



Tratamiento individualizado de la EPOC: una propuesta de cambio

Marc Miravittles

Fundació Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

RESUMEN

Palabras clave:

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Tratamiento
Normativas

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad muy prevalente, pero, en contraste, carece de una adecuada definición y existe una gran confusión en cuanto a su tratamiento. Los conocimientos de los que disponemos nos deberían permitir establecer unas normativas de tratamiento más específicas, según las características clínicas de cada paciente. En el presente trabajo se presenta una propuesta de tratamiento dirigido por la clínica. Los broncodilatadores de larga duración, solos o en diversas combinaciones, serán la base del tratamiento, y los corticoides inhalados (CI) se deberán utilizar en un subgrupo de pacientes con características bien definidas. Los últimos estudios indican que los beneficios de los CI son limitados en la EPOC y los riesgos no son despreciables, por lo que su uso debe quedar limitado a pacientes "respondedores" y administrarse siempre asociados a un broncodilatador β_2 de larga duración. Se debe conocer más a fondo la patogenia de la enfermedad y clasificar adecuadamente a los pacientes según su gravedad, su frecuencia de agudizaciones, su reversibilidad, comorbilidad y medicación concomitante, para escoger el mejor tratamiento posible.

© 2009 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Individually-tailored treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a proposed change

ABSTRACT

Keywords:

Chronic obstructive pulmonary disease
Treatment
Guidelines

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a highly prevalent but poorly defined disease and there is wide confusion regarding its treatment. The available knowledge should allow guidelines for specific treatment to be established according to each patient's clinical features. The present article describes a proposal for individually-tailored treatment. Long-acting bronchodilators, alone or in various combinations, would be the basis of treatment and inhaled corticosteroids (IC) should be used in a subgroup with well-defined characteristics. The latest studies indicate that the benefits of IC are limited in COPD and that the risks are not inconsiderable. Consequently, these drugs should be limited to "responders" and should always be administered in association with a long-acting β_2 bronchodilator. The pathogenesis of this disease should be studied in greater depth and patients should be classified according to their severity, the frequency of acute exacerbations, their reversibility, comorbidity and concomitant medication in order to choose the most appropriate treatment.

© 2009 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Objetivos del tratamiento de la EPOC

Los objetivos del tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son aliviar los síntomas, prevenir el número e intensidad de las agudizaciones, mejorar o preservar la función pulmonar, mejorar la tolerancia al esfuerzo y la calidad de vida de los enfermos^{1,2}. En este artículo se presentará una aproximación diferente al tratamiento del paciente con EPOC, dirigido por las características clínicas de su enfermedad. Hay que destacar que no existe

suficiente evidencia para sostener todas las sugerencias que se van a realizar, pero el objetivo principal es el de servir de reflexión para establecer nuevas pautas de tratamiento que se alejen del antiguo paradigma de tratamiento escalonado según la afectación de la función pulmonar y se acerquen a un tratamiento dirigido³ o individualizado para cada paciente en concreto.

EPOC: ¿enfermedad o síndrome?

La necesidad de definir un tratamiento a medida en la EPOC viene en gran medida condicionada por la deficiente definición de la enfermedad. De hecho, desde el punto de vista nosológico, no podemos

Correo electrónico: marcm@separ.es

sostener que la EPOC sea una enfermedad tal como está definida en las normativas GOLD², ya que no se la asocia con una etiología. En un editorial reciente, Morera y Miravittles⁴ llamaban la atención sobre este hecho y destacaban que en la definición de GOLD no se habían tenido en cuenta los escritos teóricos de Scadding^{5,6}, en los que se expone que la máxima fortaleza de una definición la proporciona la etiología, y que sólo en aquellos procesos de etiología desconocida puede basarse la definición en la descripción clínica o en rasgos anatomopatológicos, alteraciones biológicas o funcionales⁷.

Un ejemplo de la confusión existente lo encontramos en la revisión de la bibliografía. Dos estudios publicados en el año 2008 se referían a pacientes similares con dos nombres distintos. Uno de ellos hablaba de pacientes con EPOC y asma concomitante⁸, y el otro se refería a asma grave con fenotipo no eosinofílico⁹. Ambos estudios incluían a pacientes en su mayor parte fumadores, con antecedentes de asma en su juventud, obstrucción al flujo aéreo no completamente reversible y que habían seguido tratamiento con corticoides inhalados (CI) al menos durante 1 año. Esta confusión persistirá hasta que lleguemos a consensuar una definición completa de la EPOC basada en su etiología¹⁰.

En el caso de la EPOC, el tabaco cumple todos los postulados de causalidad de enfermedad ambiental¹¹. No nos debe despistar que en los estudios epidemiológicos siempre se detecte una proporción variable de EPOC en no fumadores. Si utilizamos el criterio de EPOC de GOLD (volumen espiratorio forzado durante el primer segundo/capacidad vital forzada [FEV₁/FVC] posbroncodilatador < 70%)², sabemos muy bien que estaremos diagnosticando de EPOC a personas sin enfermedad respiratoria, especialmente en las franjas de edad más avanzada¹²⁻¹⁴, pero si utilizamos el límite inferior de la normalidad (LIN) también (por definición) siempre diagnosticaremos como EPOC a un porcentaje de personas normales. No debemos olvidar que el método habitual de establecer el LIN es utilizando el percentil 5. En una distribución de gente sana se establece el LIN como el valor que deja a un 5% por debajo de ese dintel; por lo tanto, en una distribución poblacional aleatoria deberíamos encontrar, por definición, un 5% de personas por debajo del LIN y clasificarlas como EPOC¹⁴. Afortunadamente, cada vez son más los autores que defienden que un diagnóstico de EPOC no puede basarse solamente en la espirometría y debe incluir la presencia de síntomas respiratorios y la exposición a factores de riesgo¹⁵, mejor incluso: sustituir factores de riesgo por el factor etiológico y limitarlo al consumo de tabaco. En resumen, como afirma Pistolesi en su editorial: "Ningún otro especialista diagnosticaría y clasificaría una enfermedad específica con estándares tan rudimentarios como hacemos los neumólogos con la EPOC"¹⁶.

Incluso cuando estudiamos a estos individuos identificados en estudios epidemiológicos como EPOC no fumadores, encontramos que tienen características diferenciales que en la mayoría de casos nos permitirían catalogarlos como sanos o como portadores de otra enfermedad respiratoria diferente de la EPOC si practicáramos un estudio clínico exhaustivo¹⁷⁻²⁰.

En este panorama decepcionante aparecen signos de esperanza. La reciente Normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT)¹ dice que la EPOC está "asociada" a una reacción inflamatoria anómala principalmente frente al humo del tabaco. Asimismo, la normativa canadiense se desmarca de la iniciativa GOLD y dice que la EPOC "is a respiratory disorder largely caused by smoking..."²¹. Esperemos que estos ejemplos no sean aislados y podamos ofrecer una definición científicamente sólida y comprensible. Tal vez eso mejoraría el escaso conocimiento que la población general tiene de la EPOC, ya que tan sólo el 8,6% de la población general o el 10% de los fumadores con síntomas respiratorios declaran conocer la enfermedad²².

En cualquier caso, si tenemos que seguir usando la definición actual que engloba bajo el mismo paraguas enfermos tan diferentes, se hace necesario distinguir patrones o tipos clínicos que pueden res-

ponder de forma distinta a los tratamientos disponibles en la actualidad.

¿Tipos o fenotipos de la EPOC?

En los últimos años ha tomado cada vez más relieve la denominación de fenotipo para referirse a formas clínicas de los pacientes con EPOC²³. Seguramente ha venido motivado por el auge de los estudios que pretenden identificar determinantes genéticos de desarrollo de la EPOC. En biología se denomina fenotipo a la expresión del genotipo en un determinado ambiente. Por lo tanto, podemos decir que la proteína Z es el fenotipo expresión del gen Z de la α_1 -antitripsina, o en otro campo, el síndrome de Down es un fenotipo expresión del genotipo determinado por la trisomía 21. En cambio, el hecho de presentar una bronquitis crónica no puede llamarse fenotipo por no ser la expresión directa o indirecta de ningún gen conocido (por el momento); sería un tipo, forma o manifestación clínica, o si se quiere, un síndrome formado por la combinación de diversos síntomas²⁴.

Por este motivo hablaremos siempre de tipos o formas clínicas de EPOC en individuos fumadores con obstrucción no reversible al flujo aéreo. De hecho, diversos investigadores han invertido muchos esfuerzos en identificar y cuantificar las diversas "caras" de la EPOC, en lo que se ha llamado el diagrama de Venn no proporcional de la EPOC²⁵. Un intento muy loable, pero que pone de manifiesto la gran confusión que existe entre las diversas formas etiopatogénicas, clínicas y morfológicas de ese síndrome que llamamos EPOC^{26,27}, y que algunos han llegado a postular que se le defina como una enfermedad huérfana o, mejor, un conjunto de enfermedades huérfanas²⁸.

En un esfuerzo de síntesis, y siempre desde un punto de vista clínico y práctico podemos identificar cinco patrones o tipos básicos de EPOC: tipo A o enfisema; tipo B o bronquitis crónica; tipo C o enfisema con afectación bronquial crónica (mixto); tipo D o fumador con asma crónica, y tipo E o asma con bronquitis crónica. La tabla 1 nos resume las principales características que tendrían estos individuos.

Para poder caracterizarlos, la historia clínica 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 identificar un paciente con EPOC en alguno de estos tipos también será preciso realizar una serie de exploraciones. La espirometría, además de diagnosticar la enfermedad, nos dará una medida de su gravedad y la prueba broncodilatadora nos orientará sobre la posible respuesta a los CI²⁹. La radiografía de tórax nos permitirá descartar complicaciones y valorar la intensidad del enfisema³⁰. La analítica sanguínea nos indicará si existe poliglobulia o anemia, alteraciones inmunológicas o eosinofilia periférica, indicadora también de una posible respuesta a los CI³¹. El análisis de esputo puede revelar la presencia de colonización bronquial. La medición del estado nutricional nos dará también una pista sobre la gravedad y el pronóstico. La capacidad de ejercicio, medida por la prueba de caminar 6 min, es un buen indicador pronóstico y forma parte de la evaluación multidimensional BODE³². Por último, cada vez se reconoce más la utilidad de la evaluación de la EPOC mediante la tomografía computarizada; mediante esta técnica podemos identificar la presencia de bronquiectasias y medir la intensidad del enfisema²⁶, 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 tratamientos³³ (v. tabla 1).

Tratamiento recomendado de la EPOC

Broncodilatadores

Todas las normativas indican que la base del tratamiento farmacológico de la EPOC la constituyen los broncodilatadores³⁴. La vía de

Tabla 1

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.

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.

Los β_2 -adrenérgicos de larga duración (LABA), el salmeterol y el 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 ejercicio³⁵. Ambos broncodilatadores deben administrarse cada 12 h por vía inhalada y pueden producir un aumento en el FEV₁ 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 la acción del formoterol es algo más rápido que el del salmeterol y similar al del salbutamol³⁵. También ambos fármacos han demostrado 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^{36,37}. Otros trabajos han demostrado que el salmeterol puede mejorar la capacidad inspiratoria, el ejercicio máximo, el consumo de oxígeno y la ventilación al ejercicio³⁸. En suma, puede mejorar la actividad muscular respiratoria durante el ejercicio al disminuir la hiperinsuflación dinámica³⁹.

En muchos pacientes, el efecto broncodilatador de los LABA 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. Para finalizar, cabe destacar que en la actualidad están en desarrollo moléculas de β_2 -adrenérgicos de más larga duración, como el indacaterol, que idealmente podrían utilizarse en una sola inhalación diaria.

Los anticolinérgicos han sido considerados tradicionalmente como el tratamiento broncodilatador de elección en la EPOC. El bromuro de tiotropio es un anticolinérgico que logra una acción broncodilatadora prolongada que permite una única administración diaria⁴⁰. En estudios controlados frente a placebo e ipratropio, el tiotropio ha demostrado su superioridad en mantener la broncodilatación durante 24 h; es lo que conocemos como el FEV₁ valle, o el valor de FEV₁ registrado justo antes de la siguiente dosis, es decir, entre 23 y 24 h después de la administración del fármaco⁴¹⁻⁴³. El FEV₁ valle se incrementa en 0,19 l (18% sobre el basal) tras 8 días de administración diaria de tiotropio; la mayor parte de este incremento se observa ya al segundo día⁴².

Es importante destacar que la respuesta al tiotropio no es igual en todos los pacientes; Tashkin y Kesten⁴⁴ han definido a los pacientes respondedores y no respondedores al tiotropio, y en estudios a 1 año

observaron una mejoría media en el FEV₁ valle de 212 ml en los respondedores frente a los 94 ml de media en los no respondedores. No obstante, ambos grupos mejoraron en sus síntomas y calidad de vida de forma significativa con el tiotropio. 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 clínica³.

A pesar de que los estudios existentes demuestran que el tratamiento de base pautado con broncodilatadores de corta duración ha quedado superado por la mayor eficacia y comodidad de administración de los broncodilatadores de larga duración, aún persisten normativas que recomiendan la utilización de broncodilatadores de corta duración para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC. Un ejemplo claro de la superioridad de los broncodilatadores de larga duración lo obtenemos de los ensayos clínicos que comparan el ipratropio con el tiotropio⁴¹. Se debe tener en cuenta, además, que estas diferencias se han observado en situación experimental de ensayo clínico cuando el cumplimiento con la medicación es máximo. En la vida real es de esperar que las diferencias entre ambos fármacos sean aún mayores, ya que está ampliamente demostrada la asociación entre el mayor número de dosis diarias y un menor cumplimiento⁴⁵. Un trabajo prospectivo, en Atención Primaria en España, observó que, tras cambiar ipratropio por tiotropio, el cumplimiento de la medicación mejoró del 67,5 al 96,7%, y el FEV₁ aumentó de promedio en 170 ml, con una mejoría asociada en la capacidad de ejercicio y en la calidad de vida⁴⁶. Este estudio es un fiel reflejo de lo que refieren los pacientes al iniciar un tratamiento con broncodilatadores de larga duración.

Por último, el estudio UPLIFT, a pesar de no demostrar una diferente velocidad de deterioro del FEV₁ en el grupo tratado con tiotropio o placebo, demostró una mejoría significativa del FEV₁ pre y pos-broncodilatador con tiotropio durante los 4 años del estudio, sumado a una reducción en las agudizaciones, mejoría significativa en la calidad de vida y un efecto positivo sobre la supervivencia^{47,48}.

En resumen, los broncodilatadores de corta duración deberían quedar postergados a un uso a demanda o en las agudizaciones, y dejar de ser considerados como tratamiento de mantenimiento en la EPOC.

Antiinflamatorios. Corticoides inhalados

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.

La eficacia tan importante de los 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 no existe hasta el momento ningún antiinflamatorio específico para la EPOC, aparte de la teofilina^{49,50}. No obstante, las características de la inflamación bronquial en la EPOC son diferentes de las encontradas en el asma, lo que puede justificar el menor efecto de los CI en esta situación⁵¹.

La utilización de CI en la EPOC no ha demostrado tener influencia en la progresión de la enfermedad en ninguno de los ensayos clínicos realizados con este objetivo en distintas poblaciones de pacientes con EPOC, con distinto nivel de afectación del FEV₁ y distinto hábito tabáquico^{52,53}. Más consistente es el efecto de los CI en reducir el número y la gravedad de las agudizaciones⁵⁴, especialmente en pacientes con una función pulmonar más alterada demostrada por un FEV₁ < 50% del teórico⁵⁵. Por este motivo, junto a la demostración de que el tratamiento con CI es capaz de frenar el deterioro en el estado de salud de los pacientes⁵², las distintas 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 FEV₁ < 50% y agudizaciones frecuentes (más de dos por año)^{1,2,34}. Sin embargo, no existe evidencia suficiente de que dosis elevadas de CI tengan una mayor eficacia clínica en la EPOC que dosis más bajas. Tampoco podemos 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 locales⁵⁶ como sistémicos⁵⁷. En concreto, la aparición de neumonía y osteoporosis como complicación del tratamiento crónico con CI parece estar relacionada con la dosis administrada^{58,59}. Por este motivo, en pacientes en tratamiento crónico con CI es 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.

Un aspecto crucial al evaluar la eficacia del tratamiento con CI 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 CI en la EPOC dependerá de la presencia o no de lo que se ha dado en llamar "rasgos asmáticos", tales como la hiperrespuesta bronquial⁶⁰, la positividad de la prueba broncodilatadora, signos de atopia, la elevada concentración de eosinófilos en sangre o esputo, o concentraciones séricas elevadas de IgE⁶¹, lo que hemos llamado EPOC tipo D, fumador con asma crónica (o asmático fumador), o tipo E, fumador asmático con criterios de bronquitis crónica.

Tratamiento combinado: β₂-adrenérgico de larga duración y corticoide inhalado

La incorporación en un mismo inhalador de un LABA como salmeterol o formoterol y un CI (fluticasona o budesonida) ha supuesto un avance en el tratamiento del asma; más recientemente, también se ha ensayado su eficacia en la EPOC.

En un grupo de pacientes con EPOC moderada-grave (FEV₁ < 50% del teórico), el tratamiento combinado budesonida/formoterol (BFC) logró un incremento del FEV₁ sobre placebo del 15%⁶². Es importante destacar que 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); los pacientes tratados con alguno de los dos fármacos por separado lograron resultados intermedios⁶³. De forma similar, FSC (fluticasona y salmeterol) consiguió una mejora en la función pulmonar y una reducción del 25% en el número de agudizaciones durante un año de seguimiento⁶⁴. El lector interesado puede encontrar información muy completa sobre el tratamiento combinado en una revisión reciente⁶⁵.

Un estudio que comparó el efecto a corto plazo sobre la función pulmonar de la combinación BFC con FSC demostró que ambas combinaciones son equivalentes. Tan sólo se observaron diferencias significativas en el FEV₁ a las 2 h a favor de BFC y a las 6 h a favor de FSC, probablemente derivadas de la diferente velocidad de acción broncodilatadora de formoterol y salmeterol⁶⁶.

En el estudio TORCH, un total de 6.112 pacientes fueron aleatorizados en cuatro grupos para recibir FSC, placebo o uno de los dos componentes por separado durante 3 años⁶⁷. El objetivo principal del estudio fue comprobar el efecto de la combinación FSC sobre la mortalidad por cualquier causa durante los 3 años. Los resultados mostraron una reducción de la mortalidad con FSC respecto a placebo del 2,6% en términos absolutos, lo que representa una reducción relativa del 17,5%, que se quedó a las puertas de ser estadísticamente significativa (p = 0,052). El estudio TORCH confirmó los resultados de estudios previos respecto a la reducción de agudizaciones y la mejora en la calidad de vida⁶⁷, y a pesar de no estar diseñado para este objetivo, ha observado un enlentecimiento en la pendiente de caída del FEV₁ a lo largo de los 3 años del estudio en las tres ramas de tratamiento frente a placebo, pero sin diferencias entre ellos^{48,68}.

Es importante recordar que ya los primeros resultados publicados demostraron que el tratamiento combinado con FSC era eficaz en lograr una broncodilatación importante en pacientes con EPOC, pero se debe recordar que la mitad de los pacientes estudiados tenían una reversibilidad importante de su obstrucción bronquial, demostrada por una prueba broncodilatadora positiva al inicio del estudio⁶⁹. Cuando se analizaban los resultados por separado para los pacientes con reversibilidad positiva (tipos D o E) y aquéllos con reversibilidad negativa (tipos A, B o C), se observaban importantes diferencias. Los pacientes reversibles lograban un efecto broncodilatador máximo de 319 ml de FEV₁, mientras que los irreversibles se quedaban en 195 ml⁶⁹.

La escasa reducción de mortalidad observada en el estudio TORCH puede explicarse, al menos en parte, por la selección de pacientes. Uno de los criterios de inclusión era tener una prueba broncodilatadora negativa, lo que se refleja en una reversibilidad media de los participantes de sólo el 3,7%⁶⁷. Por lo tanto, el TORCH nos explica el efecto a largo plazo de la combinación FSC en aquellos pacientes menos susceptibles de ser respondedores a los CI. Por el contrario, un estudio más reciente ha comparado FSC con salmeterol en el tratamiento de pacientes con EPOC grave (FEV₁ < 50%)⁷⁰. Sus resultados mostraron una reducción significativa del 35% durante 1 año en la tasa de agudizaciones moderadas o graves con FSC comparado con el tratamiento con salmeterol solo. Este estudio no tuvo en cuenta la reversibilidad del FEV₁ entre sus criterios de inclusión y, de hecho, la reversibilidad media de sus pacientes fue del 7%, casi el doble que en el TORCH. El resultado fue una reducción espectacular de la frecuencia de agudizaciones al añadir fluticasona al tratamiento con salmeterol. En el mismo sentido, en un trabajo reciente se demostró cómo el tratamiento con FSC a dosis de 250/50 cada 12 h producía un aumento del área bajo la curva de 6 h del FEV₁ que era más del doble en pacientes reversibles (1,98 l/h en la semana 8) que en irreversibles (0,74 l/h), lo que aporta más evidencia de la diferente respuesta a los CI o al tratamiento combinado según la respuesta a la prueba broncodilatadora⁷¹.

Respecto a la dosis de CI, estudios realizados con FSC a dosis de 250/50 cada 12 h aportan resultados superponibles a los encontrados con dosis de 500/50, por lo que no existe suficiente evidencia para recomendar una dosis sobre la otra^{71,72}.

En resumen, las conclusiones que podemos señalar a partir de los estudios recientes son: 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 CI, sea cual sea su fun-

ción pulmonar; b) pacientes con EPOC que no presentan las anteriores características obtendrán un beneficio clínico marginal con el uso de CI añadidos a broncodilatadores de larga duración y aumentará el riesgo de efectos adversos potencialmente graves; c) cuando se indiquen los CI en EPOC, deberán administrarse siempre asociados a un β_2 de larga duración; d) no existe evidencia de que las dosis altas de CI proporcionen mayor eficacia que dosis inferiores, pero algunos efectos adversos pueden ser dependientes de la dosis.

Otros tratamientos. Mucolíticos e inmunomoduladores

En el tratamiento a largo plazo de la EPOC estable se han preconizado también otros fármacos como los mucolíticos (N-acetilcisteína [NAC], carbocisteína, ambroxol y otros) y los inmunomoduladores, con el objetivo prioritario de prevenir las agudizaciones. Estos productos se han utilizado con gran frecuencia⁷³, pero tradicionalmente se ha considerado que la evidencia científica que avala su uso era insuficiente.

Algunos estudios han demostrado que el tratamiento con mucolíticos se asociaba con una reducción significativa en algunos parámetros como la frecuencia de agudizaciones, los días con síntomas de agudización y el número de tandas de antibióticos, comparado con placebo⁷⁴. Sin embargo, muchos de estos estudios tienen importantes limitaciones, como un reducido tamaño muestral. Por lo tanto, la mayoría de normativas indican que no existe evidencia suficiente para recomendar el uso generalizado de estos fármacos en el tratamiento de la EPOC^{1,2,20}.

Dentro de los llamados mucolíticos, quizá el fármaco más utilizado sea la NAC. A pesar de sus efectos conocidos sobre el moco, recientemente se ha dado más importancia al valor terapéutico derivado de su acción antioxidante. El estudio BRONCUS ha demostrado 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 CI. No hubo diferencias significativas en la caída de la función pulmonar, medida por el FEV₁ entre los pacientes tratados con NAC o con placebo⁷⁵. Un reciente estudio realizado en China ha demostrado una reducción significativa del 25% en la frecuencia de agudizaciones con carbocisteína 1.500 mg/día frente a placebo. La mayoría de pacientes no recibían tratamiento con broncodilatadores de larga duración o CI⁷⁶.

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 placebo⁷⁷. Los autores de la revisión reconocen que la mayoría de 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 en la intensidad de los síntomas y una reducción media en la duración de las agudizaciones de 3 días, aunque la pobre calidad de los estudios hace que estos resultados deban interpretarse con cautela⁷⁷.

El AM3 (inmunoferrón) es un inmunomodulador capaz de restablecer en parte la capacidad citotóxica de las células *natural killer* (NK) e incrementar la capacidad fagocítica de los macrófagos y neutrófilos circulantes, que se encuentran ambas afectadas en la EPOC⁷⁸. En un reciente ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, 253 pacientes con EPOC (FEV₁ medio de 49%) recibieron AM3 o placebo durante 6 meses. Los tratados con AM3 mostraron una mejoría significativa de su estado de salud al final del estudio comparado con placebo, evaluado mediante el cuestionario de St. George's⁷⁹. El efecto del tratamiento fue superior en los pacientes que recibieron también CI durante el estudio⁸⁰. Son necesarios estudios de más larga duración para poder comprobar el posible efecto en la prevención de agudizaciones.

Esquema de tratamiento dirigido de la EPOC

Una propuesta de tratamiento de la EPOC dirigido según las características del paciente fue publicado recientemente^{3,81}. Los resultados de ensayos clínicos aparecidos con posterioridad dan más vigencia a esta propuesta. En la publicación original se discuten con detalle las bases de este esquema de tratamiento⁸¹. A continuación se expone una síntesis de estos conceptos:

El tratamiento inicial en todo paciente con EPOC sintomática se basa en la administración de un broncodilatador de larga duración. Mantener hoy en día el tratamiento con broncodilatadores 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 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 eficacia superior, sobre todo por la reducción del número de agudizaciones y hospitalizaciones^{82,83}.

Si la respuesta no se considera satisfactoria, se pueden combinar LABA con tiotropio para lograr un efecto aditivo⁸⁴. 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 FSC⁸⁵.

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 aditivo⁸⁶. 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 broncodilatadores inhalados de larga duración, y es preciso un seguimiento cuidadoso del paciente por la posibilidad de interacciones medicamentosas y efectos adversos que pueden afectar de forma importante a la calidad de vida⁸⁷.

Normalmente, los pacientes que no experimentan una mejoría suficiente con la asociación de dos broncodilatadores de acción prolongada serán enfermos graves, generalmente con un FEV₁ < 40% del teórico. En estos casos, si los pacientes sufren más de dos 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 a la inversa.

En los pacientes más graves se puede ensayar el uso de tiotropio más la combinación de CI y β_2 -adrenérgico de larga duración. Un estudio reciente ha demostrado que en pacientes graves, la adición de FSC al tratamiento con tiotropio era capaz de reducir los ingresos hospitalarios por EPOC y por cualquier causa. También mejoraban la función pulmonar y la calidad de vida, aunque no conseguía una reducción de las agudizaciones más allá de la conseguida con tiotropio⁸⁸.

En los pacientes en los que, a pesar de la gravedad de su función pulmonar (FEV₁ < 50% del teórico), no presentan agudizaciones frecuentes y tienen una prueba broncodilatadora negativa, puede ser suficiente el tratamiento con tiotropio más salmeterol o formoterol^{84,85}. 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.

El grupo de pacientes moderados-graves con agudizaciones frecuentes son los que se podrían beneficiar de un tratamiento con un mucolítico o NAC por vía oral o con un inmunomodulador, aunque la evidencia existente es aún insuficiente^{74,79,80}.

Tabla 2
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: β_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.

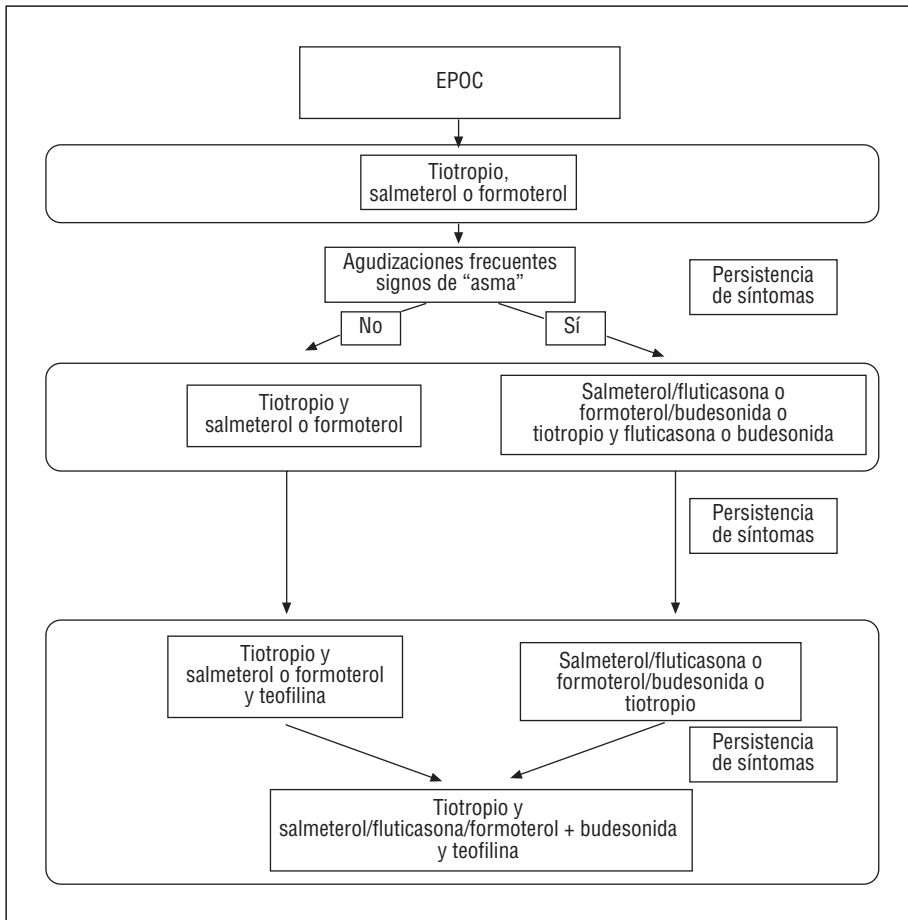


Figura 1. Por "signos de asma" se entiende historia de asma en la juventud o en la infancia, signos o síntomas de atopia, auscultación de sibilancias y/o prueba broncodilatadora positiva. Reproducido con permiso de Miravittles⁸¹.

No es aceptable la estrategia de recomendar el tratamiento triple con tiotropio + CI + LABA como estándar en la EPOC, ni siquiera en la EPOC grave. Desde un punto de vista clínico, sabemos que un número significativo de pacientes no se beneficiarán de la adición de un CI, y desde un punto de vista de costes, representa una estrategia claramente no coste-efectiva⁸⁹, y es una de las causas más importantes del exceso de coste asociado al tratamiento de la EPOC⁹⁰.

Pueden existir casos especiales. Por ejemplo, pacientes leves o moderados ($FEV_1 > 50\%$) pero que presentan agudizaciones frecuentes o características que recuerdan al asma (tipos D y E; tablas 1 y 2). En estos casos, tal como recoge la normativa canadiense²¹, se puede indicar el tratamiento con CI de forma precoz^{61,91}, combinados con un broncodilatador de larga duración. Un resumen de estas recomendaciones en forma de esquema se presenta en la figura 1.

Una prueba muy convincente de la importancia de realizar un tratamiento dirigido y no escalonado la encontramos en un trabajo realizado por Siva et al⁹¹. Un total de 82 pacientes con EPOC fueron aleatorizados en dos grupos a recibir tratamiento según las normativas de la British Thoracic Society (grupo BTS) o tratamiento según la inflamación eosinofílica observada en el esputo inducido (grupo esputo). Los pacientes del grupo esputo seguían un protocolo que incluía la utilización de CI u orales con el objetivo mantener el recuento de eosinófilos en esputo $< 3\%$. Tras 1 año de seguimiento, la estrategia del grupo esputo se asoció a una reducción del 62% en el número de agudizaciones graves ($p = 0,037$) frente a aquellos que fueron tratados según las normativas, sin que existieran diferencias en el uso de corticoides orales entre ambos grupos. Estos resultados indican que para lograr la mayor efectividad del tratamiento, debemos guiarnos por las características de los pacientes más que por su gravedad.

Conclusiones

Ya no existe un tratamiento de la EPOC, sino que, al 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. Conseguir una definición consistente de la EPOC y adecuar el tratamiento a los diversos tipos y subtipos descritos en esta definición es una tarea difícil, pero que estaremos en condiciones de afrontar si somos capaces de romper con los tabúes del pasado.

Declaración de conflicto de intereses

El autor ha recibido honorarios por asesoría científica de AstraZeneca, Bayer Schering, Boehringer Ingelheim, Laboratorios Esteve, GlaxoSmithKline, Laboratorios Cantabria y Pfizer. Ha recibido honorarios por impartir conferencias de AstraZeneca, Bayer Schering, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Laboratorios Esteve, Laboratorios Cantabria y Pfizer.

Bibliografía

- 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.
- 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.
- Miravittles M. Tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ¿Escala o dirigido? Med Clin Monogr (Barc). 2007;8:54-60.
- Morera J, Miravittles M. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica ¿Enfermedad o síndrome de zugzwang? Med Clin (Barc). 2008;130:655-6.
- Scadding JG. Principles of definition in medicine. Lancet. 1959;1:323-5.
- Scadding JG. Meaning of diagnostic terms in bronchopulmonary disease. BMJ. 1963;2:1425-30.
- Snider GL. Nosology for our day. Its application to chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:678-83.
- Magnussen H, Bugnas B, van Noord J, Schmidt P, Gerken F, Kesten S. Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma. Respir Med. 2008;102:50-6.
- Iwamoto H, Yokoyama A, Shiota N, Shoda H, Haruta Y, Hattori N, et al. Tiotropium bromide is effective for severe asthma with noneosinophilic phenotype. Eur Respir J. 2008;31:1379-82.
- Miravittles M, Morera J. It's time for an etiology-based definition of chronic obstructive pulmonary disease. Respirology. 2007;12:317-9.
- Hill AB. The environment and disease: association or causation? Proc R Soc Med. 1965;58:295-300.
- Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O. Risk of overdiagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. Eur Respir J. 2002;20:1117-22.
- Roberts SD, Farber MO, Knox KS, Phillips GS, Bhatt NY, Mastronarde JG, et al. FEV1/FVC ratio of 70% misclassifies patients with obstruction at the extremes of age. Chest. 2006;130:200-6.
- Mannino DM, Buist AS, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function? Thorax. 2007;62:237-41.
- De Marco R. What evidence could validate the definition of COPD? Thorax. 2008;63:756-7.
- Pistoletti M. Beyond airflow limitation: another look at COPD. Thorax. 2009;64:2-3.
- Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Viejo JL, Masa JF, Gabriel R, et al. Characteristics of a population of COPD patients identified from a population-based study. Focus on previous diagnosis and never smokers. Respir Med. 2005;99:985-95.
- Birring SS, Brightling CE, Bradding P, Entwistle JJ, Vara DD, Grigg J, et al. Clinical, radiologic, and induced sputum features of chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers. A descriptive study. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:1078-83.
- Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schau B. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Med. 2005;118:1364-72.
- Izquierdo JL, Anta Y, Resano P, Almonacid C. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica ¿Sólo tabaco? Med Clin Monogr (Barc). 2007;8:12-6.
- 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(Suppl B):B5-32.
- Miravittles M, de la Roza C, Morera J, Montemayor T, Gobartt E, Álvarez-Sala JL. Chronic respiratory symptoms, spirometry and knowledge of COPD among general population. Respir Med. 2006;100:1973-80.
- Calle Rubio M, Rodríguez-Hermosa JL, Ortega González A, Álvarez-Sala Walther JL. Fenotipos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Med Clin Monogr (Barc). 2007;8:22.
- Morera J. Historia natural. Med Clin Monogr (Barc). 2007;8:3-11.
- 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.
- Matheson MC, Raven J, Johns DP, Abramson MJ, Walters EH. Associations between reduced diffusing capacity and airflow obstruction in community-based subjects. Respir Med. 2007;101:1730-7.
- Reilly J. Using computed tomographic scanning to advance understanding of chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc. 2006;3:450-5.
- Rennard SI, Vestbo J. The many "small COPDs": COPD should be an orphan disease. Chest. 2008;134:623-7.
- Weiner P, Weiner M, Azgad Y, Zamir D. Inhaled budesonide therapy for patients with stable COPD. Chest. 1995;108:1568-71.
- Miniati M, Monti S, Stolk J, Mirarchi G, Falaschi F, Rabinovich R, et al. Value of chest radiography in phenotyping chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2008;31:509-14.
- Leigh R, Pizzichini MMM, Morris MM, Maltais F, Hargreave FE, Pizzichini E. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. Eur Respir J. 2006;27:964-71.
- Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2004;350:1005-12.
- Stolk J, Versteegh MIM, Monteni J, Bakker ME, Grebski E, Tutic M, et al. Densitometry for assessment of effect of lung volume reduction surgery for emphysema. Eur Respir J. 2007;29:1138-43.
- De Miguel Díez J, Calle Rubio M, Rodríguez Hermosa JL, Álvarez-Sala JL. Guidelines for the treatment of COPD. Hot Topics in Respiratory Medicine. 2007;5:7-14.
- 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.
- 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.
- 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, Mustfa 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Richter A, Anton SF, Koch P, Dennett SL. The impact of reducing dose frequency on health outcomes. Clin Ther. 2003;25:2307-35.
- Jaén Díaz JI, de Castro Mesa C, Cordero García B, Gontán García-Salamanca MJ, Callejas Pérez S, López de Castro F. Efectividad del tratamiento con bromuro de tiotropio en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Med Clin (Barc). 2005;124:1-3.
- 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.
- Miravittles M, Anzueto A. Insights into interventions in managing COPD patients: lessons from the TORCH and UPLIFT studies. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2009;4:185-201.
- Tsukino M, Nishimura K, Ikeda A, Haji 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.
- 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. Lung-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. N Engl J Med. 1999;340:1948-53.

54. Alsaeedi 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.
55. 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.
56. Roland NJ, Bhalla RK, Earis J. The local side effects of inhaled corticosteroids. *Chest.* 2004;126:213-9.
57. 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.
58. Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, Suissa S. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:162-6.
59. 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.
60. Leuppi JD, Tandjung R, Anderson SD, Stolz D, Brutsche MH, Bingisser R, et al. Prediction of treatment-response to inhaled corticosteroids by mannitol-challenge test in COPD. A proof of concept. *Pulm Pharmacol Ther.* 2005;18:83-8.
61. Kerstjens HAM, Overbeek SE, Schouten JP, Brand PLP, Postma DS. Airways hyper-responsiveness, bronchodilator response, allergy and smoking predict improvement in FEV1 during long-term inhaled corticosteroid treatment. *Eur Respir J.* 1993;6:868-76.
62. Szafranski W, Cukier 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.
63. 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.
64. 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.
65. Cazzola M, Dahl R. Inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids in stable COPD. *Chest.* 2004;126:220-37.
66. 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.
67. Calverley PMA, 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.
68. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in COPD: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:332-8.
69. 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.
70. 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.
71. Bleeker 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.
72. Ferguson GT, Anzueto A, Fei R, Emmett A, Knobil K, Kalberg C. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50 ?g) or salmeterol (50 ?g) on COPD exacerbations. *Respir Med.* 2008;102:1099-108.
73. Miravittles M, Murio C, Tirado-Conde G, Levy G, Muellerova H, Soriano JB, et al. Geographic differences in clinical characteristics and management of COPD: the EPOCA study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008;3:803-14.
74. Poole PJ, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *BMJ.* 2001;322:1271-4.
75. Decramer M, Rutten-van Mölken M, Dekhuijzen PNR, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomised on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;365:1552-60.
76. Zheng JP, Kang J, Huang SG, Chen P, Yao WZ, Yang L, et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2008;371:2013-8.
77. Steurer-Stey C, Bachmann LM, Steurer J, Tramèr MR. Oral purified bacterial extracts in chronic bronchitis and COPD. *Chest.* 2004;126:1645-55.
78. 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 (Imunoferon). *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1578-83.
79. Álvarez-Mon M, Miravittles M, Morera J, Callol L, Álvarez-Sala JL. Treatment with the immunomodulator AM3 (Imunoferon) improves the health-related quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest.* 2005;127:1212-8.
80. Miravittles M, Murio C, Morera J, Callol L, Álvarez-Sala JL, Álvarez-Mon M. Efecto de AM3 en la calidad de vida de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en subgrupos de riesgo. *Med Clin (Barc).* 2008;130:688-92.
81. Miravittles M. Tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Med Clin (Barc).* 2005;125:65-74.
82. 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.
83. Rutten-van Mölken M, Oostenbrink JB, Miravittles 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. Miravittles M, Álvarez-Sala JL, Lamarca R, Ferrer M, Masa F, Vereia H, et al. Treatment and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Qual Life Res.* 2002;11:329-38.
88. 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.
89. Najafzadeh M, Marra CA, Sadatsafavi M, Aaron SD, Sullivan SD, Vandemheen KL, et al. Cost effectiveness of therapy with combinations of long-acting bronchodilators and inhaled steroids for treatment of COPD. *Thorax.* 2008;63:962-7.
90. Miravittles M, Brosa M, Velasco M, Crespo C, Gobartt E, González-Rojas N. An economic analysis of pharmacological treatment of COPD in Spain. *Respir Med.* 2009;103:714-21.
91. Siva R, Green RH, Brightling CE, Shelley M, Hargadon B, McKenna, et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J.* 2007;29:906-13.