



ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



Budesónida/formoterol en el tratamiento de la EPOC

Germán Peces-Barba Romero y Felipe Villar Álvarez

IIS Fundación Jiménez Díaz, CIBERES, Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:

EPOC
Exacerbaciones
Función pulmonar
Budesónida-formoterol
Corticoides orales

Existen dos grandes ensayos clínicos realizados con la combinación de budesónida-formoterol en la EPOC estable a largo plazo que han mostrado unos claros datos acerca de la eficacia de esta combinación sobre la mejoría de la función pulmonar, los síntomas, la calidad de vida relacionada con la salud y sobre la reducción del número de exacerbaciones. Previamente a estos estudios, ya existía información acerca de la eficacia de sus monocomponentes sobre esta misma enfermedad, aunque los principales datos clínicos obtenidos con formoterol y budesónida por separado en el tratamiento de la EPOC provienen del estudio de las respectivas ramas de estos fármacos en los dos grandes ensayos clínicos que se describen en este artículo.

Con respecto a la mejoría encontrada en las variables de función pulmonar (FEV₁, FVC y PEF), siempre era mayor con la combinación de budesónida-formoterol. La puntuación obtenida en los cuestionarios de calidad de vida también fue más favorable en las ramas de tratamiento combinado ya desde la primera semana de tratamiento y mantenida hasta los 12 meses de seguimiento, así como en la mejoría de los síntomas y en el uso de medicación de rescate. La frecuencia de exacerbaciones leves y graves, así como el uso de corticoides orales, fue menor en el grupo tratado con budesónida-formoterol. De igual modo, el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación también fue más prolongado en este mismo grupo.

En esta revisión se ponen de manifiesto los principales hallazgos demostrados acerca de la eficacia de la combinación de budesónida-formoterol en la EPOC estable.

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

Budesonide/formoterol in the treatment of COPD

ABSTRACT

Keywords:

COPD
Exacerbations
Pulmonary function
Budesonide-formoterol
Oral corticosteroids

Two large, 12-month clinical trials have been performed with budesonide-formoterol in patients with stable COPD and have shown clear data on the efficacy of this combination in improving pulmonary function, symptoms and health-related quality of life and in reducing the number of exacerbations. Before these trials, information was already available on the efficacy of both monocomponents in this disease, although the main clinical data obtained with formoterol and budesonide separately in the treatment of COPD come from the respective branches of these drugs in the two large clinical trials described in the present article.

Improvement in pulmonary function variables [forced expiratory volume in one second (FEV₁), forced vital capacity (FVC) and peak expiratory flow (PEF)] was always greater with the combination of budesonide-formoterol. The scores obtained in quality of life questionnaires were also more favorable in the combination treatment branches as early as the first week of treatment and persisted at 12 months of follow-up. Improvement in symptoms and in the use of reliever medication was also greater in the combination branch. The frequency of mild and severe exacerbations, as well as the use of oral corticosteroids, was lower in the budesonide-formoterol branch. The time to first exacerbation was also more prolonged in this group.

The present review discusses the main findings on the efficacy of the combination of budesonide-formoterol in stable COPD.

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

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gpeces@fjd.es (G. Peces-Barba Romero).

Introducción

Puede decirse que prácticamente todos los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) mejoran con el tratamiento broncodilatador que, de hecho, es el primer paso en el tratamiento farmacológico de esta afección, principalmente a través del uso de los broncodilatadores inhalados de acción prolongada, como formoterol y salmeterol, betaagonistas de acción prolongada (LABA) y tiotropio, anticolinérgico de acción prolongada¹. Posteriormente, cuando la enfermedad va progresando, se asocia un LABA con tiotropio, se introducen las asociaciones de LABA con corticoides inhalados (IC) o se llega finalmente a la triple asociación de estos componentes¹.

Antes del uso de la terapia combinada de LABA con IC en el tratamiento de la EPOC, han existido múltiples estudios realizados con sus monocomponentes en esta misma enfermedad. En lo que respecta al formoterol, se ha puesto de manifiesto la existencia de una duración prolongada en su acción broncodilatadora, similar a la de salmeterol, junto a un rápido comienzo de la misma, similar al de salbutamol y más rápido que los de ipratropio, tiotropio y salmeterol². Los principales datos clínicos obtenidos con formoterol en el tratamiento de la EPOC provienen del estudio de la rama de este fármaco en los dos grandes ensayos clínicos realizados con la combinación de budesónida/formoterol^{3,4}, pero previamente ya existían otros muchos estudios clínicos realizados sobre los efectos de formoterol, comparado con otros broncodilatadores, sobre varios marcadores clínicos, que se recogen en una revisión reciente².

Con respecto a los IC, los principales datos clínicos en la EPOC proceden de los años noventa, cuando se publicaron varios estudios multicéntricos, aleatorizados y prospectivos sobre su capacidad de modificar el curso de la enfermedad⁵⁻⁸. Los resultados de estos primeros estudios no fueron concluyentes, quizás por la dificultad que entraña el análisis del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) como variable de seguimiento. Posteriormente, comenzaron a conocerse los datos provenientes de la combinación de los LABA y los IC administrados por vía inhalada en la EPOC en su doble presentación de budesónida con formoterol, por una parte, y de salmeterol con fluticasona, por otra, con resultados sobre variables clínicas y funcionales. En este artículo se revisarán los resultados obtenidos con el tratamiento de la combinación de budesónida con formoterol en el tratamiento de la EPOC.

Budesónida/formoterol y función pulmonar

Las principales guías definen la EPOC con criterios funcionales; el valor del FEV₁ posbroncodilatador es el mejor indicador de la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo¹. Los estudios de Fletcher y Peto⁹ estimaron la supervivencia de la EPOC basada en la reducción del FEV₁ y que el abandono del hábito tabáquico era la única intervención capaz de reducir la tasa de descenso del FEV₁. Los datos del Instituto Nacional de EE. UU.¹⁰ corroboran estos hallazgos y pusieron de manifiesto que ningún tratamiento farmacológico de los disponibles en ese momento podía influir en dicho descenso. Desde entonces, el valor del descenso anual del FEV₁ se ha convertido en una referencia estándar en la valoración de la progresión de la enfermedad.

Antes de la aparición de la combinación de fármacos, el estudio EUROSCOP⁶ mostró la existencia de un descenso anual del FEV₁ de 65 ml en un estudio realizado a 3 años en pacientes con EPOC de grados leve, moderado y grave, con edades comprendidas entre los 40 y los 75 años. En éste la administración de budesónida 400 µg 2 veces al día llegó a asociarse a una leve mejoría sobre la caída anual del FEV₁ que, sin embargo, no llegó a ser significativa.

En este marco surgen dos ensayos importantes de un año de duración que comparan la eficacia del tratamiento combinado con budesónida/formoterol con formoterol, budesónida y placebo^{3,4}. En estos la comparación de la combinación con formoterol es importante debido a la elección correcta del fármaco en el contexto del tratamiento

escalonado que marcan las guías de manejo de la EPOC. El estudio de Szafranski et al³ es el primero de ellos, en el que se incluyó a 812 pacientes y se aleatorizaron para recibir tratamiento con 2 inhalaciones de budesónida/formoterol (160/4,5 µg), formoterol (4,5 µg), budesónida (200 µg) o placebo, durante 12 meses de tratamiento. En éste se midió el FEV₁ como indicador de función pulmonar y se observó que todos los fármacos aumentaron el FEV₁ con respecto a placebo ($p < 0,001$ para budesónida/formoterol y formoterol, y $p = 0,005$ para budesónida). Dicha mejoría era mayor con la combinación de budesónida/formoterol que con budesónida ($p < 0,001$) y formoterol, pero sin resultados significativos en esta última ($p = 0,487$). Los resultados muestran que la mejoría del FEV₁ con budesónida/formoterol se mantuvo durante los 12 meses de estudio. Además, budesónida/formoterol elevó el flujo espiratorio pico (PEF) rápidamente y también lo mantuvo elevado durante todo el estudio, comparado con formoterol, budesónida y placebo ($p < 0,001$). Este estudio demuestra que el tratamiento con la combinación de budesónida/formoterol ofrece beneficios en la función pulmonar en comparación con el tratamiento en monoterapia con budesónida y formoterol, mejoría atribuible fundamentalmente al LABA. Además, las mejorías en el PEF fueron más pronunciadas en el tratamiento con budesónida/formoterol que con formoterol, lo que refleja una contribución en la amplificación de la broncodilatación mediada por la budesónida.

El estudio de Calverley et al⁴ es el segundo de ellos. En éste se incluyó a 1.022 pacientes en los que también se comparó la eficacia de budesónida/formoterol con formoterol, budesónida y placebo, pero previa a la aleatorización se estabilizó el control de la EPOC con prednisona por vía oral (30 mg al día) y formoterol inhalado (4,5 µg 2 veces al día). El estudio se prolongó 12 meses tras la aleatorización. En este estudio la mejoría del FEV₁ lograda con budesónida/formoterol en el período de inclusión se mantuvo durante los 12 meses del estudio, pero descendió en el resto de los grupos terapéuticos. Durante este período budesónida/formoterol mantuvo un FEV₁ más elevado que con formoterol ($p = 0,002$), budesónida ($p < 0,001$) y placebo ($p < 0,001$) (fig. 1). Sin embargo, el tratamiento en monoterapia con formoterol fue más efectivo que la budesónida para mantener el FEV₁ con respecto a placebo. Además, budesónida/formoterol mejoró la capacidad vital forzada (FVC) y el PEF respecto a budesónida y placebo. Estos resultados proporcionan la evidencia que el tratamiento combinado con budesónida/formoterol ofrece una mejoría, a corto plazo, de la función pulmonar.

Budesónida/formoterol y exacerbaciones

Las causas que predisponen la aparición de una exacerbación no se conocen bien y son heterogéneas, al igual que sus manifestaciones, lo que dificulta no sólo la identificación y cuantificación los síntomas definitorios, sino también la capacidad de intervenir de manera adecuada en la frecuencia de su aparición o en su diagnóstico temprano¹¹. Además, no existe una clara y uniforme definición de exacerbación, lo cual hace en los distintos estudios sobre fármacos que tratan la EPOC y sus exacerbaciones ésta sea heterogénea y pueda influir en los resultados de los estudios, de modo que criterios de definición diversos deparen diferentes grados de éxito, incluso con un mismo tratamiento.

En el estudio de Szafranski et al³ se definieron los índices medios de exacerbaciones graves como aquellas que precisaron tratamiento con esteroides orales y/o antibióticos y/o broncodilatadores por síntomas respiratorios, y fueron de 1,42, 1,59, 1,84 y 1,87 por paciente y año en los grupos tratados con budesónida/formoterol, budesónida, formoterol y placebo, respectivamente. Estos datos mostraban una reducción significativa de las exacerbaciones graves en los pacientes tratados con budesónida/formoterol comparado con placebo (24%, $p = 0,035$) y formoterol (23%, $p = 0,043$), pero no comparado con budesónida ($p = 0,385$). Este patrón de comportamiento se observó en el número de tandas de corticoides orales utilizadas en las exacerbaciones, que fue menor en el grupo de budesónida/formoterol y budesó-

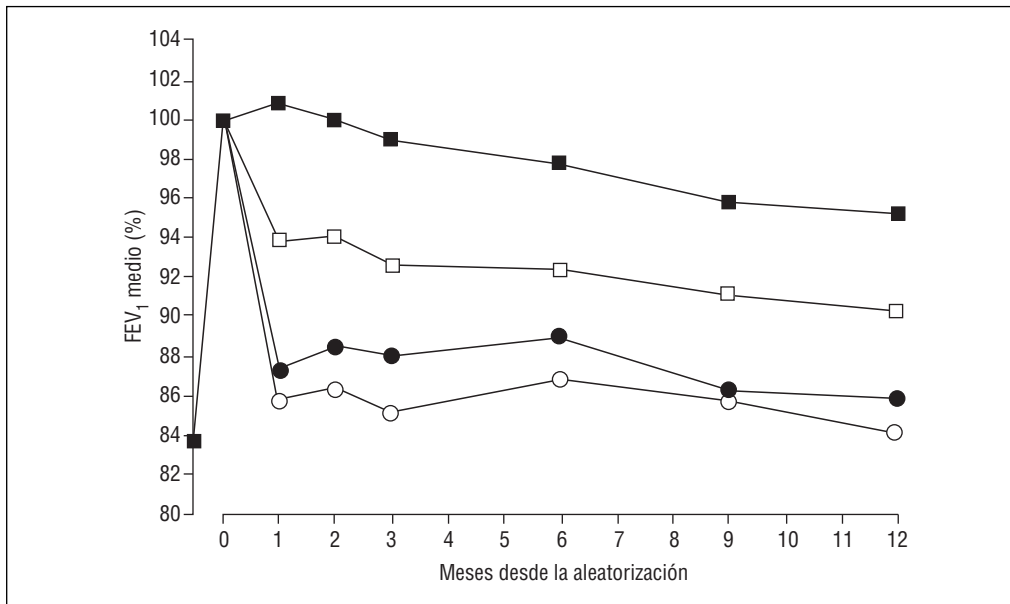


Figura 1. Cambios en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) medio desde el período de aleatorización y durante los 12 meses de tratamiento para los cuatro grupos de tratamiento. Budesónida/formoterol (■) frente a budesónida (●), $p < 0,001$; budesónida/formoterol frente a formoterol (□), $p = 0,002$; budesónida frente a placebo (○), $p = 0,145$; formoterol frente a placebo, $p < 0,001$, y budesónida/formoterol frente a placebo, $p < 0,001$.

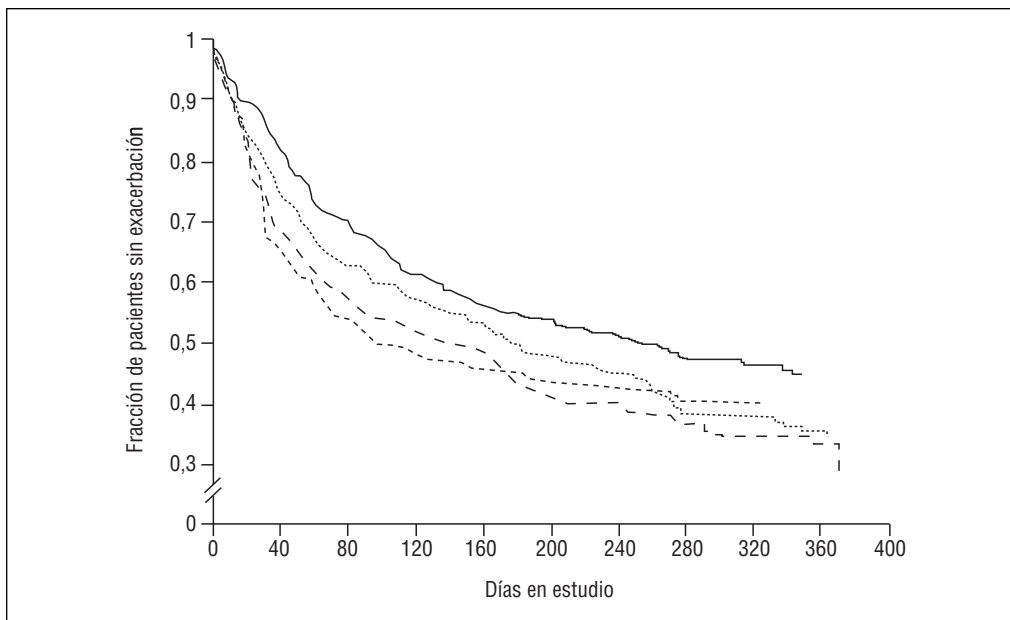


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier del tiempo hasta la primera exacerbación en los grupos de tratamiento. Prueba de *log-rank* de budesónida/formoterol (---) frente a budesónida (.....), $p = 0,037$; budesónida/formoterol frente a formoterol (- - -), $p = 0,002$; budesónida frente a placebo (- · - ·), $p = 0,796$; formoterol frente a placebo, $p = 0,490$; y budesónida/formoterol frente a placebo, $p < 0,05$.

nida comparado con el de placebo (31%, $p = 0,027$ y $p = 0,045$, respectivamente) y en el grupo de budesónida/formoterol comparado con formoterol (28%, $p = 0,039$), pero no si lo comparamos con budesónida. Sin embargo, este patrón se alteró al medir la frecuencia de exacerbaciones leves (empleo de medicación de rescate al menos 4 veces más al día que la consignada en la fase de inclusión), donde fue menor en el grupo tratado con budesónida/formoterol comparado con budesónida (35%, $p = 0,022$) pero sin significación estadística si lo comparamos con formoterol (15%, $p = 0,403$).

En el estudio de Calverley et al⁴, el grupo de tratamiento con budesónida/formoterol tuvo un tiempo hasta la primera exacerbación (definida como aquella que precisó tratamiento con esteroides orales y/o antibióticos y/o hospitalización) significativamente prolongado ($p < 0,05$) (fig. 2) y redujo el riesgo de sufrirla comparado con formoterol en un 29,5%, budesónida en un 22,7% y placebo en un 28,5%. Sólo budesónida/formoterol producía una reducción significativa en comparación con placebo ($p = 0,029$). El índice de tandas de corticoi-

des orales fue menor en el grupo de tratamiento con budesónida/formoterol, en un 30,5% comparado con formoterol, en un 28% con budesónida y en un 44,7% con placebo. Además budesónida en monoterapia redujo también el índice de tandas de corticoides orales comparado con placebo, descenso que no logró formoterol.

Los resultados de estos dos estudios ponen de manifiesto la eficacia del tratamiento combinado de budesónida y formoterol en la reducción de las exacerbaciones y en la prolongación del tiempo hasta la primera exacerbación. Los resultados también parecen indicar que los pacientes que presentan una exacerbación más grave se beneficiarían más del tratamiento combinado, mientras que el efecto de un LABA podría ser mayor en las exacerbaciones leves. Por tanto, en dicha reducción la budesónida, como era de esperar, pareció desempeñar un papel determinante. Además, la prolongación del tiempo hasta la primera exacerbación podría retrasar la progresión de la enfermedad y ayudar a mantener el estado de salud de los pacientes. Este dato es importante porque indica que tras el tratamiento intensivo de una

exacerbación, el tratamiento combinado de un IC y un LABA podría lograr un mejor control de la enfermedad que con el tratamiento exclusivo con un broncodilatador.

Budesónida/formoterol y sintomatología

La disnea es el principal síntoma que afecta al estado de salud del paciente y, junto con la pérdida de tolerancia al ejercicio y otros síntomas respiratorios, es capaz de afectar a todas las dimensiones de los cuestionarios de calidad de vida. Existe una baja correlación entre el grado de disnea y el grado de obstrucción al flujo aéreo, lo que indica que es una variable independiente que debe considerarse en la evolución de la enfermedad. Ello quiere decir que la misma limitación funcional pulmonar puede afectar de manera muy diferente tanto al grado de disnea como al de calidad de vida. Pero es a partir de un valor por debajo del 50% de FEV₁ cuando el descenso en las puntuaciones en los cuestionarios de calidad de vida y disnea es mayor^{12,13}.

En el estudio de Szafranski et al³ la puntuación de la sintomatología incluyó la presencia de disnea, tos, opresión torácica y despertares nocturnos, puntuados de 0 a 4 cada uno en función de su menor o mayor gravedad y con una puntuación total máxima de 16. En la primera semana de estudio la puntuación total y las individuales con budesónida/formoterol fueron menores comparadas con formoterol, budesónida y placebo ($p < 0,05$). Esta superioridad con la combinación de budesónida/formoterol se mantuvo los 12 meses de estudio comparado con budesónida y placebo en todas las puntuaciones ($p < 0,05$), pero comparado con formoterol sólo fue superior en la puntuación total ($p = 0,043$) y en los despertares nocturnos ($p = 0,019$).

En el estudio de Calverley et al⁴, tanto el grupo de tratamiento de budesónida/formoterol como el de formoterol fueron más eficaces que el placebo en las puntuaciones totales como en las individuales de disnea, opresión torácica y despertares nocturnos ($p \leq 0,001$), pero no en la de tos. En cambio, budesónida comparado con placebo lo fue sólo en los despertares nocturnos ($p = 0,049$) y budesónida/formoterol con budesónida en la disnea ($p = 0,04$). En relación con estas puntuaciones estaba el empleo de medicación de rescate (terbutalina, 0,5 mg), donde se observó una reducción del empleo de ésta en el tratamiento con budesónida/formoterol en comparación con formoterol ($p < 0,05$) y budesónida ($p < 0,001$). Además, el formoterol fue más eficaz que la budesónida respecto a placebo en esta valoración.

La comparación de estos 2 estudios, en los que se utilizó el mismo cuestionario, puso de manifiesto que las variaciones absolutas de la puntuación de síntomas fueron semejantes. Sin embargo, el estudio de Szafranski et al³ mostró una mejoría significativa de la puntuación total de los síntomas con tratamiento combinado comparado con el resto de tratamientos, mientras que en el estudio de Calverley et al⁴ sólo fue significativa la diferencia de la combinación con el placebo. Además, de este último estudio extraemos que la mejoría de la calidad de vida y de los síntomas se ve reflejada en una reducción de la medicación de rescate.

Estos datos, junto con los de prolongación de la primera exacerbación con la combinación de un IC y un LABA, indican que antes de comenzar este tratamiento de manera regular, lo mejor quizá sería optimizar el tratamiento con LABAs e IC. En cualquier caso, un período de tratamiento de 2 semanas con corticoides orales podría ayudar a identificar a los pacientes con EPOC que se beneficiarían del tratamiento combinado y a diferenciar entre asma y EPOC.

Budesónida/formoterol y calidad de vida relacionada con la salud

Los pacientes con EPOC modifican su modo de vida para compensar la disnea y la limitación de las actividades diarias¹⁴. Por tanto, es importante que el tratamiento logre mejorar esta calidad de vida. Utilizar el estado de salud como criterio de valoración garantiza que el

tratamiento se centre en el paciente y no en la enfermedad proporcionando una valoración del efecto global de la enfermedad en el individuo y una medida de la eficacia del tratamiento¹⁵.

De igual modo que acontece con la sintomatología, el estado general de salud o nivel de calidad de vida relacionada con la salud tiene una pobre correlación con el grado de obstrucción al flujo aéreo^{12,13}. Por ello, la medida del estado general de salud o nivel de calidad de vida se realiza con cuestionarios de salud; la más estandarizada es la escala SGRQ (Saint George's Respiratory Questionnaire), que indica que una mejora de 4 puntos se asocia a una reducción del 5% de la mortalidad global y del 12% en la respiratoria¹⁶.

Si analizamos los resultados de dicha escala en pacientes tratados con la combinación budesónida/formoterol observamos que en el estudio de Szafranski et al³ la puntuación de la calidad de vida con la escala SGRQ fue menor (mejor) con budesónida/formoterol comparado con placebo (3,9 puntos de media; $p = 0,009$), así como en la puntuación de los síntomas ($p < 0,001$) y el impacto ($p = 0,006$). Sin embargo, el cambio en la situación basal en cualquiera de los grupos de tratamiento no fue suficiente para considerarlos significativos.

En el estudio de Calverley et al⁴, las puntuaciones de calidad de vida medidas con la escala SGRQ en el grupo de tratamiento combinado con budesónida/formoterol continuaron bajando (mejorando) después del período de inclusión, en los grupos de tratamiento en monoterapia la mejoría se mantuvo y en el de placebo volvió a sus valores iniciales. Estos cambios reflejan la superioridad de budesónida/formoterol ($p < 0,001$), formoterol ($p < 0,01$) y budesónida ($p < 0,05$) sobre placebo después de 12 meses de tratamiento, y de dicha combinación sobre formoterol ($p = 0,014$) y budesónida en monoterapia ($p = 0,001$) (fig. 3). Por tanto, estos dos estudios han demostrado una mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud a corto plazo con el tratamiento combinado con budesónida/formoterol.

Por último, otro aspecto importante es el efecto de las exacerbaciones en la calidad de vida de los pacientes. Esta relación se puso de manifiesto en un estudio donde se comparaba la puntuación de la escala SGRQ, entre pacientes que sufren pocas (≤ 2 /año) o muchas (3-8/año) exacerbaciones¹⁷. Este y otros estudios posteriores han demostrado que el estado de salud de los pacientes con EPOC se ve deteriorado por las exacerbaciones frecuentes¹⁸.

Budesónida/formoterol frente a salmeterol/fluticasona

Existen muy escasos estudios que realicen una comparación directa entre los efectos de la combinación de budesónida/formoterol frente a la de salmeterol/fluticasona; y se encuentran resultados generalmente superponibles en ambos casos, excepto en lo que concierne al comienzo de la acción broncodilatadora, que es más rápida en la combinación que contiene formoterol. El estudio de Cazzola et al¹⁹ aleatorizó a cada uno de los 16 pacientes incluidos para recibir una dosis de budesónida/formoterol (320/9 μg) o de salmeterol/fluticasona (50/250 μg) durante un día y luego se cruzaron para recibir el tratamiento opuesto en un segundo día no consecutivo. Ambas combinaciones de fármacos mejoraron significativamente el FEV₁ ($p < 0,001$). Con budesónida/formoterol se consiguió el cambio máximo en relación con el valor basal a las 2 h y con salmeterol/fluticasona a las 5 h, única diferencia entre ambos, ya que a las 12 h los dos grupos de tratamiento se asociaron con un incremento del FEV₁ en 0,10 l en relación con el valor basal. Por tanto, este estudio proporciona datos que demuestran que budesónida/formoterol (320/9 μg) y salmeterol/fluticasona (50/250 μg) ofrecen una eficacia comparable en la mejoría de la función pulmonar en los pacientes con EPOC, aunque con un inicio de acción más rápido de la combinación de budesónida/formoterol. El valor de este estudio es limitado por el pequeño tamaño de la población estudiada y la corta duración del ensayo, así como porque la diferencia en la rapidez de acción tiene un valor cuestionable en la broncodilatación mantenida que se trata de conseguir en la EPOC.

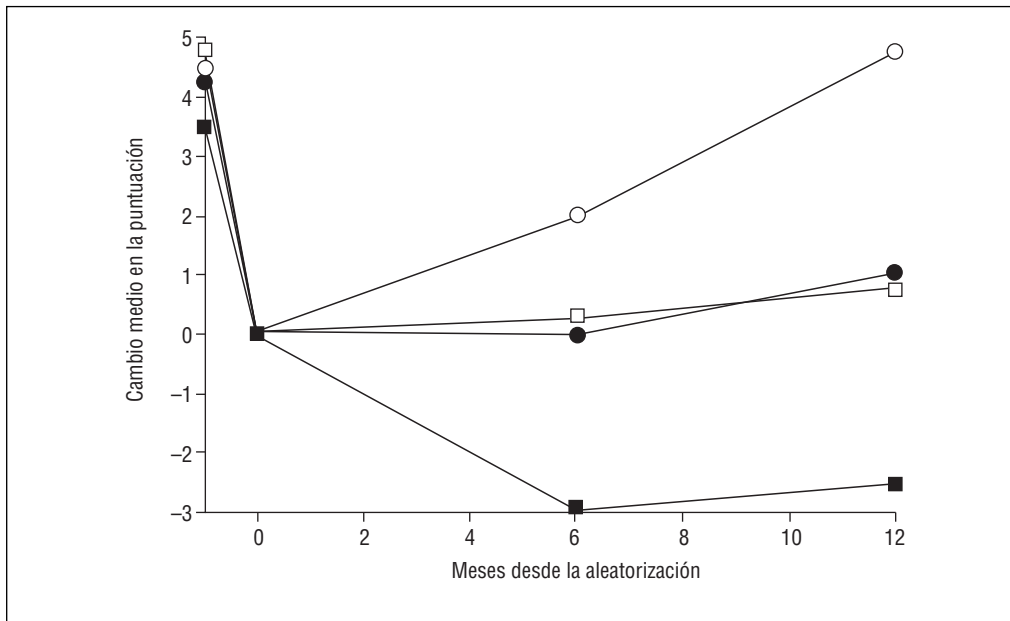


Figura 3. Curso temporal en el cambio del cuestionario respiratorio Saint George (SGRQ) en los cuatro grupos de tratamiento. A los 12 meses, budesónida/formoterol (■) frente a budesónida (●), $p = 0,001$; budesónida/formoterol frente a formoterol (□), $p = 0,014$; budesónida frente a placebo (○), $p < 0,05$; formoterol frente a placebo, $p < 0,01$, y budesónida/formoterol frente a placebo, $p < 0,001$.

En un estudio más reciente, se comparan las dos combinaciones sobre el efecto que alcanzan en los síntomas y las actividades realizadas por las mañanas mediante la recogida de los valores de PEF y FEV₁ matutinos obtenidos en la cabecera de la cama y mediante un cuestionario de síntomas obtenido antes de levantarse y a lo largo de la mañana. Se comparan los resultados de salmeterol/fluticasona (50/500) frente a los de budesónida/formoterol (320/9) en estudio cruzado de 1 semana por tratamiento en 445 pacientes con EPOC grave. Ambas combinaciones producen mejoría en el PEF y el FEV₁, aunque los valores alcanzados en los primeros minutos fueron superiores para la combinación de budesónida/formoterol. Los síntomas mejoraron de manera similar con ambos tratamientos desde la primera recogida de datos, pero la combinación de budesónida/formoterol se asoció a unos mejores resultados en la escala de actividades matutinas realizadas por los pacientes²⁰.

Una revisión sistemática reciente, realizada con la base de datos de la enciclopedia Cochrane, mostraba la ausencia de diferencias entre los resultados obtenidos con una y otra combinación en las variables principales analizadas en los estudios incluidos en la revisión, y existía una tendencia a presentar una mayor dispersión de los datos obtenidos con la combinación de budesónida/formoterol, debido al menor número de pacientes incluidos en estos estudios²¹.

Triple terapia

La asociación de fármacos LABA con IC y tiotropio es una práctica frecuente en el tratamiento de pacientes con EPOC grave. Las guías clínicas aconsejan esta asociación cuando la persistencia de los síntomas y/o las exacerbaciones así lo aconsejan. En cambio, se disponen de pocos datos objetivos que avalen el uso de esta triple asociación. Los más importantes son los derivados del estudio Optimal²², que estudia la asociación de salmeterol/fluticasona con tiotropio y el estudio Climb que asocia budesónida/formoterol con tiotropio²³. El primero es un estudio de 1 año de duración sobre pacientes con EPOC moderada y grave con 3 ramas de tratamiento aleatorizado: tiotropio, tiotropio más salmeterol y tiotropio más salmeterol/fluticasona diseñadas para estudiar el efecto sobre las exacerbaciones. El estudio Climb dura 12 semanas y se aplica en 660 pacientes con EPOC grave en 2 ramas, tiotropio, 18 µg una vez al día + budesónida/formoterol 320/9 µg dos veces al día y tiotropio 18 µg una vez al día + placebo. Se estudian las variables de función pulmonar, estado de salud y exacerbaciones graves.

Ambos estudios presentan una mejoría de la función pulmonar y en la puntuación obtenida en los cuestionarios sobre calidad de vida con la triple asociación. Es de destacar que el estudio Climb muestra además exacerbaciones graves ($p < 0,001$) y un 65% en el número de hospitalizaciones/visitas al servicio de urgencias ($p = 0,011$).

Bibliografía

- Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. [Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: joint guidelines of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Latin American Thoracic Society (ALAT)]. Arch Bronconeumol. 2008;44:271-81.
- Steiroopoulos P, Tzouvelekis A, Bouros D. Formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2008;3: 205-15.
- 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.
- 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.
- Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. BMJ. 2000;320:1297-30.
- Pauwels RA, Lofdahl CG, 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. EUROSCOP. N Engl J Med. 1999;340:1948-53.
- Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. Lancet 1999;353:1819-23.
- Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2000;343:1902-9.
- Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. Br Med J. 1977;1:1645-8.
- Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. JAMA. 1994;272:1497-505.
- Pauwels R, Calverley P, Buist AS, Rennard S, Fukuchi Y, Stahl E, Löfdahl CG. COPD exacerbations: the importance of a standard definition. Respir Med. 2004;98: 99-107.
- Van den Boom G, Rutten-van Mölken MP, Tirimanna PR, Van Schayck CP, Folgering H, Van Weel C. Association between health-related quality of life and consultation for respiratory symptoms: results from the DIMCA programme. Eur Respir J. 1998; 11:67-72.

13. De Miguel Díez J, Izquierdo Alonso JL, Rodríguez González-Moro JM, De Lucas Ramos P, Bellón Cano JM, et al. Quality of life with chronic obstructive pulmonary disease: the influence of level of patient care. *Arch Bronconeumol.* 2004;40:431-7.
14. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:972-7.
15. ZuWallack RL, Haggerty MC, Jones P. Clinically meaningful outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2004;117 Suppl 12A: 49S-59S.
16. Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, Garcia-Aymerich J, Alonso J, Félez M, et al. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:680-5.
17. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1418-22.
18. Mahler DA, Tomlinson D, Olmstead EM, Tosteson AN, O'Connor GT. Changes in dyspnea, health status, and lung function in chronic airway disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:61-5.
19. 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.
20. Partridge MR, Schuermann W, Beckman O, Persson T, Polanowski T. Effect on lung function and morning activities of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone in patients with COPD. *Ther Adv Respir Dis.* 2009;3:1-11.
21. Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus inhaled steroids for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD006826.
22. Aaron SD, Vandemheen K, Fergusson D, Fitzgerald M, Maltais F, Bourbeau J, et al. The Canadian Optimal Therapy of COPD Trial: design, organization and patient recruitment. *Can Respir J.* 2004;11:581-5.
23. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:741-50.