco broncodilatador a añadir en el tratamiento escalonado de la EPOC. Su adición a un tratamiento con salmeterol ha demostrado tener un efecto aditivo<sup>17</sup>. 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 a pacientes más graves, que permanezcan con síntomas limitantes a pesar del tratamiento con broncodilatadores inhalados de larga duración, y es preciso un seguimiento cuidadoso del paciente.

El siguiente paso depende del fenotipo del paciente. Normalmente, los pacientes que no experimentan una mejoría suficiente con la asociación de 2 broncodilatadores de acción prolongada serán enfermos graves, generalmente con un FEV<sub>1</sub> inferior al 40% del teórico. En estos casos, si los pacientes sufren más de 2 episodios de agudización al año, estará justificada la adición de CI. Es importante señalar que los pacientes que sean candidatos a recibir CI deberán recibir siempre tratamiento broncodilatador asociado, pero no al revés. Es posible tratar a un número importante de pacientes con uno o varios broncodilatadores sin necesidad de añadir CI. Por este motivo, cuando se considera necesaria la introducción de CI, se debe hacer en forma de tratamiento combinado con un broncodilatador de larga duración; las combinaciones disponibles en un solo dispositivo de inhalación, budesonida/formoterol o fluticasona/salmeterol, son ideales para facilitar el cumplimiento. Otra opción sería añadir budesonida o fluticasona a un tratamiento de base con tiotropio; no obstante, no existe evidencia del efecto clínico de esta asociación y el efecto aditivo del CI con el adrenérgico  $\beta_2$  de larga duración aún no se ha demostrado con tiotropio. En los pacientes más graves se puede ensayar el uso de tiotropio más la combinación de CI y un adrenérgico  $\beta_2$  de larga duración.

En cambio, en los pacientes que, a pesar de la gravedad de su función pulmonar (FEV<sub>1</sub> inferior al 50% del teórico), no presentan agudizaciones frecuentes y tienen una prueba broncodilatadora negativa, puede ser suficiente el tratamiento con tiotropio más salmeterol o formoterol. En caso de precisar una intensificación del tratamiento, se puede ensayar la adición de teofilina como alternativa al CI. El último escalón del tratamiento será la combinación de todos los grupos terapéuticos. Estos casos exigen un seguimiento cuidadoso del paciente por la posibilidad de interacciones medicamentosas y efectos adversos que pueden afectar de forma importante su calidad de vida<sup>90</sup>.

El grupo de pacientes con EPOC moderada-grave y agudizaciones frecuentes son los que se podrían beneficiar de un tratamiento con un mucolítico por vía oral<sup>74</sup>.

Pueden existir casos especiales, por ejemplo, pacientes con EPOC leve o moderada (FEV<sub>1</sub> superior al 50%) pero que presentan agudizaciones frecuentes o características que recuerdan al asma, como historia de asma en la juventud o la infancia, atopia, auscultación de sibilancias y/o prueba broncodilatadora positiva. En estos casos se puede indicar el tratamiento con CI de forma temprana<sup>37</sup>, combinados con

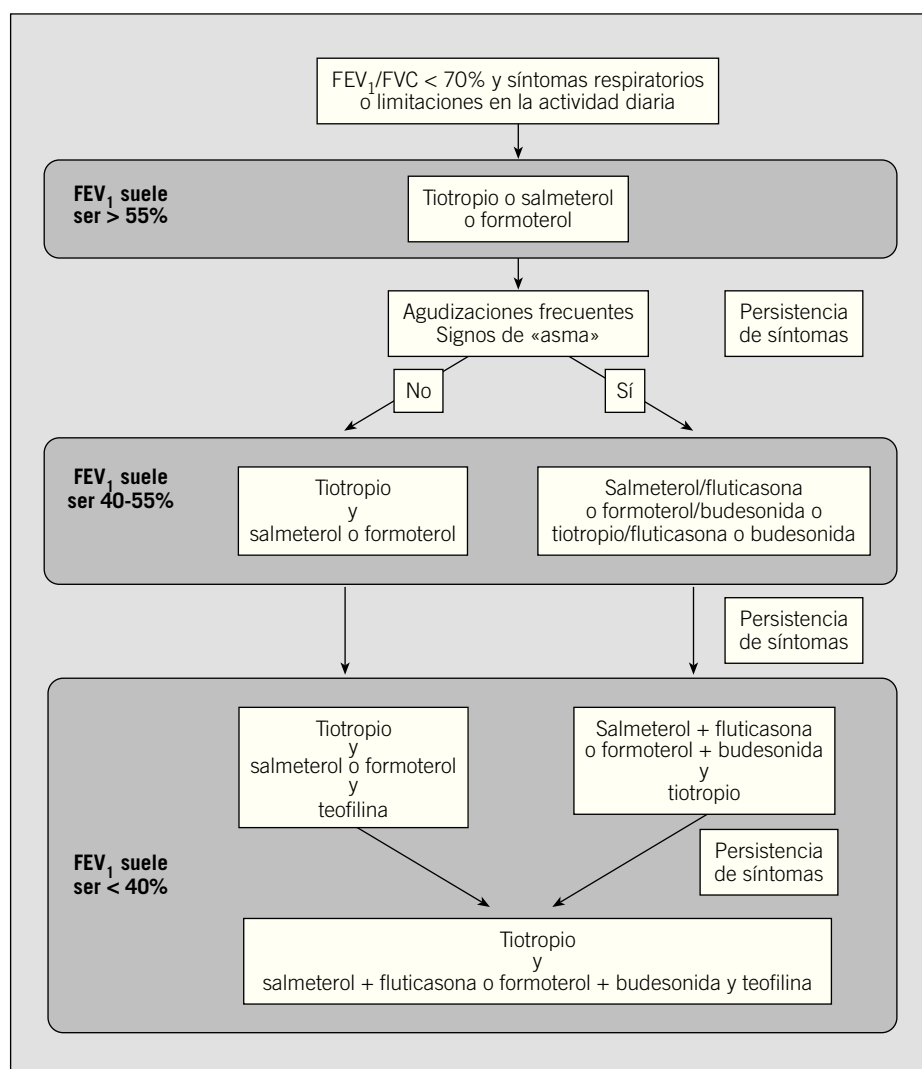


Fig. 1. Por «signos de asma» se entiende historia de asma en la juventud o en la infancia, signos o síntomas de atopia, auscultación de sibilancias y/o prueba broncodilatadora positiva. FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada.

un broncodilatador de larga duración. Un resumen de estas recomendaciones en forma de esquema se presenta en la figura 1.

### Conclusiones

La tendencia futura en el tratamiento de la EPOC será, sin duda, utilizar fármacos de una sola administración diaria para asegurar el máximo cumplimiento. Hay que tener en cuenta que la mayoría de los pacientes son de edad avanzada, polimedicados y el tratamiento es de duración indefinida. Los broncodilatadores de larga duración, solos o en diversas combinaciones, serán la base del tratamiento y los CI son útiles en un grupo de pacientes con características bien definidas. Sin embargo, si estudios futuros demuestran que el tratamiento antiinflamatorio con CI o con otros fármacos en investigación consigue cambiar el pronóstico de la enfermedad, deberemos introducirlos en fases tempranas del tratamiento. En la actualidad estamos en una fase apasionante en el tratamiento de la EPOC: la aparición de nuevos fármacos de distintos grupos terapéuticos con una mayor eficacia obliga a conocer más a fondo la patogenia de la enfermedad y a clasificar adecuadamente a los pacientes se-

gún su gravedad, la frecuencia de sus agudizaciones, su reversibilidad, comorbilidad y medicación concomitante, para escoger el mejor tratamiento posible. Ya no existe un tratamiento de la EPOC, sino que, igual que ocurre con otras enfermedades crónicas como la hipertensión o la diabetes, las diversas opciones terapéuticas deben individualizarse en función de las características de cada paciente. Se deben ensayar también estrategias destinadas a reducir la distancia, a veces considerable, que existe entre la evidencia recogida en las normativas y el tratamiento que reciben los pacientes con EPOC en la práctica asistencial habitual<sup>91</sup>. La aparición en un futuro cercano de nuevas opciones multiplicarán el número de preguntas sobre las posibilidades de tratamiento y nos obligarán a estudiar con mayor detalle a los pacientes con EPOC, unos pacientes que han vivido un período gris en el pasado, en el que parecía que importaba muy poco su gravedad o sus características clínicas, ya que poco era lo que se podía hacer por ellos. Hoy esta perspectiva ha cambiado radicalmente y ahora, más que nunca, los médicos que atendemos a estos pacientes debemos estar al día y tenemos la responsabilidad de ofrecerles, de forma individualizada, el mejor tratamiento posible.



## Agradecimientos

A la Dra. Olga Rajas, del Servicio de Neumología del Hospital Universitario de La Princesa, de Madrid, por su colaboración en la elaboración y revisión crítica del esquema de tratamiento de la EPOC.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographical variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000;118:1278-85.
- Cerveri I, Accordini S, Verlato G, Corsico A, Zaoia MC, Casali L, et al. Variations in the prevalence across countries of chronic bronchitis and smoking habits in young adults. *Eur Respir J*. 2001;18:85-92.
- Peris Cardells R, Rico Salvador I, Herrera de Pablo P, Pérez Jiménez A, Sánchez-Toril López F, Pérez Fernández JA. Estudio demográfico del tabaquismo en el Área de Salud 5 de Valencia. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:160-5.
- Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R, on behalf of the DAFNE study group. Costs of chronic bronchitis and COPD. A one year follow-up study. *Chest*. 2003;123:784-91.
- Masa JF, Sobradillo V, Villasante C, Jiménez-Ruiz CA, Fernández-Fau L, Viejo JL, et al. Costes de la EPOC en España. Estimación a partir de un estudio epidemiológico poblacional. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:72-9.
- Miravittles M, Figueras M. El coste de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en España. Opciones para una optimización de recursos. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:388-93.
- Miravittles M, Fernández I, Guerrero T, Murio C. Desarrollo y resultados de un programa de cribado de la EPOC en Atención Primaria. El proyecto PADO. *Arch Bronconeumol*. 2000;36:500-5.
- Office of the Surgeon General. Tobacco Cessation Guideline. Disponible en: [www.surgeongeneral.gov/tobacco/default.htm](http://www.surgeongeneral.gov/tobacco/default.htm)
- Álvarez-Sala JL, Cimas E, Masa JF, Miravittles M, Molina J, Naberan K, et al. Recomendaciones para la atención al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:269-78.
- Tashkin DP, Cooper CB. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. *Chest*. 2004;125:249-59.
- Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:1283-9.
- 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.
- Man WDC, Mustafa N, Nikolettou D, Kaul S, Hart N, Rafferty GF, et al. Effect of salmeterol on respiratory muscle activity during exercise in poorly reversible COPD. *Thorax*. 2004;59:471-6.
- Aalbers R, Ayres J, Backer V, Decramer M, Lier PA, Magyar P, et al. Formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled, 3-month trial. *Eur Respir J*. 2002;19:936-43.
- Dahl R, Greeffhorts 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.
- Van Noord JA, De Munck DRAJ, Bantje ThA, Hop WCJ, Akveld MLM, Bommer AM. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J*. 2000;15:878-85.
- ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, Church N, Emmett A, Rickard K, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest*. 2001;119:1661-70.
- D'Urzo AD, De Salvo MC, Ramírez-Rivera A, Almeida J, Sichletidis L, Ratz G, et al. In patients with COPD, treatment with a combination of formoterol and ipratropium is more effective than a combination of salbutamol and ipratropium. *Chest*. 2001;119:1347-56.
- Cook D, Guyatt G, Wong E, Goldstein R, Bedard M, Austin P, et al. Regular versus as-needed short-acting inhaled beta-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:85-90.
- Dekker FW, Dieleman FE, Kaptein AA, Mulder JD. Compliance with pulmonary medication in general practice. *Eur Respir J*. 1993;6:886-90.
- Gross NJ. Tiotropium bromide. *Chest*. 2004;126:1946-53.
- Littner MR, Ilowite JS, Tashkin DP, Friedman M, Serby CW, Menjoge SS, et al. Long-acting bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1136-42.
- Van Noord JA, Bantje TA, Korducki L, Cornelissen PJG, on behalf of the Dutch Tiotropium Study Group. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2000;55:289-94.
- Van Noord JA, Smeets JJ, Custers FL, Korducki L, Cornelissen PJG. Pharmacodynamic steady state of tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2002;19:639-44.
- Celli B, ZuWallack R, Wang S, Kesten S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest*. 2003;124:1743-8.
- O'Donnell DE, Flüge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J*. 2004;23:832-40.
- Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following six months treatment with once daily tiotropium compared to twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax*. 2003;58:399-404.
- Tsukino M, Nishimura K, Ikeda A, Hajiro T, Koyama H, Izumi T. Effects of theophylline and ipratropium bromide on exercise performance in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1998;53:269-73.
- Culpitt SV, De Matos C, Russell RE, Donnelly LE, Rogers DF, Barnes PJ. Effect of theophylline on induced sputum inflammatory indices and neutrophil chemotaxis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1371-6.
- Jeffery PK. Structural and inflammatory changes in COPD: a comparison with asthma. *Thorax*. 1998;53:129-36.
- Barnes PJ, Ito K, Adcock IM. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase. *Lancet*. 2004;363:731-3.
- Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ*. 2000;320:1297-303.
- 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.
- Highland KB, Strange C, Heffner JE. Long-term effects of inhaled corticosteroids on FEV<sub>1</sub> in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003;138:969-73.
- Sutherland ER, Allmenrs H, Ayas NT, Venn AJ, Martin RJ. Inhaled corticosteroids reduce the progression of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax*. 2003;58:937-41.
- Van Grunsven PM, van Schayck CP, Derenne JP, Kerstjens HA, Renkema TE, Postma DS, et al. Long term effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax*. 1999;54:7-14.
- Kerstjens HAM, Overbeek SE, Schouten JP, Brand PLP, Postma DS. Airways hyperresponsiveness, bronchodilator response, allergy and smoking predict improvement in FEV<sub>1</sub> during long-term inhaled corticosteroid treatment. *Eur Respir J*. 1993;6:868-76.
- Alsaedi A, Sin DD, McAlister FA. The effect of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med*. 2002;113:59-65.
- 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.
- Fabbri LM, Hurd SS, for the GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD:2003 update. *Eur Respir J*. 2003;22:1-2.
- Albers M, Schermer T, Van den Boom G, Akkermans R, Van Schayck C, Van Herwaarden C, et al. Efficacy of inhaled steroids in undiagnosed subjects at risk for COPD. *Chest*. 2004;126:1815-24.
- Roland NJ, Bhalla RK, Earis J. The local side effects of inhaled corticosteroids. *Chest*. 2004;126:213-9.
- Hubbard RB, Smith CJP, Smeeth L, Harrison TW, Tattersfield AE. Inhaled corticosteroids and hip fracture. A population-based case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1563-6.
- Mahler DA, Wire P, Horstman D, Chang CN, Yates J, Fischer T, et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1084-91.
- Donohue JF, Van Noord JA, Bateman ED, Langley SJ, Lee A, Witek Jr. TJ, et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest*. 2002;122:47-55.
- 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.
- Szafranski W, Kukier A, Ramirez 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.
- Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;22:912-9.
- Miravittles M. ¿Se debe revisar el concepto de EPOC y bronquitis crónica? *JANO*. 2000;58:34-6.
- Sin DD, McAlister FA, Man SFP, Anthonisen NR. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2003;290:2301-12.
- Cazzola M, Dahl R. Inhaled combination therapy with long-acting beta-agonists and corticosteroids in stable COPD. *Chest*. 2004;126:220-37.
- Cazzola M, Santus P, Di Marco F, Boveri B, Castagna F, Carlucci P, et al. Bronchodilator effect of an inhaled combination therapy with salmeterol + fluticasone and formoterol + budesonide in patients with COPD. *Respir Med*. 2003;97:453-7.

53. Miravittles M. El fracaso en el tratamiento de las agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Factores de riesgo e importancia clínica. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:304-14.
54. Soriano JB, Vestbo J, Pride NB, Kiri V, Maden C, Maier WC. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur Respir J*. 2002;20:819-25.
55. Suissa S. Inhaled steroids and mortality in COPD: bias from unaccounted immortal time. *Eur Respir J*. 2004;23:391-5.
56. The TORCH study group. The TORCH (towards a revolution in COPD health) survival study protocol. *Eur Respir J*. 2004;24:206-10.
57. Vignola AM. PDE4 inhibitors in COPD—a more selective approach to treatment. *Respir Med*. 2004;98:495-503.
58. Profita M, Chiappara G, Mirabella F, Di Giorgi R, Chimenti L, Costanzo G, et al. Effect of cilomilast (Ariflo) on TNF- $\alpha$ , IL-8, and GM-CSF release by airway cells of patients with COPD. *Thorax*. 2003;58:573-9.
59. Compton CH, Gubb J, Nieman R, Edelson J, Amit O, Bakst A, et al. Cilomilast, a selective phosphodiesterase-4 inhibitor for treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, dose-ranging study. *Lancet*. 2001;358:265-70.
60. Bundschuh DS, Eltze M, Barsig J, Wollin L, Hatzelmann A, Beume R. *In vivo* efficacy in airway disease models of roflumilast, a novel orally active PDE4 inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;297:280-90.
61. Rabe KF, Chapman KR, Joubert J, Vetter N, Witte S, Bredenbroeker D. Roflumilast, a novel, selective phosphodiesterase 4 inhibitor, improves lung function in patients with moderate to severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:A518.
62. O'Donnell D, Muir JF, Jenkins C, Plit M, Brockhaus F, Witte S, et al. Roflumilast, a novel, selective phosphodiesterase 4 inhibitor, improves quality of life and lowers exacerbation rate in patients with moderate to severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:A602.
63. Bateman ED, Holmes M, Muir JF, Andrae K, Witte S, Bredenbroeker D. Safety profile of roflumilast, a novel, selective phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate to severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:A596.
64. Zühlke IE, Kanniss F, Richter K, Nielsen-Gode D, Böhme S, Jörres RA, et al. Montelukast attenuates the airway response to hypertonic saline in moderate-to-severe COPD. *Eur Respir J*. 2003;22:926-30.
65. Gompertz S, Stockley RA. A randomized, placebo-controlled trial of a leukotriene synthesis inhibitor in patients with COPD. *Chest*. 2002;122: 289-94.
66. Rubinstein I, Kumar B, Schriever C. Long-term montelukast therapy in moderate to severe COPD—a preliminary observation. *Respir Med*. 2004;98:134-8.
67. Cazzola M, Centanni S, Boveri B, Di Marco F, Santus P, Matera MG, et al. Comparison of the bronchodilating affect of salmeterol and zafirlukast in combination with that of their use as single treatments in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2001;68:452-9.
68. Mahler DA, Huang S, Tabrizi M, Bell GM. Efficacy and safety of a monoclonal antibody recognizing interleukin-8 in COPD. *Chest*. 2004;126:926-34.
69. Miravittles M, Mayordomo C, Artés M, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL, on behalf of the EOLO Group. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations in general practice. *Respir Med*. 1999;93:173-9.
70. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Segú JL. Tratamiento de la bronquitis crónica y la EPOC en Atención Primaria. *Arch Bronconeumol*. 1999;35:173-8.
71. De Miguel J, Izquierdo Alonso JL, Rodríguez González-Moro, De Lucas Ramos P, Molina París J. Tratamiento farmacológico de la EPOC en dos niveles asistenciales. Grado de adecuación a las normativas recomendadas. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:195-202.
72. Stey C, Steurer J, Bachmann S, Medici TC, Tramèr MR. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur Respir J*. 2000;16:253-62.
73. Decramen M, Dekhuijzen PNR, Troosters T, Van Herwaarden C, Rutten-van Mölken M, Van Schayck CPO, et al. The bronchitis randomized on NAC cost-utility study (BRONCUS): hypothesis and design. *Eur Respir J*. 2001;17:329-36.
74. Poole PJ, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *BMJ*. 2001;322: 1271-4.
75. Malerba M, Ponticelli A, Radaeli A, Bensi G, Grassi V. Effect of twelve-months therapy with oral ambroxol in preventing exacerbations in patients with COPD. Double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled study (the AMETHIST trial). *Pulm Pharmacol Ther*. 2004;17:27-34.
76. Steurer-Stey C, Bachmann LM, Steurer J, Tramèr MR. Oral purified bacterial extracts in chronic bronchitis and COPD. *Chest*. 2004;126:1645-55.
77. Venge P, Pedersen B, Hakansson L, Hallgren R, Lindblad G, Dahl R. Subcutaneous administration of hyaluronan reduces the number of infectious exacerbations in patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:312-6.
78. Baños V, Gómez J, García A, Ruiz J, Álvarez R, Lorenzo M, et al. Effectiveness of immunomodulating treatment (Thymostimulin) in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 1997;64:220-3.
79. Prieto A, Reyes E, Bernstein ED, Martínez B, Montserrat J, Izquierdo JL, et al. Defective natural killer and phagocytic activities in chronic obstructive pulmonary disease are restored by glycoprophosphopeptical (Immunoferron). *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1578-83.
80. Álvarez-Mon M, Miravittles M, Morera J, Callol L, Álvarez-Sala JL. Treatment with the immunomodulator AM3 (immunoferron) improves the health-related quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 2005;127:1205-11.
81. Masaro GD, Masaro D. Retinoid acid treatment abrogates elastase-induced pulmonary emphysema in rats. *Nat Med*. 1997;3:675-7.
82. Mao JT, Goldin JG, Dermand J, Ibrahim G, Brown MS, Emerick A, et al. A pilot study of all-trans-retinoic acid for the treatment of human emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:718-23.
83. Mahler DA, Donohue JF, Bargee RA, Goldman MD, Gross NJ, Wisniewski ME, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest*. 1999;115:957-65.
84. Vincken W, Van Noord JA, Greefhorst APM, Bantje TA, Kesten S, Korducki L, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J*. 2002;19:209-16.
85. Jones PW, Wilson K, Sondhi S. Cost-effectiveness of salmeterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an economic evaluation. *Respir Med*. 2003;97:20-6.
86. Oostenbrink JB, Ritten-van-Mölken MPMH, Al MJ, Van Noord JA, Vincken W. One-year cost-effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2004;23:241-9.
87. Hogan TJ, Geddes R, González ER. An economic assessment of inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide pressurized metered dose inhaler in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Ther*. 2003;25:285-97.
88. Cazzola M, Centanni S, Santus P, Verga M, Mondoni M, Di Marco F, et al. The functional impact of adding salmeterol and tiotropium in patients with stable COPD. *Respir Med*. 2004;98:1214-21.
89. Cazzola M, Di Marco F, Santus P, Boveri B, Verga M, Matera MG, et al. The pharmacodynamic effects of single inhaled doses of formoterol, tiotropium and their combination in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2004;17:35-9.
90. Miravittles M, Álvarez-Sala JL, Lamarca R, Ferrer M, Masa F, Vereá H, et al, for the IMPAC study group. Treatment and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Qual Life Res*. 2002;11:329-38.
91. Miravittles M. Guidelines versus clinical practice in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2002;20:243-4.