

Tratamiento de mantenimiento con budesónida y formoterol en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

P.M. Calverley*, W. Boonsawat#, Z. Cseke[†], N. Zhong⁺, S. Peterson[§], H. Olsson[§]

Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. P.M. Calverley, W. Boonsawat, Z. Cseke, N. Zhong, S. Peterson, H. Olsson. © ERS Journals Ltd 2003.

RESUMEN: La función pulmonar en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se puede mejorar de forma inmediata mediante corticosteroides y broncodilatadores por vía oral. Se desconoce si la mejoría clínica se puede mantener con el tratamiento inhalado subsiguiente.

Pacientes con EPOC ($n = 1.022$, media del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) previa al broncodilatador igual al 36% del valor teórico) recibieron inicialmente formoterol (9 µg dos veces al día) y prednisolona por vía oral (30 mg una vez al día) durante 2 semanas. Transcurrido dicho período, se aleatorizó a los pacientes para recibir budesónida inhalada/formoterol 320/9 µg, budesónida 400 µg, formoterol 9 µg o placebo durante 12 meses.

El FEV₁ posmedicación mejoró en 0,21 l y la calidad de vida relacionada con la salud según el Cuestionario Respiratorio de St George (SGRQ) lo hizo en 4,5 unidades después del período de preinclusión. El número de pacientes que se retiraron del estudio fue menor en el grupo que recibió budesónida/formoterol que en los tratados con budesónida, formoterol o placebo. El tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación fue más prolongado en los pacientes tratados con budesónida/formoterol (254 frente a 96 días) y el FEV₁ se mantuvo más alto (99% frente al 87% basal), ambas variables principales en comparación con placebo. Estos pacientes presentaron menos exacerbaciones (1,38 frente a 1,80 exacerbaciones por paciente y año), mostraron un flujo espiratorio máximo prebroncodilatador más elevado y mejorías clínicamente importantes del SGRQ en comparación con placebo (-7,5 unidades). Budesónida/formoterol fue más eficaz que los monocomponentes por separado en ambas variables principales.

Budesónida/formoterol en un inhalador único (Symbicort®) mantiene el efecto beneficioso de la optimización del tratamiento, estabilizando la función pulmonar y retrasando las exacerbaciones con más eficacia que cualquiera de sus componentes por separado o que placebo.

Eur Respir J 2003; 22: 912-919.

*University Hospital Aintree, Liverpool, RU. #Srinagarind Hospital, Khon Kaen University, Tailandia. [†]Vas Megyei Markusovszky Kórház, Szombathely, Hungría. ⁺Guangzhou Institute of Respiratory Disease, Guangzhou, China. [§]AstraZeneca R&D Lund, Lund, Suecia.

Dirección para la correspondencia: P.M. Calverley
Pulmonary and Rehabilitation Research Group Dept of Medicine
Clinical Sciences
University Hospital Aintree
Longmoor Lane
Liverpool
L9 7AL
UK
Fax: 44 1515295888
Correo electrónico: pmacal@liverpool.ac.uk

Palabras clave: Exacerbations, health-related quality of life, health status, inhaled corticosteroids, long-acting β_2 -agonists

Recibido: 11 de marzo de 2003
Aceptado después de su revisión: 4 de julio de 2003

Diversos ensayos aleatorizados y controlados han demostrado que los β_2 -agonistas inhalados de acción prolongada mejoran la función pulmonar en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), con independencia de la gravedad de la enfermedad [1], y también la calidad relacionada con la salud (CVRS) [2, 3]. Estas mejorías son iguales o superiores a las conseguidas con ipratropio [3] o teofilina [4]. Sólo en dos estudios se han examinado los efectos del tratamiento con β_2 -agonistas inhalados de acción prolongada durante un año [5, 6]. Los resultados confirmaron el efecto sobre la espirometría, pero la variación de la CVRS fue menor de la prevista.

La utilidad de los corticosteroides inhalados (CI) en la EPOC es más controvertida. Los corticosteroides no parecen afectar a la tasa de disminución del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) [7-10]. Sin embargo, los CI aumentaron el FEV₁ posbroncodilata-

dor en dos estudios [8, 9] y disminuyeron la intensidad [11] y la frecuencia de las exacerbaciones cuando fue posible evaluar con fiabilidad este criterio de valoración [9]. Estas observaciones han motivado que se recomienden los CI en los pacientes con EPOC y un FEV₁ < 50% del valor teórico que demostraran una respuesta espirométrica [12]. El efecto clínico de los CI sobre las exacerbaciones que requerían corticosteroides por vía oral se confirmó en dos estudios de un año de duración [5, 6]; la disminución de la frecuencia de las exacerbaciones fue menos evidente en los pacientes que recibían CI aislados en el estudio de SZAFRANSKI y cols. [5]. Estos resultados quizá indiquen que los pacientes más graves necesitan algo más que CI para el tratamiento de la EPOC.

La combinación de un β_2 -agonista de acción prolongada y un CI como tratamiento de mantenimiento ha resultado muy eficaz en el tratamiento del asma bron-

quial [13, 14], pero se tienen menos datos acerca de esta estrategia de tratamiento en la EPOC. La función pulmonar (FEV_1 prebroncodilatador) mejora cuando se combinan estos fármacos, en comparación con la monoterapia [15], y en estudios recientes se ha constatado que los tratamientos combinados se asocian también a menos exacerbaciones y a mejoría de la CVRS en comparación con el tratamiento con placebo [5, 6].

Los pacientes con EPOC más grave (fases III y IV de la *Global Initiative for Obstructive Lung Disease* [GOLD]) a menudo experimentan exacerbaciones que afectan a su CVRS [16]. La prolongación del tiempo transcurrido hasta la exacerbación puede retrasar el deterioro de la enfermedad y ayudar a mantener el estado de salud, un objetivo importante en el tratamiento de la EPOC. Además, a veces es difícil separar la mejoría del estado de salud que ocurre al comienzo de un ensayo clínico, debida a una atención médica más solícita, de los efectos del propio tratamiento, lo que puede disminuir la potencia del estudio para evaluar el verdadero efecto terapéutico en este criterio de valoración. Para resolver esta dificultad se realizó un ensayo clínico en el que se administraron formoterol inhalado y corticosteroides por vía oral durante un corto período preinclusión, a fin de asegurar que se optimizaba el tratamiento de los pacientes antes de su incorporación al ensayo. Durante el período de tratamiento aleatorizado de 12 meses en pacientes con EPOC se compararon un CI (budesónida) y un β_2 -agonista de acción prolongada (formoterol) administrados en el mismo inhalador con estos fármacos administrados por separado y con placebo. Los criterios primarios de valoración fueron el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación y la variación en el FEV_1 . También se registraron datos sobre CVRS, flujo espiratorio máximo (PEF), síntomas, utilización de medicación de alivio y acontecimientos adversos (AA). Este protocolo permitió a los autores evaluar una situación clínica importante, a saber, si la mejoría a corto plazo que sigue a un período de optimización del tratamiento se puede mantener durante un período más prolongado mediante tratamiento inhalado, e investigar qué fármacos modifican distintos aspectos del bienestar del paciente.

Métodos

Pacientes

Se admitió a pacientes ambulatorios con EPOC (fases III y IV GOLD) según los siguientes criterios: edad ≥ 40 años, síntomas de EPOC durante > 2 años, antecedentes de tabaquismo de ≥ 10 paquetes-año, FEV_1 /capacidad vital (VC) $\leq 70\%$ prebroncodilatador, $FEV_1 \leq 50\%$ del valor normal teórico prebroncodilatador, utilización de broncodilatadores inhalados como medicación de alivio, ≥ 1 exacerbaciones de EPOC que requirieran un ciclo de corticosteroides por vía orales o antibióticos 2–12 meses antes de la primera visita clínica.

Los principales criterios de exclusión fueron: antecedentes de asma/rinitis alérgica estacional antes de los 40 años de edad, cualquier trastorno cardiovascular rele-

vante o cualquier enfermedad/trastorno significativo que pudieran suponer un riesgo para el paciente o influir en los resultados del estudio, una exacerbación de la EPOC que requiriera intervención médica en las 4 semanas previas a la admisión o durante el período preinclusión y utilización de oxigenoterapia, betabloqueantes o fármacos no autorizados. Todos los pacientes otorgaron su consentimiento informado por escrito y el estudio fue aprobado por el comité de ética de cada centro.

Diseño del estudio

Este fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos, llevado a cabo en 109 centros de 15 países o regiones. Toda la medicación procedía de AstraZeneca, Lund, Suecia, y se suministró en forma de inhalador de polvo seco (Turbuhaler®; AstraZeneca). Durante el período de preinclusión de 2 semanas, los pacientes recibieron prednisolona por vía oral (30 mg) una vez al día y formoterol inhalado (Oxis®) $2 \times 4,5 \mu\text{g}$ dos veces al día, así como terbutalina (Terbasmin®) 0,5 mg a demanda. A continuación se aleatorizó a los pacientes para recibir 12 meses de tratamiento con budesónida (Pulmicort®) $2 \times 200 \mu\text{g}$ dos veces al día, formoterol $2 \times 4,5 \mu\text{g}$ dos veces al día, budesónida/formoterol (Symbicort®; este Turbuhaler® suministra la misma cantidad de budesónida y formoterol que los correspondientes monoproductos en Turbuhaler®) $2 \times 160/4,5 \mu\text{g}$ dos veces al día, o placebo (lactosa monohidrato) dos veces al día, con terbutalina 0,5 mg a demanda.

Después de la aleatorización se permitieron ciertos fármacos, aunque con restricciones. Se permitieron ciclos de corticosteroides orales (máximo de 3 semanas por ciclo) y antibióticos en caso de exacerbaciones. En las visitas de urgencia se permitieron corticosteroides por vía parenteral o tratamiento nebulizado (inyecciones/inhalaciones únicas).

A partir de la admisión no se permitieron los siguientes fármacos: corticosteroides inhalados (excepto la medicación del estudio), cromoglicato disódico, antagonistas de los leucotrienos o inhibidores de la 5-lipooxigenasa (5-LO), broncodilatadores (distintos de la medicación del estudio y terbutalina 0,5 mg (Terbasmin®) a demanda), antihistamínicos, cualquier fármaco que contuviera efedrina, y betabloqueantes, incluidos los colirios.

Antes de la admisión se suspendieron los siguientes fármacos: β_2 -agonistas inhalados u orales de acción corta (6 horas antes), β_2 -agonistas de acción prolongada inhalados u orales (48 horas), anticolinérgicos inhalados de acción corta (8 horas), anticolinérgicos inhalados de acción prolongada (7 días), derivados de las xantinas una vez al día (48 horas), derivados de las xantinas dos veces al día (24 horas), antagonistas de los leucotrienos o inhibidores de la 5-LO (48 horas).

Evaluaciones

Los pacientes acudieron a la consulta para la selección, la aleatorización y después de 1, 2, 3, 6, 9 y

12 meses de tratamiento. Las variables principales fueron el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación y la variación del FEV₁ posmedicación. Las variables secundarias fueron: número de exacerbaciones, tiempo transcurrido hasta los episodios y número de ellos tratados con corticosteroides por vía oral, PEF matutino y vespertino, VC lenta, CVRS, síntomas, uso de medicación de alivio y AA.

En cada visita después de la aleatorización se registraron las exacerbaciones que requirieron intervención médica (antibióticos o corticosteroides orales u hospitalización). Se analizaron el tiempo transcurrido hasta la exacerbación y el número de exacerbaciones, así como los episodios tratados con corticosteroides por vía oral.

El FEV₁ teórico se calculó en el momento de la admisión utilizando las ecuaciones de la *European Respiratory Society* (ERS) [17]. Se midió el FEV₁ antes y 15 minutos después de dos inhalaciones de terbutalina 0,5 mg y se calculó el porcentaje de aumento del FEV₁ con respecto al período basal. La espirometría (FEV₁ y VC lenta) realizada después de la medicación del estudio y al menos 6 horas después del uso de medicación de alivio, en cada visita clínica, cumplía las normas de la ERS [17]. Siempre que fue posible, la espirometría se efectuó en el mismo momento del día, empleando el mismo espirómetro (calibrado cada día del estudio de conformidad con las especificaciones del fabricante) y supervisada por el mismo personal del estudio, bien adiestrado. Se dieron instrucciones a los pacientes para que descansaran durante 15 minutos antes de la determinación y la espirometría se realizó en posición sentado y con una pinza nasal. Todos los espirómetros cumplían o superaban las recomendaciones de la *American Thoracic Society*.

Se registró todos los días en un diario el PEF prebroncodilatador, medido con un medidor de flujo máximo Mini-Wright® (Clement Clark, Harlow, RU), por la mañana y por la noche, como el mejor de tres intentos antes de la inhalación de la medicación del estudio.

Para evaluar la CVRS se utilizó el Cuestionario Respiratorio de St. George (SGRQ) [18]. Los cuestionarios se cumplieron en el momento de la admisión, en la aleatorización y a los 6 y 12 meses; se calculó una puntuación total. La puntuación más baja indica mejor salud, y una variación de ≥ 4 unidades indica la mínima diferencia de importancia clínica relevante para el paciente [19]. Se registraron todos los días, en un diario de paciente, los síntomas de disnea, tos, opresión torácica y despertares nocturnos (en una escala de 5 puntos, desde 0 (ausencia de síntomas, sin consciencia de los mismos) hasta 4 (síntomas graves), así como el uso de medicación de alivio. Los AA se vigilaron en cada visita postaleatorización, formulando una pregunta habitual.

Análisis

Con 150 pacientes por grupo, se podría detectar una diferencia en las curvas de supervivencia con una potencia del 80% si se producía el 66% de exacerbaciones en el grupo de referencia y el 50% en el grupo de

comparación. Ajustando respecto a una tasa de retiradas del 35%, ello implicaba ~ 230 pacientes por grupo.

Se utilizó un análisis por intención de tratar y las comprobaciones de todas las hipótesis se hicieron con dos hipótesis alternativas bilaterales; se consideró estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$. El tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación se analizó empleando una prueba del rango logarítmico y se describió con más detalle mediante tasas de riesgo instantáneo a partir de un modelo de riesgos instantáneos proporcionales de Cox, con el tratamiento como factor y estratificando por país. El número de exacerbaciones se analizó utilizando un modelo de regresión de Poisson (expresado como tasa media, es decir, el número medio de exacerbaciones por paciente y año). El tratamiento y el país se utilizaron como factores, con el tiempo en el estudio como variable de desviación y se ajustaron los intervalos de confianza para sobredispersión. Los ciclos de corticosteroides orales se analizaron igual que las exacerbaciones. Los criterios de valoración de FEV₁ y VC fueron la media de todas las determinaciones disponibles durante el período de tratamiento, analizados en un análisis multiplicativo de la varianza (con el logaritmo de los valores), con el tratamiento y el país como factores y el valor de aleatorización como covariable. Las razones medias se presentaron como incrementos porcentuales. Se requería que ambas variables principales dieran significación estadística en el nivel del 5%, a fin de mantener el nivel de significación global en el 5% en la conclusión final [20]. Las diferencias en la respuesta de subgrupos se estudiaron utilizando análisis habituales de interacción de "tratamiento por subgrupo". El SGRQ se analizó de forma similar al FEV₁, pero basado en la última medición disponible con tratamiento. Las variables de la tarjeta diario también se analizaron de forma similar al FEV₁, pero con un modelo aditivo.

Resultados

Pacientes

De los 1.141 pacientes admitidos en el estudio, 119 (10%) se retiraron durante el período de preinclusión; el 26% de ellos por empeoramiento de la EPOC y el 24% por AA distintos de empeoramiento de la EPOC. Después del período de preinclusión se aleatorizó a 1.022 pacientes, de los que completaron el estudio 629 (62%) (Tabla 1). Las características demográficas y basales medias eran parecidas en todos los grupos de tratamiento (Tabla 2) y corresponden en general a las fases III y IV GOLD de la EPOC [12]. Después del período inicial de optimización del tratamiento, el FEV₁ medio del grupo había aumentado en $0,21 \pm 0,32$ l (media $\pm$ DE) y la puntuación total SGRQ había disminuido en $4,5 \pm 10,7$ unidades.

Retirada del estudio

El grupo de budesónida/formoterol presentó un menor riesgo de retirada del estudio que los grupos de

Tabla 1. – Flujo de pacientes y retiradas

	B/F	B	F	Placebo	Total
Pacientes admitidos					1.141
Pacientes retirados durante el período de preinclusión					119
Pacientes aleatorizados	254	257	255	256	1.022
Pacientes retirados después de la aleatorización [#]	74 (29)	102 (40)	111 (44)	106 (41)	393 (38)
Pacientes retirados por empeoramiento de la EPOC [†]	28 (11)	46 (18)	59 (23)	60 (23)	193 (19)
Pacientes retirados por un acontecimiento adverso distinto de empeoramiento de la EPOC	20 (8)	21 (8)	20 (8)	11 (4)	72 (7)
Pacientes perdidos para el seguimiento	0 (0)	2 (0,8)	3 (1,2)	3 (1,2)	8 (0,8)
Falta de cumplimiento de los criterios de elegibilidad	4 (1,6)	4 (1,6)	4 (1,6)	6 (2,3)	18 (1,8)
Otros motivos	22 (8,7)	29 (11,3)	25 (9,8)	26 (10,2)	102 (10,0)
Pacientes que completaron el estudio	180 (71)	155 (60)	144 (56)	150 (59)	629 (62)

Los datos se presentan como n (% de pacientes aleatorizados por grupo) a menos que se indique lo contrario. B: budesónida; F: formoterol; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica [#]: p = 0,001 budesónida/formoterol frente a placebo, p = 0,037 budesónida/formoterol frente a budesónida, p < 0,001 budesónida/formoterol frente a formoterol, p = 0,223 budesónida frente a placebo, p = 0,950 formoterol frente a placebo (modelo de riesgos instantáneos proporcionales de Cox); [†]: p < 0,001 budesónida/formoterol frente a placebo y frente a formoterol, p = 0,038 budesónida/formoterol frente a budesónida, p = 0,031 budesónida frente a placebo, p = 0,616 formoterol frente a placebo (modelo de riesgos instantáneos proporcionales de Cox).

Tabla 2. – Características demográficas y basales de los pacientes (en el momento de la admisión, a menos que se indique lo contrario)

	B/F	B	F	Placebo
Pacientes aleatorizados n	254	257	255	256
% de varones	78	74	75	75
Edad, años	64 (42-86)	64 (41-85)	63 (41-84)	65 (43-85)
% de fumadores actuales	33	39	36	30
Paquetes-año	39 (10-240)	39 (10-150)	38 (10-120)	39 (10-150)
% de pacientes con medicación previa				
CI	47	51	48	46
ABAC inhalados	52	49	53	48
Anticolinérgicos	29	30	30	32
ABAP inhalados	31	30	30	25
Xantinas	37	33	40	36
Combinación de β_2 -agonistas y anticolinérgicos inhalados	16	18	18	22
FEV ₁ l	0,98 ± 0,33	0,99 ± 0,33	1,00 ± 0,32	0,98 ± 0,33
% de FEV ₁ /VC	36 ± 10	36 ± 10	36 ± 10	36 ± 10
% del FEV ₁ teórico	42 ± 12	44 ± 12	44 ± 12	44 ± 11
% de la reversibilidad prevista	6 ± 7	6 ± 7	6 ± 6	6 ± 6
Puntuación total SGRQ basal en el momento de la aleatorización	48 ± 19	49 ± 18	47 ± 19	48 ± 18

Los datos se presentan como media (límites) o como media ± DE a menos que se indique lo contrario. B: budesónida; F: formoterol; CI: corticosteroides inhalados; ABAC: β_2 -agonistas de acción corta; ABAL: β_2 -agonista de acción prolongada; FEV₁: volumen espiratorio forzado en un segundo; VC: capacidad vital; SGRQ: Cuestionario respiratorio de St. George.

placebo, budesónida y formoterol (Tabla 1). No hubo diferencias significativas en las tasas de retirada en los grupos de budesónida o formoterol en comparación con placebo.

Después de la aleatorización se retiraron del estudio 393 pacientes, 193 de ellos por empeoramiento de la EPOC, 72 por AA distintos de empeoramiento de la EPOC y 128 por otros motivos (Tabla 1). En el grupo de budesónida/formoterol se registró un número significativamente menor de retiradas por empeoramiento de la EPOC que en los grupos de placebo, budesónida y formoterol (Tabla 1).

Exacerbaciones

Budesónida/formoterol prolongó el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación en comparación con todos los demás tratamientos (todas las p < 0,05, prueba del rango logarítmico; Fig. 1). El análisis de las tasas de riesgo instantáneo demostró que el riesgo de padecer una exacerbación durante el tratamiento con budesónida/formoterol disminuyó en el 22,7%, el 29,5% y el 28,5% en comparación con budesónida, formoterol y placebo, respectivamente. La tasa de exacerbaciones con budesónida/formoterol disminuyó en

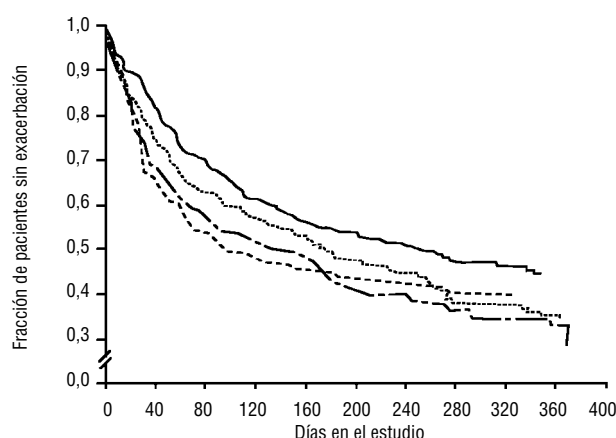


Fig. 1. – Gráfica de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación por grupo de tratamiento. Pruebas del rango logarítmico de budesónida/formoterol (—) frente a budesónida (.....), $p = 0,037$; budesónida/formoterol frente a formoterol (— · —), $p = 0,002$; budesónida frente a placebo (— — —), $p = 0,796$; formoterol frente a placebo, $p = 0,490$; y budesónida/formoterol frente a placebo, $p < 0,05$.

comparación con placebo (23,6%) y formoterol (25,5%), pero no con budesónida aislada (13,6%) (Tabla 3). Ni budesónida ni formoterol modificaron ninguna de las mediciones de exacerbación en comparación con placebo.

Cuando el análisis se limitó a la administración oral de corticosteroides por exacerbaciones, las tasas más bajas se detectaron en los grupos de tratamiento con budesónida/formoterol y budesónida (Tabla 3). budesónida/formoterol prolongó el tiempo transcurrido hasta el primer ciclo de corticosteroides orales después de la aleatorización; las reducciones del riesgo fueron del 32,7% y del 33,8% en comparación con budesónida y formoterol, respectivamente (ambas $p < 0,01$), y

del 42,3% en comparación con placebo ($p < 0,001$). Budesónida/ formoterol también redujo la tasa de ciclos de corticosteroides orales en el 28,2%, el 30,5% y el 44,5% en comparación con budesónida, formoterol y placebo, respectivamente; budesónida aislada disminuyó el número de ciclos de corticosteroides orales en comparación con placebo, lo que no hizo formoterol (Tabla 3).

Función pulmonar

Después del período de optimización, la mejoría en el FEV₁ observada durante la preinclusión se mantuvo con budesónida/formoterol durante todo el estudio. Por el contrario, el FEV₁ disminuyó de forma importante y rápida con todos los demás tratamientos. Esta diferencia fue significativa con budesónida/formoterol en comparación con placebo (14%), budesónida (11%) y formoterol (5%), y con formoterol en comparación con placebo (8%), pero no con budesónida en comparación con placebo (2%) (Fig. 2).

Las variaciones de la VC siguieron muy de cerca a las del FEV₁. Budesónida/ formoterol y formoterol mejoraron la CV en comparación con placebo (ambas $p < 0,001$), mientras que budesónida/formoterol también mejoró la CV en comparación con budesónida ($p < 0,001$). El tratamiento con budesónida/ formoterol también se asoció a un PEF matutino más alto en comparación con todos los demás tratamientos, y a un PEF vespertino más elevado en comparación con placebo y budesónida (Fig. 3).

Tanto en lo que respecta a las exacerbaciones como al FEV₁, se realizaron análisis de interacciones entre tratamiento y sexo, antecedentes/situación de tabaquismo, reversibilidad o utilización de CI en el momento de incorporación para investigar diferencias en la respuesta al tratamiento. No hubo indicios de heterogeneidad en las diferencias de tratamiento en lo que respecta a las variables principales en ninguna de

Tabla 3. – Análisis de las exacerbaciones y de los ciclos de corticosteroides orales por exacerbaciones

	B/F	B	F	Placebo
Tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación				
Mediana del número de días	254	178	154	96
#RR (IC del 95%) B/F frente a otros grupos ⁺		0,773 (0,611-0,980)*	0,705 (0,558-0,891)**	0,715 (0,562-0,910)
valor p [¶]	0,006	0,512	0,901	
Número total de exacerbaciones				
Tasa media por paciente y año	1,38	1,60	1,85	1,80
RR (IC del 95%) B/F frente a otros grupos ⁺		0,864 (0,679-1,100)	0,745 (0,587-0,945)*	0,764 (0,600-0,973)
Valor p [¶]	0,029	0,308	0,828	
Exacerbaciones que requirieron corticosteroides por vía oral				
Tasa media por paciente y año	0,63	0,87	0,91	1,14
RR (IC del 95%) B/F frente a otros grupos ⁺		0,718 (0,543-0,949)*	0,695 (0,523-0,923)*	0,553 (0,420-0,728)
valor p [¶]	< 0,001	0,044	0,085	

B: budesónida; F: formoterol; RR: razón de tasas; IC: intervalo de confianza. #: una RR de 0,715 representa una reducción de la tasa del 28,5%; ¶: frente a placebo; +: tasas del modelo de regresión de Poisson, RR es la razón de riesgos instantáneos del modelo de riesgos instantáneos proporcionales de Cox. *: $p < 0,05$ a favor de budesónida/formoterol; **: $p < 0,01$ a favor de budesónida/formoterol.

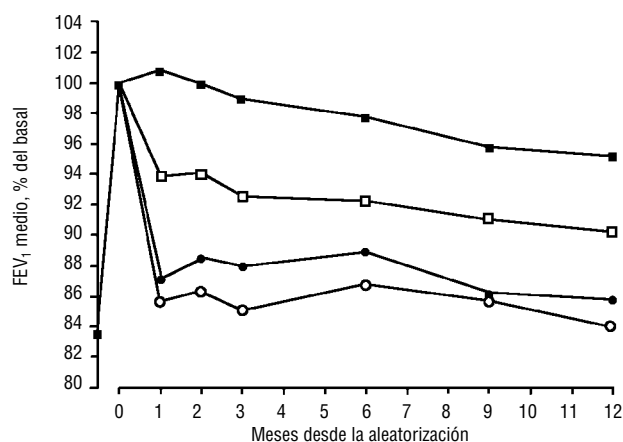


Fig. 2. – Variaciones del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) desde la aleatorización en los cuatro grupos de tratamiento para el promedio de todas las mediciones disponibles durante el período de tratamiento de 12 meses. Budesónida/formoterol (■) frente a budesónida (●), p < 0,001; budesónida/formoterol frente a formoterol (□), p = 0,002; budesónida frente a placebo (○), p = 0,145; formoterol frente a placebo, p < 0,001; budesónida/formoterol frente a placebo, p < 0,001.

estas categorías, es decir, los resultados en estos grupos concordaron con los del análisis principal.

Calidad de vida relacionada con la salud

Los valores basales de la puntuación total SGRD fueron similares en cada grupo y elevados, indicativos de una mala CVRS (Tabla 2). Al término del período de preinclusión, las puntuaciones totales habían mejorado una media de 4,5 unidades (límites, 3,6-4,8; Fig. 4). Durante el período de tratamiento, las puntuaciones totales descendieron aún más en el grupo de budesónida/formoterol, lo que representa una mejoría adicional a la alcanzada durante la preinclusión. El tratamiento con budesónida o formoterol permitió mantener la mejoría inicial de la CVRS, mientras que la CVRS en el grupo placebo se deterioró hasta alcanzar los valores originales (previos al período de preinclusión) (Fig. 4). Por tanto, todos los tratamientos activos mejoraron la puntuación total en comparación con placebo; se obtuvo la máxima mejoría con budesónida/formoterol (diferencias a los 12 meses de -7,5, -3,0 y -4,1 en comparación con placebo para budesónida/formoterol, budesónida y formoterol, respectivamente). Del mismo modo, las puntuaciones de los dominios de síntomas, actividad y efectos mejoraron cada una de ellas en $\geq 5,5$ unidades en los pacientes que recibieron budesónida/formoterol en comparación con el grupo placebo (p < 0,01). Además, budesónida/formoterol logró mejorías en comparación con los componentes individuales en los dominios de actividad (variaciones de -3,6 en comparación con budesónida y de -3,5 en comparación con formoterol, ambas p < 0,05) y de efectos (variaciones de -5,7 (p < 0,001) en comparación con budesónida y de -3,7 (p < 0,05) en

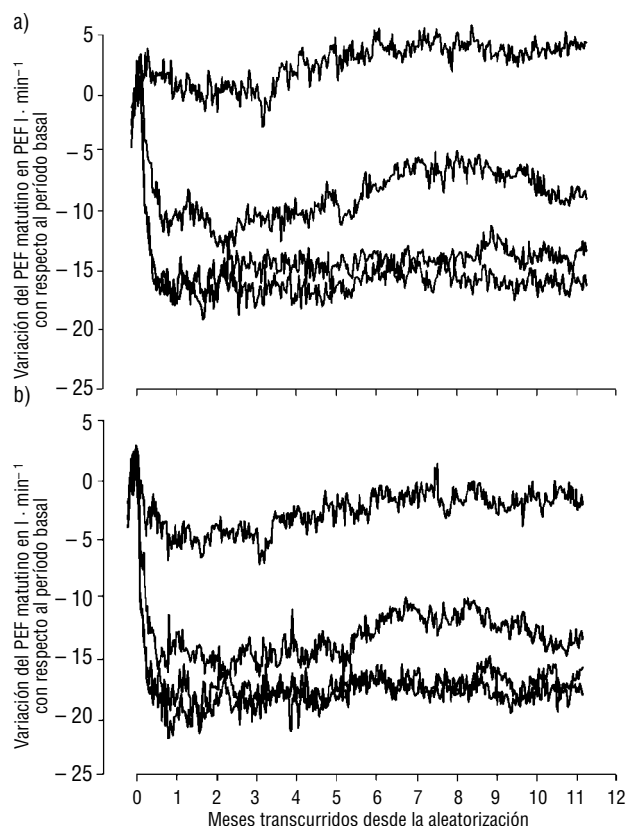


Fig. 3. – Variación del flujo espiratorio máximo (PEF) desde la aleatorización para el promedio de todas las mediciones disponibles durante el período de tratamiento de 12 meses (de los datos diarios de la tarjeta diario). El tratamiento con budesónida/formoterol (línea superior) se asoció a a) un mayor PEF matutino en comparación con placebo (línea inferior; diferencia de 18 l · min⁻¹, p < 0,001), budesónida (tercera línea desde arriba; 15 l · min⁻¹, p < 0,001) y formoterol (segunda línea desde arriba; 7 l · min⁻¹, p = 0,007). Formoterol frente a placebo p < 0,001. b) El tratamiento con budesónida/formoterol se asoció a un mayor PEF vespertino en comparación con placebo (14 l · min⁻¹, p < 0,001) y budesónida (12 l · min⁻¹, p < 0,001), pero no con formoterol (5 l · min⁻¹), mejoría que se mantuvo durante toda la fase de tratamiento. Formoterol también se asoció a un mayor PEF vespertino en comparación con placebo (p < 0,001).

comparación con formoterol), aunque no en el dominio de síntomas (-2,8 en comparación con budesónida y -0,6 en comparación con formoterol).

Síntomas

Budesónida/formoterol y formoterol mejoraron la puntuación total de síntomas y las puntuaciones de síntomas individuales de disnea, opresión torácica y despertares nocturnos en comparación con placebo. Budesónida también mejoró la puntuación de despertares nocturnos en comparación con placebo. Ninguno de los tratamientos mejoró significativamente la puntuación de tos. En la Tabla 4 se muestra la media de los datos referentes a las variaciones en las puntuaciones de síntomas y las diferencias entre grupos desde el período de preinclusión hasta el término del tratamiento.

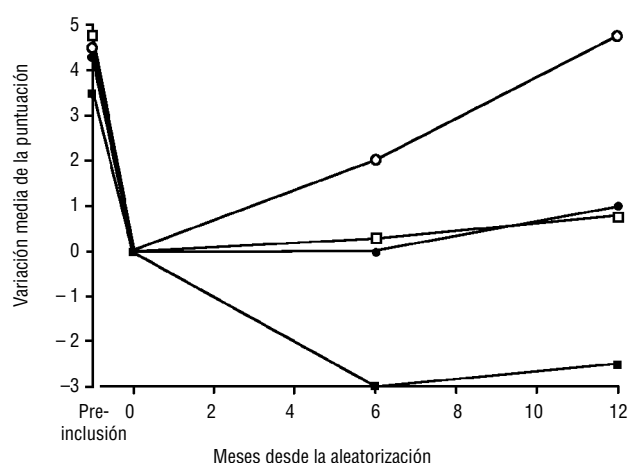


Fig. 4. – Evolución temporal de la variación de las puntuaciones totales del Cuestionario respiratorio de St. George con respecto a la primera asistencia determinadas en las visitas clínicas. A los 12 meses, budesónida/formoterol (■) frente a budesónida (●), $p = 0,001$; budesónida/formoterol frente a formoterol (□), $p = 0,014$; budesónida frente a placebo (○), $p < 0,05$; formoterol frente a placebo, $p < 0,01$; y budesónida/formoterol frente a placebo, $p < 0,001$.

Uso de medicación de alivio

Budesónida/formoterol redujo significativamente el uso de medicación de alivio, en 0,8 inhalaciones por día tanto en comparación con budesónida como con placebo (ambas $p < 0,001$) y en 0,3 inhalaciones por día en comparación con formoterol ($p < 0,05$), mientras que formoterol disminuyó el consumo de medicación de alivio en 0,4 inhalaciones por día en comparación con placebo ($p < 0,01$). Budesónida aislada no tuvo ningún efecto sobre esta variable en comparación con placebo.

Seguridad

En este estudio no se identificaron nuevos aspectos de seguridad de budesónida/formoterol en compara-

ción con los ya conocidos acerca de budesónida/formoterol, budesónida y formoterol en la EPOC y el asma. La media del número de AA experimentados con budesónida/formoterol no fue diferente de la observada con placebo (5, 5, 6 y 5 AA por 1.000 días de tratamiento en los grupos de budesónida/formoterol, budesónida, formoterol y placebo, respectivamente), y los AA notificados con más frecuencia fueron similares en los grupos de tratamiento (Tabla 5). El menor número de retiradas se registró en el grupo de budesónida/formoterol (Tabla 1) y el número más bajo de AA graves distintos de la muerte, en los grupos de budesónida/formoterol y placebo (65, 88, 85 y 66 en los grupos de budesónida/formoterol, budesónida, formoterol y placebo, respectivamente). El número de AA graves relacionados con la EPOC fue de 40, 40, 55 y 38 en los grupos de budesónida/formoterol, budesónida, formoterol y placebo, respectivamente. Las cifras de defunciones fueron 5, 6, 13 y 5 en los grupos de budesónida/formoterol, budesónida, formoterol y placebo, respectivamente. La mayoría de las muertes consistieron en acontecimientos relacionados con la EPOC y sólo algunas estuvieron relacionadas con episodios cardiovasculares.

Discusión

Muchos médicos tratan a los pacientes con EPOC que atienden por primera vez intensificando su tratamiento, a menudo incluyendo un período de tratamiento con corticosteroides por vía oral, con la esperanza de identificar a los sujetos que “responden a los corticosteroides”. Un número considerable de pacientes experimenta mejorías espirométricas con un β_2 -agonistas, con corticosteroides por vía oral o con ambos [21]. Por desgracia, la presencia de una respuesta “positiva” o “negativa” a los corticosteroides orales en los pacientes con EPOC más grave predice una respuesta futura al tratamiento inhalado [9]. No se ha estudiado si estas mejorías de la función pulmonar se acompañan de variaciones en criterios de valoración de síntomas como la CVRS, ni tampoco

Tabla 4. – Variaciones medias de las puntuaciones de síntomas desde el período de preinclusión hasta el término del tratamiento

	Puntuación total de síntomas (0-16)	Puntuación de disnea (0-4)	Puntuación de opresión torácica (0-4)	Puntuación de tos (0-4)	Puntuación de despertares nocturnos (0-4)
B/F frente a placebo	-0,56 (-0,89- -0,24)	-0,21 (-0,32- -0,10)	-0,16 (-0,26- -0,05)	-0,07 (-0,17-0,03)	-0,16 (-0,27- -0,05)
Valor p	< 0,001	< 0,001	0,004	0,180	0,004
B/F frente a B	-0,26 (-0,58- -0,07)	-0,12 (-0,23- -0,01)	-0,09 (-0,20-0,01)	-0,02 (-0,12-0,08)	-0,05 (-0,16-0,06)
Valor p	0,120	0,040	0,080	0,651	0,361
B/F frente a F	-0,02 (-0,35-0,30)	0,00 (-0,11-0,11)	-0,01 (-0,12-0,09)	-0,02 (-0,12-0,08)	-0,04 (-0,15-0,07)
Valor p	0,891	0,946	0,788	0,705	0,463
B frente a placebo	-0,30 (-0,63-0,02)	-0,09 (-0,20-0,02)	-0,06 (-0,17-0,04)	-0,05 (-0,15-0,05)	-0,11 (-0,21- -0,00)
Valor p	0,067	0,100	0,238	0,372	0,049
F frente a placebo	-0,54 (-0,87- -0,21)	-0,21 (-0,32- -0,10)	-0,14 (-0,25- -0,04)	-0,05 (-0,15-0,05)	-0,12 (-0,22- -0,01)
Valor p	0,001	< 0,001	0,008	0,335	0,033

Los datos se presentan como media (intervalo de confianza del 95%) a menos que se indique lo contrario. B: budesónida; F: formoterol.

Tabla 5. – Acontecimientos adversos (AA) notificados con más frecuencia

	B/F	B	F	Placebo
Sujetos n	254	257	255	256
EPOC [#]	48 (19)	62 (24)	73 (29)	79 (31)
Infección respiratoria	36 (14)	34 (13)	33 (13)	24 (9)
Fiebre	5 (2)	9 (4)	11 (4)	2 (1)
Disnea	5 (2)	5 (2)	12 (5)	5 (2)
Dolor de espalda	8 (3)	4 (2)	6 (2)	7 (3)
Faringitis	7 (3)	5 (2)	8 (3)	5 (2)
Dolor torácico	8 (3)	4 (2)	6 (2)	5 (2)
Hipertensión	6 (2)	9 (4)	3 (1)	5 (2)
Neumonía	8 (3)	5 (2)	7 (3)	2 (1)
Rinitis	11 (4)	3 (1)	6 (2)	1 (< 0,5)
Disfonía	5 (2)	5 (2)	1 (< 0,5)	1 (< 0,5)
Moniliasis	4 (2)	4 (2)	2 (1)	0 (0)

Los datos se presentan como el n (%) de pacientes que notificaron al menos un AA después de la primera dosis del producto en investigación, a menos que se indique lo contrario. B: budesónida; F: formoterol; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. #: Sólo se notificó la EPOC como un AA si el síntoma de EPOC (bronquitis, flemas, tos, aumento de la producción de esputo, falta de aire, sibilancias, disnea) era grave (causó la muerte, puso en peligro la vida, requirió hospitalización o prolongó una hospitalización previa, u originó una discapacidad/incapacidad persistente o significativa) u obligó a los pacientes a retirarse del estudio.

la capacidad de los fármacos inhalados para mantener estos efectos, aunque los resultados de estudios observacionales indican que al menos los CI pueden resultar beneficiosos [22]. Este estudio demuestra que después del tratamiento optimizado con formoterol y corticosteroides orales se producen mejorías significativas a corto plazo de la función pulmonar (tanto del FEV1 como del PEF) y de la CVRS, y que estas mejorías se pueden mantener durante un año utilizando budesónida y formoterol en el mismo inhalador.

Este es el primer estudio en demostrar que después de una pauta de intensificación, la administración de un CI y un β_2 -agonista de acción prolongada en un único inhalador prolonga el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación de la EPOC en comparación con los componentes individuales. Además, estos datos refuerzan estudios recientes en los que se han combinado estas clases de fármacos y el tratamiento se retiró inicialmente, en lugar de optimizarlo, durante la fase de preinclusión [5, 6]. La frecuencia de exacerbaciones en este estudio fue casi idéntica a la registrada en el estudio previo de budesónida/formoterol en pacientes con EPOC de una gravedad similar [5], y los efectos de cada tratamiento fueron los mismos en ambos estudios. En este estudio, budesónida/formoterol fue claramente mejor que los componentes individuales para evitar exacerbaciones, mientras que budesónida tuvo un pequeño efecto en los episodios en los que se consideraron necesarios los corticosteroides orales. La

falta de efecto de formoterol posiblemente refleje la naturaleza más grave de los episodios utilizados aquí como criterios de valoración (es decir, que requirieron intervención médica) en lugar de los “días malos” utilizados como marcadores indirectos de las exacerbaciones en otros estudios [3]. Las semejanzas de los datos presentados en este artículo con los de SZAFRANSKI y cols. [5] indican que la optimización previa del tratamiento no influye en este criterio de valoración. La mayor gravedad de la enfermedad en los pacientes estudiados (FEV₁ 36% del teórico) constituye la probable explicación del mayor número de episodios que se observaron en el presente estudio en comparación con otros estudios [6, 9], una diferencia que aumenta la potencia del estudio para detectar un efecto del tratamiento. La disminución del 24% de las exacerbaciones con budesónida/formoterol en comparación con placebo se puede traducir en mejorías dignas de consideración en el bienestar del paciente. Además, es posible que las disminuciones se hayan infravalorado, debido a la menor tasa de retiradas ocurrida en el grupo de budesónida/formoterol. Es probable que los pacientes más graves se retiraran primero, lo que potencialmente originaría un menor número de exacerbaciones en los otros grupos. En cierta medida, este sesgo se aplica también a las diferencias en la función pulmonar y la CVRS.

Budesónida/formoterol consiguió mantener el FEV₁ en los valores preinclusión durante el año de estudio. Por el contrario, la función pulmonar (tanto FEV₁ como PEF) retornó a los valores basales en el plazo de 1 mes en los pacientes tratados con placebo o budesónida y, a juzgar por los datos de PEF registrados diariamente en las tarjetas diario, esta variación se produjo en las 2 semanas siguientes a la aleatorización a estos tratamientos. Numéricamente, los datos de formoterol se situaban entre los de los otros dos grupos de tratamiento, si bien los valores fueron significativamente menores que los determinados con budesónida/formoterol. La magnitud de las variaciones espirométricas, comparando budesónida/formoterol con placebo y con los componentes individuales, fue casi idéntica a la observada cuando el tratamiento combinado se introdujo después de un período de retirada del tratamiento [5, 6] en lugar de hacerlo después de la pauta de intensificación aquí utilizada. Los datos de PEF también demuestran que, en las 2 semanas siguientes a la suspensión del tratamiento intensificado, los efectos clínicos beneficiosos de la optimización del tratamiento disminuyeron en todos los pacientes que no recibieron budesónida/formoterol.

Budesónida/formoterol produjo mejorías significativas de las puntuaciones de síntomas diarios en comparación con placebo, al igual que formoterol en comparación con placebo (excepto en la tos, que no se modificó). Las variaciones absolutas fueron similares a las observadas por SZAFRANSKI y cols. [5], quienes utilizaron el mismo cuestionario. Es probable que incluso mejorías moderadas de las puntuaciones de síntomas indujeran una mejoría de la movilidad y un mayor grado de actividad. No obstante, hubo diferencias estadística y clínicamente significativas entre los tratamientos en lo que respecta a su capacidad para mantener la mejoría de la CVRS

secundaria a la optimización del tratamiento. El tratamiento con budesónida/formoterol se asoció a la máxima diferencia en la puntuación total de SGRD en comparación con placebo, que superó con claridad la mínima diferencia clínicamente importante de 4 unidades [19]. Las mejoras de la puntuación total en comparación con placebo también fueron clínicamente importantes con formoterol aislado, y se aproximaron a la significación clínica con budesónida aislada. Es probable que el efecto adicional de budesónida/formoterol sobre la CVRS en comparación con los componentes aislados refleje el menor número de exacerbaciones experimentadas por estos pacientes, pues es bien sabido que la CVRS empeora con las exacerbaciones frecuentes [16].

Todos los tratamientos activos tuvieron algún efecto positivo sobre la CVRS; la variación observada a lo largo del año en el grupo de budesónida fue casi idéntica a la registrada en los pacientes con menos afectación espirométrica del estudio *Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease*, a los que también se estudió después de un ciclo inicial de prednisolona [9]. La inclusión de una fase de tratamiento optimizado puede ayudar a superar los problemas de evaluación de la CVRS en los estudios clínicos, ya que disminuye el efecto inmediato de la retirada de los CI, que se ha asociado a exacerbaciones más frecuentes [23, 24]. Este método permitiría una comparación más realista del efecto del tratamiento sobre la CVRS y compensa el "efecto del ensayo clínico" que se observa en el grupo placebo de otros ensayos de 1 año de duración [6].

En este estudio, los AA se vigilaron mediante preguntas específicas en cada visita. Durante los 12 meses de tratamiento no se identificaron aspectos nuevos de seguridad en relación con el tratamiento con budesónida/formoterol. La incidencia de AA relacionados con la EPOC fue claramente menor en el grupo de budesónida/formoterol que en los otros grupos y, en conjunto, se notificó una baja incidencia de ronquera y moniliasis.

En este estudio no se recogieron datos de densidad mineral ósea, aunque la dosis de budesónida utilizada no afectó a esta variable durante 3 años de tratamiento en pacientes con EPOC menos avanzada [25]. Como era de esperar al estudiar a una población con EPOC de esta gravedad, se produjeron algunas muertes. La cifra de AA graves y muertes notificados fue máximo en el grupo de tratamiento con formoterol y en su mayor parte consistieron en acontecimientos relacionados con la EPOC. El estudio individualizado de los casos de defunción no explicó la evidente diferencia entre los grupos, y en un estudio previo con una población de pacientes semejante no se observó aumento de la mortalidad durante el tratamiento con formoterol sin CI [5]. Por el contrario, en algunos estudios con broncodilatadores aislados publicados recientemente se ha comunicado un aumento de la gravedad de la enfermedad/mortalidad [26–28]. Estas observaciones, junto con la posible gravedad de las exacerbaciones intensas, indica que la combinación de un broncodilatador de acción prolongada y un CI puede resultar particularmente adecuada en pacientes con EPOC de esta gravedad.

Las razones de la mayor eficacia de budesónida/formoterol todavía no están claras, aunque es posible que

los corticosteroides regulen al alza el número de receptores β_2 de la membrana celular y los β_2 -agonistas aumenten la localización nuclear de los receptores de glucocorticoides [29]. También parece que formoterol y budesónida en combinación son más eficaces para disminuir la proliferación de músculo liso en las vías respiratorias que cualquiera de ellos por separado, como consecuencia de una emisión de señal celular sincronizada [30]. Clínicamente, parece que cada tipo de fármaco añade algo al efecto combinado, y que la mejoría de los síntomas, de la función pulmonar (FEV_1 , PEF) y de la CVRS asociadas a formoterol se complementaría con la disminución de las exacerbaciones y la mejor CVRS que se observa con budesónida. No se puede establecer aquí si estos efectos son meramente aditivos o representan una verdadera sinergia, pero es probable que la diferencia en el número de retiradas del tratamiento entre el grupo que recibía budesónida/formoterol y los que recibían los otros tratamientos se pueda explicar por estas múltiples acciones beneficiosas.

Este estudio tiene diversas consecuencias. Proporciona más y mejores pruebas de la eficacia de los CI y los β_2 -agonistas de acción prolongada sobre el estado de salud, las exacerbaciones, la función pulmonar (FEV_1 y PEF) y la CVRS en la EPOC (fases III y IV GOLD), y también de su eficacia clínica adicional cuando se combinan en un solo inhalador. En segundo lugar, la normalización del tratamiento durante un período previo a la incorporación a un ensayo clínico prolongado posibilitó mayores mejoras de la CVRS que las observadas en ensayos similares en los que no se incluyó este tratamiento preinclusión. Se trata de un método nuevo que permitirá una interpretación más fácil de este criterio de valoración y que merece más estudios.

Por último, este estudio demuestra que la intensificación del tratamiento en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica estable puede ser una forma útil de mejorar rápidamente el bienestar del paciente y que este método merece estudios futuros como alternativa a los incrementos en etapas de la intensidad del tratamiento.

Agradecimientos. Los autores desean expresar su agradecimiento a T. Bengtsson y T. Ekström por su contribución al diseño del estudio, y a todos los investigadores que seleccionaron y trataron pacientes en los 109 centros participantes en este estudio: *Bélgica* R. Deman, P.J.C. Lorimier, P. Ortmanns, D. Rozen; *Brasil* J.C. Corrêa, Á. Cruz, J.C.A. de Oliveira, C.C. Fritscher, J.R. Jardim, S. Menna Barreto, R. Stelmach, R. Stirbulov; *China* P. Chen, X. Hou, S. Niu, L. Yang, N. Zhong; *Francia* S. Boutet, T. Brunet, J. Igual, F. Lenique, Y. Martinat, D. Murciano, D. Muller, Y. Pacheco, H. Pegliasco, S. Taieb, P. Zuch; *Grecia* U. Anagnostopoulou, A. Rasidakis; *Hungría* Z. Cseke, Á. Dévai, G. Juhász, P. Mihálik, É. Molnár, K. Puha, M. Schreiner, Z. Szalay; *Malasia* A. Ahmad Mahayiddin; *Noruega* A. Eivindson, G. Gerhardsen, A. c .N. Hansen, S. Humerfelt, K.E. Langaker, T. Naustdal, N. Ringdal, T.J. Rødølen, A. Sundset, T. Tomala; *Polonia* M. Czajkowska-Malinowska, M. Gretscher, E. Gross-Tyrkin, P. Kuna, J. Malolepszy, D. Malosek, G. Mincewicz, J. Nowak, Z. Sankowski, P. Sliwinski, T. Stelmasiak, W. Szafranski, M. Szmidi, W. Terlecka; *Portugal* J.P. Gomes, F. Maria João, A.

Marques; *Sudáfrica* M.S. Abdool-Gafar, C.T. Bolliger, C. Duvenage; *Suecia* P. Arvidsson, P. Hellke, P. Jakobsson, A. c. Johansson, G. Johansson, A. Lindberg, J. Löfvenberg, M. Lundborg, P. Montnemery, E. Piitulainen, K. Ström, M. Tandler, B. Tilling, J. Ziegler; *Taiwán* J-F. Shih, H-C. Wang, C-P. Wu; *Tailandia* W. Boonsawat, A. Nana; *RU* A.D. Bremner, M. Britton, R. Brownlie, D. Brydie, T. Evans, J. Gibson, J. Gravi, P. Hardy, B. Hopwood, D. Howarth, D. Keating, K.A. Lindsay, C. Mckinnon, S. O'Hickey, N. Patel, C. Selby, P. Shearer, C. Stenton, D.G. Stoddart, N.C. Thomson, R. Weir.

Bibliografía

- 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: 1087–1092.
- Jones PW, Bosh TW. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1283–1289.
- 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: 778–784.
- Rossi A, Kristufek P, Levine BE, *et al.* Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest* 2002; 121: 1058–1069.
- Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, *et al.* Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of COPD. *Eur Respir J* 2003; 21: 74–81.
- Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, *et al.* Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449–456.
- Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1819–1823.
- Pauwels RA, Löfdahl C-G, Laitinen LA, *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: 1948–1953.
- Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297–1303.
- 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: 1902–1909.
- Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, Frith L, Hollingworth K, Efthimiou J. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. International COPD Study Group. *Lancet* 1998; 351: 773–780.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Publication no. 2701. Bethesda, National Institutes for Health, 2001 (2003 update).
- Greening A, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol *versus* higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet* 1994; 344: 219–224.
- Pauwels RA, Löfdahl C-G, Postma DS, *et al.* Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1405–1411.
- Cazzola M, Di Lorenzo G, Di Perna F, Calderaro F, Testi R, Centanni S. Additive effects of salmeterol and fluticasone or theophylline in COPD. *Chest* 2000; 118: 1576–1581.
- Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1418–1422.
- Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report: working party on standardization of lung function tests in the European Community for steel and coal. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6: Suppl. 16, 5–40.
- Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1321–1327.
- Jones PW. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. *Eur Respir J* 2002; 19: 398–404.
- Committee for Proprietary Medicinal Products. Points to consider in clinical investigation of medicinal products in the chronic treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). London, CPMP/EWP/562/98, 1999.
- Nisar M, Walshaw M, Earis JE, Pearson MG, Calverley PM. Assessment of reversibility of airway obstruction in patients with chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1990; 45: 190–194.
- Davies L, Nisar M, Pearson MG, Costello RW, Earis JE, Calverley PM. Oral corticosteroid trials in the management of stable chronic obstructive pulmonary disease. *QJM* 1999; 92: 395–400.
- 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: 161–166.
- van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1358–1363.
- Johnell O, Pauwels R, Löfdahl C-G, *et al.* Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler. *Eur Respir J* 2002; 19: 1058–1063.
- Ringbaek T, Viskum K. Is there any association between inhaled ipratropium and mortality in patients with COPD and asthma? *Respir Med* 2003; 97: 264–272.
- van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1358–1363.
- O'Brien A, Russo-Magno P, Karki A, *et al.* Effects of withdrawal of inhaled steroids in men with severe irreversible airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 365–371.
- Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting β_2 -agonists and corticosteroids. *Eur Respir J* 2002; 19: 182–191.
- Roth M, Johnson PR, Rudiger JJ, *et al.* Interaction between glucocorticoids and β_2 -agonists on bronchial airway smooth muscle cells through synchronised cellular signalling. *Lancet* 2002; 360: 1293–1299.



Adis International Ediciones Médicas, S.A.

Orense, 16 - 8º F. 28020 Madrid. España
Tel.: +34 91 555 40 62. Fax: +34 91 555 76 89
E-mail: Reprint.Services@es.Adis.com
<http://www.adis.com>

Título y publicación originales:

"Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease", P.M. Calverley y cols. *European Respiratory Journal* 2003, December; 22(6): 912-919.

Traducido por Wolters Kluwer Health, Adis International Ediciones Médicas, S.A. del artículo original en inglés que ha sido publicado en la revista: *European Respiratory Journal*. © 2004 EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY.

Adis International Ediciones Médicas, S.A. mantiene, para España y Portugal, los derechos para la reproducción de separatas de *European Respiratory Society*.

Ninguna parte de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno o en forma alguna, bien sea electrónica o mecánicamente, tales como el fotocopiado y la grabación o a través de cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información sin el previo consentimiento escrito de Adis International Ltd.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado en la recopilación y verificación de la información contenida en esta publicación con el objeto de asegurar su veracidad, el Editor no se responsabilizará de la actualización continuada de la información o de cualquier omisión, inexactitud o error expresado en esta publicación. Asimismo, no se responsabilizará de los posibles perjuicios y/o daños a individuos o instituciones que pudieran ser consecuencia de la utilización de la información, métodos, productos, instrucciones e ideas que se expresan en esta publicación. Dado el rápido progreso con el que avanzan las ciencias médicas, el Editor recomienda que se realicen las comprobaciones oportunas al margen de los diagnósticos y dosificaciones que se indican en el material aquí publicado.