

Tratamiento de la EPOC basado en los fármacos broncodilatadores

COPD treatment with bronchodilators

José Luis Izquierdo-Alonso¹, José Miguel Rodríguez González-Moro²

¹Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

²Servicio de Neumología. Hospital General Gregorio Marañón. Madrid

Introducción

Los broncodilatadores de acción prolongada constituyen la piedra angular del tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en pacientes sintomáticos. Hay una sólida evidencia de que el tratamiento regular con estos fármacos es más eficiente que el realizado con broncodilatadores de acción corta¹⁻⁴. La introducción en el tratamiento de la EPOC, tanto de los antimuscarínicos de larga duración (LAMAS), como de las combinaciones de un broncodilatador β -2 agonista de acción prolongada (LABA) con un corticoide inhalado (CI), ha hecho posible la realización de importantes ensayos clínicos, con un gran número de enfermos y con períodos de seguimiento de hasta 4 años, que han sentado las bases del tratamiento farmacológico actual de la EPOC⁵⁻⁹. En estos años las guías de práctica clínica han ido recogiendo toda esta información y han consolidado el mensaje de que los LAMAS y los LABA, asociados a un CI, tienen efectos beneficiosos sobre la función pulmonar, los síntomas respiratorios, las actividades cotidianas y el ejercicio, la calidad de vida y las exacerbaciones, especialmente en pacientes con EPOC moderada y grave. De este modo, el uso de un broncodilatador de acción prolongada se ha convertido en el tratamiento de base de los pacientes con EPOC y se ha posicionado la combinación, sola o asociada a tiotropio, en pacientes con un determinado valor de FEV₁ que sufren exacerbaciones²⁻³. Los nuevos planteamientos caminan en la dirección de considerar la historia de exacerbaciones frecuentes, sobretudo si tienen una base inflamatoria, y el comportamiento mixto (EPOC-asma) como los principales criterios para establecer la indicación de CI en la EPOC¹⁰, ya que el FEV₁ ayuda a tener una visión general de una población, pero no es un criterio válido para establecer este tratamiento en un determinado paciente^{4,11,12}. En pacientes más graves, en los que no es posible el control con una terapia única con LAMA o con una combinación LABA/CI, la utilización de la denominada triple terapia (LAMA+LABA+CI) ofrece beneficios en términos de un mejor control de síntomas y en una reducción mayor en el número de exacerbaciones¹³.

La aparición de los denominados ultraLABAs (indacaterol, olodaterol, vilanterol), broncodilatadores β -2 agonistas de dosis única diaria con una duración de acción de 24 horas, ha abierto de nuevo el debate sobre el papel de la doble terapia broncodilatadora¹⁴⁻¹⁷.

El objetivo de esta revisión es analizar la evidencia científica en la que se fundamenta la utilización de los broncodilatadores de acción prolongada en el tratamiento de mantenimiento de la EPOC y conocer si esta aproximación ofrece ventajas frente al empleo de un solo broncodilatador o frente a la triple terapia con broncodilatadores y corticoides inhalados.

Broncodilatador de acción prolongada en monoterapia ¿LAMA o LABA?

Antes de analizar la eficacia de la asociación LAMA+LABA hay que conocer los datos disponibles sobre la eficacia que cada broncodilatador presenta por separado y si existen evidencias suficientes para recomendar de entrada uno u otro en el tratamiento de la EPOC.

La revisión de la literatura muestra que ambas clases terapéuticas son eficaces como tratamiento de mantenimiento de la EPOC. El número y la calidad de los estudios realizados con LAMAS confirma un impacto significativo en todas las variables que se consideran claves en el manejo de la EPOC, desde función pulmonar hasta exacerbaciones, pasando por síntomas, ejercicio, actividades cotidianas y tolerancia al esfuerzo^{9,18-23}. Este soporte científico los ha posicionado como el broncodilatador de referencia y los más utilizados en la clínica¹³. Los ensayos realizados específicamente con LABAS han sido menores, probablemente derivado del mayor interés de la industria farmacéutica en la combinación LABA/CI^{5,8,24-26}. No obstante, también se han demostrado efectos positivos sobre las distintas variables estudiadas.

Si nos centramos en los comparativos entre broncodilatadores de acción prolongada de distinta familia, existen varios trabajos, con una duración entre 12 semanas y 6 meses, que comparan el efecto de salmeterol y tiotropio sobre la función pulmonar²⁷⁻²⁹. En general, tiotropio logra mejorías superiores a salmeterol en parámetros de función pulmonar como el FEV₁ mínimo, medio y máximo, y en el pico de flujo espiratorio matutino y vespertino. En un estudio comparativo con formoterol³⁰ tiotropio mostró superioridad en FEV₁ y FVC. Las comparaciones de LAMA frente a LABA en dos revisiones sistemáticas³¹⁻³² no mostraron diferencias en la frecuencia de exacerbaciones entre ambos tratamientos, pero sí en el subanálisis de los pacientes con FEV₁ \leq 40%, donde el tiotropio fue más eficaz en la reducción de agudizaciones³¹. Posterior a estas revisiones, fue publicado un estudio comparativo entre dos broncodilatadores cuyo

objetivo principal era la reducción de las exacerbaciones³³. En este trabajo, de un año de duración, realizado en una amplia muestra de pacientes con EPOC moderada y grave, el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación de la EPOC aumentó de forma significativa con tiotropio en comparación con salmeterol (187 días frente a 145 días) (HR 0,83; IC95% 0,77-0,90). La tasa anual de exacerbaciones fue menor en el grupo de pacientes tratados con tiotropio.

Sin la calidad científica de este estudio (POET), se han publicado tres ensayos clínicos, con un diseño de no inferioridad y períodos de seguimiento de hasta 26 semanas, que han evaluado el papel de indacaterol frente a tiotropio. El estudio INTIME³⁴ tiene un diseño cruzado con períodos de 14 días de tratamiento y de lavado que comparó la eficacia broncodilatadora de dos dosis de indacaterol (150 µg y 300 µg) frente a placebo y tiotropio, en un pequeño grupo de 169 pacientes con EPOC moderada y severa, demostrando mejoría significativa del FEV₁ respecto a placebo y no inferioridad respecto a tiotropio. El INHANCE³⁵ incluyó 1.683 pacientes en un estudio controlado de forma abierta que comparó indacaterol 150 µg (n=416) e indacaterol 300 µg (n=416) *versus* placebo (n=418) y tiotropio 18 µg (n=415) durante 26 semanas. Tras 12 semanas de tratamiento el valor de FEV₁ se incrementó respecto a placebo en 180 ml y respecto a tiotropio en 140 ml. Los autores observaron que ambos tratamientos mejoraron de forma significativa respecto a placebo el FEV₁ y varios parámetros relacionados con agudizaciones, sin existir claras diferencias entre ambos. Algunos datos de este estudio abierto son sorprendentes ya que los resultados del grupo tratado con tiotropio no se corresponden con los obtenidos en otras series de la literatura y no se incluyeron pacientes más graves (GOLD IV).

El estudio INTENSITY³⁶ fue el primer ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, en el que se compara la eficacia broncodilatadora y sobre variables clínicas (disnea, calidad de vida y uso de medicación de rescate) de indacaterol 150 µg/día y tiotropio 18 µg/día durante doce semanas. Participaron en el estudio 1.598 pacientes, con un FEV₁ medio del 54%. La variable principal medida fue el FEV₁ valle que en la semana 12 fue de 1,44 l para indacaterol y de 1,43 l para tiotropio (diferencia no significativa). Indacaterol fue superior a tiotropio en variables secundarias como la disnea medida por índice transicional (TDI), con una disminución de 2,01 puntos con respecto al basal, frente a 1,43 puntos alcanzados por tiotropio. La calidad de vida relacionada con la salud mejoró más de forma significativa entre los pacientes del grupo de indacaterol frente a tiotropio, de forma tal que el *St. Georges Respiratory Questionnaire* (SGRQ) mejoró con respecto a la puntuación basal en 5,1 puntos en el grupo de indacaterol frente a 3 en el de tiotropio. Estos estudios con indacaterol incluyen períodos de seguimiento inferiores a 6 meses, por lo que es posible valorar su efecto sobre función pulmonar y síntomas a corto plazo, pero no permiten analizar su seguridad a largo plazo y el efecto sobre el control del riesgo (deterioro de la función pulmonar, exacerbaciones y mortalidad)³⁷.

El estudio INVIGORATE³⁸ comparó directamente tiotropio e indacaterol en una amplia muestra de pacientes con EPOC (FEV₁ medio del 40.5 %) e historia de exacerbaciones. El estudio se realizó en 408 centros de 41 países, cumpliendo estrictos criterios metodológicos, ya que fue doble ciego, incluyó un elevado número de pacientes (3500) y el período de seguimiento fue de 1 año. Las dosis de ambos fármacos se corresponden con las que se utilizan habitualmente en nuestro entorno europeo: indacaterol (150 µg) y tiotropio (18 µg). Es importante destacar que el 72% de los pacientes en ambos grupos estaban tomando simultáneamente corticoides inhalados.

Este estudio demostró la superioridad de tiotropio en la prevención de exacerbaciones, ya que los pacientes que recibieron indacaterol tuvieron un 29% más de exacerbaciones que los que recibieron tiotropio y un incremento significativo del 20% en el riesgo del tiempo hasta la primera exacerbación. El perfil de seguridad fue bueno con ambos tratamientos. Un aspecto relevante de este estudio fue la baja incidencia de exacerbaciones en ambos grupos, ya que el 60% de los pacientes tratados con indacaterol y el 65% de los pacientes tratados con tiotropio no presentaron exacerbaciones a pesar de que tenían historia de al menos una exacerbación en el año previo. Aunque en este resultado pueden influir factores relacionados con variables externas, puede haber sido clave el elevado uso de CI. La conclusión final de los autores es que tiotropio proporcionó mejor protección que indacaterol frente a la aparición de exacerbaciones. Los mismos autores desaconsejan (basados en estos datos y en las recomendaciones GOLD) el uso de LABAS en monoterapia en pacientes con EPOC e historia de exacerbaciones.

Una revisión Cochrane³⁹ encontró siete estudios publicados metodológicamente correctos, que incluyeron a 12.223 enfermos y que compararon tiotropio con salmeterol (4 estudios y 8936 participantes), con formoterol (un estudio con 431 pacientes) y con indacaterol (dos estudios con 2856 pacientes) con rangos de seguimiento entre 3 y 12 meses. El dato más relevante es que tiotropio disminuye el número de pacientes que experimenta una o más exacerbaciones comparado con cualquiera de los LABA (OR 0,86; IC 95% 0,79-0,93) y en la disminución de hospitalizaciones relacionadas con la EPOC (OR 0,87; IC 95% 0,77-0,99).

En resumen, los datos disponibles apoyan la utilización de un LAMA (tiotropio) frente a salmeterol y formoterol. Todos los LAMAS y ultraLABAS han demostrado similares niveles de eficacia sobre función pulmonar aunque tiotropio ha sido superior a indacaterol en la prevención de exacerbaciones. El estudio SPARK⁴⁰ fue inicialmente diseñado para evaluar el efecto de la combinación QVA149 (indacaterol 110 µg y glicopirronio 50 µg) en pacientes con EPOC que hubieran presentado al menos una exacerbación en el último año, frente a glicopirronio 50 µg y tiotropio 18 µg. Aunque el estudio no se diseñó específicamente para comparar los dos LAMAS entre sí, un subanálisis de la población del estudio permite

observar una mayor incidencia de exacerbaciones graves con glicopirronio que con tiotropio, que fue estadísticamente significativa (HR 1.43; 1.05–1.97; 0.025). Estos datos apoyan los resultados del estudio SHINE⁴¹, en el que se observaba una eficacia de tiotropio en exacerbaciones comparable a la combinación y superior a indacaterol y glicopirronio. Como conclusión de los estudios INVIGORATE³⁸ y SPARK⁴⁰ tiotropio tiene una mayor eficacia que glicopirronio en la reducción de exacerbaciones graves y una superioridad de tiotropio sobre indacaterol en reducción de exacerbaciones. La mayor parte de la evidencia de los LAMAS en la reducción de exacerbaciones se ha obtenido con tiotropio. La evidencia con glicopirronio, aclidinium y umeclidinium es más limitada⁴²⁻⁴⁴.

La utilización de dos broncodilatadores (LAMA+LABA) es superior al empleo de uno solo ¿hay evidencias suficientes?

Esta aproximación terapéutica no es nueva, ya que hace más de 20 años, los dos estudios COMBIVENT⁴⁵⁻⁴⁶, realizados con broncodilatadores de corta duración (salbutamol e ipratropio) y durante un período de 12 semanas, mostraron que la mejoría funcional fue superior cuando se utilizan dos broncodilatadores que cuando se emplea cada uno por separado. Posteriormente, a final de los 90 y principios de este siglo, siguiendo la misma línea de estudios de pocas semanas de duración y teniendo como objetivo principal el efecto sobre el FEV₁, aparecieron diversos trabajos combinando un LABA (salmeterol o formoterol) con bromuro de ipratropio (anticolinérgico de corta duración), con resultados variables y no siempre favorables a la combinación^{31,46-51}.

Eran los años del nihilismo terapéutico en los que el objetivo era intentar medir la reversibilidad a corto plazo de una enfermedad que por definición era “poco reversible” y no se consideraban otras variables centradas en el paciente que hoy en día son fundamentales.

LAMA+LABA frente a LAMA o LABA en monoterapia

No fue hasta 2007, cuando el estudio OPTIMAL⁵² incluyó un grupo de pacientes tratados con salmeterol y tiotropio, observándose que esta asociación no añadía un efecto positivo a tiotropio en función pulmonar, exacerbaciones ni hospitalizaciones. Vogelmeir et al⁵³ en un trabajo posterior con 847 pacientes, que fueron aleatorizados en tres grupos (tiotropio más placebo, formoterol más placebo y tiotropio más formoterol) y que fueron seguidos durante 6 meses, encontraron mejoría funcional (FEV₁) en el grupo tratado con los dos broncodilatadores, pero no en exacerbaciones, ejercicio y calidad de vida. Hallazgos similares fueron publicados por Taskhin et al⁵⁴ en 255 pacientes tratados durante 12 semanas con tiotropio más formoterol y con formoterol más placebo, con una mejoría del FEV₁ valle de 80 ml, menos síntomas y menos utilización de medicación de rescate (salbutamol) en el grupo de doble broncodilatación. Un análisis posterior mostró que este efecto era independiente del hábito tabáquico, FEV₁ basal, utilización de CI o sexo⁵⁵. Por último, en un estudio realizado durante

6 semanas con el otro LABA (salmeterol) y tiotropio⁵⁶, con un diseño cruzado, en un grupo de 97 pacientes con EPOC moderado y grave se demostró que la utilización conjunta de salmeterol con tiotropio mejoraba de forma significativa el FEV₁, la disnea (TDI) y disminuía la utilización de salbutamol, frente a la terapia con un único broncodilatador.

Las evidencias disponibles del tratamiento combinado con antimuscarínicos de acción corta y prolongada, y LABAS clásicos (salmeterol y formoterol), muestran que en general dos broncodilatadores producen una mejoría de la función pulmonar superior a la lograda con un único broncodilatador. El efecto sobre el FEV₁ parece más consistente cuando tiotropio se asocia con formoterol que con salmeterol. Disponemos de pocos estudios con períodos de seguimiento prolongado (superior a 6 meses) lo que hace difícil extraer conclusiones sólidas sobre la verdadera utilidad clínica de esta asociación. De hecho, en los dos estudios de mayor duración no existen beneficios en variables clínicas centradas en el paciente como, por ejemplo exacerbaciones, aunque si en disnea y en una menor utilización de salbutamol en el estudio comparativo con salmeterol⁵²⁻⁵³.

LAMA+UltraLABA frente a LAMA o UltraLABA en monoterapia

El desarrollo de los nuevos ultraLABAs (Indacaterol, olodaterol, vilanterol) ha hecho renacer el interés por la doble broncodilatación, especialmente con el empleo de dos broncodilatadores de toma única diaria con diferente mecanismo de acción. Los estudios INTRUST 1 Y 2⁵⁷ incluyeron a 2276 pacientes con EPOC que presentaban un FEV₁<65%, durante un período de seguimiento de 12 semanas. Los dos grupos de estudio fueron tiotropio más placebo y tiotropio más indacaterol. Los resultados mostraron que la doble terapia de tiotropio más indacaterol mejoró de forma significativa el FEV₁, (área bajo la curva de 130 y 120 ml frente a 80 y 70 ml; p<0.001), la capacidad inspiratoria (130 y 100 ml; p<0.01). Este trabajo es el primero que demostró que la asociación de indacaterol+tiotropio proporciona a corto plazo una broncodilatación adicional y un mayor efecto sobre el grado de hiperinsuflación pulmonar. Sin embargo, el período de seguimiento fue muy corto y no presentaba datos de capacidad residual funcional, disnea, ejercicio ni exacerbaciones. Beier et al⁵⁸, en un estudio con un diseño cruzado en un grupo de 47 pacientes, con un FEV₁ entre el 40 y el 75% y reversibilidad superior al 25%, compararon el efecto sobre el FEV₁ de la combinación de dos dosis de un LAMA aún no comercializado (umeclidinium) y salmeterol, frente a salmeterol más placebo, y tiotropio y placebo. Los periodos de tratamiento fueron de 7 días intercalando 14 días como período de lavado. En el día 8 el FEV₁ valle fue mayor respecto al basal en 215 mL con umeclidinium 20 µg + salmeterol y en 203 mL con umeclidinium 50 µg + salmeterol, mientras que con salmeterol y tiotropio los cambios fueron de 101 mL y de 118 mL, respectivamente. La tolerancia fue similar en todos los grupos. En la línea de lo que sucedió con las combinaciones LABA/CI, al demostrarse

el efecto favorable de combinar dos broncodilatadores de acción prolongada y de dosis única diaria, el paso siguiente fue unir un ultraLABA y un LAMA en un único dispositivo de dosis fijas. Así, en un estudio publicado por Van Noord et al⁵⁹ con QVA 149 (combinación de glicopirronio⁶⁰ con indacaterol en el mismo dispositivo) en un grupo de pacientes con EPOC con un rango muy amplio de FEV₁ (30-80%) y a lo largo de un seguimiento de 7 días, se demostró que la combinación fija del LAMA+LABA mejoraba de forma significativa el FEV₁ y la capacidad inspiratoria frente a dos dosis de indacaterol (150 y 300 mg) y frente a placebo.

La mayoría de estos estudios confirman que con la doble broncodilatación se produce una mejoría más importante del FEV₁ que con la utilización de un solo broncodilatador en monoterapia.

Cazzola et al^{61,62} realizan un razonamiento teórico, que justificaría la utilización de un LAMA y un LABA en la EPOC basándose en la complementariedad del diferente mecanismo de acción. Sin embargo, los resultados los enfoca sólo en que esta pauta puede conseguir un grado mayor de broncodilatación, más o menos significativo, y de incierta relevancia clínica. Volver a poner la vista en la EPOC como la enfermedad del FEV₁ y todo lo que ello supone ("esquizofrenia del FEV₁") es retroceder a décadas pasadas. El grado de disnea, la tolerancia al ejercicio y la hiperinsuflación dinámica, la calidad de vida, las exacerbaciones y las hospitalizaciones, y la mortalidad, son sin duda los parámetros a considerar para valorar la eficacia de cualquier aproximación terapéutica en la EPOC.

En esta línea de razonamiento, una revisión Cochrane⁶³ encontró cinco ensayos clínicos en los que participaron pacientes con EPOC moderado-severo. Todos compararon tiotropio+LABA frente a tiotropio sólo, y en uno se comparó también frente a formoterol. Dos estudios utilizaron como LABA a indacaterol, dos a formoterol y uno a salmeterol. Las conclusiones del análisis son que los pacientes tratados con tiotropio+LABA presentan pequeñas mejorías en calidad de vida en comparación con los tratados con tiotropio solo, pero esta diferencia no resulta muy relevante clínicamente (SGRQ -1,61; IC 2,93 a -0,29). En cuanto a la función pulmonar, hay unos modestos beneficios ya que al añadir el LABA se produce una mejoría en el FEV₁ pre-broncodilatador de 0,07 L (IC95% 0,05-0,09), sobre los 0,03-0,13 L que aumenta en los tratados con tiotropio solo. No hay diferencias en variables primarias, como los ingresos hospitalarios y la mortalidad, ni en otras variables secundarias (puntuaciones de síntomas, exacerbaciones, efectos adversos y retiradas de los estudios).

En resumen, la asociación ultraLABA+LAMA puede ofrecer, frente a un LAMA o un ultraLABA en monoterapia, beneficios a corto plazo en términos de mejora del FEV₁, síntomas y reducción de exacerbaciones leves, pero no existe suficiente evidencia de que la eficacia sea superior en variables como calidad de vida, tolerancia al ejercicio, exacerbaciones o mortalidad.

Terapia con una combinación LABA/CI frente a la utilización de un LABA o un LAMA en monoterapia

Los trabajos que pueden arrojar más luz sobre este tema son el TORCH⁸ realizados con salmeterol y salmeterol-fluticasona y con una duración de 3 años; y el INSPIRE⁶⁵, realizado con tiotropio y salmeterol-fluticasona, con una duración de dos años.

Los datos de los estudios TRISTAN⁷ y TORCH⁸ y el subanálisis posterior de Jenckins et al⁶⁴, mostraron que la combinación de fluticasona con salmeterol era superior a la utilización de salmeterol, en los parámetros funcionales y en la disminución de exacerbaciones, sobre todo en pacientes más graves (FEV₁<60%). El estudio INSPIRE⁶⁵, realizado en pacientes con un FEV₁<50%, puso de manifiesto que, salvo un pequeño aumento en calidad de vida, clínicamente no significativo en la rama LABA/CI, no había diferencias en las variables estudiadas (exacerbaciones) utilizando la combinación LABA/CI o tiotropio. La mortalidad del grupo tratado con tiotropio fue más elevada, pero por un lado el diseño del estudio no iba dirigido a conocer el efecto de los fármacos sobre la supervivencia y, además en este hecho pudo haber influido el período de tratamiento con esteroides antes de empezar la aleatorización. Hay dos datos de este trabajo que son relevantes; por un lado el elevado porcentaje de abandonos en los dos grupos (35 y 42%, respectivamente) y, por otro, que los CI tenían un mayor efecto en la reducción de exacerbaciones inflamatorias (que precisaban esteroides orales), mientras que tiotropio reducía más las infecciosas (antibióticos). Esta información puede servir para reforzar el papel de la triple terapia en enfermos exacerbadores y es fundamental para valorar correctamente algunos estudios que comparan tratamientos solo con broncodilatadores con otros basados en el uso conjunto de tratamiento antiinflamatorio. Frecuentemente estos estudios evalúan solo el número total de las exacerbaciones en una población de estudio, pero no sus características, privando al paciente de un tratamiento personalizado ajustados a su perfil clínico^{66,67}.

Una revisión Cochrane⁶⁸ analiza 14 ensayos clínicos que comparan LABA/CI frente a LABA solo, diez realizados con salmeterol/fluticasona y cuatro con formoterol/budesonida. En total se incluyeron 11794 participantes con EPOC grave en los que se demuestra un efecto superior de la combinación en la prevención de exacerbaciones (RR 0,76; IC95% 0,68-0,84), pero no en las hospitalizaciones (RR 0,79; IC95% 0,55-1,13). En variables secundarias LABA/GCI es también superior al LABA en mejoría de calidad de vida (SGRQ), disnea, síntomas, medicación de rescate y FEV₁, pero probablemente con escasa relevancia clínica. No hay diferencias significativas en mortalidad entre ambos tratamientos (OR 0,92; IC 95% 0,76-1,11).

La conclusión que podemos obtener del análisis de estos trabajos es que la terapia con LABA/GCI es superior a la utilización del LABA solo y similar a la utilización de tiotropio solo, en pacientes con EPOC que presentan un FEV₁<60%. En

estos enfermos no es posible recomendar como tratamiento inicial LABA/GCI o tiotropio en base a la evidencia disponible y habrá que tener en cuenta factores como el fenotipo de la EPOC (mixto EPOC-asma)¹⁰, el tipo de exacerbaciones⁶⁹, la preferencia del enfermo, la idoneidad para el individuo de los diferentes tipos de inhaladores, la tolerabilidad del paciente al tratamiento y, cuando proceda, los efectos adversos de los corticoides inhalados (neumonías, candidiasis, afonía, etc.).

La triple terapia (LAMA+LABA+CI) frente a la utilización de uno o dos broncodilatadores (LAMA o LABA o LAMA+LABA) o de la combinación LABA/GCI

Triple terapia (LAMA+LABA+GCI) frente a monoterapia con LAMA o LABA.

El estudio OPTIMAL^{52,70} comparó tiotropio en monoterapia frente a la doble y la triple terapia. La duración de este estudio fue de un año y se incluyeron a 449 pacientes que fueron aleatorizados en tres grupos. Un primer grupo tratado con tiotropio y placebo, un segundo grupo con tiotropio y salmeterol y el tercero con tiotropio y salmeterol con fluticasona. Los pacientes presentaban EPOC moderado y grave con escasa reversibilidad del FEV₁ (1,01 L-38,7%, 1,00 L-38% y 1,05 L-39,4% y tras broncodilatador 1,08 L-42,1%, 1,08 L-41,2% y 1,12.42,2% L, en los grupos de tiotropio, tiotropio+salmeterol y triple terapia, respectivamente). El grupo que utilizó la triple terapia consiguió una mejoría significativa en función pulmonar (p=0,049), en calidad de vida (p<0,01) y en la reducción del número de hospitalizaciones por exacerbaciones (ratio de 0,53 [IC 0,33-0,86]) comparado con tiotropio más placebo. Por el contrario, la doble terapia tiotropio-salmeterol no mostró mejorías significativas ni en función pulmonar ni en hospitalizaciones comparado con tiotropio más placebo. El estudio CLIMB⁷¹ comparó tiotropio solo frente a la triple terapia, pero en este caso con la combinación formoterol-budesonida. En este trabajo, de solo 12 semanas de duración, se incluyeron 660 pacientes con EPOC con un FEV₁<50% (medio del 38% y una reversibilidad media del 5,2% en el grupo de monoterapia y del 5,9% en el de la triple terapia), pero a diferencia del OPTIMAL, como criterio de inclusión se requirió una historia previa de exacerbaciones. El grupo tratado con budesonida más formoterol añadido a tiotropio mejoró de forma significativa la función pulmonar, los síntomas diurnos y nocturnos y redujo un 62% las exacerbaciones graves.

De estos ensayos puede extraerse la conclusión de que la triple terapia es superior a la utilización de tiotropio solo en pacientes con EPOC moderado-severo que sufren exacerbaciones. No hay estudios que comparen la triple terapia y la monoterapia con un LABA. De nuevo, hay que destacar que varios estudios que analizan fármacos broncodilatadores incluyen una población tratada en su mayoría con CI, por lo que realmente debería valorarse como triple terapia frente a diversos broncodilatadores con CI⁴⁰.

¿Qué añadir a la triple terapia?

Para prevenir las exacerbaciones y las posibles hospitalizaciones, a los pacientes con EPOC grave se les trata con un LAMA inhalado en monoterapia y/o con una combinación en dosis fijas de un LABA con un CI. A pesar de estos tratamientos, una cantidad significativa de pacientes con EPOC presentan exacerbaciones frecuentes de la enfermedad, lo que afecta negativamente en su calidad de vida, acelera el deterioro de la función pulmonar, y tiene un impacto desfavorable sobre la morbilidad y mortalidad.

El estudio REACT, ha demostrado que roflumilast reduce significativamente las exacerbaciones y las hospitalizaciones en pacientes con EPOC grave con riesgo de presentar exacerbaciones frecuentes y graves de la enfermedad a pesar de recibir LABA/CI o triple (LAMA/CI/LABA). El estudio demostró que roflumilast redujo significativamente la tasa de exacerbaciones graves en un 24,3% (p=0,01) y la tasa de hospitalizaciones en un 23,9% (p=0,02). Roflumilast produjo una mejora estadísticamente significativa de la función pulmonar, con un aumento de 56 ml (p<0,0001) del FEV₁ y un aumento de 92 ml de la FVC después de administrar el broncodilatador, en comparación con placebo⁷².

Los macrólidos, especialmente la azitromicina, son antibióticos que además de su acción antibacteriana pueden presentar un efecto antiinflamatorio e inmunomodulador. En un estudio realizado durante 1 año en pacientes con EPOC el tiempo medio de la primera reagudización fue de 266 días en el grupo de azitromicina vs. 174 días en el grupo placebo. La **frecuencia de exacerbaciones fue menor en el grupo de azitromicina**, 1,48 vs 1,83 paciente-año. También se registraron mejores resultados en el grupo de azitromicina cuando se pasó un cuestionario de calidad de vida durante el periodo de estudio. Este tratamiento debe ser de uso restringido en un subgrupo específicos de pacientes exacerbadores. Existen diferentes esquemas de tratamiento, pero posiblemente la dosis de 250 mg tres veces a la semana sea la más adecuada para la mayoría de los pacientes^{73,74}.

Diversos estudios transversales, tanto observacionales como de casos y controles, han descrito que los pacientes con EPOC tienen una elevada prevalencia de enfermedades asociadas, siendo especialmente frecuentes las relacionadas con el cáncer y con el riesgo cardiovascular (ECV). El impacto de las comorbilidades en la EPOC, y viceversa, puede contribuir negativamente en los síntomas del paciente, en la aparición de exacerbaciones y en una mayor morbi-mortalidad⁷⁵. La gran duda, que aún persiste, es si esta comorbilidad (especialmente la relacionada con la enfermedad cardiovascular) está producida por la propia EPOC, por factores de riesgo comunes o si es una simple coincidencia de procesos altamente prevalentes en sujetos de edades avanzadas. De hecho, en España, la edad media de los pacientes con EPOC vistos en consultas externas es de 68 años, y supera los 70 años en los que ingresan en el hospital^{76,77}. En ese rango de edad no resulta extraño que diversos estudios observacionales hayan confirmado que los

pacientes con EPOC presentan con gran frecuencia otras enfermedades, relacionadas con edades avanzadas, que empeoran su evolución y calidad de vida. Independientemente de si hay una relación causal o si son enfermedades coincidentes, la comorbilidad en la EPOC no solo aumenta la complejidad y la carga económica de la enfermedad sino que también es un factor pronóstico de mortalidad y de deterioro clínico, por lo que la mayor prevalencia de enfermedades asociadas nos debe exigir un esfuerzo adicional para identificarlas y establecer un tratamiento integral del paciente. En todo paciente con EPOC mal controlado, es imprescindible una valoración y tratamiento correcto de estas comorbilidades antes de intensificar el tratamiento broncodilatador y/o antiinflamatorio, evaluando de forma muy especial la presencia concomitante de cardiopatía, reflujo gastroesofágico, obesidad y factores endocrino metabólicos⁷⁸⁻⁸² (Figura 1).

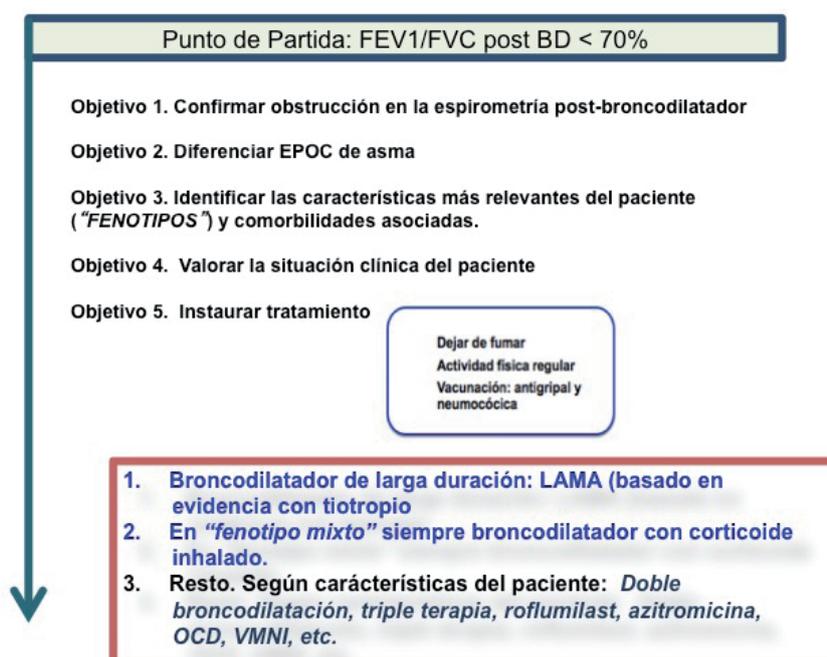
Conclusiones

La efectividad de un tratamiento broncodilatador en monoterapia, en doble terapia con otro broncodilatador o en triple o cuádruple terapia con antiinflamatorios (GCI y roflumilast) debe ser evaluada no solo midiendo función pulmonar, sino valorando otras medidas como mejora de síntomas a corto y a largo plazo, de las actividades de la vida diaria, de la capacidad de ejercicio y del efecto sobre las exacerbaciones. Estamos ante una enfermedad crónica y, antes de poder obtener conclusiones claras sobre nuevas aproximaciones terapéuticas, son necesarios estudios a largo plazo, que incluyan un

gran número de enfermos y que permitan conocer el efecto mantenido en el tiempo de la pauta terapéutica, que avalen la seguridad del tratamiento y que reflejen la heterogeneidad fenotípica de la enfermedad.

Siguiendo esta filosofía, a día de hoy las evidencias disponibles muestran que los pacientes sintomáticos deben ser tratados de inicio con un broncodilatador de acción prolongada, bien un LAMA o un LABA, junto con un broncodilatador de acción corta como complemento. Decidir si empezar con una clase u otra puede ser motivo de controversia, pero la opción de empezar con un LAMA parece tener más peso basándonos en la mayor experiencia clínica (eficacia y seguridad) y en la superioridad mostrada en prevenir exacerbaciones. La aparición de los ultraLABAs abre nuevas e interesantes posibilidades, lo que hace necesario estudios comparativos entre ambas clases terapéuticas para definir con precisión cuál es el papel de ambos, tanto juntos como por separado. Existen datos concluyentes sobre la utilidad clínica real de asociar LAMA con un ultraLABA si el paciente permanece sintomático con monoterapia. En los enfermos con mal control de síntomas y, sobre todo si presentan exacerbaciones se benefician de la triple asociación (LAMA+LABA+CI), independiente del FEV₁ que presenten. En los pacientes que presentan EPOC con rasgos asmáticos parece lógico seguir las recomendaciones de GesEPOC y utilizar combinaciones de LABA y CI como tratamiento inicial, aunque no disponemos de evidencias sólidas que apoyen esta actitud, o si es mejor combinar un CI con un LAMA .

Figura 1. Abordaje para el diagnóstico y tratamiento de la EPOC. El tratamiento debe sustentarse en el uso de broncodilatadores, introduciendo la asociación de otros fármacos en función de las características del paciente.



Conflictos de interés

JL Izquierdo-Alonso ha recibido honorarios por participación ponencias y en asesorías científicas de Almirall, AstraZeneca, Bayer, Boeringer-Ingelheim, Chiesi, Esteve, Faes, Ferrer, GSK, Novartis, Pfizer, Takeda.

JM Rodríguez González-Moro ha recibido honorarios por recibido honorarios por impartir conferencias en eventos educacionales y/o por asesoría científica y/o investigación de Almirall, Boeringer-Ingelheim, Chiesi, Esteve, Faes, Ferrer, Novartis, Pfizer, Takeda.

Bibliografía

- Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. Disponible en: <http://www.goldcopd.org>.
- 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.
- Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre Atención Integral al paciente con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y Sociedad Española de Medicina de Familia (semFYC). 2010.
- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, José Antonio Quintano JA, et al. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. Arch Bronconeumol. 2012;48(7):247-257
- 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: 912-919.
- Szafrański W, Kukier 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.
- TRISTAN TRIal of Inhaled STeroids ANd long-acting beta2 agonists study group. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. Lancet. 2003;361:449-56.
- TORCH Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. for the TORCH investigators Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2007;356:775-8.
- Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2008;359:1543-54
- Soler-Cataluña JJ, Cosío B, Izquierdo JL, López-Campos JL, Marín JM, Agüero R, et al. Documento de consenso sobre el fenotipo mixto EPOC-asma en la EPOC. Arch Bronconeumol. 2012;48(9):331-337
- Izquierdo Alonso JL, Rodríguez González-Moro JM. Utilización excesiva de corticoides inhalados en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol. 2012;48:207-212
- Izquierdo Alonso JL, Rodríguez González-Moro JM. Tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica leve. Med Clin. 2008;130:661-5
- NICE National Clinical Guideline Centre Chronic obstructive pulmonary disease: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care Update guideline 2010. Disponible en <http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English>.
- Tashkin DP, Leonardo M, Fabri LM. Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents Respir Res. 2010; 11(1): 149.
- Ray SM, McMillen JC, Treadway SA, Helmer RS, Franks AS. Indacaterol: A Novel Long-Acting β 2-Agonist. Pharmacotherapy 2012;32: 456-474.
- McKeage K Indacaterol: A review of its use as maintenance therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Drugs 2012; 72: 543-563.
- van Noord JA, Smeets JJ, Drenth BM, Rascher J, Pivovarova A, Hamilton AL, Cornelissen PJ. 24-hour bronchodilation following a single dose of the novel β (2)-agonist olodaterol in COPD. Pulm Pharmacol Ther. 2011;24:666-72.
- Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San PG, ZuWallack RL, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2002;19:217-24.
- Vincken W, Van Noord JA, Greefhorst AP, Bantje TA, Kesten S, Korducki L, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. Eur Respir J. 2002;19:209-16.
- Niewoehner DE, Rice K, Cote C, Paulson D, Cooper JA Jr, Korducki L, et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. Ann Intern Med. 2005; 143:317-26.
- Dusser D, Bravo ML, Iacono P on behalf of the MISTRAL study group. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. Eur Respir J. 2006;27: 547-55.
- O'Donnell, Flüge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. Eur Respir J. 2004; 23:832-40.
- Keating GM. Tiotropium Bromide Inhalation Powder A Review of its Use in the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Drugs 2012; 72:272-300.
- Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, Broughton J, Bailey W, Friedman M, et al. Use of a long-acting inhaled β 2- adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1087-92.
- Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164(5): 778-84.
- Wang J, Nie B, Xiong W, Xu Y. Effect of long-acting beta-agonists on the frequency of COPD exacerbations: a meta-analysis. 2012; 37: 204-211.
- Briggs DD, Covelli H, Lapidus R, Bhattacharya S, Kesten S, Cassino C. Improved daytime spirometric efficacy of tiotropium compared with salmeterol in patients with COPD. Pulm Pharmacol Ther 2005;18: 397-404
- Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, Langley SJ, Lee A, Witek TJ Jr, Kesten S, Towse L. 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.
- Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, L Korducki.; L Towse.; S Kesten. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. Thorax 2003; 58: 399-404
- 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.
- 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. doi:10.1186/1741-7015-7-2.
- Witt 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.
- Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten van Molken MPMH, Beeh KM, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. N Engl J Med. 2011;364:1093-103.
- Vogelmeier C, Ramos-Barbon D, Jack D, et al; INTIME Study Investigators (Indacaterol & Tiotropium: Measuring Efficacy). Indacaterol provides 24-hour bronchodilation in COPD: a placebo-controlled blinded comparison with tiotropium. Respir Res 2010;11:135.
- Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J, et al; INHANCE Study Investigators. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. Am J Respir Crit Care Med 2010;182:155-62.
- Buhl R, Dunn LJ, Disdier C, et al. Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. Eur Respir J 2011; 38:797-803.
- Rodrigo GJ, Neffen H. Comparison of Indacaterol With Tiotropium or Twice-Daily Long-Acting β -Agonists for Stable COPD: A Systematic Review. Chest 2012; 142 : 1104-1110.
- Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INWIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. Lancet Respir med 2013; 1(7); 524-533
- Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane database Syst Rev 2012; Sep 12;9. CD09157.
- Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. Lancet Respir Med. 2013;1(3):199-209.
- A Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Once-daily (q.d.) QVA149 in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (SHINE). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT011202188>.
- Wedzicha JA, Decramer M, Seemungal TA. The role of bronchodilator treatment in the prevention of exacerbations of COPD. Eur Respir J. 2012; 40(6):1545-1554
- Celli B, Crater G, Kilbride S, et al. Once-daily umecidinium/vilanterol 125/25 mcg in copd: a randomized, controlled study. Chest. 2014 Jan 2; Epub.
- Dominguez-Fandos D, Ferrer E, Puig-Pey R, et al. Effects of acclidinium bromide in a cigarette smoke-exposed Guinea pig model of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Cell Mol Biol.2014;50(2):337-346.
- COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. Chest 1994;105:1411-19.
- COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. Chest 1997;112:1514-21.
- Matera MG, Caputi M, Cazzola M. A combination with clinical recommended dosages of salmeterol and ipratropium is not more effective than salmeterol alone in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med 1996;90:497-9.
- Sichletidis L, Kottakis J, Marcou S, Constantiniadis TC, Antoniadis A. Broncho-dilatory responses to formoterol, ipratropium, and their combination in patients with stable COPD. Int J Clin Pract 1999;53:185-8.
- van Noord JA, deMunck DR, Bantje TA, Hop WC, Akveld ML, Bommer AM. Long-term

- treatment for chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J* 2000;15: 878-85.
50. Chapman KR, Arvidsson P, Chuchalin AG, Dhillon DP, Faurouchou P, Goldstein RS, et al. The addition of salmeterol 50 µg bid to anticholinergic treatment in patients with COPD: a randomized, placebo controlled trial. *Chronic obstructive pulmonary disease. Can Respir J* 2002;9: 178-85.
 51. D'Urzo AD, DeSalvo MC, Ramirez-Rivera A, Almeida J, Sichelidis L, Rapatz G, et al. In patients with COPD, treatment with a combination of formoterol and ipratropium is more effective than a combination of salbutamol and ipratropium: a 3-week, randomized, double-blind, within-patient, multicenter study. *Chest* 2001; 119: 1347-56.
 52. Aaron SD, Vandemheen K, Fergusson D, FitzGerald M, Maltais F, Bourbeau J, et al. The Canadian Optimal Therapy of COPD Trial: design, organization and patient recruitment. *Can Respir J*. 2004;11: 581-5.
 53. Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, Gans SJM, Stenglein S, Thirlwell J, Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: A 6-month study. *Respiratory Medicine* 2008; 102: 1511-20.
 54. Tashkin DP, Pearle J, Jezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD*. 2009 Feb;6:17-25.
 55. Tashkin DP, Varghese ST. Combined treatment with formoterol and tiotropium is more efficacious than treatment with tiotropium alone in patients with chronic obstructive pulmonary disease, regardless of smoking status, inhaled corticosteroid use, baseline severity, or gender. *Pulm Pharmacol Ther*. 2011 Feb;24:147-52.
 56. Van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, Zaagsma J, Mueller A, Cornelissen PJ. Combining tiotropium and salmeterol in COPD: Effects on airflow obstruction and symptoms. *Respir Med*. 2010 Jul;104:995-1004.
 57. INTRUST Mahler DA, D'Urzo A, Bateman ED, Ozkan SA, White T, Peckitt C on behalf of the INTRUST-1 and INTRUST-2 study investigators Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. *Thorax* 2012;67:781-788
 58. Beier J, van Noord J, Deans A, Brooks CM, Baggen S, Mehta R, Anthony Cahn A. Safety and efficacy of dual therapy with GSK233705 and salmeterol versus monotherapy with salmeterol, tiotropium, or placebo in a crossover pilot study in partially reversible COPD patients. *International Journal of COPD* 2012;7: 153-164.
 59. van Noord JA, Buhl R, Laforce C, Martin C, Jones F, Dolker M, Overend T. QVA149 demonstrates superior bronchodilation compared with indacaterol or placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2010;65(12):1086-91.
 60. Buhl R, Donald D. Profile of glycopyrronium for once-daily treatment of moderate-to-severe COPD. *International Journal of COPD* 2012;7 729-741.
 61. Cazzola M, Matera MG, O'Donnell KM. Association of b2-adrenergic agonists and tiotropium: is the combination justified? *Arch Bronconeumol* 2005;41 (Suppl. 2):24e31.
 62. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting b2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2010; 23:257-267
 63. Long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta(2)-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev* 2012; Apr 18;4. CD008989.
 64. Jenkins C, Jones P, Calverley P et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respiratory Research*. 2009; 10(1):59.
 65. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 2008; 177(1):19-26.
 66. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(1):51-60.
 67. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of Inhaled Glucocorticoids and Exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014; 371:1285-1294
 68. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev* 2012; Sep 12;9. CD 006829.
 69. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biological clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:662-71.
 70. 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.
 71. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:741-50.
 72. Martinez FJ, et al. Effect Of Roflumilast On Exacerbations In Patients With Severe COPD Uncontrolled By Combination Therapy: A Multicentre Randomised Study. *The Lancet* 2015. Published Online February 13, 2015 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62410-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62410-7)
 73. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for Prevention of Exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98.
 74. Wenzel RP, Fowler AA, Edmond MB. Antibiotic Prevention of Acute Exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012; 367:340-347
 75. Patel ARC, Hurst JR. Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art. *Expert Rev. Respir. Med*. 2011; 5, 647-662).
 76. Izquierdo JL, Rodríguez JM, de Lucas P, Martín Centeno A, Gobartt E. ¿Ha cambiado el manejo de la EPOC en España? Resultados de un estudio multicéntrico comunitario (VICE). *Rev Clin Esp*. 2008; 208: 18-25.
 77. Pozo-Rodríguez F, Alvarez CJ, Castro-Acosta A, et al. Clinical audit of patients admitted to hospital in Spain due to exacerbation of COPD (AUDIPOC study): method and organisation. *Arch Bronconeumol* 2010; 46: 349-57.
 78. Fabbri LM, Beghé B, Agusti A. Cardiovascular mechanisms of death in severe COPD exacerbation: time to think and act beyond guidelines. *Thorax*. 2011; 66:745-7
 79. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med* 2010. 363. 1128-1138.
 80. Leone N, Courbon D, Thomas F, Bean K, Jégo B, Leynaert B, Guize L, Zureik M. Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Mar 15;179(6):509-16.
 81. García de Tena J, El Hachem Debek A, Hernández Gutiérrez C, and Izquierdo Alonso JL: The role of vitamin D in chronic obstructive pulmonary disease, asthma and other respiratory diseases. *Arch Bronconeumol* 2014; 50: 179-184.
 82. Martineau AR, James WY, Hooper RL, et al. Vitamin D3 supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ViDICO): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 120-30