

Tratamiento inhalado en la EPOC ¿Qué aporta a los pacientes?

FRANCISCO TERUEL GONZÁLEZ

MÉDICO DE FAMILIA DEL SNS-O

ANTONIO LÓPEZ ANDRÉS

SERVICIO DE PRESTACIONES FARMACÉUTICAS. SNS-O

JAVIER HUETO PÉREZ DE HEREDIA

SECCIÓN DE NEUMOLOGÍA, HOSPITAL VIRGEN DEL CAMINO. SNS-O

La EPOC se caracteriza por la presencia de una obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo, causada fundamentalmente por una reacción anómala frente al humo del tabaco¹.

Es una enfermedad compleja, crónica y sin curación, pero prevenible y tratable, si bien las medidas terapéuticas actuales son limitadas, dirigidas fundamentalmente a minimizar los síntomas de la enfermedad y a mejorar la calidad de vida del paciente.

Prevalencia y gastos

Según datos recogidos en 1997 y publicados en el estudio IBERPOC², la prevalencia de EPOC en España es aproximadamente del 9,1% de la población entre 40 y 69 años, y se prevé que aumente inevitablemente en los próximos años debido al aumento del tabaquismo y al envejecimiento de la población. La mayoría de los casos en los estudios de prevalencia tienen un grado de enfermedad leve o moderado³.

En España se ha calculado que el coste sanitario medio por cada paciente de EPOC es de 1.752 euros/año, variando proporcionalmente a la gravedad de la enfermedad⁴. El 42% de este coste corresponde a gasto hospitalario y otro 42% a fármacos, siendo los corticoides inhalados los que se llevan el mayor % del gasto en fármacos (26%), seguidos de los broncodilatadores beta-2 adrenérgicos de acción prolongada (17%)^{3,5}.

Globalmente, los gastos provocados por esta enfermedad en España suponen aproximadamente el 2% del presupuesto anual del Ministerio de Sanidad y Consumo y el 0,25% del producto interior bruto⁶.

Otro hallazgo interesante del citado estudio IBERPOC es que hay un número elevado de pacientes diagnosticados erróneamente de EPOC, con el consiguiente gasto sanitario, fundamentalmente por fármacos innecesarios. Según los datos de un estudio a nivel nacional⁷, en España hay una amplia utilización de corticoides inhalados, dato que contrasta con las recomendaciones actuales.

Algunas de las medidas que se proponen para un uso eficiente de recursos sanitarios son: facilitar un diagnóstico correcto y precoz de la enfermedad, proporcionar medidas dirigidas al abandono del tabaco, reducir las estancias hospitalarias y basar el tratamiento en recomendaciones acordadas con la evidencia científica actualizada y relevancia clínica de los resultados^{3,7}.

Tratamiento de la EPOC estable

Objetivos del tratamiento

Hasta este momento el volumen espirado máximo en el primer segundo (VEMS o FEV₁) es el principal

criterio para la clasificación en categorías de gravedad de la EPOC, y en él se basan las recomendaciones y guías internacionales para el abordaje del tratamiento, si bien entre las guías o normativas existe una amplia variabilidad en las cifras que utilizan para dicha clasificación⁸.

El VEMS es, junto con otros parámetros de una espirometría forzada, imprescindible para el diagnóstico de la enfermedad. Es además un excelente dato para evaluar el grado de afectación funcional de estos pacientes, pero también se sabe que es poco sensible a los cambios inducidos por el tratamiento en la EPOC (p.ej. la prueba broncodilatadora es significativa sólo en el 15-20% de enfermos de EPOC) y no refleja la situación clínica real de los pacientes.

En este sentido, llaman la atención algunos resultados del estudio IDENTPOC llevado a cabo en España en el año 2000 y publicado en 2005, en el que ya se observa que la prescripción farmacológica de los pacientes con EPOC estable estaba determinada, además de por el grado de obstrucción según el VEMS, por otros parámetros a los que apenas se les daba importancia en las guías, entre los que destacan la disnea y, principalmente, la calidad de vida relacionada con la salud⁹.

Cada vez están cobrando más interés ciertas características fenotípicas y funcionales de la enfermedad, como la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, la desnutrición, la disfunción muscular esquelética, la limitación en la capacidad de ejercicio, la percepción de síntomas, etc., que parecen influir de manera importante sobre la historia natural de la enfermedad y el consumo de recursos sanitarios^{3,10}.

Por todo ello, parece un contrasentido que los objetivos terapéuticos se centren en la mejoría espirométrica. Así en la última versión de la guía GOLD¹¹ se da cada vez más importancia a procurar:

- Aliviar los síntomas
- Mejorar la tolerancia al ejercicio
- Mejorar el estado de salud
- Prevenir y tratar las agudizaciones y complicaciones
- Evitar la progresión de la enfermedad
- Reducir la mortalidad

Los síntomas más importantes del paciente con EPOC son la disnea, la limitación al ejercicio, la tos y la expectoración. Para el control de los dos últimos, las medidas principales son la supresión del tabaco y evitar los irritantes ambientales.

Como en muchas patologías crónicas, también en la EPOC ha suscitado mucha atención durante los últimos años la medida de la calidad de vida relacionada con la salud, estando relacionada con la disnea, la edad, el número de agudizaciones y con el grado de obstrucción^{12,13}.

Solo el abandono del tabaco aumenta la supervivencia. La medicación puede reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida

En cuanto a la supervivencia, las únicas medidas que hasta ahora han demostrado mejorarla de forma concluyente son el abandono del tabaco y, en caso de insuficiencia respiratoria, el tratamiento con oxígeno¹¹. No hay pues hasta el momento ningún tratamiento farmacológico que haya demostrado aumentar la supervivencia.

Tratamiento farmacológico

Para un correcto planteamiento terapéutico es fundamental diagnosticar bien a los pacientes, siendo en ocasiones difícil diferenciar entre asma y EPOC. Se debe hacer un esfuerzo en este punto ya que las bases fisiopatológicas y el abordaje terapéutico no son iguales, aunque en muchas ocasiones se manejen los mismos fármacos. Por otro lado, la mezcla de pacientes con asma y EPOC en los ensayos clínicos y metanálisis hacen que sea más difícil sacar conclusiones válidas de los mismos, tanto en lo que se refiere a efectividad del tratamiento como a los efectos adversos.

El tratamiento farmacológico de la EPOC en fase estable se basa en broncodilatadores y corticoides inhalados. La vía inhalada es indiscutiblemente la de elección para la administración de estos fármacos por su mayor efectividad y menores efectos adversos, a pesar de lo cuál, no está exenta de efectos secundarios locales derivados del depósito en la mucosa oral (como sucede con los corticoides inhalados) o generales derivados de la absorción y paso a la circulación general.

Todos los dispositivos de inhalación pueden ser igualmente efectivos cuando se utilizan correctamente. En la práctica todos tienen sus ventajas e inconvenientes y todavía no existe el dispositivo ideal, debiendo valorar las características de cada paciente a la hora de aconsejar uno u otro.

La mayor parte de enfermos de EPOC son personas mayores y, con frecuencia, con dificultades para el uso correcto del cartucho presurizado. Si se opta por este tipo de dispositivo, se debería insistir en el entrenamiento periódico del paciente y si, pese a ello, no fuera posible su uso correcto, añadir una cámara espaciadora o elegir otro tipo de dispositivo.

Los estudios de preferencia de los pacientes entre los múltiples inhaladores presentan resultados muy variables y poco fiables, aunque lo que parece claro es que a la mayoría de pacientes la maniobra de inhalación le resulta más sencilla con los dispositivos de polvo seco.

Broncodilatadores. Características

Existen 3 grupos farmacológicos de broncodilatadores utilizados en la EPOC:

- Anticolinérgicos inhalados (bromuro de ipratropio, tiotropio)

- Agonistas beta-2 adrenérgicos inhalados
- Teofilinas

En cuanto a la duración de acción se pueden diferenciar 2 tipos de broncodilatadores inhalados:

- Acción corta (bromuro de ipratropio, salbutamol, terbutalina)
- Acción prolongada (tiotropio, salmeterol, formoterol)

Los broncodilatadores no modifican la historia natural de la enfermedad en cuanto a supervivencia y reversibilidad de la obstrucción valorada con el VEMS. ¿Qué aportan entonces al tratamiento de la EPOC? ¿Por qué una enfermedad con una obstrucción poco o nada reversible se trata con broncodilatadores?

Aunque el tratamiento inhalado de la EPOC es el mismo que el usado en el asma, sus efectos no son similares. A diferencia de lo que ocurre en el asma, donde hay unos aceptables marcadores del beneficio real aportado por las distintas opciones terapéuticas, en la EPOC no hay un consenso general sobre cuales son los indicadores más válidos.

Un acercamiento a esta cuestión¹⁴ propone considerar las siguientes tres dimensiones, sugiriendo que en la evaluación del resultado terapéutico se considere claramente efectivo el tratamiento que aporte beneficios a las tres:

Fisiológica

Como ya se ha comentado, el VEMS es relativamente insensible a los broncodilatadores y la prueba broncodilatadora, de forma aislada, se ha considerado un mal predictor de la respuesta a los broncodilatadores. Sin embargo, hasta en el 85% de pacientes con poca o ninguna reversibilidad se puede detectar algún grado de broncodilatación, que puede ser clínicamente relevante, especialmente en pacientes con obstrucción grave. De esta forma puede conseguirse una mejora en la mecánica ventilatoria, reduciendo la capacidad pulmonar total y el volumen residual, y aumentando la capacidad inspiratoria (en definitiva, aliviando la excesiva hiperinsuflación). Todo ello a pesar de que el VEMS no mejore significativamente³.

Posiblemente este sea el mecanismo por el que los broncodilatadores consiguen el alivio de la disnea y la mejoría en la tolerancia al ejercicio. Por ello, se han propuesto otros parámetros añadidos

Los agonistas beta-2 se deben usar siempre con precaución en pacientes con cardiopatía

que podrían incluirse en la evaluación, algunos sencillos de determinar como la capacidad inspiratoria, medible con la mayoría de los espirómetros^{15,16}.

Funcional

El síntoma cardinal del paciente con EPOC es la disnea, pero al no considerarse cuantificable hasta hace poco tiempo, su importancia ha sido minimizada. Hoy se sabe que está muy relacionada con la calidad de vida y la mortalidad en la EPOC. Debido a la poca correlación entre el grado de disnea y el VEMS, se recomienda su cuantificación mediante cuestionarios específicos (escala de *Borg*, escala modificada del *Medical Research Council*, etc.), tanto en la valoración de la respuesta al tratamiento como en el seguimiento periódico del paciente^{3,16,17}.

Otros procedimientos para la valoración del estado funcional son las pruebas de ejercicio, entre las que destaca la marcha de 6 minutos por ser una prueba simple, reproducible, al tiempo que aporta información importante¹⁸.

Global

Incluye como marcadores la frecuencia y gravedad de exacerbaciones, la utilización de recursos sanitarios y la medida de la calidad de vida relacionada con la salud mediante cuestionarios específicos para pacientes con EPOC¹⁴. Los 2 últimos indicadores presentan el problema de la complejidad de su medición, por lo que se consideran de difícil aplicación en la práctica diaria¹.

Así, la mayoría de ensayos clínicos miden como variable respuesta uno o varios de los siguientes aspectos:

- Cambios en la mecánica ventilatoria
- Alivio sintomático y/o disminución del uso de tratamiento de rescate
- Mejoría de la tolerancia al ejercicio
- Disminución del número de exacerbaciones
- Mejoría de la calidad de vida.

En general, hay poca controversia sobre el uso de broncodilatadores inhalados en la EPOC y las guías actuales los consideran como la piedra angular en el tratamiento farmacológico de esta enfermedad.

Agonistas Beta-2 Adrenérgicos

Agonistas beta-2 de acción corta

Respecto a placebo, consiguen una discreta pero significativa mejoría de las pruebas de función pulmonar inmediatamente después de la administración del fármaco y disminuyen la sensación de disnea, mejorando así las puntuaciones en los cuestionarios de calidad de vida¹⁹, pero no han demostrado mejorar el pronóstico de la EPOC estable y su seguridad a largo plazo ha sido puesta en duda. Aunque hay estudios que demuestran que, a diferencia de lo que ocurre en el asma, el uso de estos fármacos en la EPOC no aumenta el riesgo de infarto agudo de miocardio ni de parada cardíaca^{20,21}, un metanálisis²² indica un aumento del riesgo de episodios cardiovasculares, si bien la metodología y conclusiones han sido recientemente criticados, principalmente por incluir la taquicardia sinusal como episodio²³.

Son necesarios estudios a mayor escala y de más duración para poder obtener mayor evidencia sobre su seguridad, especialmente en personas con patología cardiovascular previa. Se aconseja que su utilización a demanda en fase estable no exceda los 800 mcg diarios de salbutamol o los 6 mg de terbutalina.

Su principal indicación es cuando los síntomas son todavía intermitentes y en las exacerbaciones, donde su uso está plenamente justificado.

Agonistas beta-2 de acción prolongada

Han supuesto un relativo avance en el tratamiento de la EPOC, siendo fármacos generalmente bien tolerados y ausencia de taquifilaxia²⁴⁻²⁶. Varios ensayos clínicos han demostrado mejorías significativas del VEMS con su uso respecto a placebo, pero los metanálisis y revisiones aportan resultados contradictorios. En un metanálisis que incluye ensayos anteriores a 2001²⁵ no se demuestra con salmeterol una mejoría del VEMS de forma consistente, aunque los mismos autores señalan que la aplicabilidad de sus resultados es limitada por la escasa cantidad de estudios que fue posible combinar. Revisiones más recientes²⁶⁻²⁸ incluyen ensayos clínicos posteriores que comparan salmeterol o formoterol con placebo, algunos con mejorías significativas del VEMS y de otros parámetros espirométricos, pero tampoco aportan conclusiones definitivas debido a la variabilidad en la expresión de los resultados de los diversos estudios. En cualquier caso la mejoría del VEMS se produce fundamentalmente en pacientes con mayor reversibilidad.

En relación a las pruebas de ejercicio, tampoco se ha demostrado con suficiente grado de evidencia que estos fármacos mejoren la tolerancia al esfuerzo. Respecto a la mejoría de síntomas (fundamentalmente la disnea), el salmeterol no aporta beneficios consistentes en las escalas de disnea

No hay evidencia de que un broncodilatador de acción prolongada sea mejor que otro

respecto a placebo, pero sí reduce significativamente el uso de agonistas beta-2 de acción corta de rescate. El formoterol parece que tiene mejores resultados que placebo en el alivio sintomático, aunque hay pocos estudios al respecto²⁶.

El efecto sobre las exacerbaciones es difícil de estudiar en revisiones y metanálisis debido a la poca homogeneidad en los criterios de exacerbación. El salmeterol aislado no ha demostrado disminuir las exacerbaciones^{25,26}, pero la mayoría de ensayos son de 12 a 16 semanas de duración y es probable que, para detectar un cambio en la tasa de exacerbación, sea necesaria una duración más larga de los estudios. En algunos ensayos clínicos, el formoterol parece reducir el número de exacerbaciones significativas a dosis de 9 mcg/12 h, pero el número de estudios es reducido para poder sacar conclusiones definitivas²⁶.

Los efectos secundarios más frecuentes, comunes a todos los agonistas beta-2 son: temblores, cefaleas, palpitaciones, contracciones musculares e hipopotasemia. Son fármacos seguros a las dosis recomendadas, en personas sin patología cardíaca. Sin embargo, en pacientes con enfermedad cardiovascular se deben usar siempre con precaución²⁹.

Anticolinérgicos

Los anticolinérgicos producen broncodilatación al reducir la contracción de la musculatura lisa, a través de mecanismos antagonistas del tono colinérgico endógeno.

El bromuro de ipratropio ha demostrado ser seguro, con pocos efectos secundarios, ausencia de taquifilaxia y mejoría de la tolerancia al ejercicio respecto a placebo. Los resultados en relación con el resto de síntomas y la calidad de vida son contradictorios y tampoco ha demostrado reducir el número de exacerbaciones³.

El bromuro de ipratropio tiene un comienzo de acción más lento que los agonistas beta-2 de acción corta, por lo que podría parecer menos apropiado como tratamiento de rescate. Sin embargo, hay que tener en cuenta la mejor tolerancia. Se recomienda no sobrepasar los 0,32 mg al día.

El nuevo anticolinérgico **tiotropio**, mantiene la seguridad del ipratropio y ofrece mayor efectividad a largo plazo, permitiendo además una única dosis diaria. En un metanálisis reciente³⁰, el tiotropio consigue aumentar significativamente el VEMS respecto a placebo e ipratropio. También frente al ipratropio consigue una mejoría clínicamente significativa del índice de disnea, mejora la calidad de vida, reduce las exacerbaciones y disminuye frente a placebo (pero no frente a ipratropio) las hospitalizaciones relacionadas^{8,30,31}. El tiotropio alcanza su máximo beneficio funcional a partir del 8º día de tratamiento³².

Tabla 1. Eficacia comparativa de los broncodilatadores de acción prolongada en la EPOC (modificado de 26)

	Reducción de síntomas	Mejoría de la tolerancia al esfuerzo	Reducción de la frecuencia de exacerbaciones	Mejoría de la calidad de vida
Salmeterol	+	-	+/-	+/-
Formoterol	+	-	+	+
Tiotropio	++	(a)	++	++

++: superior a placebo e ipratropio

+: superior a placebo

+/-: eficacia dudosa

-: eficacia no demostrada

(a): datos no publicados

La aplicación de una única dosis diaria puede ayudar a mejorar el cumplimiento y amplificar los beneficios, aunque esto no se ha demostrado de forma categórica. Como efecto secundario más frecuente de los anticolinérgicos figura la sequedad de boca, más habitual con el tiotropio que con el ipratropio.

Como parte del esquema terapéutico farmacológico figuran también **las teofilinas**, que comentaremos brevemente aunque no se trate de tratamiento inhalado:

la teofilina, aunque tiene un demostrado efecto broncodilatador, no ha demostrado mejorar el pronóstico, ni la tolerancia al ejercicio, ni su utilidad en el tratamiento de exacerbaciones³. Esto, unido al estrecho margen terapéutico, las múltiples interacciones y los efectos secundarios, hace que se consideren un tratamiento opcional de segunda línea en asociación a otros broncodilatadores cuando en pacientes graves no se ha conseguido el control de los síntomas y siempre que se compruebe el efecto beneficioso de su incorporación a un tratamiento de larga duración.

Indicaciones de los broncodilatadores

Las guías actuales recomiendan una estrategia escalonada para el tratamiento de la EPOC, siendo los broncodilatadores los fármacos que juegan un papel fundamental:

- Cuando los síntomas son poco frecuentes (tos, sibilancias intermitentes, disnea de ejercicio...), se utilizarán los de acción corta (salbutamol, terbutalina o bromuro de ipratropio). Se recomienda que los agonistas beta-2 de acción corta sean utilizados a demanda, ya que la prescripción regular de estos fármacos supone aumentar considerablemente la dosis aplicada sin aportar beneficios clínicos ni funcionales, con mayor riesgo de efectos secundarios³³. Si el paciente controla así sus síntomas y no sufre exacerbaciones no será necesario administrar nuevos fármacos.
- En casos de síntomas persistentes (disnea al caminar, síntomas nocturnos...) o aparición de exacerbaciones, se necesitará medicación broncodilatadora de mantenimiento utilizando entonces los broncodilatadores inhalados de acción prolon-

gada (tiotropio, salmeterol, formoterol), dejando a demanda los broncodilatadores de acción corta como tratamiento de rescate.

No hay estudios que demuestren qué broncodilatador es mejor aplicar de inicio y, en cualquier caso, conviene tener presente la limitada eficacia de todos ellos. Quizá el tiotropio presenta el mejor perfil, teniendo en cuenta las revisiones publicadas y el propio mecanismo de acción de los anticolinérgicos, aunque las diferencias clínicas son escasas³⁰. Hay también datos que apuntan a una mejor relación coste-eficacia de tiotropio frente al salmeterol, a pesar de su mayor coste. Sin embargo, hoy por hoy carecemos de evidencia suficiente para afirmar que un broncodilatador de acción prolongada es mejor que otro y todavía se necesitan más estudios en este sentido^{34,35}.

- Cuando un solo broncodilatador (anticolinérgico o agonista beta-2) no consiga el control de los síntomas, parece lógica la utilización combinada de ambos ya que tienen distinto mecanismo de acción, evitando además efectos secundarios que podrían aparecer si se optara por el uso de dosis mayores de uno de ellos.

La combinación de broncodilatadores de acción corta con diferente mecanismo de acción en el EPOC estable ha demostrado efectividad respecto a la utilización por separado, sólo en cuanto a mejoría del VEMS, siendo más discutible la utilidad en el control de los síntomas. Esta combinación parece más útil en el tratamiento de las exacerbaciones¹¹.

Hasta la llegada del tiotropio, el único anticolinérgico disponible era el bromuro de ipratropio (de acción corta). Por lo tanto, la mayoría de las combinaciones estudiadas donde participan agonistas beta-2 de acción prolongada son con ipratropio. Esta asociación ha demostrado utilidad en fase estable respecto al uso de ambos fármacos por separado, en cuanto a mejoría de VEMS y síntomas²⁶.

Respecto a la combinación de broncodilatadores de acción prolongada (tiotropio con salmeterol o formoterol), son escasos los trabajos pero algunos de ellos apuntan a una mayor eficacia de la combinación que el uso de ambos por separado en cuanto a mejoría del VEMS y control de síntomas³⁵. Son necesarios más estudios para clarificar este punto.

Corticoides inhalados (CI)

Utilidad

Los corticoides inhalados (CI) tienen una eficacia limitada en la EPOC. Los resultados de los CI en el asma no son extrapolables a la EPOC ya que, aunque en ambas enfermedades se establece una base inflamatoria bronquial, la patogenia y los mecanismos celulares y moleculares son diferentes. A pesar de que la inflamación de la EPOC tiene una respuesta escasa a los corticoides, en España el 60% de pacientes con EPOC recibe tratamiento con corticoides inhalados⁷, dato similar a otros países europeos (70% en Reino Unido³⁶).

Hasta ahora, los estudios realizados sobre el efecto de los CI aislados en la EPOC no demuestran un efecto favorable en el deterioro funcional de la EPOC leve-moderada^{37,38}. Por el contrario, tres grandes estudios controlados³⁹⁻⁴¹ demuestran que, en EPOC moderada-grave, los CI a dosis altas reducen las exacerbaciones graves y mejoran los síntomas clínicos y la calidad de vida sin repercusión significativa sobre el VEMS, resultados apoyados por otros estudios^{42,43} que sugieren que el beneficio es proporcional a la gravedad.

Las características de los pacientes que se beneficiaban de CI en estos estudios guardaban cierta similitud con los asmáticos (pacientes de menor edad, con menor implicación del tabaquismo, mayor participación de eosinófilos y mayor reversibilidad de la obstrucción con el uso de broncodilatadores), lo cuál hace más difícil la interpretación de los resultados ya que no se puede descartar que se incluyeran entre los pacientes estudiados a pacientes asmáticos.

Otros estudios posteriores, con diseños distintos de los citados, realizados en EPOC moderado-grave, demuestran un deterioro clínico con la retirada de los CI^{44,45}. Este hecho ya fue anteriormente sugerido en el estudio ISOLDE en la fase de lavado previa a la aleatorización⁴⁶. Los resultados indican que, en algunos pacientes, la retirada brusca de CI aumenta el riesgo de exacerbaciones recurrentes y producen un deterioro de su calidad de vida, aunque con los datos disponibles no hay criterios suficientes para identificar el subgrupo de pacientes que pueden tolerar mal la retirada de CI.

Por último, algunos importantes estudios epidemiológicos^{47,48} han sugerido que el uso de CI en ancianos con EPOC reduce la mortalidad por esta enfermedad, pero al no ser estudios controlados ni aleatorizados y presentar importantes sesgos, no permiten concluir de forma categórica que los CI influyen en la mortalidad. Sobre este aspecto se han publicado un metanálisis⁴⁹ que presenta como conclusiones que los CI no influyen en el deterioro funcional de la enfermedad y una revisión⁵⁰ que concluye que los CI reducen las exacerbaciones pero no influyen en la mortalidad (aunque el grado de evidencia no es suficiente para excluir categóricamente esta posibilidad).

Los corticoides inhalados deben usarse siempre añadidos al broncodilatador regular

Tabla 2. Principales ensayos clínicos que comparan corticoides inhalados con placebo:

AUTOR	PERFIL Y TRATAMIENTO DE PACIENTES	RESULTADOS
Paggiaro ⁴⁰	Fluticasona 500 mcg/12h 6 meses 281 pacientes VEMS medio=57%	Leve aumento del VEMS y de la prueba de la caminata Discutibles resultados sobre exacerbaciones (pocos pacientes y pocas exacerbaciones, definición de exacerbación) No disminuye la frecuencia en conjunto Disminuye las exacerbaciones graves
Euroscop ³⁸	Budesonida 400 mcg/12h 3 años 1.277 pacientes VEMS medio=76%	Mejoría del declive del VEMS solo 6 primeros meses (no diferencia entre los 6 meses y los 3 años) No valora exacerbaciones Aumento de candidiasis orofaríngea y lesiones cutáneas
Copenhagen City Heart Study ³⁷	Budesonida 400 mcg/12h 3 años 290 pacientes VEMS medio= 86%	Sin mejoras sobre síntomas, ni exacerbaciones, ni en la caída del VEMS
ISOLDE ³⁹	fluticasona 500 mcg/12h 3 años 751 pacientes (54% terminó el estudio) VEMS medio= 50%	No mejoría del declive del VEMS Reducción de exacerbaciones (de 1,32/año a 0,99/año) (sobre todo episodios graves) y mejora calidad vida
Lung Health Study ⁴¹	triamcinolona 600 mcg/12h 40 meses 1.116 pacientes VEMS medio=68%	Reducción de la disnea y del número de exacerbaciones (definido como nº de visitas a un médico por problemas respiratorios) No mejoría del declive del VEMS

Como conclusión, podemos decir que los datos disponibles indican que los CI disminuyen las exacerbaciones graves, sobre todo en las formas más avanzadas de EPOC.

Los efectos secundarios de los CI son leves y están relacionados con la dosis. Entre los más frecuentes, figuran la candidiasis orofaríngea, la disfonía y los hematomas cutáneos⁵⁰.

Asociación CI-Broncodilatadores

El efecto de los CI y de los broncodilatadores podría mejorar con la asociación de ambos. Sin embargo, la evidencia disponible no permite determinar el papel de esta combinación de forma concluyente.

En el estudio TRISTAN⁴³, con 1.465 pacientes y seguimiento de 12 meses, la asociación de fluticasona y salmeterol producía una mejoría clínica y funcional mayor que cada uno por separado, disminuyendo la necesidad de medicación de rescate, reduciendo la disnea y mejorando la calidad de vida relacionada con la salud, sin que aumentara significativamente el riesgo de efectos secundarios. En este estudio no se reducían el número total de exacerbaciones ni de exacerbaciones graves en relación con monoterapia, aunque sí con placebo.

Por otro lado, la asociación formoterol-budesonida ha demostrado en 2 ensayos clínicos disminuir los síntomas, las exacerbaciones graves y la medicación de rescate en EPOC grave en relación al uso de ambos fármacos por separado^{51,52}.

Como se ha comentado anteriormente, algunos broncodilatadores de acción prolongada y los CI han demostrado reducir el número y gravedad de las agudizaciones en determinados pacientes a pesar de que ninguno de ellos ha conseguido au-

mentar la supervivencia. Es razonable pensar que, al reducir las agudizaciones, se pueda detener el deterioro funcional y reducir la mortalidad. Sin embargo, el efecto de la combinación de CI con broncodilatadores de acción prolongada sobre la supervivencia no está aclarado. En el estudio de Soriano⁵³, se encuentra que la asociación salmeterol-fluticasona mejora la supervivencia a 3 años frente a la monoterapia, pero no hay que olvidar que se trata de un estudio poblacional, retrospectivo y observacional, con las limitaciones que ello supone para obtener conclusiones.

En la actualidad se esperan los resultados del ensayo clínico TORCH, estudio prospectivo a 3 años con 6.000 pacientes, diseñado para determinar el efecto de la combinación de salmeterol con fluticasona sobre la supervivencia en EPOC de cualquier gravedad.

Corticoides inhalados. Indicaciones actuales

En la última normativa de SEPAR¹ se considera indicado su uso en pacientes graves en los que la asociación de broncodilatadores no consigue el control de los síntomas, aconsejando un periodo de prueba con corticoides orales o inhalados antes de establecer la indicación. La guía GOLD aconseja su uso en pacientes sintomáticos con VEMS < 50%, si han sufrido 3 o más exacerbaciones en los últimos 3 años. De forma parecida la *American Thoracic Society* y la *European Respiratory Society* también recomiendan su uso en pacientes con VEMS < 50%, con una o más exacerbaciones en el último año que hayan requerido corticoides orales o antibiótico.

Las últimas propuestas sugieren añadir los CI a los broncodilatadores de acción prolongada en casos de EPOC con VEMS < 50% que presenten

exacerbaciones frecuentes (2 o más episodios que requieran antibiótico o corticoides orales en los últimos 12 meses) y con prueba broncodilatadora positiva o mejoría funcional significativa tras un ensayo de prueba⁵⁴. Hasta hace poco tiempo, este ensayo de prueba se recomendaba hacer con corticoides orales o inhalados¹. Hoy se sabe que la respuesta a un ciclo corto de corticoides orales predice mal la respuesta a los CI a largo plazo³⁹, por lo que se sugiere realizar el ensayo de prueba directamente con CI durante 6-12 semanas, valorando en la respuesta no sólo la mejoría espirométrica sino también la mejoría de síntomas, calidad de vida, número de exacerbaciones, necesidad de ingresos y aparición de efectos secundarios^{3,54}.

Inhaladores en las agudizaciones de EPOC (AEPOC)

Introducción

Las AEPOC o exacerbaciones son un acontecimiento frecuente en la historia natural de estos pacientes y suponen el motivo más frecuente de las visitas médicas, ingresos hospitalarios y muerte entre los pacientes con EPOC.

No es fácil determinar la prevalencia, gravedad y respuesta al tratamiento de las AEPOC ya que no existe acuerdo sobre la definición de exacerbación. Así, a la hora de valorar las publicaciones al respecto, lo primero que hay que considerar es qué se entiende por agudización en cada estudio. Los criterios que se suelen incluir para definir una AEPOC independientemente de su etiología son: empeoramiento de los síntomas, necesidad de modificar el tratamiento de base, necesidad de ingreso o de atención médica no programada, y deterioro funcional o gasométrico.

Se sabe que las AEPOC tienen un considerable impacto negativo sobre la calidad de vida (especialmente en aquellos con más de 3 AEPOC al año), aceleran la pérdida de función pulmonar y empeoran el pronóstico vital de las EPOC, sobre todo en aquellos que cursan con hipercapnia.

Por otra parte, se calcula que aproximadamente el 65% de todo el gasto sanitario relacionado con la

EPOC se debe a episodios de AEPOC que requieren ingreso hospitalario.

Evolución y consecuencias

La mayoría de AEPOC se resolverán espontáneamente o con pequeños cambios en la medicación habitual, calculándose que hasta el 50% de AEPOC no son vistos por ningún médico. Sin embargo, el tratamiento ambulatorio de las AEPOC presenta una tasa de fracaso del 15-25%, siendo éste más frecuente en: EPOC graves, cuando hay tratamiento con oxigenoterapia domiciliaria crónica, cuando la disnea basal es moderada-grave, con un tratamiento antibiótico inicial inadecuado, o cuando hay más de 3 AEPOC por año⁵⁵.

Una de las consecuencias más relevantes de este fracaso es la necesidad de ingreso hospitalario, durante el cuál se ha calculado que mueren entre el 10 y 30% de los casos de EPOC grave. Los principales factores de riesgo de ingreso hospitalario son: VEMS < 35%, edad avanzada, ingresos en agudizaciones previas y comorbilidad significativa⁵⁵.

Papel de los inhaladores en el tratamiento de exacerbaciones

En cuanto al tratamiento de las exacerbaciones, los broncodilatadores de acción corta tienen un papel primordial, habiendo demostrado disminuir los días de tratamiento y la necesidad y el tiempo de hospitalización.

En el tratamiento extrahospitalario de AEPOC leves se recomienda, dependiendo del tratamiento de base, incrementar la dosis de bromuro de ipratropio hasta 120 mcg/ 4-6 h, o bien introducir un agonista beta-2 de acción corta (400 - 600 mcg de salbutamol ó 0,5-1 mg de terbutalina, cada 4-6 horas), con el fin de conseguir un máximo efecto broncodilatador¹¹.

No se han detectado diferencias entre el bromuro de ipratropio y los agonistas beta-2 de acción corta en cuanto a efectividad en el tratamiento de las AEPOC. Los anticolinérgicos tienen la desventaja de tener un comienzo de su acción más lento que los agonistas beta-2, pero la ventaja de presentar menos efectos secundarios cardiacos, por lo que son especialmente útiles en agudizaciones de pacientes con cardiopatía isquémica o arritmias³.

Respecto a los sistemas de administración de fármacos broncodilatadores en el tratamiento de las exacerbaciones, la nebulización en el medio ambulatorio no aporta mayor efectividad que el resto de dispositivos de inhalación, debiendo restringirse su uso para el medio hospitalario o en áreas de urgencias.

Los corticoides inhalados tienen cierto valor en algunos casos específicos (VEMS < 50%)

Conclusiones

La efectividad del tratamiento farmacológico en algunos casos es de escasa relevancia clínica. Por ello, es importante seleccionar al paciente que se pueda beneficiar de un medicamento determinado.

Siempre que se introduzca un fármaco inhalado para el tratamiento de un paciente con EPOC se debería comprobar la eficacia terapéutica y evaluar los efectos secundarios, retirándolo si en el plazo de unos meses no se ha demostrado eficaz.

En cada paciente es necesario monitorizar la utilidad de los fármacos empleados, así como controlar las técnicas de inhalación para asegurar una correcta llegada del fármaco al árbol bronquial y evitar efectos secundarios locales.

La mayor parte de enfermos de EPOC son personas mayores y, por ello, especialmente susceptibles a los efectos secundarios del tratamiento farmacológico, con menor tolerancia a los efectos simpaticomiméticos como el temblor, nerviosismo y efectos cardiovasculares. Por todo ello, se recomienda

personalizar el tratamiento, eligiendo el mejor dispositivo y broncodilatador según las características de cada paciente y ajustando las dosis.

Los agonistas beta-2 son fármacos seguros, a las dosis recomendadas, en personas sin patología cardíaca. En pacientes con cardiopatía conocida se deben usar siempre con precaución.

En la actualidad se dispone de información que indica que los corticoides inhalados tienen cierto valor en determinadas circunstancias específicas de la EPOC. Deberían considerarse como un tratamiento de segunda elección, no debiendo utilizarlos a menos que se añadan al tratamiento broncodilatador regular.

La decisión de utilizar los corticoides inhalados debe basarse en las características de cada paciente y la respuesta clínica. Los datos disponibles indican mayor beneficio, en cuanto a reducción de las exacerbaciones, en individuos con VEMS < 50% y antecedentes de exacerbaciones frecuentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barberá JA, Peces-Barba G, Agustí AGN, Izquierdo JL, Monsó E, Montemayor T et al. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol 2001;37:297-316.
2. Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geografic variations in prevalence and under diagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. Chest 2000; 118(4):981-9
3. Grupo de trabajo - Conferencia de consenso sobre EPOC. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol 2003; 39 (supl 3):7-47
4. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R, on behalf of the DAFNE study group. Cost of chronic bronchitis and COPD. A one year follow-up study. Chest 2003; 123:784-91
5. Masa JF, Sobradillo V, Villasante C, Jiménez-Ruiz CA, Fernández Fau L, Viejo JL, et al. Costes de la EPOC en España. Estimación a partir de un estudio epidemiológico poblacional. Arch Bronconeumol 2004;40:72-9
6. De Miguel J. Farmacoeconomía en el asma y en la EPOC. Arch Bronconeumol.2005;41(5):239-41
7. De Miguel J, Izquierdo JL, Rodríguez JM, De Lucas P, Molina J. Tratamiento farmacológico de la EPOC en dos niveles asistenciales. Grado de adecuación a las normativas recomendadas. Arch Bronconeumol 2003;39 (5):195-202

8. De Lucas P, De Miguel J, López S, Rodríguez JM. EPOC: normativas, guías, vías clínicas... Arch Bronconeumol 2004;40 (supl 1):9-15
9. De Miguel J, Izquierdo JL, Molina J, Bellon JM, Rodríguez JM, de Lucas P. Factores determinantes de la prescripción farmacológica en los pacientes con EPOC estable. Resultados de un estudio multicéntrico español (IDENTEPOC). Arch Bronconeumol 2005;41(2):63-70
10. Celli BR, Cote CG, Marín JM, Casanova C, Moisés 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
11. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Update 2005. Disponible en: www.goldcopd.org
12. Domingo-Salvani A, Lamarca R, Ferrer M, García-Aimerich J, Alonso J, Felez M, Khalaf A, Marrades RM, Monso E, Serra-Battles J, Anto JM. 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
13. De Miguel et al. Calidad de vida en la EPOC. Influencia del nivel de asistencia de los pacientes. Arch Bronconeumol 2004;40 (10):431-37
14. Gross NJ. Outcome measures for COPD treatments: a critical evaluation. COPD 2004;1:41-57
15. McNee, Calverley PMA. Chronic obstructive pulmonary disease: management of COPD. Thorax 2003;58:261-5
16. Marín JM, Sánchez A. Broncodilatación en la EPOC ¿Cómo ser más eficientes? Arch Bronconeumol 2004;40 (supl 1):30-3
17. Marín JM, Alonso JE. Evaluación del paciente con EPOC: mas allá del FEV1. Rev Patol Respir 2005;8 (supl 2):244-8
18. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:111-7
19. Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FSF. Agonistas beta2 de acción corta para la enfermedad pulmonar obstructiva estable (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (traducida de The Cochrane Library, 205 Issue 1. Chichester, UK:John Wiley and Sons, Ltd.).
20. Lemaitre RN, Siscovick DS, Psaty BM, Pearce RM, Raghunathan TE, Whitsel EA, et al. Inhaled B2 adrenergic receptor agonists and primary cardiac arrest. Am J Med 2002;113:711-6
21. Suissa S, Assimes T, Ernst P. Inhaled short- acting B agonists use in COPD and the risk of acute myocardial infarction. Thorax 2003;58:43-46
22. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of B-agonists in patients with asthma and COPD. A Meta-analysis. Chest 2004;125:2309-2321
23. Murray J. Cardiovascular risks associated with B-agonist therapy. Chest 2005;127:2283-2285
24. Ferguson G, Funk-Brentano C, Fischer T, Darken P, Reisner C. Cardiovascular safety of salmeterol in COPD. Chest 2003;123:1817-1824.
25. Appleton S, Poole P, Smith B, Cates C, Veale A, Barra A. Agonistas beta2 de acción prolongada para pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva y limitación del flujo aéreo poco reversible (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (traducida de The Cochrane Library, 205 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd.).
26. Tashkin DP, Cooper CB. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. Chest 2004;125 (1):249-59
27. Sin D, McAlister F, Man P, Anthonisen N. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease. JAMA 2003;290:2301-2312
28. Husereau D, Shuckla V, Boucher M, Mensinkai S, Dales R. Long acting B2-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease with poor reversibility: a systematic review of randomised controlled trials. BMC Pulm Med. 2004;4:1-11.
29. Cazzola M, Matera MG, Donner CF. Inhaled B2-adrenoceptor agonists. Cardiovascular safety in patients with obstructive lung disease. Drugs 2005;65 (12):1595-1610.
30. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FSF. Tiotropio inhalado para la enfermedad pulmonar obstructiva estable (Revision Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Numero 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (traducida de The Cochrane Library, 205 Issue 3. Chichester, UK:John Wiley and Sons, Ltd.).
31. Izquierdo JL, Malo R. Otras formas de broncodilatación. Arch Bronconeumol 2004;40 (supl 1):23-29
32. Casaburi R, Briggs D, Donohue J, Serby CW, Menjoge SS, Witek TJ. The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD. Chest 2000;118:1294-302
33. Cook D, Guyatt G, Wong E, Goldstein R, Bedard M, Austin P, et al. Regular versus as-needed short acting inhaled beta-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:85-90
34. Perpiña M. ¿Agonistas adrenérgicos B2 de acción prolongada como primera elección? Arch Bronconeumol 2005;41 (supl 2):15-20
35. Cazzola M, Matera MG, O'Donnell KM. Association of B2-adrenergic agonists and tiotropium: is the combination justified? Arch Bronconeumol 2005;41 (supl 2):24-31
36. Button M. The burden of COPD in the UK: results from the confrontin COPD survey. Respir Med 2003;97 (Suppl C):S71-S79
37. Vestbo J, Sorensen T, Large P, Brix A, Torre P, Vislum L. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 1999;353:1819-23
38. Pawels RA, Löfdhal 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. N Engl J Med 1999;340:1948-53
39. Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, doubled 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
40. Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, Hollingworth K, Efthimiou J. Multicentre randomized placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 1998;351:773-80

41. The 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
42. Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J* 2003;21:68-73
43. 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
44. O'Brien A, Russo-Magno P, Karki A, Hiranniramo S, Hardin M, Kaszuba M, et al. Effects of withdrawal of inhaled steroids in men with severe irreversible airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:365-71
45. Van del Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effects of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1358-63
46. Jarad NA, Wedzicha JA, Burge PS, Calverley PMA. An observational study of inhaled corticosteroid withdrawal in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1999;93:161-6
47. 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
48. Soriano JB, Kiri VA, Pride NB, Vestbo J. Inhaled corticosteroids with/without long acting B-agonist reduce the risk of rehospitalization and death in COPD patients. *Am J Respir Med* 2003;168:67-74,
49. Highland KB, Strange C, Heffner JE. Long term effects of inhaled corticosteroids on FEV1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;138:969-73
50. Alsaeedi 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
51. Calverley PM, Bonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:912-919
52. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:74-81
53. 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
54. Casan P. Corticoides inhalados: ¿A quién y cuándo? *Arch Bronconeumol* 2005;41 (supl 2):21-23
55. Rodríguez JM, De Miguel J, Villar F, De Lucas P. Exacerbaciones de la EPOC: impacto en el curso de la enfermedad. *Rev Patol Respir* 2005;8 (supl 2):262-268



Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea

ISSN

1138-1043

DEPÓSITO LEGAL

NA-1263/1997

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea
Plaza de la Paz, s/n
31002 Pamplona
T 848429047
F 848429010
www.cfnavarra.es/salud/publicaciones

COMITÉ DE REDACCIÓN

Presidenta

Isabel Martín Montaner

Vocales

Cristina Agudo Pascual

M^a José Ariz Arnedo

Jesús Berjón Reyero

Juan Manuel Casas Fernández de Tejerina

Idoia Gaminde Inda

Maite Hermoso de Mendoza

Rodolfo Montoya Barquet

Lourdes Muruzábal Sitges

Mercedes Noceda Urarte

Tomás Rubio Vela

Cristina Ibarrola Guillén

Coordinador

Juan Erviti López