



cardiovascular, IAM no fatal y parada cardio-respiratoria recuperada. El grupo tratado experimentó una reducción relativa del riesgo de presentar la variable principal del 20% (CI 95% 9-29), con una NNT a 4 años de 50 para evitar un evento cardiovascular mayor. Estas nuevas evidencias nos permiten recomendar el empleo de IECA en todos los pacientes que han sufrido un IAM.

BIBLIOGRAFIA

1. Antithrombotic Trialist Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71-86.
2. Weisman SM, Graham DY. Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. *Archives of internal Medicine* 2002; 162:2197-2202.
3. M Huelan et al. Warfarin, aspirin or both after myocardial infarction. *NEJM* 2002; 347:969-974.
4. Freemantle et al. B-Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999 318; 1730-7.
5. Salpeter SS et al. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1, 2003.
6. Salpeter SS et al. Cardioselective beta-blockers for reversible airways disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1, 2003.
7. Flather MD et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with hearth failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data for individual patients. *Lancet* 2000, 6; 355: 1575-81.
8. The HOPE study. *NEJM* 2000; 342: 145-153.
9. Efficacy of peridopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet on line*. Septiembre 2003.

TRATAMIENTO Y CONTROL DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA EN ATENCION PRIMARIA

Dr. Enrique Mascarós Balaguer
Dr. Javier González Aliaga
Grupo de Trabajo de Respiratorio de la SVMFIC
CAP Font de Sant Lluís, Valencia

PROTOCOLO GENERAL DEL TRATAMIENTO DE LA EPOC

INTRODUCCION

Para la realización de esta actualización se han revisado los siguientes documentos y/o guías de práctica clínica:

- Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Lung Disease (GOLD) 2001. Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute NIH Publication No. 2701B 2001.

Disponible en internet:

<http://www.goldcopd.com/side.html>

- New Zealand Guidelines Group. Guidelines to Best Practice for Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2000). Disponible en:

http://www.nzgg.org.nz/library/gl_complete/copd/index.cfm. Retrieved 28 May 2002

- Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. J.A. Barberà, G. Peces-Barba, A.G.N. Agustí, J.L. Izquierdo, E. Monsó, T. Montemayor y J.L. Viejo. Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol* 2001; 37:297-316.
- British Thoracic Society guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. *Thorax*. 1997 Dec; 52 Suppl 5:S1-28.
- Recomendaciones para la atención al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. J.L. Álvarez-Sala, E. Cimas, J.F. Masa, M. Miravittles, J.



- ▶ Molina, K. Naberan, P. Simonet y J.L. Viejo. Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC). Arch Bronconeumol 2001; 37: 269-278.
- ▶ Veterans Health Administration Clinical Practice Guideline for the Management of COPD or Asthma. Clinical Practice Guideline for the Management of persons with chronic obstructive pulmonary disease. 1997.

Hemos incorporado grados de evidencia a la bibliografía que sustenta la información, siguiendo la propuesta del Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (Mayo 2001). La citada propuesta permite recoger grados de recomendación para afirmaciones extraídas no sólo de ensayos clínicos aleatorizados y randomizados, sino de cualquier otro tipo de estudio que reúna criterios de idoneidad metodológica (prevalencia, prevención, coste, etc.)

Las recomendaciones "A" se entienden como imperativas o altamente recomendables, correspondiéndose con estudios de nivel 1 de evidencia. La recomendación "B" se considera favorable aunque no imperativa, y se corresponde con estudios de nivel 2 ó 3. La de grado "C" favorable aunque no de forma concluyente, y se corresponde con estudios de nivel de evidencia 4. Las recomendaciones con grado "D", se corresponden con estudios de nivel de evidencia 5 y no recomienda ni desaprueba la intervención a realizar.

Teniendo en cuenta que los objetivos del tratamiento de la EPOC han de ser: Abandonar el hábito tabáquico, aliviar los síntomas y prevenir las agudizaciones, mejorar la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio, preservar la función pulmonar o reducir su deterioro, aumentar la supervivencia. Prevenir, detectar y tratar precozmente las complicaciones. Minimizar los efectos adversos de la medicación (GOLD 2001).

Para ello contaremos con diversos fármacos así como medidas no farmacológicas.

DESHABITUACION TABAQUICA

- ▶ Dejar de fumar es la manera más efectiva (y coste-efectividad) de reducir el riesgo de desarrollar EPOC y detener su progresión (A)
- ▶ El consejo breve antitabaco es efectivo y a todos los fumadores se les ofrecerá en toda consulta que realicen (A)
- ▶ Hay tres tipos de consejos especialmente efectivos: consejo práctico, apoyo social como parte del

- ▶ tratamiento y apoyo social organizado fuera del tratamiento (A)
- ▶ Varios tratamientos farmacológicos están disponibles para la dependencia del tabaco y, en ausencia de contraindicaciones, al menos una de estas medicaciones pueda ser añadidas al consejo antitabaco si es preciso (A)

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO EN EL EPOC ESTABLE

- ▶ El tratamiento farmacológico no detiene la progresión de la enfermedad en ningún caso.
- ▶ Los broncodilatadores suponen el eje central del tratamiento sintomático del EPOC (A).
- ▶ Los Anticolinérgicos se han mostrado tan eficaces como los Beta-2 agonistas. Incluso son considerados por algunos consensos como superiores(A).
- ▶ La asociación de Beta-2 y Anticolinérgicos permite disminuir las dosis de ambos y produce mayores efectos sobre la tolerancia al ejercicio y la función pulmonar que cualquiera de las dos drogas por separado(A).
- ▶ Aproximadamente el 25% de los pacientes con EPOC podrían mostrar una respuesta positiva tanto con corticoides orales como inhalados(A)
- ▶ De esta afirmación se deriva la consecuencia de que aquellos pacientes en los que no se haya obtenido beneficio con este tratamiento no deberán continuar con esta terapia.(C)

OXIGENOTERAPIA CRONICA DOMICILIARIA (OCD)

- ▶ La oxigenoterapia domiciliaria a largo plazo mejora la supervivencia y la calidad de vida en los pacientes con EPOC grave e hipoxemia severa(A)
- ▶ La OCD no mejora en casos de hipoxemias leves o con desaturaciones nocturnas(A)
- ▶ Los beneficios en la supervivencia y calidad de vida solo serán estadísticamente significativos a partir de dos años de iniciado el tratamiento y siempre que se reciba oxígeno un mínimo de 15 horas diarias.
- ▶ Los beneficios de la OCD sólo se han demostrado en pacientes con obstrucción crónica al flujo aéreo (OCFA).
- ▶ La oxigenoterapia crónica domiciliaria no supone una urgencia médica, por lo que debemos tomarnos el tiempo necesario para establecer si realmente se cumplen los criterios que justifican este tratamiento.
- ▶ La indicación de OCD se basa en la gasometría arterial. La pulsioximetría sólo permite la exclusión de pacientes de la OCD a partir de saturaciones de oxígeno mayores o iguales a 93%.



REHABILITACION RESPIRATORIA EN LA EPOC

- ▶ La RR ha demostrado incrementos significativos en tolerancia al ejercicio, conocimiento y control de la enfermedad y registros de disnea, siendo estos resultados a corto plazo (A).
- ▶ Todos los pacientes con síntomas de EPOC serían candidatos a rehabilitación (A).
- ▶ La disnea es el síntoma y criterio fundamental para incluir a un paciente en un programa de RR, por encima de la severidad objetiva de la obstrucción de la vía aérea, así como su motivación.
- ▶ El seguimiento de un programa de ejercicio es beneficioso en la EPOC, reduciendo la disnea y aumentando la resistencia al ejercicio (A).
- ▶ La malnutrición actúa como factor de mal pronóstico independientemente de la función pulmonar.

EXACERBACIONES AGUDAS EN LA EPOC (EAEPOC)

- ▶ Deterioro en la situación clínica del paciente, que curse con aumento de la expectoración, esputo purulento, aumento de la disnea, o cualquier combinación de estos tres síntomas.
- ▶ La infección es causa del 75% de las exacerbaciones (B).
- ▶ El agente etiológico es bacteriano en tres cuartas partes de las exacerbaciones de causa infecciosa (B).
- ▶ Los broncodilatadores inhalados (especialmente los agonistas beta-2 y/o anticolinérgicos), la teofilina y los corticoides sistémicos, preferiblemente por vía oral, son tratamientos efectivos en las EAEPOC (A).
- ▶ La antibioticoterapia no está justificada en todas las EAEPOC.
- ▶ La relación coste beneficio del uso de mucolíticos no está suficientemente estudiada, así como su empleo en la exacerbación de la EPOC (A).
- ▶ Los pacientes que padecen una EAEPOC con signos clínicos de infección bacteriana sí se beneficiarían de tratamiento antibiótico.

PAPEL DE LOS CORTICOIDES INHALADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA EPOC

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es causa de una importante morbilidad y mortalidad en nuestro medio. Las opciones terapéuticas son limitadas y sólo el abandono del tabaco y la oxigenoterapia han demostrado mejorar el pronóstico de este proceso¹. Esto contrasta con el asma, otra enfermedad bronquial obstructiva, cuyos síntomas y pronóstico pueden mejorar notablemente con la administración de broncodilatadores y glucocorticoides. El papel que desempeñan los fenómenos inflamatorios en el asma justifican desde un punto de vista patogénico el amplio uso de los glucocorticoides inhalados en ese proceso. La importancia de la inflamación bronquial en la EPOC sin hiperreactividad bronquial es menos clara². A pesar de ello, en la práctica clínica habitual los médicos a menudo tratan de una manera similar ambos procesos³. De hecho, en los últimos años ha aumentado progresivamente la prescripción de glucocorticoides inhalados a los pacientes con EPOC.

Sin embargo, los resultados de los estudios que han analizado la eficacia de los glucocorticoides inhalados en estos pacientes han sido contradictorios. De ahí que se haya planteado revisar de manera sistemática los ensayos clínicos disponibles a fin de analizar el efecto de estos fármacos en la EPOC sin hiperreactividad bronquial, tanto en situación estable como durante las reagudizaciones.

Para ello presentamos la revisión del artículo "Utilidad de los glucocorticoides inhalados en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: revisión sistemática", publicado en Medicina clínica en Abril de 2002. En el cual se realiza una revisión sistemática de la bibliografía (Medline, bases Cochrane e Índice Médico Español) y análisis de los ensayos clínicos publicados que incluyeran un grupo control sin tratamiento activo. Evaluación de la calidad de los estudios y extracción de los datos independientemente por dos investigadores. Cálculo de estimadores globales de efecto mediante procedimientos metaanalíticos cuando los datos eran comparables.

En resumen se podría extraer de este artículo las siguientes conclusiones:

En los últimos años se han publicado varios ensayos clínicos que han aportado una importante



información sobre el efecto a largo plazo de los glucocorticoides inhalados en la EPOC. Aunque las diferencias en el diseño de los estudios, sobre todo en cuanto a las maneras de valorar los efectos, han imposibilitado el efectuar un metaanálisis estadístico completo para todas las variables consideradas, la revisión sistemática de la bibliografía y su análisis explícito permiten establecer con cierta precisión cuáles son los efectos de estos fármacos en los pacientes con broncopatías obstructivas crónicas no asmáticas.

De esta revisión se deduce que cuando se administran glucocorticoides inhalados a pacientes en situación estable se observa una pequeña mejoría espirométrica a corto plazo, aumentando el FEV1 96 ml como promedio, tras 1-6 meses de tratamiento. Sin embargo, el FEV1 no sigue incrementándose progresivamente a pesar de que se mantenga el tratamiento. Así, tras 1-3 años la diferencia en el descenso del FEV1 entre el grupo tratado y el control es de 51 ml, cuya relevancia clínica es cuestionable.

El análisis de las publicaciones no demuestra diferencias claras entre los diversos glucocorticoides, aunque apenas hay trabajos que hayan planteado una comparación directa.

Si bien el análisis de la bibliografía revela de manera consistente que los glucocorticoides inhalados no producen una mejoría clínicamente relevante de los parámetros espirométricos a largo plazo, los resultados sobre otras variables clínicas son contradictorios. Un aspecto especialmente controvertido es si los glucocorticoides disminuyen o no las exacerbaciones. Cuando se analiza la proporción de pacientes que se mantienen libres de reagudizaciones, no hay diferencias entre los grupos tratado y control. Sin embargo, al analizar el número promedio de reagudizaciones, en algunos estudios se encuentran reducciones estadísticamente significativas en el grupo de pacientes tratados con glucocorticoides, si bien la magnitud de las diferencias es en términos absolutos pequeña. Además, dado que el riesgo de sufrir una reagudización no se distribuye de manera homogénea entre los pacientes, la comparación de las tasas de reagudización por paciente y año puede ser discutible⁴.

Asimismo, algunos estudios, pero no todos, han encontrado ciertas reducciones en escalas de valoración de síntomas o de calidad de vida. Así, en el estudio ISOLDE^{5,6} se utilizaron los cuestionarios SGRO de síntomas respiratorios y SF-36 de estado general. La puntuación basal en el SGRO era de 49 puntos. En el subgrupo de pacientes que completó los tres años de seguimiento (51%) se observó que la disminución en el SGRO era algo mayor en el grupo placebo que en el

tratado con fluticasona (3,2 frente a 2,0 puntos/año). No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto al SF-36. Los diferentes instrumentos de medida utilizados en los diversos ensayos clínicos (y la falta de respuesta a la solicitud de información adicional por parte de algunos de los autores con resultados positivos^{5,7}) impiden calcular estimadores globales de efecto.

Los glucocorticoides inhalados son generalmente bien tolerados, aunque la frecuencia de la ronquera y la candidiasis orofaríngea están aumentadas significativamente. El efecto sobre la masa ósea ha sido escasamente analizado en estos pacientes, aunque los resultados de otros estudios indican que las dosis altas pueden tener un cierto efecto deletéreo sobre el hueso, especialmente en las mujeres posmenopáusicas^{8,9}.

Este estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, la heterogeneidad de los diseños de los ensayos revisados, que dificulta la selección de estimadores conjuntos de efecto. En segundo lugar, la posibilidad de un sesgo de publicación, que tiende a favorecer los trabajos con resultados positivos. Por último, dado que a veces es difícil establecer la distinción entre EPOC y asma, cabe la posibilidad de que algunos estudios hayan incluido a pacientes con rasgos asmáticos. Todas esas limitaciones tenderían a sesgar los resultados en el sentido de incrementar los efectos aparentes del tratamiento, a pesar de lo cual los efectos observados en esta revisión son pobres.

Aunque no produzcan beneficios importantes a la generalidad de los pacientes, cabe la posibilidad de que los glucocorticoides inhalados puedan tener utilidad en ciertos subgrupos de pacientes. Hay que tener en cuenta que la mayoría de los estudios revisados utilizó criterios de inclusión estrictos, como una pobre respuesta a los betaadrenérgicos e incluso falta de respuesta broncodilatadora a los glucocorticoides orales.

Por tanto, no se puede analizar si los pacientes con rasgos «asmáticos» y buena respuesta broncodilatadora a esos fármacos responderían también mejor a los glucocorticoides inhalados. En cualquier caso, los resultados de algunos estudios parecen ir a favor de esa idea¹⁰.

En conclusión, los resultados de esta revisión no parecen apoyar el uso sistemático de los glucocorticoides inhalados en los pacientes con EPOC en situación estable. Puesto que los glucocorticoides sistémicos han demostrado cierto beneficio durante las exacerbaciones¹¹, ésa es la vía de administración de elección en dichas situaciones. En cuanto a los pacientes en situación estable, no hay factores que permitan predecir la respuesta a los glucocorticoides. Por tanto, se podría indicar un tratamiento de prueba en



los pacientes con obstrucción avanzada o en los que presentan mal control sintomático. Sin embargo, dada la baja tasa de respuesta por vía oral¹² o inhalada, es prudente seguir las recomendaciones previamente publicadas^{13,14} y comprobar mediante espirometría si se produce una mejoría objetiva. De no ser así, y dados los resultados contradictorios de esta terapéutica sobre otros parámetros clínicos, consideramos que no existe actualmente justificación para continuar con el tratamiento indefinidamente. No obstante, se necesitan más estudios para esclarecer el posible efecto de este tratamiento sobre parámetros como la calidad de vida o la frecuencia de las reagudizaciones.

BIBLIOGRAFIA

1. Kerstjens HAM. Stable chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ* 1999;319:495-500.
2. Barnes NC. Inhaled steroids in COPD. *Lancet* 1998;351:766-7.
3. Jackevicius C, Joyce DP, Kesten S, Chapman KR. Prehospitalization inhaled corticosteroid use in patients with COPD or asthma. *Chest* 1997;111:296-302.
4. Windeler J, Lange S. Events per person-year a dubious concept. *BMJ* 1995;310:454-6.
5. Burge PS, Calverley PMA, 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 lung disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-303.
6. Spencer S, Calverley MAC, Burge S, Jones PW. Health status deterioration in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care Med* 2001;163:122-8.
7. 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. *Lancet* 1998;351:773-80.
8. Hanania NA, Chapman KR, Sturtridge WC, Szalai JP, Kesten S. Dose-related decrease in bone density among asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:571-9.
9. Ebeling PR, Erbas B, Hopper JL, Wark JD, Rubinfeld AR. Bone mineral density and bone turnover in asthmatics treated with long-term inhaled or oral glucocorticoids. *J Bone Miner Res* 1998;13:1283-9.
10. Weiner P, Weiner M, Rabner M, Waizman R, Magadle R, Zamir D. The response to inhaled and oral steroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *J Intern Med* 1999;245:83-9.
11. Riancho JA, Portero I, Cubián I. Eficacia de los glucocorticoides en las reagudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Metaanálisis de los estudios publicados. *Med Clin (Barc)* 2000;114:681-4.
12. Callahan CM, Dittus RS, Katz BP. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991;114:216-23.
13. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care Med* 1995;152:S77-S120.
14. British Thoracic Society. Guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997;52(Suppl 5):1-28.



INDICACIÓN Y PAUTAS DE TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EMPIRICO DE LAS EXACERBACIONES DE LA EPOC

INTRODUCCION

La elección de la pauta de antibioticoterapia empírica más apropiada para el tratamiento de un episodio de exacerbación de la EPOC debe basarse en:

1. La gravedad de la EPOC, establecida en función del valor del FEV1.
2. La edad del paciente (mayor o menor de 65 años).
3. La existencia o no de comorbilidad significativa (diabetes mellitus, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica o cardiopatía).
4. El riesgo de participación de *P. aeruginosa* en la exacerbación, establecido por el número de ciclos de tratamiento antibiótico en el curso del año previo.

En las tablas I y II se expone la clasificación de las exacerbaciones de la EPOC, con los microorganismos que se hallan implicados con mayor frecuencia (tabla I) y las pautas de tratamiento antimicrobiano consideradas de elección (tabla II). Las recomendaciones se han calificado de acuerdo con la solidez y la calidad de los resultados de ensayos clínicos

Publicados hasta la fecha, empleando un sistema de letras (A-E) y números romanos (I-III), según los criterios recogidos en la tabla III.

El inicio del tratamiento antimicrobiano empírico está indicado si se cumplen, al menos, dos de los siguientes criterios: aumento de la disnea, aumento del volumen de la expectoración y aumento de la purulencia del esputo.

El microorganismo aislado con mayor frecuencia en el cultivo de secreciones bronquiales de los pacienteS incluidos en el grupo I es *H. influenzae*, seguido de *S. pneumoniae* y *M. catarrhalis*^{1,5}. La asociación de amoxicilina con ácido clavulánico es activa frente a la mayoría de los microorganismos posiblemente implicados en este tipo de exacerbaciones. Sin embargo, amoxicilina-ácido clavulánico debe utilizarse en dosis altas (875/125 mg por toma) para obtener concentraciones en el suero y en la secreción bronquial superiores a la CMI para la mayoría de las cepas de neumococo resistentes a la penicilina. El empleo de amoxicilina con ácido clavulánico a intervalos cortos (875/125 mg cada 8 horas) aumenta el riesgo de aparición de disbiosis en relación con la mayor dosis diaria de ácido clavulánico. La cefuroxima-axetilo es la única alternativa por vía oral que cabe considerar dentro de la familia de los antibióticos betalactámicos. Sin embargo, no ofrece ventajas respecto a la amoxicilina-ácido clavulánico porque es algo menos activa frente a las cepas de neumococo resistentes a la penicilina (menor CMI). Por

Tabla I. Clasificación de las exacerbaciones de la EPOC en relación con los microorganismos más probables y recomendaciones para el diagnóstico bacteriológico.

Grupo	Definición	Características	Microorganismos más probables	Método recomendado
I	EPOC leve en paciente < 65 años y sin comorbilidad		<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. Catarrhalis</i>	Ninguno
IIa	EPOC moderada o grave ^a sin riesgo de infección Por <i>P. Aeruginosa</i>	= 4 ciclos de Tto ATB en último año	Idem grupo I + enterobacterias (<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. Coli</i>)	Tinción de Gram + cultivo de esputo
IIb	EPOC moderada o grave con riesgo de infección por <i>P. aeruginosa</i>	> 4 ciclos de Tto ATB en último año	Idem grupo I ^a + <i>P. aeruginosa</i>	Tinción de Gram + cultivo de esputo Broncoaspiración o fibrobroncoscopia con catéter telescópico ^c

a Se incluye también en este grupo a los pacientes con EPOC leve, mayores de 65 años o con comorbilidad

b Posible participación de *S. aureus* y enterobacterias con factores de resistencia añadidos.

c Pacientes con vía aérea artificial

Tabla II. Pruebas de tratamiento antibiótico empírico de las exacerbaciones de la EPOC.

Grupo	Tto oral	Tto parenteral	Solidez de los Resultados	Calidad de los resultados
I EPOC leve	Amoxicilina-ácido clavulánico ^b , telitromicina, levofloxacino, moxifloxacino, azitromicina ^c		B	I
IIa EPOC moderada o grave	Levofloxacino, moxifloxacino, telitromicina, amoxicilina-ácido clavulánico ^b	Levofloxacino, cefalosporina de tercera o cuarta generación o amoxicilina-ácido clavulánico	A	I
IIb EPOC moderada o grave	Ciprofloxacino o levofloxacino ^d (tratamiento elegido según antibiograma)	Betalactámico parenteral con actividad frente a <i>P. aeruginosa</i> ^e	A	I

a Ver tabla III. **b** Se recomiendan dosis altas de amoxicilina (875 mg por toma). La cefuroxima-axetilo es una alternativa a la amoxicilina-ácido clavulánico. **c** La claritromicina es una alternativa a la azitromicina (véase texto). **d** Levofloxacino aprobado por la FDA en infección respiratoria con sospecha de *Pseudomonas* (septiembre 2002). **e** Cefepima, piperacilina-tazobactam o un carbapenémico, asociados o no a un aminoglucósido.

otro lado, la amoxicilina puede administrarse por vía oral a dosis más altas porque su curva de biodisponibilidad es lineal dentro de un margen de dosis más amplio. Telitromicina es un nuevo antibiótico perteneciente a la familia de los cetólidos (incluida en el amplio grupo terapéutico de los macrólidos) que muestra actividad bactericida frente a cerca del 100% de las cepas de *S. pneumoniae*⁶ y es activa frente a *H. influenzae* en infecciones localizadas (otitis, bronquitis) que no cursan con bacteriemia.

Las nuevas fluoroquinolonas activas frente a *S. pneumoniae* (levofloxacino y moxifloxacino) abarcan en su espectro a cerca del 100% de las cepas de *H. influenzae* y *S. pneumoniae*, y consiguen concentraciones en la secreción bronquial varias veces superiores al valor de la CMI para estos microorganismos.

En último lugar, entre las posibles pautas terapéuticas utilizables por vía oral cabe considerar a la familia de los macrólidos propiamente dichos

Tabla III. Categorías que reflejan la solidez y la calidad de los resultados en que se han basado las recomendaciones.

Categoría	Definición
Solidez de los resultados:	
A	Existe un número importante de resultados que recomiendan la utilización.
B	Existe un número moderado de resultados que recomiendan la utilización.
C	Sólo existe un número limitado de resultados que recomiendan o contraindican la utilización.
D	Existe un número moderado de resultados que contraindican la utilización.
E	Existe un número importante de resultados que contraindican la utilización.
Calidad de los resultados:	
I	Los resultados obtenidos recomendando o contraindicando la utilización proceden de al menos un ensayo clínico adecuadamente controlado y aleatorizado.
II	Los resultados obtenidos recomendando o contraindicando la utilización proceden de al menos un ensayo clínico bien diseñado aunque no aleatorizado, de estudios analíticos de casos y controles o de cohortes (Preferiblemente multicéntricos), de múltiples estudios de series temporales, o de resultados excepcionales obtenidos en estudios de experimentación no controlados.
III	Se recomienda o contraindica la utilización a partir de la opinión de expertos reconocidos, de la experiencia clínica, de estudios descriptivos o de los informes elaborados por comités de expertos.



(azitromicina y claritromicina). En España, actualmente, cerca del 25% de las cepas de neumococos tienen valores de CMI para cualquier macrólido⁷ superiores a la concentración que éstos pueden alcanzar en el suero y en la secreción bronquial. Por otro lado, la mayoría de las cepas de *H. influenzae* son resistentes a la claritromicina. En cierta medida es posible que el beneficio obtenido con el empleo de los macrólidos esté en relación con su efecto antiinflamatorio. Los macrólidos deben considerarse como un tratamiento alternativo en los casos en que, por cualquier motivo, no puedan emplearse las otras recomendaciones.

Los pacientes incluidos en el grupo II pueden subclasificarse según el riesgo de sufrir infección por *P. aeruginosa*, establecido en función del número de ocasiones en que el enfermo ha recibido tratamiento antibiótico en el curso del año previo. El riesgo de que en la secreción bronquial exista una densidad elevada de *P. aeruginosa* se considera significativo si durante el último año el paciente ha recibido más de cuatro cursos de tratamiento antibiótico. Los pacientes incluidos en el subgrupo IIa (sin criterios de riesgo de infección por *P. aeruginosa*), cuando no existen criterios de hospitalización, pueden recibir tratamiento por vía oral con una fluoroquinolona (levofloxacino o moxifloxacino), con telitromicina o con amoxicilina-ácido clavulánico (empleando siempre dosis altas de amoxicilina). Si la gravedad del caso hace aconsejable el ingreso hospitalario, debe considerarse la opción de tratamiento parenteral con levofloxacino, cefotaxima, ceftriaxona o amoxicilina-ácido clavulánico. La administración de un betalactámico por vía parenteral permite obtener concentraciones séricas entre 5 y 10 veces superiores a las alcanzables por vía oral. En cambio, en el caso del levofloxacino, su elevada biodisponibilidad determina que la concentración sérica obtenida por ambas vías, oral y parenteral, sea superponible. Estos hechos deben tenerse en cuenta cuando se programan pautas de tratamiento secuencial. Los pacientes incluidos en el subgrupo IIb (con criterios de riesgo de infección por *P. aeruginosa*) pueden recibir tratamiento por vía oral con dosis altas de ciprofloxacino o levofloxacino. Los parámetros farmacodinámicos (área bajo la curva por encima de la CMI) de levofloxacino frente a *P. aeruginosa* son superponibles a los de ciprofloxacino⁸⁻¹⁰. Asimismo, en modelos de septicemia por *P. aeruginosa* en el animal de experimentación¹¹ y de neumonía con formación de biopelículas¹², la eficacia de levofloxacino fue, al menos, similar a la de ciprofloxacino. Sin embargo, es necesario practicar antes un cultivo de una muestra de esputo y adecuar el tratamiento en función del resultado del antibiograma y la evolución clínica. Datos recientes

procedentes de nuestro entorno indican que hasta un 30% de los aislamientos de *P. aeruginosa* son resistentes a ciprofloxacino¹³, por lo que en casos graves es conveniente iniciar el tratamiento por vía parenteral con un antibiótico betalactámico activo frente a *P. aeruginosa* (cefepima, piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem) solo o preferiblemente asociado con un aminoglucósido (tobramicina o amikacina) durante los tres a cinco primeros días. Levofloxacino o ciprofloxacino pueden sustituir al aminoglucósido en caso de que existan contraindicaciones para su empleo.

En la tabla IV se detallan las dosis de los diferentes antimicrobianos recomendados. El tratamiento antibiótico de las exacerbaciones de la EPOC debe mantenerse un tiempo medio de siete a diez días. Sin embargo, con el empleo de levofloxacino y moxifloxacino en pautas de cinco días de duración se han comunicado resultados favorables, cuanto menos semejantes a los obtenidos con pautas de diez días de tratamiento con antibióticos betalactámicos. La azitromicina puede utilizarse en regímenes de tres a cinco días de tratamiento y telitromicina durante cinco días.

Tabla V. Dosis de Antimicrobianos recomendados.

Antimicrobiano	Dosis (mg)/intervalo de administración	
	Vía oral	Vía parenteral
Amoxicilina-ácido clavulánico	875-125 mg/8 horas	2 g-200 mg/8 horas
Azitromicina	500 mg/24 horas	
Cefepima		1-2 g/12 horas
Cefotaxima		1-2 g/8 horas
Ceftriaxona		1-2 g/24 horas
Cefuroxima-axetilo	500 mg/12 horas	
Ciprofloxacino	500-750 mg/12 horas	400 mg/8-12 horas
Claritromicina	500 mg/12 horas	500 mg/12 horas
Levofloxacino	500 mg/24 horas	500 mg/24 horas
Moxifloxacino	400 mg/24 horas	
Telitromicina	800 mg/24 horas	



BIBLIOGRAFIA

1. Chodosh, S. Bronchitis and asthma. En: Gosbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR editors. Infectious Disease. Philadelphia: WB Saunders: 1992; p. 476-85.
2. Lindsay G, Scorer HJ, Carnegie CM. Safety and efficacy of temafloxacin versus ciprofloxacin in lower respiratory tract infections: a randomized, double-blind trial. *J Antimicrob Chemother* 1992; 13:89-100.
3. Ball P, Harris JM, Lowson D, et al. Acute infective exacerbations of chronic bronchitis. *QJM* 1995;88:61-8.
4. Anzueto A, Niederman MS, Tillotson G, et al. Etiology, susceptibility and treatment of acute bacterial exacerbations for complicated chronic bronchitis in the primary care setting: ciprofloxacin 750 mg b.i.d. versus clarithromycin 500 mg b.i.d. *Clin Ther* 1998; 20:885-90.
5. DeAbate AC, Henry D, Beusch G, et al. Sparfloxacin versus ofloxacin in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis: a multicenter, double-blind, randomized, comparative study. *Chest* 1998; 114:120-30.
6. Panckuch G, Visalli MA, Jacobs M, Appelbaum P. Susceptibilities of penicillin-and erythromycin-susceptible and resistant pneumococci to HMR 3647 (RU 66647), a new ketolide, compared with susceptibilities to 17 other agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:624-30.
7. Baquero F, García-Rodríguez JA, García de Lomas J, Aguilar L. The Spanish Surveillance group: antimicrobial resistance of 1.113 *Streptococcus pneumoniae* isolates from patients with respiratory tract infections in Spain: results of a 1 year (1996-1997) multicenter surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43: 357-9.
8. McGowan A, Wootton M, Holt A. The antibacterial efficacy of levofloxacin and ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* assessed by combining antibiotic exposure and bacterial susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:345-9.
9. Madaras-Kelly K, Ostergaard B, Houde LB, Rotschafer J. Twentyfour- hour area under the concentration-time curve/MIC ratio as a generic predictor of fluoroquinolone antimicrobial effect by using three strains of *Pseudomonas aeruginosa* and an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:627-32.
10. Bonfiglio G. Is levofloxacin as active as ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa*? *Chemotherapy* 2000;47:239-42.
11. Yagel S, Barret J, Amaratunga D, Frosco M. In vivo oral efficacy of levofloxacin for treatment of systemic *Pseudomonas aeruginosa* infections in a murine model of septicemia. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2894-7.
12. Ishida H, Ishida Y, Kurosaka Y, Otani T, Sato K, Kobayashi H. In vitro and in vivo activities of levofloxacin against biofilm-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:1651-5.
13. Bouza E, García-Garrote F, Cercenado E, Marín M, Díaz MS. *Pseudomonas aeruginosa*: a survey of resistance in 136 hospitals in Spain. The Spanish *Pseudomonas aeruginosa* Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:981-2. *New Guinea. Am Rev Respir Dis* 1991;144:324-430.

REVISION CRITICA DEL TIOTROPIO

INTRODUCCION

De forma reciente, y ante la magnitud del problema, los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (US National Heart, Lung and Blood Institute) y la OMS han puesto en marcha el programa GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). Los objetivos del tratamiento de la EPOC, recogidos recientemente en un documento elaborado por el panel de expertos de la iniciativa GOLD, son los siguientes¹: prevenir la progresión de la enfermedad, aliviar los síntomas, aumentar la tolerancia al ejercicio, mejorar la calidad de vida relacionada con la salud, prevenir y tratar las complicaciones y exacerbaciones y, por último, reducir la mortalidad.

Es obvio que el arsenal terapéutico disponible en la actualidad para el tratamiento de la EPOC no ha podido cumplir estos objetivos. Estudios recientes, con un nuevo anticolinérgico selectivo, tiotropio, nos sugieren que la terapia de mantenimiento con este fármaco podría ayudarnos a conseguir una buena parte de los propósitos planteados en la iniciativa GOLD².

ESTUDIOS CLINICOS PRELIMINARES

El efecto de los anticolinérgicos dependerá de su afinidad por los receptores muscarínicos del sistema colinérgico, así los estudios iniciales, en que se comparaba la cinética de disociación del tiotropio y otros antagonistas muscarínicos sobre los receptores, fueron esperanzadores. Las diferencias comenzaron a apreciarse al valorar la velocidad de disociación de los compuestos de sus receptores (el tiotropio se disociaba unas 100 veces más lentamente que el ipratropio de los receptores), además de la mayor afinidad de unión sobre los receptores M1 y M3, no observada sobre los M2. Nos encontramos, pues, ante un compuesto con afinidad selectiva sobre los receptores muscarínicos y con el perfil farmacológico adecuado, lo que le otorga unas prometedoras cualidades como agente terapéutico^{3,5}.

Analizando los diferentes ensayos clínicos llevados a cabo en fases I y II. Se observa como en los estudios realizados en fase I, con voluntarios sanos utilizando dosis únicas o múltiples, y variando la dosis de tiotropio, no se observaron efectos sistémicos secundarios relevantes, tales como alteraciones en la frecuencia cardíaca y/o respiratoria, presión arterial,



pupilometría o alteración de parámetros analíticos. La sequedad de boca, típico efecto muscarínico, se presentó después de altas dosis (superiores a 80 µg). Se observó, además, una disminución de la resistencia de la vía aérea (Raw) de 72 h de duración^{6,7}.

El primer trabajo en fase II de auténtico interés en la EPOC fue realizado por el Grupo Holandés para el Estudio de Tiotropio. Se trata de un estudio aleatorio, doble ciego, controlado y cruzado, en el que cada paciente inhalaba dosis únicas de bromuro de tiotropio de 10 a 80 µg (9-72 µg de tiotropio) y placebo, considerando un período de lavado del fármaco de 72 h entre las diferentes dosis. Los pacientes incluidos en este estudio, fueron enfermos diagnosticados de EPOC según criterios de la American Thoracic Society (ATS), edad mayor o igual a 40 años, ser o haber sido fumador de 10 paquetes-año, presentar en la espirometría un FEV1 inferior al 65%, FEV1/FVC menor del 70%, no tener historia de asma, atopia, rinitis alérgica o presentar en la analítica un recuento de eosinófilos mayor de 400/ml. A los 35 pacientes incluidos en el estudio, con FEV1 medio previo del 44%, se les realizaron determinaciones de FEV1 y FVC en intervalos sucesivos hasta 32 h después de la inhalación del fármaco o placebo. Se objetivó mejoría de estos parámetros a todas las dosis utilizadas, con un efecto rápido a los 15 min. y con un pico del 19-26% de FEV1 sobre el basal obtenido en el rango de 1 a 4 h. La duración del efecto se extendió hasta las 32 h. En general, el fármaco fue bien tolerado⁸.

Más recientemente, se valoraron los resultados con diferentes dosis de tiotropio (0, 4, 5, 9, 18 y 36 µg), utilizadas una vez al día (al mediodía) durante un período de 4 semanas en un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, con grupos paralelos, en el que se incluyó a 169 pacientes con EPOC y un FEV1 medio del 44%. Todas las dosis incrementaron el FEV1 tanto al principio como al final del período diario de tratamiento, durante los 29 días de estudio, y se retornó gradualmente a la situación basal cuando se suspendió la administración del fármaco. Se obtuvo en el día 8 el máximo valor de FEV1 trough (valle), que se mantuvo estable hasta el día 29. Estos trabajos permitieron seleccionar la dosis de 18 µg, una vez al día, por su seguridad y eficacia^{9,10}.

El Grupo de Trabajo de Tiotropio de EE.UU. puso en marcha un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, en el que se valoró la eficacia espirométrica de 18 µg de tiotropio durante 13 semanas. En el protocolo se incluyó a 470 pacientes con EPOC y un FEV1 medio de 38,6%. A 279 sujetos se les administró tiotropio y a 191 placebo. Se realizaron determinaciones de FVC y FEV1 en los días 1, 8, 50 y 92.

La respuesta media broncodilatadora al

tiotropio se observó a las 3 h de administrar el fármaco. Los enfermos que recibieron tiotropio mejoraron su FEV1 en un 16% en el día 8 y en un 20% en el día 92, con respecto a las mediciones basales realizadas antes de iniciar el tratamiento. El tiotropio fue siempre superior al placebo. También lo fue en la medición del flujo espiratorio pico (PEF) y en la reducción del uso de beta2-adrenérgicos de rescate. Asimismo, se objetivó que la mejoría funcional se mantuvo durante las 13 semanas, lo que abunda en la ausencia de taquifilaxia con este fármaco.

Este trabajo es el primero que incluye la evaluación de parámetros clínicos como la autoescucha de sibilancias, el grado de disnea, tos y opresión torácica en una puntuación de 0 a 3, siendo 0 ninguno y 3 grave. También se evaluó el estado general global con una escala de 1 a 8, siendo 1 pobre y 8 excelente. Se obtuvo una mejoría en cuanto a las sibilancias y la disnea y en cuanto a la valoración global del estado general con respecto al placebo. El 9,3% de los pacientes presentó con el fármaco sequedad de boca. En definitiva, este estudio demostró la seguridad y eficacia de una dosis diaria de este nuevo anticolinérgico y su potencialidad como posible fármaco de primera línea en el tratamiento de la EPOC¹¹.

Otro trabajo interesante es el realizado por el grupo holandés, en el que 14 centros participaron en un estudio aleatorio, doble ciego, paralelo, con tiotropio e ipratropio. Incluyeron a 288 pacientes con EPOC con un FEV1 medio del 41%. A 191 pacientes se les administró 18 µg de tiotropio una vez al día y a 97 enfermos 40 µg de ipratropio cuatro veces al día. Se realizó un seguimiento durante 13 semanas. Durante el tratamiento se objetivó una mayor respuesta en el grupo que recibió tiotropio a partir de la tercera hora de su administración, aunque en las mediciones efectuadas tras la primera dosis se observó un comienzo de acción más rápido en el grupo tratado con ipratropio. Igualmente, se observó una mejoría del PEF matutino hasta la décima semana y del PEF nocturno hasta la séptima semana a favor del grupo de pacientes tratados con tiotropio. Es de destacar la mejora significativa que consiguió tiotropio en relación con ipratropio sobre los valores de FEV1 trough. Asimismo, en el grupo del nuevo anticolinérgico se observó una reducción significativa en el uso de salbutamol de rescate.

En cuanto a efectos adversos, la sequedad de boca fue más frecuente cuando se usó el tiotropio (el 14,7 frente al 10,3%). En ambos casos este síntoma comenzó alrededor de la cuarta semana y persistió en dos tercios de los sujetos, aunque en ningún momento fue motivo de abandono del estudio. A la vista de estos datos, se pudo concluir que una dosis única de 18 µg de



tiotropio es más efectiva que 40 µg de ipratropio cuatro veces al día durante las 13 semanas. Además, ambas pautas son similares en cuanto a perfil de seguridad¹².

ENSAYOS CLINICOS DE UN AÑO DE DURACION

Recientemente se han presentado los resultados de 4 ensayos clínicos a más largo plazo (1 año). Dos de ellos, realizados en EE.UU., controlados con placebo, mientras que los otros dos llevados a cabo en Europa fueron controlados con bromuro de ipratropio. En los dos primeros, se seleccionó a un total de 921 pacientes, de los que 550 recibieron tiotropio (18 mg/día entre las 8:00 y las 10:00 h) y 371, placebo. Se observó una mejoría en el FEV1 y la FVC (3 h después de la dosis), el FEV1 trough (23-24 h después de la última dosis) y el PEF matutino y nocturno, con respecto al placebo. Estas mejorías se han mantenido en el tiempo, a lo largo del año de estudio, no apareciendo taquifilaxia. Un dato muy interesante es que el tiotropio parece reducir la pérdida de FEV1 trough a lo largo del tiempo (del día 50 al 344). También se puso de manifiesto que el tiotropio redujo el uso de beta2-adrenérgicos de acción corta y que su tolerancia y perfil de seguridad fue similar al placebo^{13,14}.

Los ensayos europeos, controlados con ipratropio, han seleccionado a un total de 535 enfermos, de los que 356 recibieron tiotropio (18 mg/día) y 179 ipratropio (40 mg/6 h). Estos trabajos también han mostrado una mejoría en la función pulmonar de los pacientes que han recibido tiotropio con respecto a ipratropio. Además, es de destacar que las mediciones del PEF matutino y nocturno fueron superiores en el grupo que recibió tiotropio y que estos resultados se mantuvieron en el tiempo. Asimismo, los enfermos tratados con tiotropio requirieron menos salbutamol de rescate que los pacientes que recibieron ipratropio¹⁵. Otros aspectos que han sido valorados en estos trabajos han sido la disnea, medida con el índice de disnea basal (IDB) y el índice de disnea transicional (IDT), y la calidad de vida relacionada con la salud, evaluada mediante el cuestionario de St. George (SGRQ). El tiotropio ha mejorado de forma significativa la disnea y los parámetros de calidad de vida, y ha sido significativamente superior al placebo o al ipratropio¹⁶.

Un aspecto especialmente interesante de estos ensayos ha sido el efecto del tiotropio sobre las exacerbaciones respiratorias frente a placebo e ipratropio. Se ha observado que el tiotropio reduce el número de exacerbaciones y hospitalizaciones por año, retrasa el tiempo hasta la primera exacerbación y

reduce el número de días de hospitalización.

Ensayos comparativos de tiotropio con salmeterol

En el Congreso Europeo de Berlín (ERS 2001) se presentaron los resultados de un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo y, a su vez, comparativo con salmeterol. En él se ha comparado de una dosis de tiotropio (18 mg) con 2 dosis diarias de salmeterol (50 mg) durante un período de 6 meses. Tanto el tiotropio como el salmeterol mejoraron el FEV1 y la FVC, y ambos fueron, siempre, superiores al placebo, si bien la acción broncodilatadora en el día 169 fue superior con tiotropio, ya que con salmeterol el efecto broncodilatador fue disminuyendo progresivamente.

Además el FEV1 trough fue superior, día a día, en los pacientes que habían recibido tratamiento con tiotropio frente a los que recibieron salmeterol¹⁷. Cuando se analizaron distintos parámetros de calidad de vida (SGRQ), al inicio y transcurridos los 6 meses, el grupo que recibió salmeterol sólo consiguió mejoría en las variables que evaluaban los síntomas, con relación al grupo placebo, mientras que los que se trataron con tiotropio lo hicieron significativamente en la globalidad de las variables medidas con el SGRQ¹⁸. Resultados similares se obtuvieron cuando se valoró la disnea¹⁹.

CONCLUSIONES

Tras la comercialización de este nuevo fármaco, será preciso reevaluar los protocolos terapéuticos actualmente establecidos^{1,20,25}. Así, los enfermos incluidos en los estadios II y III (pacientes con síntomas continuos y limitados en su actividad física y calidad de vida), según la nueva clasificación de la iniciativa GOLD, podrían beneficiarse de un tratamiento de mantenimiento con tiotropio más el uso a demanda de un beta2-adrenérgico de corta duración. En caso de que la respuesta fuese subóptima, podría asociarse a tiotropio un beta2-adrenérgico de larga duración administrado dos veces al día. Es preciso señalar que, fuera de todo protocolo terapéutico, el clínico siempre ha de evaluar cuidadosamente la efectividad de la terapia combinada en un paciente concreto y ajustar la respuesta obtenida a los efectos secundarios presentados.

Hasta este momento sólo el abandono del hábito tabáquico y el cumplimiento de la oxigenoterapia crónica domiciliaria han demostrado ser capaces de reducir la mortalidad en la EPOC. Se requieren más estudios que confirmen la hipótesis de



que tiotropio, un nuevo anticolinérgico de acción prolongada, seguro y eficaz, es capaz de modificar la historia natural de esta enfermedad crónica y progresiva.

BIBLIOGRAFIA

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: NHLBI/WHO Workshop. NIH Publication n.º 2.701. Abril, 2001.
2. Ancochea J, Girón RM. Abordajes terapéuticos más selectivos y eficientes. Tiotropio: repercusiones en el manejo futuro del paciente con EPOC. Arch Bronconeumol 2001;37(Supl 2): 43-7.
3. Disse B, Reichl R, Speck G, Traunecker W, Rominger K, Hammer R. Ba679 BR, a novel anticholinergic bronchodilator. Life Sci 1993;52:537-44.
4. Haddad E, Mak J, Barnes P. Characterization of (3H) Ba 679 BR, a slowly dissociating muscarinic antagonist, in human lung: radioligand binding and autoradiographic mapping. Molecular Pharmacology 1994;45:899-907.
5. Takahashi T, Belvisi MG, Patel H, Ward JK, Tadjkarimi S, Yocub MH, et al. Effect of Ba679 BR, a novel long acting anticholinergic agent, on cholinergic neurotransmission in guinea pig and human airways. Am J Respir Crit Care Med 1994;150: 1640-5.
6. Witek TJ, Souhrada JF, Serby CW, Disse B. Tiotropium (Ba 679): Pharmacology and early clinical observations. En: Spector SS, editor. Anticholinergic agents in the upper and lower airways. New York: Marcel Dekker, 1999; p. 137-52.
7. Disse B, Speck G, Rominger K, Witek T, Hammer R. Tiotropium (Spiriva™): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. Life Sci 1999;64:457-64.
8. Maesen FJV, Smeets JJ, Sledsens TJH, Wald FDM, Cornelissen PJG. Tiotropium bromide, a new long acting antimuscarinic bronchodilator: a pharmacodynamic study in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Eur Respir J 1995; 8:1506-13.
12. Noord JA, Bantje TA, Eland ME, Korducki L, Cornelissen PJ. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2000;55:289-94.
13. Anzueto A, Menjoge SS, Kesten S. Changes in FEV1 over time in 1-year clinical trials of Tiotropium in COPD. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:A280.
14. San Pedro G, Elías DJ, Serby CW, Witek TJ. Tiotropium (Spiriva®): 1-year bronchodilator efficacy established with once-daily dosing in COPD patients. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:A749.
15. Vincken W, Van Noord JA, Greefhorst APM, Bantje T, Korducki L, Moonen D, et al. Superior bronchodilator effects of Tiotropium (TIO) vs Ipratropium Bromide (IB) in COPD over 1-year clinical trial. Eur Respir J 2000;16(Suppl 31):S55.
16. Koch P, Burch SP, Reese PR, Menjoge SS, Witek TJ. Validity and reliability testing of the St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) in evaluating tiotropium effects in COPD. San Francisco: ATS, 2001.
17. Donohue JF, Van Noord JA, Langley SJ, Lee A, Kesten S. Superior bronchodilation of once daily tiotropium compared to twice daily salmeterol in patients with COPD. Eur Respir J 2001;18 (Suppl 33):S26.
18. Bateman ED, Hodder R, Miravittles M, Lee A, Towse L, Serby C. A comparative trial of tiotropium, salmeterol and placebo: health-related quality of life. Eur Respir J 2001;18 (Suppl 33):S26.
19. Brusasco V, Thompson P, Vincken W, Lee A, Towse L, Witek TJ. Improvement of dyspnea following of six months treatment with tiotropium but not with salmeterol in patients with COPD. Eur Respir J 2001;18(Suppl 33):S26.
20. Barnes P. The pharmacological of properties of tiotropium. Chest 2000;117:S63S-6.
21. Calverley P. The future for tiotropium. Chest 2000;117:S67-9.
22. BTS. Guidelines for the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Thorax 1997;52 (Suppl5):S1-28.
23. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:S77-121.
24. Siafakas N, Vermeire P, Pride N, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assesment and management of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 1995;8:1398-1420.
25. Ferguson GT, Cherniack RM. Management of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 1993;328:1017-22.