

Correspondencia

Dr. Javier Brea Folco
Hospital de Clínicas «José de San Martín»
Av. Córdoba 2351 – 7° Piso
Ciudad de Buenos Aires – 1120
Tel/Fax: 5950-8929
jbreafolco@intramed.net

Recibido: 08/05/08 - Aceptado: 21/05/08

Cambiando el curso de la EPOC#

Autores Javier Brea Folco¹, Antonio Anzueto²

¹Médico neumonólogo. División Neumonología. Hospital de de Clínicas. Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

²Antonio Anzueto, MD. Departamento de Medicina, University of Texas Health Science Center y Sección Enfermedades pulmonares, South Texas Veterans Health Care System. Texas, USA.

Resumen

Los pacientes que padecen de EPOC son claramente una población en riesgo, ya que la función pulmonar finalmente se reducirá con una tasa acelerada a medida que la enfermedad progrese. El manejo de la EPOC necesita centrarse en modificar el curso de la enfermedad, haciendo foco en cuatro áreas principales: 1) diagnóstico temprano de la enfermedad, 2) reducción del riesgo mediante el cese del consumo de tabaco, 3) tratamiento farmacológico y de rehabilitación pulmonar con el objeto de mejorar a corto y largo plazo, y 4) disminuir las complicaciones reduciendo las exacerbaciones.

La intervención con el tratamiento farmacológico de mantenimiento en forma regular desde estadios leves de la EPOC, puede ser beneficioso para los pacientes tal como lo sugieren los ensayos en pacientes vírgenes de tratamiento (por ejemplo, tratados como leves y utilizando beta2 agonistas a demanda). Hoy, solamente el cese del hábito tabáquico es la intervención que ha demostrado cambiar el curso clínico de la enfermedad preservando la función pulmonar. Está pendiente aún de demostrarse, si el tratamiento farmacológico puede cambiar el curso a largo plazo de la enfermedad. Los resultados de ensayos clínicos aún en curso, podrán proveer evidencia al respecto.

Palabras clave > EPOC, revisión, tratamiento

Abstract

COPD patients are a risk group because their lung function will be reduced quickly as the disease progresses. Management of COPD needs to be focused on modifying the development of the diseases through: 1) making an earlier diagnose, 2) quitting the tobacco smoking habit, 3) making a pharmacologic and non pharmacologic plan focused on a rapid improvement, and 4) preventing exacerbations and improving the patient lung function.

A sustained drug treatment intervention from the initial staging of the disease, may be beneficial, moreover in *naive* patients, but until now only the smoking cessation is the intervention that has proved to change the clinical course of the disease, preserving lung function. It is yet to be demonstrated whether drug treatment may change the long-term progress of the disease. The results of on going clinical trials will provide evidence on this question.

Key words > COPD, review, treatment

Los pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) presentan en forma característica obstrucción de la vía aérea, con la consecuente limitación espiratoria del flujo de aire, provocando atrapamiento aéreo (que en su grado máximo se denomina hiperinflación pulmonar),

siendo éste el principal compromiso de la función pulmonar.

A nivel mundial, las dos más grandes sociedades de la neumonología y la Organización Mundial de la Salud mediante la iniciativa GOLD han propuesto a la EPOC como una patología pre-

#Los autores de este trabajo declaran no tener conflicto de intereses

venible, de curso progresivo y tratable, con repercusión y afectación sistémica^{1, 2}.

Es también común el curso clínico caracterizado por agudizaciones frecuentes de la enfermedad, promoviendo un ciclo vicioso de deterioro del paciente, caracterizado por mayor falta de aire, disminución de la tolerancia en la actividad física, con la consecuente inactividad que conlleva un mayor desacondicionamiento. Esto provoca un mayor deterioro en la calidad de vida de los pacientes y una mortalidad precoz (figura 1).

Uno de los logros fundamentales de los últimos años con la mayor concientización mundial del efecto nocivo del tabaquismo y el advenimiento de nuevas terapias farmacológicas, es pensar que podemos cambiar el curso clínico de la enfermedad desactivando este círculo nocivo al incidir sobre cada eslabón de la cadena, transformándolo en un conjunto de acciones positivas orientadas a impactar sobre la morbi-mortalidad. Este accionar tendrá metas a corto, mediano y largo plazo, las cuales serán personalizadas para cada paciente dado el nivel de impacto que le ocasiona la EPOC.

Dentro de las acciones de inicio precoz deberemos incluir pautas sobre el tabaquismo y cambios en la vida diaria del paciente.

El tabaquismo es sabido que es la principal causa mundial de la EPOC, aunque existen otras capaces de provocarla (por ejemplo: exposición a humo de combustibles de biomasa, etc.), siendo esta enfermedad la quinta causa de morbi-mortalidad en países desarrollados³. Los datos en Ar-

gentina hablan de que al menos una de cada tres personas reconoce consumir tabaco en forma habitual y existen evidencias de que el consumo comienza tempranamente en la adolescencia⁴. La función pulmonar evaluada mediante el VEF_1 declina naturalmente con la edad, pero en fumadores susceptibles, esta tasa de declinación es mucho más rápida. Un estudio noruego a 26 años que evaluó la función pulmonar, el tabaquismo y la mortalidad en un grupo de hombres, demostró que el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1) fue un predictor independiente sobre todas las causas de mortalidad y de muerte de causa respiratoria en tabaquistas activos⁵. También la edad y el VEF_1 fueron predictores de mortalidad en un estudio de 985 pacientes con EPOC seguidos por 3 años⁶, en donde el valor pronóstico del VEF_1 fue particularmente evidente al inicio en aquellos pacientes con 30% o menos. Estos estudios como los de Fletcher y Peto⁷ o los del Lung Health Study^{6, 8}, de gran prestigio mundial, han puesto de manifiesto el impacto que posee el cese del hábito de fumar.

La cesación tabáquica cambia el curso clínico de la EPOC al preservar la función pulmonar, siendo más beneficiosa cuanto más precoz sea la cesación. En el Lung Health Study, la cesación del tabaquismo resultó en un significativo impacto sobre el VEF_1 en pacientes con función pulmonar normal (Estadio I)⁹. Por un período de 11 años la tasa de declinación del VEF_1 en fumadores activos fue más del doble que en los que habían cesado en forma permanente. Este beneficio fue evidente tanto en hombres (66.1 ml./año de declinación en fumadores vs. 30.2 ml./año en no fumadores), como en mujeres (54.2 ml./año de declinación en fumadoras vs. 21.5 ml./año en no fumadoras). Más aún, después de 11 años el VEF_1 disminuyó por debajo del 60% del predicho con más frecuencia en fumadores activos que en ex-fumadores (38% vs. 10% respectivamente).

En un análisis reciente de este estudio a los 14.5 años, los pacientes randomizados al grupo intervención (cesación de fumar) tuvieron una reducción significativa de un 18% en todas las causas de mortalidad comparado con el cuidado habitual (no intervención de cesación tabáquica) ($p=0.03$)⁸. Cuando se consideró la causa de muerte en este estudio, los pacientes asignados al grupo intervención de cesación tabáquica tuvieron tasas más bajas de muerte por enfermedad coronaria, acciden-

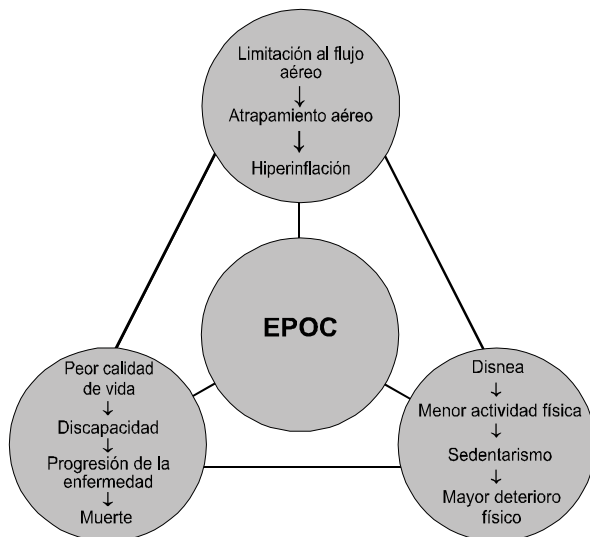


Fig. 1. Ciclo vicioso de la EPOC

te cerebrovascular, cáncer de pulmón y otras enfermedades respiratorias distintas al cáncer de pulmón, comparados con aquellos asignados al cuidado habitual (tabaquistas activos)⁸. Las tasas de mortalidad por enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular o cáncer de pulmón estuvieron relacionadas significativamente con el consumo de tabaco; los que habían cesado en forma sostenida el tabaquismo tuvieron una menor mortalidad por enfermedad coronaria ($p = 0.02$), enfermedad cardiovascular ($p \leq 0.01$), y por cáncer de pulmón ($p = 0.01$).

Dentro de las modificaciones en la vida diaria del paciente existen dos áreas que es necesario contemplar: educación del paciente sobre su enfermedad y rehabilitación respiratoria.

La educación es capaz de mejorar la calidad de vida, mantener la cesación del consumo de tabaco, y mejorar la respuesta del paciente durante una exacerbación. Es necesario para ello que ésta comience desde la primera visita, sea continua y que incluya al grupo familiar primario. Es tanto más efectiva cuando es interactiva y se realiza en pequeños grupos en forma multidisciplinaria. Un programa de educación con pautas básicas debe comprender: información sobre cesación del tabaquismo, información acerca de los tratamientos disponibles y sus fundamentos, importancia de la vacunación (antiinfluenza y antineumocócica), programa de ejercicios y asesoramiento en nutrición y estilo de vida, uso de inhaladores y métodos para manejar su disnea, y pautas claras y escritas acerca de cómo manejar y prevenir las exacerbaciones⁴.

Es importante explicar a los pacientes acerca de «la EPOC como enfermedad sistémica», aún cuando existan múltiples interrogantes sobre su importancia real en el curso evolutivo de la enfermedad, y se necesiten estudios que clarifiquen si estos fenómenos participan en la progresión de la enfermedad o si son consecuencia de la misma, en muchos casos favorecidos por factores colaterales como el sedentarismo o la presencia de insuficiencia respiratoria. Esto logrará que el paciente tenga una visión de que no sólo la afección es «pulmonar», con el consecuente mejoramiento en la aceptación en modificar rutinas de la vida diaria en pos de otras mejores, por ejemplo el sedentarismo. La intolerancia al ejercicio en pacientes con EPOC cursa en forma paralela a la progresión de la enfermedad. Usualmente, los pacientes experimentan síntomas cuando se ejercitan y como con-

secuencia entran en un proceso de inactividad física y sedentarismo que los lleva a un importante descondicionamiento físico. De aquí el origen de la afirmación que dice «cuanto menos hagas, menos serás capaz de hacer»¹⁰. Es aquí donde la rehabilitación pulmonar o respiratoria (RR) juega su mayor rol, favoreciendo devolver al paciente su máximo nivel de capacidad e independencia funcional. Pese a que la RR corrige la falta de acondicionamiento físico (incluyendo la pérdida de la masa muscular por desuso), e intenta sacar al paciente del aislamiento social, mejorando el aspecto socio-emotivo del mismo¹¹⁻¹³, su disponibilidad en argentina parece ser baja, ya que de un 91.7% de neumonólogos que afirmaron conocer la RR, sólo el 48.6% tenía acceso a ella¹⁴.

La RR tiene como objetivos principales¹⁵ reducir los síntomas, mejorar la calidad de vida y el rendimiento físico y social del paciente. Este tratamiento se halla dirigido a pacientes que a pesar de cumplir con su plan terapéutico presenten disnea, debilidad muscular, intolerancia al ejercicio y/o grave descondicionamiento general. Mientras que en la actualidad está demostrado que una duración promedio del programa de RR comprende 7-8 semanas¹⁶, existe controversia acerca de la intensidad de la RR. Algunos ensayos controlados indican que programas de 2 sesiones semanales resultan efectivos, mientras que otros indican que no resultan suficientes. El Consenso Argentino de RR ha recomendado un mínimo de 3 sesiones semanales (Evidencia B)¹⁵.

Goldstein y col.¹⁷ han demostrado que los beneficios de la RR se mantienen en el tiempo luego de un período de entrenamiento, aunque su beneficio es finito. Por lo tanto, el paciente con EPOC debe continuar realizando los programas de ejercicio en forma periódica. Nuevas evidencias parecieran prolongar este beneficio al incluir el uso de nuevos fármacos como el tiotropio¹⁸. Finalmente, y pese que su beneficio se halla demostrado, en Argentina no hay una línea firme en cuanto a su aplicación cotidiana por parte de la seguridad social.

Dentro de las acciones que comprenden el tratamiento farmacológico de la EPOC, nuevamente podremos plantearnos metas a corto y mediano-largo plazo. Las primeras se hallan enfocadas a disminuir los síntomas del paciente, mientras que las de mediano-largo plazo se orientan a ganar control sobre la enfermedad, estabilizándola y con el fin último de intentar disminuir la mortalidad.

Los fármacos que se utilizan en pacientes con EPOC se pueden dividir en cuatro grandes grupos: a) broncodilatadores de acción corta (agonistas-beta y anticolinérgicos), cuyo rol no será discutido en este trabajo, b) broncodilatadores de acción prolongada (agonistas - beta y anticolinérgicos de larga duración), c) corticosteroides inhalados, y d) combinación de medicamentos.

Las guías de tratamiento actuales recomiendan que la primera fase de la terapia de mantenimiento para pacientes EPOC de grado moderado a severo involucre el uso de uno o más broncodilatadores de larga duración^{1, 2}. Agonistas beta de larga duración como el salmeterol o el formoterol (LABA) han demostrado ser efectivos en pacientes con EPOC estable. Estas medicaciones tienen un efecto broncodilatador prolongado, disminuyendo los síntomas nocturnos, reduciendo la frecuencia de las exacerbaciones, y mejorando la calidad de vida y la capacidad de ejercicio^{1, 2}.

Un estudio randomizado, doble-ciego, placebo controlado de grupos paralelos, realizado en 405 pacientes con EPOC moderadamente severo comparó el uso de una dosis de 42 μg de salmeterol administrada 2 veces por día vs. 36 μg de ipratropio administrados 4 veces al día vs. placebo; demostrando una mejoría significativa de la función pulmonar objetivada mediante VEF_1 , un descenso en el grado de disnea y un menor uso de medicación de rescate del grupo salmeterol respecto del grupo placebo, asociándose también a una respuesta sostenida por al menos 12 horas¹⁹. Otro estudio sobre 674 pacientes con EPOC mostró que el uso de salmeterol administrado por 16 semanas mejoró significativamente los síntomas diurnos y nocturnos comparados contra placebo; durante el tratamiento con salmeterol el VEF_1 mejoró significativamente, y los pacientes experimentaron menos disnea durante el test de marcha en 6 minutos²⁰. Esta mejora durante el test de marcha también fue observada en otro estudio en pacientes con EPOC que utilizaron una dosis de salmeterol previo a realizar un endurance shuttle test²¹.

Otro estudio comparó formoterol con salmeterol en 47 pacientes con EPOC moderado a severo y ambos tratamientos produjeron incrementos en la capacidad inspiratoria, sugiriendo una reducción en la hiperinflación pulmonar²². Además, cuando se los compara con los agonistas beta de acción corta, o con ipratropio o teofilina, tanto formoterol y como salmeterol mejoraron los síntomas, los ín-

dices espirométricos, las exacerbaciones y la calidad de vida de los pacientes con EPOC²³. Más aún, todos los datos existentes a la fecha han demostrado que los LABA pueden modificar la EPOC al mejorar parámetros como la función pulmonar, reduciendo síntomas y exacerbaciones, aunque no han demostrado mejorar la tasa de declinación de la función pulmonar a través del tiempo.

Uno de los últimos avances en el tratamiento del paciente con EPOC estable es el anticolinérgico de uso diario, tiotropio. Dos grandes estudios de un año de duración, placebo controlados, realizados en USA, demostraron que la inhalación de una vez al día de 18 μg de tiotropio mejora significativamente el flujo de aire y la CVF por 24 hs. en pacientes con EPOC; beneficio que se mantuvo a largo plazo durante el año de estudio. Incluso han demostrado también en forma consistente mejoría en la disnea, en la disminución de las exacerbaciones y en la mejoría de la calidad de vida^{24, 25}.

Un análisis *post hoc* fue realizado utilizando datos de 921 pacientes ambulatorios con EPOC, quienes participaron durante un período de un año en estudios randomizados comparando tiotropio contra placebo²⁶. Los pacientes alcanzaron un estado estable luego del uso de 8 días continuos con tiotropio. La declinación en el VEF_1 desde el día 8 hasta el 344 fue de aproximadamente 12.4 ml./año en el grupo tiotropio vs. 58 ml./año en el grupo placebo. ($p = 0.005$). Posteriormente se realizó un análisis de los distintos subgrupos de pacientes con más probabilidades de responder a los broncodilatadores de acción prolongada. En el subgrupo con EPOC moderado tratado con tiotropio (estadificación GOLD: $\text{VEF}_1/\text{CVF} < 70\%$ y VEF_1 entre 80% y 50% del predicho), el incremento del VEF_1 fue de 117 ml./año partiendo del basal, al cabo de unos pocos días. Este incremento fue sostenido entre el día 8 y el 344. En el grupo placebo, la caída del VEF_1 fue de 86.5 ml./año. Al cabo del año de tratamiento, el cambio promedio del VEF_1 pico con respecto al basal, del tiotropio vs. placebo fue de más de 200 ml. para todas las severidades combinadas. Cuando los pacientes fueron clasificados según severidad de la enfermedad, la mejoría del VEF_1 en relación al placebo fue: en pacientes leves de 210 ± 40 ml., en pacientes moderados de 270 ± 30 ml., y en pacientes severos de $180 \text{ ml.} \pm 30$ ml. ($p = 0.001$ comparado contra placebo)²⁶. Resultados similares fueron observados en ta-

baquistas activos y en los que habían dejado de fumar, aunque sin una diferencia significativa; esto podría deberse al pequeño número de pacientes fumadores incluidos en este estrato. El VEF₁ basal promedio fue más bajo en los que habían dejado de fumar; sin embargo, es posible que este grupo de pacientes tuviera enfermedad más rápidamente progresiva, por lo que de continuar con el hábito de fumar, éste no hubiera sido tolerado por más tiempo²⁶.

Datos recientes han sugerido que el tiotropio también podría efectuar un cambio positivo sobre el curso clínico de la enfermedad, disminuyendo la tasa de declinación del VEF₁, algo que al día de hoy ninguna intervención a excepción del cese del tabaquismo ha podido demostrar. En un análisis de dos estudios idénticos de un año de duración, randomizados, doble ciego, doble-dummy que involucraron 535 pacientes con EPOC, el uso de tiotropio a una dosis de 18 µg incrementó el VEF₁ en 120 ml. al final del estudio, mientras que el uso de 40 µg. de ipratropio 4 veces al día estuvo asociado con una disminución de 30 ml. en el VEF₁ durante el mismo período de tiempo ($p = 0.001$)²⁵. Esta mejoría en la declinación del VEF₁ al finalizar los estudios, también fue observada en otros dos estudios. El primero de 13 semanas de duración en pacientes EPOC severos en donde la mejoría del VEF₁ al día 92 fue de un 13% más respecto al basal en los pacientes tratados con tiotropio, siendo esta mejoría menor para el grupo comparado (ipratropio)²⁷. El otro estudio fue realizado en EPOC moderadamente severos; fue un ensayo randomizado, doble ciego, placebo controlado de grupos paralelos el cual también halló resultados similares observando un incremento del VEF₁ al mes de uso en los pacientes medicados con tiotropio a dosis regular, respecto de los tratados con ipratropio, los cuales presentaron incluso un descenso del VEF₁ respecto al basal²⁸. Esta mejoría sostenida en la función pulmonar observada en estos estudios realizados entre un mes y un año de duración con el uso de tiotropio^{25, 27-29} sugiere que el mismo podría enlentecer el deterioro de la función pulmonar en el tiempo y en consecuencia cambiar el curso clínico de la enfermedad. El estudio en curso UPLIFT³⁰ será una forma de evaluar estos beneficioso efecto potencial.

Tal como hemos visto previamente, la RR ha demostrado mejorar la tolerancia al ejercicio y la disnea. Un estudio placebo controlado evaluó la

siguiente hipótesis: la mejoría en la mecánica ventilatoria resultante del uso de tiotropio permitiría mejorar la capacidad de entrenar los grupos musculares utilizados en la deambulación y aumentar la tolerancia al ejercicio, beneficios alcanzados con la RR. Para probar esta hipótesis se le administró 18 µg/día de tiotropio a 93 pacientes que padecían de EPOC de grado moderado a severo que participaron de RR por 8 semanas. Los tratamientos fueron administrados en las 5 semanas previas al inicio de la RR, durante las 8 semanas que duró la misma y por 12 semanas más una vez finalizada. El tiotropio en combinación con la RR mejoró la tolerancia a una tasa constante de trabajo durante el ejercicio en cinta y produjo una mejoría significativa en la disnea y en el status clínico respecto a la RR sola. Más aún, una vez finalizada la RR las mejorías en el grupo tiotropio fueron sostenidas por 3 meses¹⁸. Otro estudio en esta misma línea de trabajo también ha logrado resultados similares. Este ensayo aleatorizado y doble ciego, en el cual se compararon dos grupos de pacientes EPOC con obstrucción de grado muy severo tratados con tiotropio y placebo antes, durante y 12 semanas post RR, evaluó la capacidad que tuvieron los pacientes para aumentar el tiempo de duración de actividades físicas realizadas fuera de la RR. Se observó que el uso de tiotropio a dosis regular pareciera amplificar la eficacia de la RR al aumentar la autonomía en las actividades físicas realizadas por los pacientes³¹.

Otros medicamentos disponibles para el tratamiento de los pacientes que padecen EPOC son los corticoides inhalados (CI). Estudios en los que los pacientes EPOC han utilizado corticoides inhalados o combinación fija de corticoides inhalados y LABA, han demostrado que éstos mejoran la espirometría, la disnea y reducen la frecuencia de las exacerbaciones^{32, 33}. En un trabajo a un año, pacientes con EPOC que recibieron 320 µg/día de budesonide + 9 µg/día de formoterol tuvieron menos exacerbaciones, un mayor tiempo previo a la primer exacerbación, y un VEF₁ mayor y sostenido en el tiempo cuando se lo comparó contra placebo. El uso de la combinación también mejoró la calidad de vida, de la misma forma que el uso combinado de ambos fármacos fue más efectivo que su uso en tratamientos individuales³⁴. Otro ensayo clínico con la misma combinación (budesonide + formoterol) mostró disminuir significativamente todos los scores de síntomas y el uso de

beta2 agonistas de acción corta, comparados contra placebo y budesonide. También mejoraron la calidad de vida vs. placebo³³.

Otra combinación de CI y LABA también fue estudiada. En un ensayo clínico, 691 pacientes EPOC recibieron la combinación de 500 $\mu\text{g}/\text{día}$ de fluticasona + 50 $\mu\text{g}/\text{día}$ de salmeterol, o salmeterol 50 $\mu\text{g}/\text{día}$, o fluticasona 500 $\mu\text{g}/\text{día}$, o placebo, administrados 2 veces al día por 24 semanas. Al finalizar el estudio todos los tratamientos mejoraron la función pulmonar comparados contra placebo ($p < 0.05$); sin embargo, la combinación de fluticasona + salmeterol otorgó con su uso una significativa mejoría comparada contra el uso de cualquiera de los tratamientos por separado ($p < 0.05$). La combinación también mejoró significativamente la disnea comparada contra fluticasona sola ($p = 0.033$), salmeterol solo ($p < 0.001$) y placebo ($p < 0.0001$). En este ensayo clínico, el status clínico y los síntomas también mejoraron significativamente. Resultados similares fueron observados en otro estudio con la misma combinación (fluticasona + salmeterol) pero a menor dosis: 250 $\mu\text{g}/\text{día}$ del corticoide inhalado + 50 $\mu\text{g}/\text{día}$ de salmeterol³⁵. También esta combinación ha sido evaluada con el fin de conocer su impacto sobre mortalidad, frecuencia de exacerbaciones y efectos a largo plazo en la función pulmonar en pacientes con EPOC. El estudio TORCH fue el primer y más largo ensayo clínico que ha investigado prospectivamente cómo el potencial de la terapia combinada (fluticasona + salmeterol) impacta en la sobrevida de los pacientes que padecen de EPOC. Este ensayo fue realizado por tres años, en forma multicéntrica, randomizada, doble ciego, placebo controlado y de grupos paralelos^{36, 37}, siendo incluidos aproximadamente un total de 6112 pacientes dentro de cuatro grupos: placebo, salmeterol sólo, fluticasona 500 $\mu\text{g}/\text{día}$ y fluticasona 500 $\mu\text{g}/\text{día}$ + salmeterol 50 $\mu\text{g}/\text{día}$. El objetivo principal de este ensayo fue comprobar la reducción de todas las causas de mortalidad, comparando fluticasona + salmeterol contra placebo, mientras que los objetivos secundarios analizados incluyeron la morbilidad de la enfermedad medida por la tasa de exacerbaciones y la calidad de vida. El estudio mostró una reducción relativa de un 17% en la mortalidad de cualquier causa a 3 años para los pacientes que recibieron la combinación respecto del placebo, aunque la diferencia respecto a este grupo no fue significativa ($p = 0.052$);

también evidenció un 25% de reducción de las exacerbaciones comparadas contra placebo ($p < 0.001$) y mejoría significativa de la calidad de vida medida mediante el Saint George's Respiratory Questionnaire ($p < 0.001$).

Discusión

Sin duda dentro de los primeros pasos en el tratamiento de los pacientes con EPOC la cesación tabáquica debe ocupar un lugar relevante dado su impacto beneficioso en la función pulmonar y mortalidad. Tal como lo ha puesto en evidencia el Lung Health Study^{6, 9}, los mayores beneficios, principalmente en términos de reducción de la mortalidad de causa cardiovascular, cáncer de pulmón y enfermedades asociadas al tabaquismo incluida la EPOC, se alcanzan sólo en los pacientes que han abandonado el consumo de tabaco en forma sostenida. Por tanto, la cesación tabáquica debe ser una parte esencial de cualquier tratamiento de la EPOC, debiendo estar basado en dos pilares fundamentales: a) prevención primaria, evitando el inicio principalmente en los grupos de mayor riesgo: niños y adolescentes, y b) tratar la dependencia tanto del sujeto sano que fuma o del paciente con EPOC⁴.

Las recomendaciones actuales nacionales e internacionales de tratamiento de pacientes con EPOC⁴,¹ sugieren un incremento escalonado en el tratamiento dependiendo de la severidad de la enfermedad, basado en el grado de los síntomas percibidos y el grado de obstrucción. El uso de una terapia farmacológica está dirigida al control de los síntomas, reducción de las exacerbaciones y a la mejoría de la tolerancia al ejercicio y del estado de salud. Las guías GOLD recomiendan el uso a demanda de los beta2 agonistas o anticolinérgicos de acción corta en el grado leve y una terapia regular para los pacientes con una mayor severidad de la enfermedad o con mayor sintomatología¹. Sin embargo al determinar la terapéutica que va a utilizarse, debiera considerarse la frecuencia y severidad de las exacerbaciones, así como también las comorbilidades y el estado de salud. Típicamente, la toma de decisiones clínicas en el manejo de la EPOC se halla basada en la sintomatología que presenta el paciente. El punto más importante es cuáles pacientes pueden tolerar y controlar síntomas intermitentes con beta2 agonistas o anticolinérgicos de acción corta, o cuáles por sus síntomas persistentes necesitan un tratamiento de

mantenimiento con broncodilatadores de larga duración (LABA o anticolinérgicos de acción prolongada) con o sin el agregado de IC.

Un estudio clínico en pacientes EPOC vírgenes de tratamiento (con VEF₁ entre 65% y 40% y VEF₁/CVF < 70%) utilizó CI en grupo y CI + LABA en el otro; recibiendo durante un periodo de 24 semanas fluticasona/salmeterol 250 µg./25 µg. dos veces al día, ó fluticasona 250 µg./día, ó salmeterol 50 µg./día, ó placebo. El VEF₁ se incrementó en el grupo que recibió la combinación ($p < 0.044$ vs. placebo y salmeterol), y permaneció constante pasadas las 24 semanas. El VEF₁ máximo también fue significativamente mayor con la terapia combinada comparada con placebo o fluticasona sola ($p \leq 0.0068$ para ambos). También mejoraron tanto el score de disnea como la calidad de vida medida por el Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRDQ)³⁸. Estos datos mostraron que la eficacia de la terapia inicial de mantenimiento con fluticasona + salmeterol (250 µg./25 µg. dos veces al día) en pacientes EPOC vírgenes de tratamiento fue consistente y con resultados eficaces sobre la población en estudio³⁵. Otro estudio clínico fue realizado a partir de un subanálisis de pacientes EPOC sin tratamiento crónico (pacientes vírgenes de tratamiento o pacientes con uso de beta2 agonistas de acción corta en el año previo), identificados retrospectivamente a partir de los registros de ensayos con tiotropio. El incremento del VEF₁ fue de 150 ml. desde el basal en el grupo tiotropio ($p < 0.001$ vs. placebo)³⁸. En el transcurso de un año el incremento del VEF₁ permaneció constante el grupo tiotropio, mientras que disminuyó en el grupo placebo. El VEF₁ máximo, el score de disnea y la calidad de vida medida por el Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) fueron todos ellos mayores en el grupo tiotropio comparado contra placebo ($p < 0.05$). Un aspecto de notar fue que los pacientes vírgenes de tratamiento respondieron al tiotropio en un grado mucho mayor que los pacientes previamente diagnosticados y que ya estaban recibiendo tratamiento. El beneficio del tiotropio en la calidad de vida medida por el SGRQ fue evidente en los pacientes vírgenes de tratamiento luego de 6 meses de tratamiento y fue significativo al año comparado respecto al placebo ($p < 0.05$). En el grupo placebo, cambios en la calidad de vida medida por el SQRQ fueron vistos en forma inicial (día 92) pero retornaron al basal al finalizar el año de tratamiento³⁹.

Estos resultados positivos preliminares remarcan la necesidad de realizar más estudios con el fin de determinar si el inicio precoz de una terapia de mantenimiento con broncodilatadores de acción prolongada solos o combinados con IC, serán capaces de lograr mejores resultados clínicos al iniciarse en estadios tempranos que cuando comienza en estadios moderados o severos de la misma. Así como otras enfermedades crónicas de tratamiento precoz, la EPOC probablemente necesite ser tratada tempranamente con el objetivo de prevenir o enlentecer el deterioro de la función pulmonar, las exacerbaciones, el desacondicionamiento a futuro y la discapacidad, y por lo tanto prevenir o enlentecer el deterioro de la enfermedad. Está aún por determinarse si la terapia de mantenimiento ayudará a evitar el remodelamiento de la vía aérea y la declinación de la función pulmonar en un cierto plazo más allá de un año. Los resultados de ensayos placebo controlados en curso, como el UPLIFT (tiotropio)^{18, 26, 30} y algunos datos recientes obtenidos del estudio TORCH³⁷ parecen orientarnos en este camino con el fin de entender más como la enfermedad afecta la vida cotidiana.

Es importante destacar también que estas terapias han demostrado una significativa reducción en las exacerbaciones de la EPOC. Este efecto puede ser de vital importancia en la modificación de la enfermedad, dado que las exacerbaciones están asociadas con deterioro de la función pulmonar, incremento de síntomas, empeoramiento de la calidad de vida, discapacidad y mortalidad^{40, 41}.

Finalmente otro punto importante es como identificar mejores métodos para poder detectar pacientes con estadios tempranos de la EPOC, los que pueden beneficiarse con una intervención precoz. Una aproximación es realizar espirometrías de rastreo en pacientes mayores de 50 años de edad cuyo riesgo de padecer EPOC se halla incrementado por el hábito de fumar cigarrillos. Puede ser útil preguntar a pacientes EPOC recientemente diagnosticados, acerca de sus niveles de actividad con el fin de detectar disminución de la misma, identificándolos y actuando antes de que el desacondicionamiento avance demasiado. Una terapia de mantenimiento regular debería ser instituida en estadios tempranos, antes de que los síntomas restrinjan los niveles de actividad. Cuando la aproximación al diagnóstico y al tratamiento de la EPOC cambien, será necesario realizar nuevos estudios

prospectivos, a largo plazo, randomizados y controlados que evalúen el impacto de una terapéutica temprana en el transcurso de la enfermedad.

Referencias

- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. GOLD: Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 532-55.
- Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-46.
- Viegi G, Pistelli F, Sherrill DL, Maio S, Baldacci S, Carrozzi L. Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur Respir J* 2007; 30: 993-1013.
- Gene RJ, Giugno ER, Abbate EH, et al. Nuevo consenso argentino de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Medicina (Buenos Aires)* 2003; 63: 419-46.
- Stavem K, Aaser E, Sandvik L, et al. Lung function, smoking and mortality in a 26-year follow-up of healthy middle-aged males. *Eur Respir J* 2005; 25: 618-25.
- Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Respir Dis* 1986; 133: 14-20.
- Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; 1: 1645-8.
- Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5 year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 233-9.
- Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 675-9.
- Montes de Oca M, Celli BR. Los músculos periféricos en la EPOC: ¿descondicionamiento o miopatía? *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 82-7.
- Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM, Prewitt LM. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1995; 122: 823-32.
- Maltais F, Jobin J, Sullivan MJ, et al. Metabolic and hemodynamic responses of lower limb during exercise in patients with COPD. *J Appl Physiol* 1998; 84: 1573-80.
- Ries AL, Bauldoff G, Carlin BW, et al. Pulmonary rehabilitation executive summary. *Chest* 2007; 131: 15-35.
- Benzo R, Ricci L. Situación de la Rehabilitación Pulmonar en Argentina. XXX Congreso Argentino de Medicina Respiratoria. Buenos Aires, Argentina: Asociacion Argentina de Medicina Respiratoria; 2002.
- Sívoris M, Benzo R, Rhodius E, et al. Consenso Argentino de Rehabilitación respiratoria. *Medicina (Buenos Aires)* 2004; 64: 357-67.
- Sewell L, Singh SJ, Williams JE, et al. How long should outpatient pulmonary rehabilitation be? A randomised controlled trial of 4 weeks versus 7 weeks. *Thorax* 2006; 61: 767-71.
- Goldstein RS, Gort EH, Stubbing D, Avendano MA, Guyatt GH. Randomised controlled trial of respiratory rehabilitation. *The Lancet* 1994; 344: 1394-7.
- Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, et al. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005; 127: 809-17.
- Rennard SI, Anderson W, Zuwallack R, 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.
- Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, et al. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1997; 10: 815-21.
- Brouillard C, Pepin V, Milot J, Lacasse Y, Maltais F. Endurance shuttle walking test: responsiveness to salmeterol in COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 579-84.
- Bouros D, Kottakis J, Le Gros V, et al. Effects of formoterol and salmeterol on resting inspiratory capacity in COPD patients with poor FEV(1) reversibility. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 581-6.
- Dougherty JA, Didur BL, Aboussouan LS. Effects of formoterol and salmeterol on resting inspiratory capacity in COPD patients with poor FEV(1) reversibility. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 581-6.
- Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, 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, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2005; 19: 209-16.
- Anzueto A, Tashkin D, Menjoge S, et al. One-year analysis of longitudinal changes in spirometry in patients with COPD receiving tiotropium. *Pul Pharmacol Ther* 2005; 18: 75-81.
- van Noord JA, Banjete TA, Eland ME, Korducki L, Cornelissen PJG. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000; 4: 289-94.
- Jeng-Yuan H, Reury-Perng P, Jau-Yeong L, et al. Double-blind randomized parallel group study comparing the efficacy and safety of tiotropium and ipratropium in the treatment of COPD patients in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2006; 105: 708-14.
- Kesten S, Flanders J, Menjoge SS, et al. Tiotropium in patients with mild, moderate, and severe COPD in one-year placebo-controlled clinical trials. *Chest* 2001; 120: 170S.
- Decramer M, Celli B, Tashkin DP, et al. Clinical trial design considerations in assessing long-term functional impacts of tiotropium in COPD: the UPLIFT trial. *COPD* 2004; 1: 303-12.
- Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. *Int J Chron Obstr Pulmon Dis* 2008; 3: 127-36.
- Mahler DA, Wire P, Horstman D, et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1084-91.
- 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.
- Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 912-9.
- Hanania NA, Darken P, Horstman D, et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salme-

- terol (50 microg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003; 124: 834-43.
36. Vestbo J. The TORCH (TOWards a Revolution in COPD Health) survival study protocol. *Eur Respir J* 2004; 24: 206-10.
 37. Calverley P, Anderson JA, Celli B, et al. The TORCH (TOWards a Revolution in COPD Health). *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89.
 38. Adams SG, Anzueto A, Briggs DD, et al. Tiotropium in COPD patients not previously receiving maintenance respiratory medications. *Respir Med* 2006; 100: 1495-503.
 39. Anzueto A, Kesten S. Effects of tiotropium in COPD patients only treated with PRN albuterol. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: A611.
 40. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhomik A, et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847-52.
 41. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 925-31.