



Triple terapia en el tratamiento de la EPOC

Adolfo Balóira

Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra, España

RESUMEN

Palabras clave:

Triple terapia
Tiotropio
Budesónida-formoterol
Fluticasona-salmeterol

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una de las afecciones más importantes en el ámbito respiratorio. Se trata de una enfermedad compleja multicomponente, con inflamación crónica, aumento de las resistencias en las vías aéreas y agudizaciones. Actualmente, disponemos de diversos fármacos para su tratamiento que actúan en dianas diferentes. Los broncodilatadores, sobre todo de acción prolongada, son los más potentes, de los cuales hay dos grupos: beta-2 miméticos y anticolinérgicos. Los corticoides inhalados son los principales antiinflamatorios, aunque su eficacia es modesta y se reservan para pacientes graves con exacerbaciones frecuentes y/o rasgos asmáticos. La posibilidad de asociar estos tres fármacos puede contribuir a un control mayor de los síntomas y mejorar la calidad de vida, así como también a una disminución de las agudizaciones. En este artículo se revisan las evidencias que sostienen esta triple combinación, así como los estudios publicados.

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

Triple therapy in chronic obstructive pulmonary disease

ABSTRACT

Keywords:

Triple therapy
Tiotropium
Budesonide-formoterol
Fluticasone-salmeterol

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most important respiratory diseases, characterized by its multicomponent complexity, with chronic inflammation, increased airway resistance and exacerbations. Several drugs are currently available for its treatment, which act on distinct targets. Bronchodilators, especially prolonged-action bronchodilators, are the most potent and there are two groups: beta-2 mimetics and anticholinergics. Inhaled corticosteroids are the main anti-inflammatory drugs but have modest efficacy and their use is reserved for patients with severe disease and frequent exacerbations and/or asthma traits. Associating these three drugs can improve symptom control, improve quality of life and reduce the number of exacerbations. The present article reviews the evidence supporting this triple combination, as well as published studies.

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

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ha sido y sigue siendo uno de los problemas fundamentales de la afección respiratoria. Su importancia como causa de mortalidad en el mundo occidental seguirá incrementándose en los próximos años. A pesar de algunos avances notables, todavía desconocemos muchos aspectos tanto de la historia natural, como de los mecanismos patogénicos de la enfermedad. No hay una forma única de EPOC, sino diversas expresiones clínicas, con evolución y pronósticos muy diferentes. Aunque durante muchos años se consideró fundamentalmente como una entidad obstructiva apenas reversible, este concepto ha ido cambiando rápida-

mente gracias a la introducción de los nuevos broncodilatadores. El concepto de EPOC pasa por una enfermedad fundamentalmente inflamatoria, que afecta tanto a las vías aéreas, como al parénquima y la vasculatura pulmonar¹. Aunque una de las consecuencias principales de esta inflamación es el aumento de las resistencias al flujo aéreo, hay muchas variables que modulan el curso clínico, como el mantenimiento del hábito tabáquico, la presencia de colonización bacteriana, las agudizaciones o la comorbilidad. Hoy por hoy no es posible curar la enfermedad, pero los fármacos actualmente disponibles consiguen una mejoría significativa en algunas de sus manifestaciones clínicas

Correo electrónico: adolfo.baloira.villar@sergas.es

más relevantes. Por ello, ha surgido el concepto de enfoque multidimensional de la EPOC, que intenta englobar estos distintos aspectos y poder valorar mejor la eficacia del tratamiento. Algunos índices compuestos, como el BODE, se han mostrado claramente superiores al volumen forzado en el primer segundo (FEV_1) para predecir mortalidad². Otro concepto que ha ido adquiriendo gran importancia en los últimos años es el de calidad de vida. Dado que no podemos curar esta enfermedad —que, además, en estadios avanzados es muy sintomática y está salpicada de agudizaciones que en muchos casos obligan a ingreso hospitalario—, un objetivo fundamental será disminuir en lo posible tanto los síntomas basales, como la incidencia de estas agudizaciones. El tratamiento farmacológico de la EPOC se sustenta fundamentalmente en broncodilatadores y antiinflamatorios, con diversos grupos que tienen características propias. Aunque todos aportan ciertos beneficios, están muy lejos de conseguir revertir la enfermedad, por lo que lo ideal es asociarlos, con el fin de sumar sus efectos o incluso obtener cierta sinergia. En estudios en los que se combinaban broncodilatadores de acción corta, ya se observó una mejoría en la función pulmonar, así como una eficacia mayor en comparación con un broncodilatador único^{3,4}. La aparición de fármacos inhalados de vida media larga, como salmeterol, formoterol o tiotropio, ha mejorado claramente la adherencia al tratamiento y el control de los síntomas en relación con fármacos de vida media más corta⁵. No hay que olvidar que, aunque el paciente con EPOC siempre tendrá un cierto grado de obstrucción bronquial, también exhibirá algún grado de respuesta broncodilatadora, muy variable paciente a paciente. Pequeños cambios en el radio de las vías aéreas implican un gran impacto en las resistencias (en proporción inversa a la cuarta potencia del radio), con lo que ello significa en el trabajo respiratorio. En un interesante estudio de Tashkin et al⁶ sobre los pacientes del ensayo UPLIFT, se encontró que el 53,9% de los pacientes tenía reversibilidad bronquial definida por un incremento del FEV_1 mayor del 12% y de 200 ml en valor absoluto, incremento que era superior al 15% en cerca del 66% de los pacientes de este grupo. En un estudio de Aaron et al⁷ no se encontró mejoría en el FEV_1 al asociar salmeterol con tiotropio respecto a tiotropio solo. Curiosamente, la adición de fluticasona sí lo consiguió. Los pacientes incluidos tenían una enfermedad grave (FEV_1 medio en torno al 39% del valor teórico), más del 70% estaba tomando esteroides inhalados y había tenido al menos una agudización el año anterior. Como ya se ha comentado en algún editorial, cuando se hace un ensayo clínico y se comparan grupos con fármacos utilizados previamente por un porcentaje importante de los pacientes, a pesar del período de lavado, los resultados pueden no ser del todo fiables⁸.

Los corticoides inhalados siguen sujetos a cierta controversia, aunque en la práctica clínica su uso está muy extendido. El hecho de disponer de un corticoide y beta-2 en un mismo dispositivo quizá haya facilitado en exceso la prescripción de esta asociación para la EPOC después de los excelentes resultados obtenidos en asma. Actualmente, las guías los reservan para los pacientes más graves, con $FEV_1 < 50\%$ y agudizaciones frecuentes, siempre asociados a broncodilatadores⁹. Algunos resultados conflictivos, como los del estudio TORCH, han puesto una nota de precaución al encontrar poca eficacia y posible incremento del número de neumonías en los pacientes que recibían fluticasona¹⁰. Por el contrario, otros trabajos encuentran beneficios claros en la reducción de exacerbaciones al añadir un corticoide inhalado a un broncodilatador de acción prolongada¹².

Cuando se habla de triple asociación en EPOC, se hace referencia a corticoide, beta-2 y anticolinérgico por vía inhalatoria y, fundamentalmente, a fármacos de acción prolongada. Antes de comentar los resultados de esta combinación, parece necesario revisar las fortalezas y las debilidades de cada uno por separado.

Beta-2 de acción prolongada

Los beta-2 agonistas actúan estimulando los receptores adrenérgicos beta que se expresan de forma elevada en la musculatura lisa

de las vías aéreas, aunque también en otros tipos de células, como mastocitos, eosinófilos o células claras. Tienen un efecto mayor en las vías aéreas pequeñas, donde no hay inervación colinérgica¹³. Tanto salmeterol como formoterol han demostrado broncodilatación durante al menos 12 horas en pacientes con EPOC, aunque con un inicio significativamente más rápido en el caso del segundo¹⁴. Formoterol tiene una elevada eficacia intrínseca, por ser agonista prácticamente completo, mientras que salmeterol la tiene mucho menor por ser agonista parcial. Además del efecto broncodilatador, tienen ciertas acciones antiinflamatorias que podrían ser clínicamente relevantes, como disminución de la activación de los neutrófilos, inhibición de la proliferación de las células musculares lisas bronquiales e incremento del aclaramiento mucociliar¹⁵. Uno de los problemas principales de los beta-2 adrenérgicos es la aparición de tolerancia, es decir, pérdida de eficacia tras su uso continuado, debido a la disminución del número de receptores. Los corticoides revierten en parte este efecto. Aunque en general se muestran mejor que el placebo en ensayos controlados en función pulmonar, calidad de vida y uso de medicación de rescate, hay cierta controversia sobre si pueden incrementar la mortalidad^{16,17}. En el estudio TORCH, el grupo tratado con salmeterol mostró una mejoría tanto en función pulmonar, como en calidad de vida. Con los datos disponibles, parece recomendable que se utilicen asociados a corticoides, dado que el riesgo de mortalidad disminuye de forma notable¹⁸. Un problema importante es la falta de correlación entre la respuesta broncodilatadora aguda y a largo plazo, por lo que no se debe excluir el tratamiento en pacientes con reversibilidad escasa. No se ha podido demostrar una correlación entre mejoría de función pulmonar y parámetros de calidad de vida, ni tampoco disminución de la pérdida de función pulmonar¹⁹. Es bien conocido el efecto de los beta-2 miméticos en el corazón, con un incremento de la frecuencia cardíaca²⁰. Pero, en general, ambos fármacos son muy seguros a las dosis habitualmente utilizadas.

Anticolinérgicos de acción prolongada

Los anticolinérgicos han sido quizás el tratamiento de primera elección en la EPOC cuando sólo se disponía de fármacos de acción corta. Con la llegada de los beta-2 miméticos de acción prolongada, cambió un poco la estrategia terapéutica, que se reforzó al aparecer tiotropio, el único anticolinérgico comercializado actualmente con dosis única diaria. Diversos estudios han mostrado su superioridad respecto a ipratropio, e incluso a salmeterol²¹. Es un fármaco cómodo en cuanto a posología y sus efectos secundarios son en general de pequeña intensidad, fundamentalmente sequedad bucal o congestión prostática. Esto último puede suponer cierto problema en algunos pacientes. En el metaanálisis comentado antes de Salpeter et al¹⁶ se incluyeron cuatro estudios con anticolinérgicos, tres de ellos con tiotropio, los cuales demuestran una disminución significativa de mortalidad con estos fármacos (riesgo relativo [RR] = 0,27). Cuando se analizaron los resultados del estudio UPLIFT, con un seguimiento muy estricto de estado vital de los pacientes, la reducción de mortalidad en el grupo que había recibido tiotropio estuvo en el límite de la significación estadística (intervalo de confianza [IC] del *hazard ratio* [HR] = 0,76-0,99) cuando se contabilizaba el tiempo con tratamiento, pero en el seguimiento de los 30 días posteriores se produjo un importante número de fallecimientos en este grupo, sin una explicación clara que anuló estas diferencias²². El estudio INSPIRE mostró un efecto ligeramente superior de la combinación fluticasona-salmeterol sobre tiotropio en cuanto a la disminución de exacerbaciones de pacientes con EPOC, pero de forma inesperada una reducción muy importante en la mortalidad con la asociación. Estos resultados dieron lugar a numerosas cartas en las que se criticaba el estudio. Posiblemente una duración de sólo 2 años, con unas cifras bajas de fallecimientos (el 3 frente al 6%),

han sido la causa de estas diferencias que en una población más grande y con mayor duración serían diferentes²³. Ha habido cierta controversia respecto al posible incremento de mortalidad cardiovascular con el uso de anticolinérgicos. En un estudio en el que se sumaban los resultados de 17 ensayos, se encontró un incremento significativo del riesgo de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en los pacientes tratados con anticolinérgicos, que se hacía más acusado si los ensayos duraban más de 6 meses (RR = 1,73)²⁴. En otro estudio realizado recientemente, que incluyó cerca de veinte mil pacientes tratados con tiotropio/placebo, se encontró una incidencia de mortalidad cardiovascular de 0,91 por cada cien pacientes/año en el grupo tratado con tiotropio frente a 1,24 en el grupo placebo (RR = 0,77). De igual manera, la mortalidad por todas las causas también resultó menor en el grupo de tiotropio²⁵. En este estudio se incluye a los pacientes del ensayo UPLIFT. En resumen, no parece que los anticolinérgicos incrementen el riesgo de mortalidad, ya sea cardiovascular o por otras causas, sino más bien todo lo contrario.

Corticoides inhalados

La EPOC tiene un componente inflamatorio importante. Aunque en la mayor parte de los casos se trata de una respuesta al humo del tabaco, una vez que se ha establecido se mantiene, aunque se haya abandonado el hábito de fumar. Se conocen poco los mecanismos que dan lugar a esta respuesta, pero probablemente se trata de una alteración en la regulación/resolución de la inflamación, así como de los procesos de reparación. Los macrófagos y los linfocitos CD8+ son los principales conductores de esta respuesta, junto con los neutrófilos que desempeñan un papel muy importante durante las exacerbaciones. Antígenos virales y células epiteliales pueden actuar como moduladoras²⁶. Los corticoides son los antiinflamatorios más potentes disponibles, por lo que parece apropiado su uso en esta enfermedad. Cuando se unen a su receptor, envían una señal negativa sobre múltiples genes proinflamatorios²⁷. Su inconveniente es la poca eficacia que manifiestan al intentar inhibir la activación de neutrófilos y macrófagos. Se han identificado diversos mecanismos de resistencia a estos fármacos, que incluyen la reducción de la expresión de la histona-deacetilasa 2, aumento del factor inhibitorio de la migración de macrófagos o activación de la proteína cinasa activada por mitógeno²⁸.

El efecto de los corticoides inhalados en la EPOC sigue siendo controvertido. En el estudio ISEEC se observó una disminución en la mortalidad, incluidos ensayos con una duración de al menos 12 meses (HR = 0,73)²⁹. Haciendo un análisis de diversos estudios con una duración de 6 meses, no se pudo demostrar mejoría de la pérdida de FEV₁³⁰. La mayor parte de los trabajos muestran disminución de las exacerbaciones.

Los corticoides inhalados no son inocuos, sobre todo cuando se usan a dosis elevadas. Se ha observado pérdida de masa ósea y, posiblemente, fracturas vertebrales cuando se utilizan durante largos períodos³¹. El estudio TORCH mostró de forma inesperada un incremento en el número de neumonías con el uso de fluticasona, si bien no se asociaron a una mortalidad mayor¹⁰. Este incremento en la frecuencia de neumonías no ha sido observado en los ensayos clínicos con budesónida¹¹. Otro aspecto interesante serían los efectos sistémicos antiinflamatorios. Diversos trabajos han mostrado elevación de PCR sérica, así como otros marcadores en pacientes con EPOC que mejoran con esteroides inhalados³². Quizá esto sea la base de una posible reducción de los episodios cardiovasculares observada al usar estos fármacos.

En resumen, parece que se producen efectos beneficiosos en pacientes con EPOC al administrar corticoides inhalados, aunque la intensidad de estos efectos es muy variable según las características de los pacientes. Deberían evitarse las dosis elevadas de forma prolongada a causa de los potenciales efectos adversos.

Triple asociación: razones para su uso

El uso de varios fármacos combinados es una constante en medicina. En general, ello traduce que no existe el fármaco ideal. Con ello se busca conseguir varios objetivos:

- Sumar efectos cuando uno solo de los fármacos no controla por completo la enfermedad.
- Actuar en dianas diferentes que mejoren aspectos distintos del proceso patológico.
- Obtener algún tipo de sinergia que potencie la eficacia de cada fármaco por separado.
- Disminuir las dosis para minimizar los efectos adversos.

Es relativamente infrecuente que hoy día una enfermedad crónica se trate en régimen de monoterapia. Los procesos neoplásicos, enfermedades inflamatorias crónicas, el control de la hipertensión arterial y otras muchas entidades basan su estrategia terapéutica en la asociación de varios fármacos. La EPOC no podía ser una excepción. Se trata de una enfermedad inflamatoria con múltiples vías implicadas en este proceso inflamatorio, que además da lugar a broncoconstricción, secreción excesiva de moco, colonización por gérmenes, agudizaciones y un síndrome general que afecta a la musculatura estriada y produce un estado de inflamación sistémica. Por tanto, hay múltiples dianas en las que se puede actuar. Como ya se ha comentado anteriormente, los tres grupos de fármacos de que disponemos para el tratamiento inhalado actúan inhibiendo o estimulando receptores de diferentes vías, una premisa esencial para iniciar tratamiento combinado. Al menos entre esteroides y beta-2 miméticos podría haber cierta sinergia. El receptor beta-2 se encuentra en la superficie celular y pertenece a la familia de las proteínas G. Un efecto conocido del uso de beta-2 miméticos es la aparición de tolerancia, es decir, pérdida de eficacia con su uso. Su base molecular es la disminución de la síntesis de receptores. Tanto los corticoides inhalados, como por vía sistémica revierten este efecto³³, lo que supone un beneficio importante cuando se asocian. En sentido inverso, el corticoide actúa uniéndose a su receptor que se encuentra en el citoplasma celular. Para ejercer su función ha de trasladarse hasta el núcleo. Se ha comprobado que formoterol unido a budesónida o salmeterol con fluticasona incrementan de forma notable esta traslocación³⁴. Por tanto, la asociación de corticoide y beta-2 mimético se sustenta en una base molecular que podría dar lugar a cierta sinergia en sus acciones conjuntas. Sobre el efecto de los corticoides en los receptores muscarínicos, los datos son más conflictivos y parecen ser dependientes de la especie. No está claro lo que sucede en humanos, aunque es posible que se produzcan efectos diferentes en los receptores M₂ (incremento) y M₃ (disminución).

Triple asociación: estudios clínicos

Fluticasona-salmeterol-tiotropio

En un estudio piloto se intentó demostrar la superioridad de los dos broncodilatadores asociados en cada uno de ellos por separado, en términos de función pulmonar en pacientes con EPOC de grado moderado-grave. Con un diseño aleatorio y doble ciego, a los 22 pacientes de la muestra se les administró durante una semana fluticasona-salmeterol, fluticasona-tiotropio o bien los tres fármacos con períodos de lavado de una semana. El objetivo era conocer el efecto de cada tratamiento en el FEV₁ previo y 2 horas después de la inhalación de los fármacos. No se observaron diferencias significativas entre los dos broncodilatadores, pero la asociación de ambos fue superior tanto en el FEV₁ valle, como a las 2 horas³⁵. En otro trabajo se intentó conocer el comportamiento a más largo plazo sobre el FEV₁ de esta triple terapia, respecto a sus componentes aislados. Para ello, durante 3 meses, se asignó a 81 pacientes con EPOC a tratamiento con tiotropio, salmeterol-fluticasona o los tres fármacos. Al final del

primer mes, el FEV₁ valle era significativamente peor en el grupo tiotropio que en los otros dos, que a su vez no mostraban diferencias. Al final del estudio, por el contrario, salmeterol-fluticasona y tiotropio eran similares, con una diferencia muy marcada en el grupo de triple terapia (mejoría del FEV₁ respecto al basal de 140, 141 y 186 ml, respectivamente). Los autores concluyeron que, aunque inicialmente hay ventaja de la asociación entre salmeterol-fluticasona respecto a tiotropio, ésta se pierde rápidamente y, a largo plazo, la triple asociación es la más favorable³⁶. Para conocer un poco mejor el efecto en la función pulmonar de la asociación de estos tres fármacos, se diseñó un estudio de 2 semanas de duración cuyo objetivo primario era un parámetro mucho más sensible: la conductancia específica de las vías aéreas (sGaw). Participaron cinco centros del Reino Unido y Bélgica y se incluyó a 41 pacientes. Todos los pacientes recibieron los tres esquemas terapéuticos (salmeterol-fluticasona, tiotropio o ambos) en períodos de 2 semanas con otras 2 semanas de lavado. Al final del período de estudio, el área bajo la curva de la sGaw durante las primeras 4 horas tras la inhalación de los fármacos fue significativamente superior en el grupo de triple terapia, respecto a las otras 2 opciones (el 27 y el 21 %, respectivamente; $p < 0,001$). También se observaron diferencias favorables a la triple combinación en FEV₁ valle, uso de medicación de rescate y en el índice transicional de disnea³⁷.

Otro trabajo mucho más ambicioso, realizado en 27 centros de Canadá, exploró el impacto de la triple terapia en las exacerbaciones. Para ello, se diseñó un estudio de un año de duración con 3 grupos que recibieron tiotropio, tiotropio-salmeterol o tiotropio-salmeterol-fluticasona. Se consideró exacerbación significativa cuando el paciente precisaba tomar antibióticos o corticoides por vía sistémica. No se consiguió alcanzar diferencias significativas entre los tres grupos (el 62,8, el 64,8 y el 60 % de los pacientes, respectivamente, tuvieron al menos una exacerbación); sin embargo, sí se observó una disminución significativa en el número de hospitalizaciones (OR = 0,53), mejoría en el FEV₁ y mejoría de calidad de vida con la triple terapia respecto a tiotropio. La asociación tiotropio-salmeterol no consiguió demostrar esta diferencia⁷.

En un trabajo reciente se ha demostrado que añadir tiotropio a pacientes en tratamiento con salmeterol-fluticasona y que siguen un programa de rehabilitación mejora claramente los resultados, tanto en función pulmonar, como en distancia recorrida en 6 minutos, escala de disnea y calidad de vida³⁸.

A la luz de los resultados de estos trabajos, todo parece apuntar hacia la superioridad de la combinación de estos tres fármacos en pacientes con EPOC grave, respecto a utilizar cualquiera de ellos por separado.

Budesónida-formoterol-tiotropio

En un estudio inicial se incluyó a 71 pacientes, a los que de forma cruzada se trató durante períodos de 6 semanas con tiotropio, formoterol o ambos asociados. El objetivo primario era conocer el impacto en la función pulmonar durante 24 horas. Aunque en las primeras 12 horas tiotropio fue superior a formoterol, en las siguientes 12 no hubo diferencias significativas. En cambio, la asociación de los dos sí se mostró claramente mejor en ambos períodos (234 ml durante el día, 83 ml durante el período nocturno). También se redujo el uso de medicación de rescate³⁹. Otro estudio comparó la eficacia en la función pulmonar de la asociación de formoterol-tiotropio y salmeterol-fluticasona. Tras 6 semanas de tratamiento, se realizaron espirometrías seriadas para medir el área bajo la curva de las primeras 12 horas. El número de pacientes incluidos en el análisis fue de 592. Se comportó significativamente mejor la primera asociación con una diferencia en el FEV₁ de 78 ml y en la capacidad vital forzada (FVC) de 173 ml. No se observaron diferencias en el FEV₁ predosis o en el uso de medicación de rescate⁴⁰.

Para conocer realmente el impacto en parámetros clínicos y exacerbaciones de la asociación de formoterol-budesónida con tiotropio, se diseñó el estudio CLIMB⁴¹. Como criterios de inclusión era preciso haber tenido al menos una exacerbación el año previo y un FEV₁ pre-broncodilatador $< 50\%$ del predicho. En total se aleatorizaron 660 pacientes procedentes de 9 países. Para evitar sesgos, las primeras 2 semanas todos los pacientes se trataron con tiotropio y, posteriormente, de forma aleatorizada se incluían en uno u otro grupo (formoterol-budesónida-tiotropio frente a tiotropio) durante 12 semanas. Los pacientes disponían de un espirómetro portátil para medir diariamente el FEV₁ y la FVC, así como un diario electrónico en el que se reflejaba la calidad de vida diurna y nocturna. El objetivo primario fue medir el cambio en el FEV₁ matutino desde el inicio hasta la semana 12. Entre los objetivos secundarios se incluyeron FEV₁ y pico-flujo medidos diariamente por la mañana, síntomas a partir del Global Chest Symptoms Questionnaire, uso de medicación de rescate, actividad diaria y exacerbaciones que requiriesen uso de corticoides sistémicos. Se observó

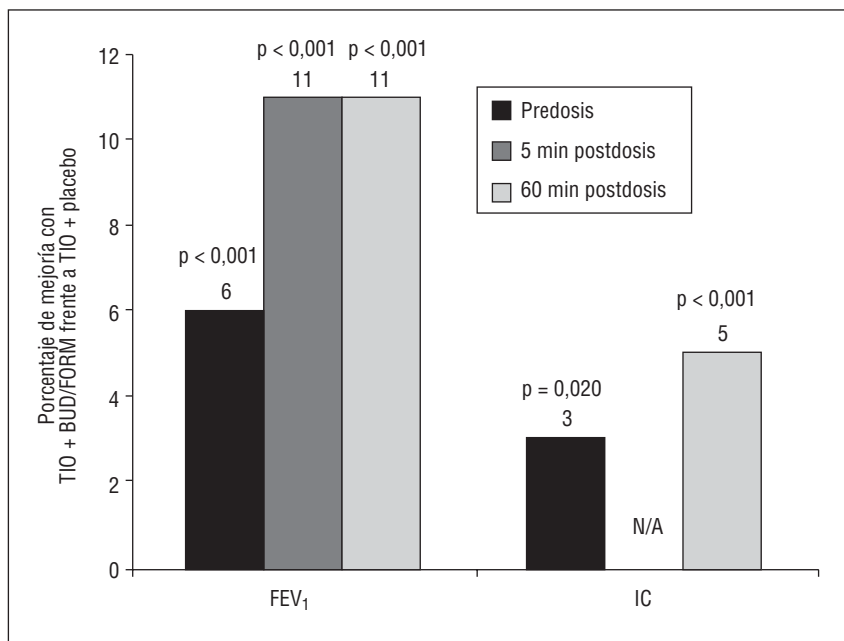


Figura 1. Efecto en la función pulmonar de la adición de budesónida/formoterol (BUD/FORM) a tiotropio (TIO). FEV₁: volumen forzado en el primer segundo.

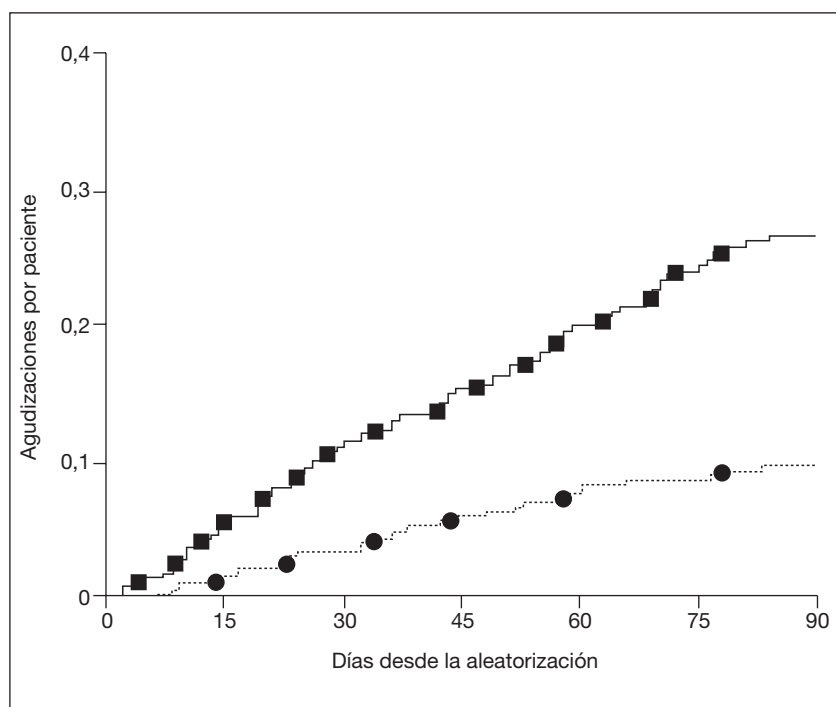


Figura 2. Número de exacerbaciones graves por paciente en relación con el tiempo en el estudio. Los círculos representan tiotropio más budesónida/formoterol y los cuadrados tiotropio más placebo.

un incremento en el FEV₁, predosis del 6% y postdosis del 11%, tanto a los 5 como a los 60 minutos con la triple terapia frente a tiotropio solo ($p < 0,001$) (fig. 1). Además, las exacerbaciones graves se redujeron un 62% (fig. 2) y las hospitalizaciones o atenciones en urgencias, un 65%. La puntuación en el Saint George Respiratory Questionnaire mejoró 3,7 puntos (1,4 en el grupo tiotropio solo; $p < 0,05$). Se observó también una mejoría en los síntomas y actividades matutinas en el grupo de la triple terapia y una mejoría significativa en el uso de medicación de rescate en comparación con los pacientes que recibieron tiotropio más placebo. No se produjeron diferencias en cuanto a efectos adversos. La conclusión fue que la adición de formoterol-budesónida a tiotropio era superior a tiotropio solo.

Conclusiones

El tratamiento farmacológico de la EPOC descansa fundamentalmente en broncodilatadores y corticoides, todos ellos administrados por vía inhalada. Cada uno de estos fármacos actúa en dianas diferentes, lo que permite asociarlos para mejorar los resultados. La EPOC es una enfermedad compleja que precisa un abordaje multidisciplinario. Hoy por hoy no es posible revertir las lesiones producidas, pero sí se ha conseguido disminuir las exacerbaciones, incrementar la capacidad de esfuerzo y mejorar la calidad de vida. En este momento hay evidencia suficiente para recomendar la triple asociación (beta-2 mimético, anticolinérgico y corticoide) en pacientes con enfermedad grave y agudizaciones frecuentes. Con los datos disponibles no se puede asegurar que con este tratamiento se enlentezca la pérdida de función pulmonar, o incluso que aumente la supervivencia, pero sí es posible afirmar que mejora muchos de los parámetros clínicos y funcionales del paciente, y contribuye a que pueda tener una vida con una calidad notablemente superior.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Hogg JC, Chu F, Utokaparch F, Woods R, Elliot WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350:2645-53.
- Celli BR, Cote CG, Marín JM, Casanova C, Montes de Oca M, Méndez 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.
- Ikeda A, Nishimura K, Koyama H, Izumi T. Bronchodilating effects of combined therapy with clinical dosages of ipratropium bromide and albutamol for stable COPD: comparison with ipratropium bromide alone. *Chest.* 1995;107:401-5.
- Dorinsky PM, Reisner C, Ferguson GT, Menjoge SS, Serby CW, Witek TJ Jr. The combination of ipratropium and albuterol optimizes pulmonary function reversibility testing in patients with COPD. *Chest.* 1999;115:966-71.
- Vincken W, Van Noord JA, Greefhorst AP, Bantje TA, Keste S, Korducki L, et al. Improved health outcomes in patient with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J.* 2002;19:209-16.
- Tashkin DP, Celli B, Decramer M, Liu D, Burkhart D, Cassino C, et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2008;31:742-50.
- Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146:545-55.
- Suissa S. Methodological controversies in chronic obstructive pulmonary disease therapeutic trials. *Presse Med.* 2009;38:445-51.
- 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.
- Calverley PM, Anderson JA, Celli BR, Fergusson 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.
- Sin DD, Tashkin D, Zhang X, Radner F, Sjobring U, Thoren A, et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2009;29;374:712-9.
- 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.
- Ohrui T, Yanai M, Sekizawa K, Morikawa M, Sasaki H, Takishima T. Effective site of bronchodilation by β -adrenergic and antimuscarinic agents in patients with chronic obstructive pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure with a new catheter. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146:88-91.
- Celik G, Kayacan O, Beder S, Durmaz G. Formoterol and salmeterol in partially reversible chronic obstructive pulmonary disease: a crossover, placebo-controlled comparison of onset and duration of action. *Respiration.* 1999;66:434-9.
- Johnson M, Rennard S. Alternative mechanisms for long-acting β_2 -adrenergic agonists in COPD. *Chest.* 2001;120:258-70.

16. Salpeter SR, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: anticholinergic, but not β -agonists reduce severe exacerbations and mortality in COPD. *J Gen Intern Med.* 2006;21:1011-21.
17. Rodrigo GJ, Nannini RJ, Rodríguez-Roisín R. Safety of long-acting β -agonists in stable COPD: a systematic review. *Chest.* 2008;133:1079-87.
18. Kliber A, Lynd LD, Sin DD. The effects of long-acting bronchodilators on total mortality in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2010;11:56.
19. Rossi A, Khirani S, Cazzola M. Long-acting β_2 -agonists in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis.* 2008;3:521-9.
20. Cazzola M, Imperatore F, Salzillo A, Di Perna F, Calderaro F, Imperatore A, et al. Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with pre-existing cardiac arrhythmias and hypoxemia. *Chest.* 1998;144:411-5.
21. Donohue JF, Van Noord JA, Bateman ED, Langley SJ, Lee A, Witek TJ Jr, et al. A 6 month placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest.* 2002;122:47-55.
22. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Bukhart D, Kesten S, Mejoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008;359:1543-54.
23. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177: 19-26.
24. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2008;300:1439-50.
25. Celli B, Decramer M, Leimer I, Vogel U, Kesten S, Tashkin DP. Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. *Chest.* 2010;137:20-30.
26. Cosío MG, Saetta M, Agustí A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2009;360:2445-54.
27. Barnes P. Corticosteroids effects on cell signaling. *Eur Respir J.* 2006;27:413-26.
28. Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *Lancet.* 2009;373:1905-17.
29. 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.
30. Soriano JB, Sin DD, Zhang X, Camp PG, Anderson JA, Anthonisen NR, et al. A pooled analysis of FEV₁ decline in COPD patients randomized to inhaled corticosteroids or placebo. *Chest.* 2007;131:682-9.
31. Langhammer A, Forsmo S, Syversen U. Long-term therapy in COPD: any evidence of adverse effect on bone? *Int J Chron Obstruct Pulm Dis.* 2009;4:365-80.
32. Man SF, Sin DD. Effects of corticosteroids on systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2:78-82.
33. Mak JCW, Nishikawa M, Shirasaki H, Miyayasu K, Barnes PJ. Protective effects of a glucocorticoid on downregulation of pulmonary β_2 -adrenergic receptors in vivo. *J Clin Invest.* 1995;96:99-106.
34. Roth M, Johnson PR, Rudiger JJ, King GG, Ge Q, Burgess JK, et al. Interaction between glucocorticoids and beta2 agonists on bronchial airway smooth muscle cells through synchronized cellular signaling. *Lancet.* 2002;360:1293-9.
35. Balóira Villar A, Vilaríño Pombo C. Eficacia broncodilatadora de la combinación de salmeterol y tiotropio en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol.* 2005;41:130-4.
36. Cazzola M, Andò F, Santus P, Ruggeri P, Di Marco F, Sanduzzi A, et al. A pilot study to assess the effects of combining fluticasone propionate/salmeterol and tiotropium on the airflow obstruction of patients with severe-to-very severe COPD. *Pulm Pharmacol.* 2007;20:556-61.
37. Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax.* 2008;63:592-8.
38. Pasqua F, Biscione G, Crigna G, Auciello L, Cazzola M. Combining triple therapy and pulmonary rehabilitation in patients with advanced COPD: a pilot study. *Respir Med.* 2010;104:412-7.
39. Van Noord JA, Aumann J-L, Janssens E, Smeets JJ, Verhaert JJ, 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.
40. Rabe KF, Timmer W, Sagkriotis A, Viel K. Comparison of a combination of Tiotropium plus Formoterol to Salmeterol plus Fluticasone in moderate COPD. *Chest.* 2008;134:255-62.
41. Welte T, Miravittles M, Hernández P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, 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.