



## Tratamiento farmacológico de la EPOC. ¿Dónde nos encontramos?

Myriam Calle Rubio\*, Celia Pinedo Sierra y Juan Luis Rodríguez Hermosa

Servicio de Neumología, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense, Madrid, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

EPOC  
Guías  
Tratamiento  
Broncodilatadores  
Corticoides

En la actualidad, las guías clínicas recomiendan la terapia escalonada y progresiva para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que consiste en ir añadiendo fármacos en función de la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo, de los síntomas y del número de agudizaciones en los pacientes graves. Sin embargo, a medida que avanza el conocimiento de la fisiopatogenia de esta enfermedad, se considera que la EPOC es un proceso heterogéneo en el cual la decisión terapéutica no debe basarse exclusivamente en un valor espirométrico. Nos inclinamos cada vez más a establecer un tratamiento personalizado, en función de las características del paciente. En el presente artículo se repasan las evidencias científicas existentes sobre los objetivos en el tratamiento de la EPOC y los beneficios alcanzados por las diferentes intervenciones farmacológicas disponibles.

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

### Pharmacological treatment of COPD. Where are we now?

#### ABSTRACT

#### Keywords:

COPD  
Guidelines  
Treatment  
Bronchodilators  
Corticosteroids

Current clinical guidelines recommend a step-wise approach to the pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), with drugs being added according to the severity of airflow obstruction, symptoms, and the number of acute exacerbations in patients with severe disease. However, greater knowledge of the physiopathogenesis of this disease has led to COPD being considered a heterogeneous process in which therapeutic decisions should not be based exclusively on the results of spirometry. Treatment is increasingly individualized according to the patient's characteristics. The present article reviews the scientific evidence on the aims of treatment in COPD and the benefits achieved by the various pharmacological options available.

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

### Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la más prevalente de las enfermedades respiratorias y ocasiona un importante problema de salud pública, por su elevada morbimortalidad, así como por el alto gasto sanitario que conlleva. En España, en 1997, según el estudio IBERPOC, la prevalencia de la EPOC en las personas de 40-69 años era del 9,1%<sup>1</sup>. Los resultados del estudio EPI-SCAN, realizado 10 años después, muestran un aumento de la prevalencia de esta enfermedad, afectando al 10,2% de la población entre 40 y 80 años, con un aumento con la edad y el sexo masculino, llegando a alcanzar

el 15,1% en los varones frente al 5,7% en las mujeres<sup>2</sup>. Actualmente supone la cuarta causa de muerte en los países desarrollados. Debido al incremento de la esperanza de vida, y del tabaquismo entre las mujeres, junto a la persistencia de este hábito en los varones, probablemente asistamos a un incremento de la morbimortalidad en los próximos años, pasando a convertirse en la tercera causa de mortalidad en 2020<sup>3</sup>.

Hoy en día, la EPOC está considerada como una enfermedad crónica progresiva con afectación pulmonar y sistémica, cuya etiología es multifactorial, si bien fundamentalmente está ocasionada por una respuesta inflamatoria anómala de la vía aérea frente al humo de ta-

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: med010161@saludalia.com (M. Calle Rubio).

bacho<sup>4,5</sup>. En los últimos años, la evidencia científica ha puesto de manifiesto la existencia de un proceso inflamatorio sistémico que se relaciona con la mayoría de los fenómenos extrapulmonares descritos en los pacientes con EPOC, como alteraciones nutricionales, disfunción del músculo esquelético, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, cáncer de pulmón, osteoporosis, etc., y que asocia un importante impacto en el pronóstico. Así, debemos recordar que la causa más habitual de muerte entre los pacientes con EPOC no es la respiratoria sino la enfermedad cardiovascular y el cáncer. Este nuevo marco conceptual, resultado de un mayor conocimiento etiopatogénico, se pone de manifiesto en las nuevas definiciones de EPOC recogidas por las guías actuales<sup>3,6</sup> como una patología prevenible y tratable con un componente inflamatorio sistémico.

El abordaje de la EPOC debe ser integral, y los objetivos del tratamiento son: prevenir la progresión de la enfermedad, aliviar los síntomas, mejorar la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida relacionada con la salud, mejorar y preservar la función pulmonar, controlar la inflamación subyacente, disminuir la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, así como reducir la mortalidad<sup>3,6,7</sup> (tabla 1).

La terapia escalonada y progresiva es la recomendada por las diferentes guías clínicas, y consiste en ir añadiendo fármacos en función de la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo, de los síntomas y del número de agudizaciones en los pacientes graves (fig. 1). Sin embargo, el resultado del mayor conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad en los últimos años nos ha permitido entender la EPOC como un proceso heterogéneo, donde la decisión terapéutica no debe basarse exclusivamente en un valor espirométrico. Si bien se reconoce que la función pulmonar es uno de los principales factores pronós-

tics, debemos recordar que en los últimos años se han posicionado otras variables con un importante valor pronóstico, como las agudizaciones, la comorbilidad y las manifestaciones sistémicas. Por ello, es previsible que en un futuro temprano, aunque mantengamos los mismos objetivos en el tratamiento de los pacientes con EPOC, el esquema terapéutico sea más personalizado y dirigido a determinadas características del paciente.

A continuación se comenta la evidencia científica existente sobre los beneficios conseguidos por las diferentes intervenciones farmacológicas en el tratamiento de la EPOC, y que van a establecer las actuales directrices en el tratamiento de esta enfermedad.

### Prevenir la progresión de la enfermedad

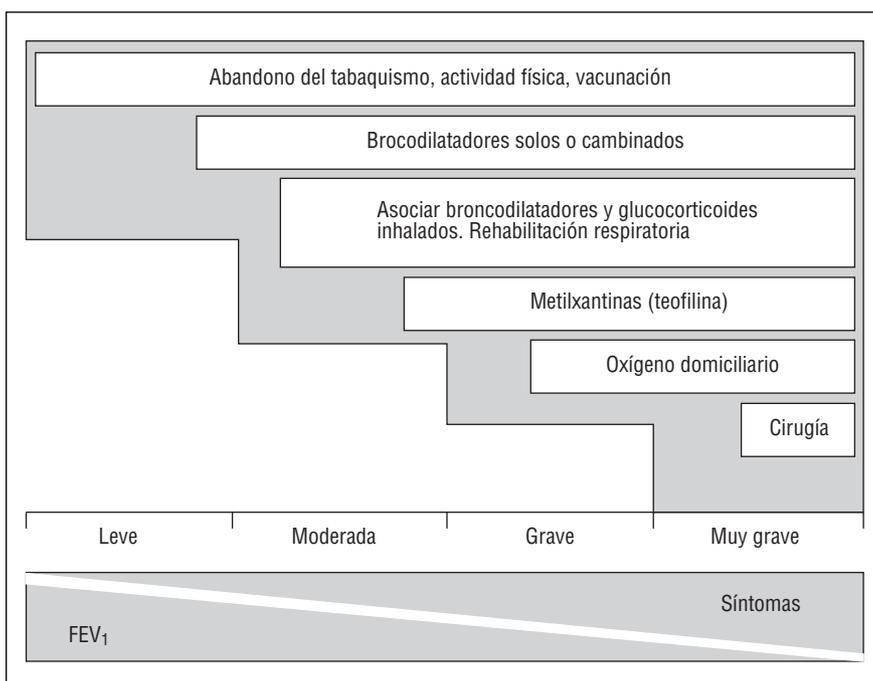
El conocimiento de la historia natural de la EPOC es escaso, lo cual viene determinado por el escaso número de estudios longitudinales de seguimiento a largo plazo, junto al análisis del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) como única variable que refleja la progresión de la enfermedad. En los últimos años, el avance en determinadas técnicas (marcadores biológicos, pruebas de función respiratoria, imagen, etc.) ha ayudado a tener un mejor conocimiento de la heterogeneidad genotípica de esta enfermedad. La descripción de 26 rasgos fenotípicos que se agrupan en 6 dimensiones, llevada a cabo por García-Aymerich et al<sup>8</sup>, nos ayuda a comprender mejor la EPOC como una enfermedad multidimensional, con una importante variabilidad y que no puede clasificarse sólo en función del FEV<sub>1</sub>.

Actualmente, las guías de buena práctica clínica establecen que la única medida que ha demostrado que puede frenar la pérdida de función pulmonar a largo plazo es el abandono del consumo de tabaco (evidencia A)<sup>7</sup>. En los pacientes motivados para dejar de fumar, con dependencia nicotínica, es necesario instaurar un tratamiento farmacológico para la deshabituación tabáquica. Puede utilizarse la terapia sustitutiva con nicotina (parches, chicles, comprimidos), el bupropión (antidepresivo que inhibe la recaptación neuronal de la serotonina, la dopamina y la noradrenalina en los núcleos talámicos) o la vareniclina (agonista parcial de los receptores de acetilcolina  $\alpha_4\beta_2$ )<sup>9,10</sup>.

Respecto a otros tratamientos farmacológicos, no existen datos firmes que demuestren un efecto sobre el declinar de la función pulmonar. Sin embargo, en el estudio TORCH (Towards Revolution in COPD

**Tabla 1**  
Objetivos del tratamiento de la EPOC<sup>3</sup>

Alivio de síntomas
Prevenir la progresión de la enfermedad
Mejorar la tolerancia al ejercicio
Mejorar el estado de salud
Prevenir y tratar las complicaciones
Prevenir y tratar las exacerbaciones
Reducir la mortalidad
Prevenir o minimizar los efectos secundarios del tratamiento



**Figura 1.** Esquema del tratamiento escalonado de la EPOC.

Health)<sup>11</sup>, un ensayo clínico de 3 años de duración, controlado con placebo, en el que se incluyó a más de 6.000 pacientes diagnosticados de EPOC, que fueron aleatorizados a 4 grupos —placebo, salmeterol, fluticasona y salmeterol-propionato de fluticasona— y cuyo objetivo principal era evaluar el impacto del tratamiento combinado con salmeterol-propionato de fluticasona sobre la mortalidad por cualquier causa durante 3 años, se demuestra que la asociación de agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de larga duración (salmeterol) con corticoides inhalados (propionato de fluticasona) disminuye la caída del FEV<sub>1</sub> con respecto al grupo placebo. Si bien la mejoría conseguida de 41 ml del FEV<sub>1</sub> tras 3 años de tratamiento era significativa, parece que puede tener poca relevancia clínica.

Otro estudio que valora el efecto de un fármaco broncodilatador —un anticolinérgico de acción prolongada, tiotropio— sobre la progresión de la enfermedad es el estudio UPLIFT (Understanding the Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium)<sup>12</sup>, un ensayo clínico longitudinal desarrollado a lo largo de 4 años, con 5.993 pacientes, en los que se aceptaba que todos ellos pudieran seguir recibiendo su medicación habitual que tenían antes de su inclusión en el estudio, excepto anticolinérgicos, y se comparaban 2 ramas de tratamiento aleatorizadas para recibir tiotropio o placebo, y cuyo objetivo principal era evaluar la caída de la función pulmonar a lo largo del estudio en las 2 ramas. Los resultados demuestran un aumento de la función pulmonar (mejora en los valores del FEV<sub>1</sub> y de la capacidad vital forzada [FVC]), antes y después de la broncodilatación, y a lo largo de todo el estudio, en el grupo de pacientes tratados con tiotropio. Sin embargo, no se han demostrado diferencias estadísticamente significativas en la tasa de disminución del FEV<sub>1</sub> antes y después de la broncodilatación.

La consideración de que la EPOC está asociada a una reacción inflamatoria anómala, principalmente frente al humo del tabaco, generó expectativas sobre el efecto de los corticoides inhalados y su posible efecto sobre la progresión de la enfermedad. En la década de 1990 se llevaron a cabo varios estudios para evaluar los efectos de los glucocorticoides inhalados sobre la pérdida de función pulmonar en pacientes con EPOC<sup>13-16</sup>. En todos ellos no se encontraron diferencias en la pérdida de función pulmonar entre el grupo tratado y el grupo placebo. Sin embargo, tanto en el estudio ISOLDE<sup>15</sup> (Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe) como en el LHS<sup>16</sup> (Lung Health Study) se objetivó una reducción del número de agudizaciones en el grupo tratado con glucocorticoides inhalados.

Por tanto, la cesación del consumo de tabaco, sobre todo si es precoz, es la única opción terapéutica que consigue un beneficio a largo plazo en la pendiente de caída del FEV<sub>1</sub>. Podemos afirmar que ningún tratamiento farmacológico ha podido demostrar que sea capaz de cambiar la historia natural con una mejoría en la pérdida progresiva de la función pulmonar que caracteriza a la EPOC. Los estudios que han analizado este aspecto han sido capaces de demostrar una mejoría global de la función pulmonar, pero en ningún caso evitar el deterioro progresivo. El efecto de la optimización terapéutica con broncodilatadores de acción prolongada y corticoides inhalados sobre la historia natural podría explicarse por la prevención de las agudizaciones<sup>11</sup>.

### Aliviar los síntomas y mejorar la tolerancia al ejercicio

Los broncodilatadores son la piedra angular del tratamiento farmacológico de la EPOC dado que actúan revirtiendo la contracción del músculo liso de las vías aéreas a través de diferentes mecanismos de acción. Aunque las alteraciones estructurales fundamentales en la EPOC son los cambios inflamatorios y el remodelado final de la vía aérea, así como la destrucción de los septos alveolares, existe también una hiperplasia de músculo liso en las vías aéreas pequeñas, así como un incremento del tono colinérgico basal. En este contexto, los broncodilatadores son sustancias que actuarán sobre la musculatura lisa del árbol respiratorio, produciendo una relajación de ésta. Debido a este mecanismo consiguen un aumento en el calibre de la vía aérea y una reducción de la obstrucción bronquial, lo que da lugar a una me-

joría de los síntomas y la capacidad funcional de los pacientes<sup>17</sup>. No obstante, la mejoría en la sintomatología no siempre va unida a un incremento en los parámetros espirométricos; este hecho se explicaría por el efecto del broncodilatador sobre la mecánica pulmonar, con descenso del atrapamiento aéreo estático y de la hiperinsuflación dinámica, que se traduce en una mejoría de la situación clínica y de la capacidad de ejercicio de los pacientes con EPOC<sup>18</sup>.

Existen 3 tipos de broncodilatadores: los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos, los anticolinérgicos y las metilxantinas. Todos ellos pueden utilizarse de manera individual o combinada entre ellos, aunque son los 2 primeros los considerados de primera línea. En el tratamiento de mantenimiento de la EPOC estable, actualmente los broncodilatadores de acción corta han sido sustituidos por los de larga duración, ya que estos últimos permiten una administración más cómoda, cada 12 h o una vez al día, con una mayor eficacia, consiguiendo un efecto sostenido sobre la función pulmonar y la capacidad de ejercicio, así como un mejor cumplimiento frente a los broncodilatadores de corta duración<sup>7</sup>.

Son muchos los ensayos clínicos realizados que demuestran que el tratamiento con agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada en los pacientes con EPOC consiguen mejorías en las pruebas de función pulmonar, síntomas, tolerancia al ejercicio y calidad de vida<sup>19-21</sup>. También el beneficio de los anticolinérgicos en la EPOC está fundamentado en numerosos estudios que han demostrado que el tratamiento con tiotropio en la EPOC consigue mejorías en la función pulmonar, la disnea, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida<sup>22</sup>. En el estudio UPLIFT<sup>12</sup> se demuestra un aumento de la función pulmonar (mejora en los valores del FEV<sub>1</sub> de la FVC), antes y después de la broncodilatación, y a lo largo de todo el estudio, en el grupo de pacientes tratados con tiotropio. Estos estudios han determinado que en todas las guías y normativas los broncodilatadores sean considerados la base del tratamiento sintomático en la EPOC, con nivel de evidencia A<sup>3,6,7</sup>. En la actualidad, los anticolinérgicos y agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción prolongada son la base del tratamiento de mantenimiento de la EPOC estable.

Respecto a las directrices de las guías de buena práctica clínica, se establece que los broncodilatadores de acción corta deben emplearse a demanda para el alivio inmediato de los síntomas en los pacientes con EPOC. Por el contrario, los broncodilatadores de acción prolongada deben administrarse como tratamiento de mantenimiento en pacientes con EPOC y síntomas permanentes. No existe información suficiente para recomendar uno u otro broncodilatador, y serán características individuales del paciente las que podrán influir en la elección del agente<sup>7</sup>.

La optimización de la broncodilatación mediante la doble terapia broncodilatadora, asociación de agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción prolongada con antimuscarínicos de acción larga, tiotropio, ha demostrado ser eficaz para conseguir un mayor efecto broncodilatador sin aumentar los efectos adversos. Así, en el estudio de Van Noord et al<sup>23</sup> se pone de manifiesto cómo la combinación de 2 broncodilatadores inhalados de larga duración (formoterol y tiotropio) mejora la obstrucción de la vía aérea, disminuye el atrapamiento aéreo y reduce el uso de  $\beta_2$  de rescate. También el estudio UPLIFT<sup>12</sup>, donde se permitió que todos los pacientes recibieran cualquier medicación respiratoria necesaria, excepto anticolinérgicos inhalados de acción corta, demostró que los incluidos en la rama de tratamiento con tiotropio, cuyos pacientes en un elevado porcentaje mantenían, además, el tratamiento con un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada, alcanzaban unos valores significativamente más elevados de FEV<sub>1</sub> y de FVC respecto a la rama placebo, tanto en las determinaciones basales como en las obtenidas tras la prueba broncodilatadora, a lo largo de todo el período de estudio. Este efecto broncodilatador aditivo en las variables de función pulmonar ya se había encontrado en estudios previos<sup>24</sup>.

La terapia combinada con diferentes tipos de broncodilatadores ha demostrado aumentar el grado de broncodilatación. Es por ello que se recomienda el uso de una combinación de broncodilatadores de acción prolongada en aquellos pacientes con EPOC que persisten sintomáticos a pesar de un tratamiento con un broncodilatador de acción prolongada en monoterapia.

Respecto a la metilxantina (teofilina), cabe recordar que es un broncodilatador que, a diferencia de otros broncodilatadores, no sólo tiene un efecto sobre la musculatura lisa bronquial, sino que además inhibe la liberación de mediadores inflamatorios por los mastocitos, estimula el centro respiratorio, aumenta la contractilidad del diafragma y mejora la capacidad de ejercicio de los pacientes con EPOC<sup>25</sup>. Además, la teofilina se diferencia por su administración oral. En contraposición con la terapia habitual, que es por vía inhalada, la vía oral ofrece una aparente simplicidad y naturalidad. Una posible ventaja añadida es que la terapia oral no parece necesitar una explicación detallada del procedimiento a seguir, a diferencia del manejo de los inhaladores.

Sin embargo, los estudios han demostrado que la teofilina presenta una eficacia broncodilatadora menos potente que otros broncodilatadores<sup>25-27</sup>. Este hecho, asociado a que tiene un estrecho margen terapéutico, efectos adversos frecuentes e interacción con otros medicamentos, ha hecho que se considere un broncodilatador de segunda línea. Habitualmente se emplea en los casos más graves, cuando el paciente no responde a los otros broncodilatadores, con el fin de intentar aumentar el efecto de éstos. Quizá en el futuro pase a un puesto de mayor importancia, debido al interés que ha despertado en los últimos años su acción antiinflamatoria con concentraciones plasmáticas bajas, y, por tanto, el escaso riesgo de efectos secundarios<sup>28</sup>.

En la actualidad se ensaya con otros fármacos antiinflamatorios, como son los inhibidores de la fosfodiesterasa-4, de los cuales quizá el más avanzado es el roflumilast, que por su actividad antiinflamatoria es posible que cuando se comercialice pueda utilizarse como tratamiento modificador de la EPOC, en aquellos pacientes con frecuentes agudizaciones y criterios de bronquitis crónica.

### Prevención y tratamiento de las agudizaciones

En España se estima que las agudizaciones de la EPOC generan el 10-12% de las consultas de atención primaria, entre el 1 y el 2% de todas las visitas a urgencias y cerca del 10% de los ingresos médicos, siendo imputable a la agudización casi el 60% del coste global de la EPOC<sup>29,30</sup>. Sin embargo, más allá del impacto económico, el interés actual se sustenta en evidencias científicas recientes que destacan el fuerte impacto clínico que la agudización supone sobre el estado de salud de las personas enfermas, la repercusión sobre determinados aspectos extrapulmonares y la influencia sobre la progresión de la enfermedad y su pronóstico<sup>31-33</sup>.

Los broncodilatadores, además de actuar sobre el músculo liso de la vía aérea, también poseen una acción antiinflamatoria e inmunomoduladora, y han demostrado prevenir las agudizaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes con EPOC. Es por ello por lo que están recomendados para la prevención y el tratamiento de las exacerbaciones de la enfermedad<sup>11,12,34</sup>.

El impacto de los broncodilatadores sobre las agudizaciones ha sido evaluado en múltiples estudios. Son varios los trabajos llevados a cabo, tanto con salmeterol<sup>35</sup> como con formoterol<sup>21,36</sup>, que han demostrado su capacidad para reducir las agudizaciones y que nos permite afirmar que el uso de adrenérgicos  $\beta_2$  de acción prolongada consigue disminuir el número de exacerbaciones y aumentar el intervalo de tiempo sin exacerbación en los pacientes con EPOC<sup>37</sup>. En un metaanálisis<sup>38</sup> en el que se incluyeron 9 estudios controlados y aleatorizados para valorar la eficacia del tiotropio, comparado con placebo y con otros broncodilatadores utilizados para el tratamiento de la EPOC estable, los autores encontraron que el tiotropio disminuyó la probabilidad de presentar una exacerbación (*odds ratio* [OR], 0,74; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,66-0,83) y también de las hospitalizaciones por agudización de la EPOC (OR, 0,64; IC del 95%, 0,51-0,82) en comparación con el placebo o el bromuro de ipratropio. No se encontró una reducción significativa de las exacerbaciones y las hospitalizaciones al comparar con los agonistas  $\beta_2$  de larga duración. En el estudio UPLIFT<sup>12</sup>, el tiotropio demostró ser efectivo para retrasar la primera exacerbación que precisaba ingreso hospitalario, con una diferencia significativa a favor del tiotropio en la

tasa de exacerbaciones por paciente-año. En el análisis de la calidad de vida relacionada con la salud, los pacientes que recibían tiotropio lograron una mejoría de ésta, con una diferencia media de 2,7 puntos en el cuestionario de St. George, que fue significativa frente a la rama placebo. Así, en este estudio se demuestra cómo en los pacientes con EPOC que reciben otras medicaciones respiratorias, la adición de tiotropio consigue una mejoría en la calidad de vida, una reducción del riesgo de exacerbaciones y de hospitalizaciones asociadas.

Otros fármacos que han demostrado tener un efecto consistente en reducir el número y la gravedad de las agudizaciones son los corticoides inhalados. Varios metaanálisis disponibles<sup>39,40</sup> demuestran que los corticoides inhalados, comparados con placebo, disminuyen de forma significativa las exacerbaciones en los pacientes con EPOC, con una reducción del riesgo de exacerbaciones de 0,78 (IC del 95%, 0,70-0,86). Sin embargo, al compararlos con respecto a agonistas  $\beta_2$  y anticolinérgicos de larga duración, no muestran beneficios significativos en la reducción de exacerbaciones<sup>34,41</sup>.

Por el contrario, la combinación de corticoides con broncodilatadores de larga duración (bromuro de tiotropio, salmeterol, formoterol) ha demostrado mejorar los síntomas, la función pulmonar y la calidad de vida, así como un descenso en el número de exacerbaciones<sup>35,42,43</sup> en pacientes con EPOC grave. Por ello, no se recomienda la utilización de los corticoides inhalados en la EPOC en monoterapia, y sí deben utilizarse combinados con un broncodilatador de acción prolongada en los pacientes con FEV<sub>1</sub> < 50% y exacerbaciones frecuentes<sup>7</sup>. Los efectos secundarios más habituales que pueden provocar son candidiasis oral y disfonía. No obstante, en el estudio TORCH<sup>11</sup> se pone de manifiesto un mayor porcentaje de neumonías entre las personas que recibían tratamiento con fluticasona, sola o en combinación con salmeterol. Este hecho ha sido objeto de estudio en los 2 últimos años<sup>40,44</sup>. En un metaanálisis publicado en 2009 con 16.996 pacientes en tratamiento con corticoides inhalados durante al menos 24 semanas, presentaban un riesgo relativo de 1,60 para tener neumonía<sup>44</sup>. Actualmente es motivo de estudio si este riesgo aumentado de neumonía es dependiente de la dosis, o bien es un efecto de clase en función de la molécula.

### Reducir la mortalidad

Hasta el momento, sólo el abandono del tabaco y el uso de oxigenoterapia crónica domiciliaria en los pacientes con insuficiencia respiratoria se han asociado a un incremento de la supervivencia de los pacientes con EPOC<sup>45-47</sup>. Sin embargo, en la última década son varios los trabajos realizados para valorar el impacto sobre la mortalidad. Varios estudios epidemiológicos demostraron resultados controvertidos sobre el efecto del tratamiento a largo plazo de los corticoides inhalados sobre la supervivencia<sup>48-51</sup>. Todo ello motivó la puesta en marcha del estudio TORCH<sup>11</sup>, cuya variable primaria era la mortalidad por todas las causas. En dicho estudio se puso de manifiesto que tanto los pacientes tratados con salmeterol como los pacientes con terapia combinada salmeterol-propionato de fluticasona presentaban una reducción en el número de exacerbaciones y un incremento de la calidad de vida sin que existiera evidencia suficiente para establecer un impacto en la evolución y el pronóstico de la enfermedad. Cuando se comparó la rama de tratamiento combinado frente a placebo, se observó una reducción no significativa del riesgo relativo de muerte del 17,5%.

### Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Sobradillo Peña V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Fernando Masa J, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000;118:981-9.

2. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Durán-Taulería E, Sánchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: Impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64:863-8.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Update 2009. Disponible en: [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)
4. Orozco-Levi M, García-Aymerich J, Villar J, Ramírez-Sarmiento A, Antó JM, Gea J. Woodsmoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006;27:542-6.
5. López AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: Current burden and future projections. *Eur Respir J*. 2006;27:397-412.
6. Celli BR, MacNee W. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23:932-46.
7. 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.
8. García-Aymerich J, Agustí A, Barberà JA, Belda J, Farrero E, Ferrer A, et al; en nombre del Grupo de Trabajo sobre la Caracterización Fenotípica y Evolución de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (PAC-COPD). La heterogeneidad fenotípica de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:129-38.
9. Hylkema MN, Sterk PJ, De Boer WI, Postma DS. Tobacco use in relation to COPD and asthma. *Eur Respir J*. 2007;29:438-45.
10. Cahill K, Otead L, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonist for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD006103.
11. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:775-89.
12. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhardt 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.
13. Vestbo J, Sørensen 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.
14. Pauwels RA, Löfdahl 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. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 1999;340:1948-53.
15. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: The ISOLDE trial. *BMJ*. 2000;320:1297-303.
16. 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.
17. Calle M, Rodríguez JL. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: tratamiento en la fase estable. En: Álvarez-Sala JL, Casan P, Rodríguez F, Rodríguez JL, Villena V, editores. *Neumología Clínica*. Barcelona: Elsevier; 2010. p. 190-6.
18. Calverley P. Breathlessness during exercise in COPD: How do the drugs work? *Thorax*. 2004;59:455-7.
19. Tashkin DP, Cooper CB. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. *Chest*. 2004;125:249-59.
20. Stockley RA, Whitehead PJ, Williams MK. Improved outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with salmeterol compared with placebo/usual therapy: Results of a meta-analysis. *Respir Res*. 2006;7:147.
21. Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, Nonikov V, Byrne AM, Thomson MH, et al. Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease I Study Group. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:778-84.
22. Van Noord JA, Bantje TA, Eland ME, Korducki L, Cornelissen PJ. A randomized controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. The Dutch Tiotropium Study Group. *Thorax*. 2000;55:289-94.
23. Van Noord JA, Aumann JL, 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.
24. Van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Verhaert J, Smeets JJ, Mueller A, et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest*. 2006;129:509-17.
25. Cosio BG, Tsaprouni L, Ito K, Jazrawi E, Adcock IM, Barnes PJ. Theophylline restores histone deacetylase activity and steroid responses in COPD macrophages. *J Exp Med*. 2004;200:689-95.
26. Ram FS, Jardim JR, Atallah A, Castro AA, Mazzini R, Goldstein R, et al. Efficacy of theophylline in people with stable chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2005;99:135-44.
27. Molfino NA, Zhang P. A meta-analysis on the efficacy of oral theophylline in patients with stable COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006;1:261-6.
28. Zhou Y, Wang X, Zeng X, Qiu R, Xie J, Liu S, et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology*. 2006;11:603-10.
29. Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. The economic burden of COPD. *Chest*. 2000;117 Suppl 2:S5-9.
30. Hilleman DE, Dewan N, Malesker M, Friedman M. Pharmacoeconomic evaluation of COPD. *Chest*. 2000;118:1278-85.
31. Álvarez-Gutiérrez FJ, Miravittles M, Calle M, Gobart E, López F, Martín A; Grupo de Estudio EIME. Impacto de la EPOC en la vida diaria de los pacientes. Resultados del estudio multicéntrico EIME. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:64-72.
32. Soler-Cataluña JJ. El papel de las exacerbaciones en la historia natural de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:55-8.
33. Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:925-31.
34. Puhan MA, Bachmann LM, Kleijnen J, Ter Riet G, Kessels AG. Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A network meta-analysis. *BMC Med*. 2009;7:2.
35. Calverley P, Pauwels 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.
36. Rossi A, Kristufek P, Levine BE, Thomson MH, Till D, Kottakis J, et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest*. 2002;121:1058-69.
37. Stockley RA, Chopra N, Rice L. Addition of salmeterol to existing treatment in patients with COPD: A 12 month study. *Thorax*. 2006;61:122-8.
38. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Thorax*. 2006;61:854-62.
39. Alsaedi A, Sin DD, McAlister FA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med*. 2002;113:59-65.
40. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:2407-16.
41. Wilt TJ, Niewoehner D, MacDonald R, Kane RL. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2007;147:639-53.
42. 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.
43. 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.
44. 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;169:219-2.
45. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: A clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med*. 1980;93:391-8.
46. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet*. 1981;1:681-6.
47. Kim V, Benditt JO, Wise RA, Sharafkhaneh A. Oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:513-8.
48. Sin DD, Tu JV. Inhaled corticosteroids and the risk of mortality and readmission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:580-4.
49. 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.
50. Kiri VA, Pride NB, Soriano JB, Vestbo J. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: Results from two observational designs free of immortal time bias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:460-4.
51. Sin DD, Wu L, Anderson JA, Anthonisen NR, Buist AS, Burge PS, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:992-7.