
Control sintomático en la EPOC: qué nos dice realmente la evidencia sobre la pauta posológica

Por **Luis Alfonso Sota Yoldi**

PATROCINADO POR BIAL

En la práctica habitual el término “control” de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), nos lleva a pensar generalmente en las exacerbaciones: cuántas ha tenido el paciente, si ha requerido ingreso, si el recuento de eosinófilos justifica escalar a triple terapia. Esto resulta lógico si nos fijamos en el diseño de los grandes ensayos pivotaes y como consecuencia, en las recomendaciones de las guías.

Sin embargo, cuando preguntamos a nuestros pacientes de forma activa por sus síntomas — no un genérico “¿cómo va?”, sino algo más concreto: ¿cómo amanece?, ¿le despierta la tos o la disnea por la noche? — aparece una realidad que las guías no suelen recoger, la variabilidad de los síntomas en el paciente EPOC a lo largo del día. Durante el sueño confluyen varios factores desfavorables: el decúbito reduce la capacidad residual funcional y favorece el colapso de la pequeña vía aérea, la ventilación cae hasta un 15% en fase no REM (y más aún en fase REM) y el tono colinérgico broncoconstrictor aumenta por la noche¹. El resultado de esto es un empeoramiento matutino y nocturno bien documentado. En el estudio ASSESS, el 79,9% de los pacientes con EPOC estable presentaba síntomas en al menos dos franjas del día, con predominio claro en las primeras horas de la mañana². Braghiroli et al. vincularon los síntomas diurnos con peor estado funcional percibido —incluso con obstrucción no severa— y los nocturnos con peor calidad de sueño y mayor riesgo de exacerbación y mortalidad³.

A pesar de esta evidencia, ni la GOLD 2026⁴ ni la actualización 2025 de GesEPOC⁵ incorporan la variabilidad circadiana de los síntomas como criterio formal para elegir la pauta posológica. La discusión sobre el tratamiento inhalado se centra en la molécula y el dispositivo; la frecuencia de administración —cada 12 o cada 24 horas— suele resolverse por defecto a favor de la simplificación a “una vez al día”, sin que esa elección se apoye en muchos casos en un razonamiento explícito. La evidencia sobre la pauta horaria presenta más matices de los que suelen reconocerse.

Una de las principales hipótesis que sustentan la administración cada 12 horas es la posibilidad de conseguir un mejor control de la sintomatología durante las horas nocturnas y las primeras horas de la mañana. El análisis conjunto de los ensayos ACLIFORM y AUGMENT con aclidinio/formoterol cada 12 horas mostró mejoría

significativa de los síntomas nocturnos y matutinos precoces frente a placebo y frente a cada uno de los monocomponentes⁶ —un desenlace que rara vez se mide, y menos aún se destaca, en los grandes ensayos organizados en torno a la exacerbación. En vida real, el estudio DANICO, con 2105 pacientes tratados con aclidinio/formoterol cada 12 horas, mostró una mejoría de síntomas matutinos en el 50,1% de los pacientes y una reducción del 43,2% en los despertares nocturnos a los tres meses. Con triple terapia cada 12 horas, TRITRIAL y TRICOP describieron mejoría en la tos, la expectoración y la disnea sin deterioro de la adherencia, documentando TRITRIAL además una mejoría objetiva de la calidad del sueño mediante el cuestionario CASIS^{8,9}.

Frente a esta lectura también hay evidencia que apunta en la dirección contraria. El ensayo FLAME —con más de 3300 pacientes y un año de seguimiento— mostró que la doble broncodilatación cada 24 horas con indacaterol/glicopirronio fue superior a salmeterol/fluticasona cada 12 horas en la prevención de exacerbaciones¹⁰, confirmando los resultados previos de función pulmonar de SHINE¹¹ e ILLUMINATE¹². Al escalar a triple terapia, los ensayos réplica que compararon un único dispositivo cada 24 horas frente a varios dispositivos cada 12 horas no encontraron diferencias relevantes en el estado de salud, con mejor FEV1 valle incluso a favor de la pauta simplificada¹³. En cuanto a la adherencia —el factor que en la práctica determina si el paciente recibe de verdad el fármaco evaluado en el ensayo—, un análisis de casi 2000 pacientes con EPOC monitorizados electrónicamente mostró una adherencia óptima ($\geq 80\%$) en el 54,8% de pacientes con pautas cada 24 horas frente al 38,6% de los usuarios con pautas cada 12 horas¹⁴, aunque la revisión de Price et al. matiza que esta relación, aun siendo consistente, depende también del dispositivo y de las preferencias del paciente¹⁵.

Conviene señalar que la mayoría de estas comparaciones no aíslan realmente el efecto de la posología: modifican la molécula, la clase terapéutica o el número de principios activos, por lo que atribuir el resultado solo a la frecuencia de administración sería simplista. No existen, hasta donde hemos podido revisar, ensayos que comparen la misma combinación farmacológica y la misma dosis diaria total repartida en una o dos tomas de forma perfectamente aislada. El estudio que más se aproxima a esto es indirecto: el desarrollo clínico del aclidinio en pauta única diaria (200 $\mu\text{g}/24\text{h}$) logró mejoras estadísticamente significativas, pero clínicamente inciertas, en el FEV1 valle, por debajo del umbral habitualmente considerado clínicamente relevante¹⁶. Esto llevó a reorientar el desarrollo hacia una pauta cada 12 horas, con la que se alcanzaron mejoras más consistentes. La evidencia más consistente en este sentido es farmacocinética: un modelo poblacional con un LAMA inhalado mostró mayor broncodilatación valle con la pauta cada 12 horas que con la de cada 24 horas a igualdad de dosis diaria total^{17,18}.

La lectura conjunta de todo lo anterior no es contradictoria. Para el paciente general, probablemente la pauta simplificada maximiza la adherencia y ofrece una eficacia comparable en los desenlaces que miden los grandes ensayos. Pero, para un grupo no desdeñable de nuestros pacientes, que persiste sintomático por la mañana o por la noche pese a una pauta de toma única diaria, cambiar a una pauta cada 12 horas puede ser, de hecho, un acierto clínico: una forma de individualizar el tratamiento en función de los síntomas de cada paciente.

En consecuencia, la elección entre una pauta de administración cada 12 o cada 24 horas no debería responder exclusivamente a criterios de simplificación terapéutica, sino integrarse dentro de una estrategia de medicina personalizada que tenga en cuenta el patrón circadiano de los síntomas, las preferencias del paciente, la adherencia esperada y los objetivos clínicos predominantes (control sintomático o prevención de exacerbaciones). Aunque la evidencia disponible no justifica modificar las recomendaciones actuales de las guías, sí respalda considerar la frecuencia de administración como un elemento adicional en la individualización del tratamiento inhalado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ais-Daza A, Carmona-González A, Gutiérrez-Hernández S, de Andrés-David R, Arnedillo Muñoz A. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos relacionados con el sueño. *Rev Esp Patol Torac*. 2025;37(3):201-206.
2. Miravittles M, Worth H, Soler Cataluña JJ, Price D, De Benedetto F, Roche N, Godtfredsen NS, van der Molen T, Löfdahl CG, Padullés L, Ribera A. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir Res*. 2014 Oct 21;15(1):122. doi: 10.1186/s12931-014-0122-1. PMID: 25331383; PMCID: PMC4220061.
3. Braghiroli A, Braidó F, Piraino A, Rogliani P, Santus P, Scichilone N. Day and Night Control of COPD and Role of Pharmacotherapy: A Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020 Jun 4;15:1269-1285. doi: 10.2147/COPD.S240033. PMID: 32606638; PMCID: PMC7283230.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2026 Report. Disponible en: <https://goldcopd.org/>.
5. Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, Sánchez-Angarita E, Cosío BG, Casanova C, López-Campos JL, Riesco JA, Simonet P, Rigau D, Iskakova A, Pastor Sanz M, Sobradillo P, Alcázar-Navarrete B, Garín N, Soler-Cataluña JJ. Update 2025 of the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): Pharmacological Treatment of Stable COPD. *Arch Bronconeumol*. 2025 Dec;61(12):766-782. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2025.10.008. Epub 2025 Oct 14. PMID: 41198528..
6. Bateman ED, Chapman KR, Singh D, D'Urzo AD, Molins E, Leselbaum A, Gil EG. Acclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). *Respir Res*. 2015 Aug 2;16(1):92. doi: 10.1186/s12931-015-0250-2. PMID: 26233481; PMCID: PMC4531806.
7. Kostikas K, Dimakou K, Gourgoulis K, Gaga M, Papapetrou D, Tsoukalas G, Chatziapostolou P, Antoniadis A, Meletis G, Evangelopoulou E, Styliara P, Karypidou I, Gogali A, Kalafatakis K, Tzanakis N. A Real-World Study on the Day and Night-Time Symptoms Among Greek COPD Patients Who Recently Initiated Treatment with Dual Bronchodilation: The DANICO Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022 Sep 1;17:2027-2041. doi: 10.2147/COPD.S367553. PMID: 36072610; PMCID: PMC9444144.
8. Richeldi L, Schino P, Bargagli E, Ricci A, Rocca A, Marchesani F, Pennisi A, Camiciottoli G, D'Amato M, Macagno F, Scaffidi Argentina U, Ingrassia E, Piraino A. TRITRIAL: The Impact of Fixed Triple Therapy with Beclometasone/Formoterol/Glycopyrronium on Health Status and Adherence in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in an Italian Context of Real Life. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2024 Feb 23;19:475-487. doi: 10.2147/COPD.S445858. PMID: 38435125; PMCID: PMC10907130.
9. Marth K, Renner A, Pohl W. TRICOP - A Real-world effectiveness study with a single-inhaler extrafine triple therapy over 52 weeks in Austrian patients with COPD. *Respir Med*. 2021 Jun;182:106398. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106398. Epub 2021 Apr 14. PMID: 33901786.
10. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, Thach C, Fogel R, Patalano F, Vogelmeier CF; FLAME Investigators. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016 Jun 9;374(23):2222-34. doi: 10.1056/NEJMoa1516385. Epub 2016 May 15. PMID: 27181606.
11. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, Banerji D. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J*. 2013 Dec;42(6):1484-94. doi: 10.1183/09031936.00200212. Epub 2013 May 30. PMID: 23722616; PMCID: PMC3844137.
12. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, Alagappan VK, D'Andrea P, Chen H, Banerji D. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir Med*. 2013 Mar;1(1):51-60. doi: 10.1016/S2213-2600(12)70052-8. Epub 2012 Dec 6. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2013 Apr;1(2):101. PMID: 24321804.

-
13. Ferguson GT, Brown N, Compton C, Corbridge TC, Dorais K, Fogarty C, Harvey C, Kaisermann MC, Lipson DA, Martin N, Sciurba F, Stiegler M, Zhu CQ, Bernstein D. Once-daily single-inhaler versus twice-daily multiple-inhaler triple therapy in patients with COPD: lung function and health status results from two replicate randomized controlled trials. *Respir Res.* 2020 May 29;21(1):131. doi: 10.1186/s12931-020-01360-w. PMID: 32471423; PMCID: PMC7257245.
14. De Keyser H, Vuong V, Kaye L, Anderson WC 3rd, Szeffler S, Stempel DA. Is Once Versus Twice Daily Dosing Better for Adherence in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023 Jul;11(7):2087-2093.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2023.03.053. Epub 2023 Apr 21. PMID: 37088377; PMCID: PMC10330551.
15. Horne R. Is once enough? Understanding the preferences of COPD and asthma patients for once- versus twice-daily treatment. *Prim Care Respir J.* 2013 Jun;22(2):140-2. doi: 10.4104/pcrj.2013.00053. PMID: 23708114; PMCID: PMC6442799.
16. Jones PW, Rennard SI, Agusti A, Chanez P, Magnussen H, Fabbri L, Donohue JF, Bateman ED, Gross NJ, Lamarca R, Caracta C, Gil EG. Efficacy and safety of once-daily aclidinium in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2011 Apr 26;12(1):55. doi: 10.1186/1465-9921-12-55. PMID: 21518460; PMCID: PMC3098801.
17. Matera MG, Rinaldi B, Ambrosio C, Cazzola M. Is it preferable to administer a bronchodilator once- or twice-daily when treating COPD? *Respir Med.* 2023 Nov-Dec;219:107439. doi: 10.1016/j.rmed.2023.107439. Epub 2023 Oct 24. PMID: 37879449.
18. Wu K, Looby M, Pillai G, Pinault G, Drollman AF, Pascoe S. Population pharmacodynamic model of the longitudinal FEV1 response to an inhaled long-acting anti-muscarinic in COPD patients. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2011 Feb;38(1):105-19. doi: 10.1007/s10928-010-9180-2. Epub 2010 Nov 20. PMID: 21104005.