

EPOC

SUMARIO

- Introducción
- Definición y epidemiología
- Aspectos clínicos
 - o Espirometría
 - o Exacerbaciones
- Etiología
- Tratamiento
 - o Tratamiento farmacológico
 - Broncodilatadores
 - Agonistas Beta-2 adrenérgicos
 - Antagonistas muscarínicos (anticolinérgicos)
 - Metilxantinas
 - Valoración clínica de los broncodilatadores en la EPOC
 - Antiinflamatorios
 - Corticosteroides
 - Inhibidores de la PDE4 (IPDE4)
 - Manejo terapéutico de la EPOC estable
 - Tratamiento de las exacerbaciones
 - Consumo de medicamentos contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias a través del SNS, a nivel comunitario
 - o Tratamiento extrafarmacológico
- El papel del farmacéutico
 - o Atención farmacéutica
 - o El farmacéutico en la detección de la EPOC no diagnosticada
 - o El asesoramiento farmacéutico mejora el tratamiento de la EPOC
 - o Información sobre dopaje deportivo
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

El 15 de noviembre se celebra el Día Mundial de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), auspiciado por la **Organización Mundial de la Salud** (OMS; *World Health Organization*, WHO) y la **Iniciativa Mundial contra la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica** (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; GOLD*), con el fin de promover en todo el mundo una profunda comprensión de la enfermedad y una mejor atención a los pacientes. EPOC son las siglas que corresponden a *Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica*, la única patología relacionada con el tabaco cuya mortalidad sigue en aumento. La OMS prevé que para el año 2030 esta dolencia se habrá erigido en la tercera causa más importante de mortalidad en todo el mundo.

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Según la guía GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; GOLD, 2011*), la EPOC es una entidad prevenible y tratable, caracterizada por una limitación persistente al flujo aéreo, generalmente progresiva y asociada a una respuesta inflamatoria exagerada de las vías aéreas y del parénquima pulmonar frente a partículas o gases nocivos. La limitación crónica al flujo aéreo se asocia, sobre todo, con el humo del tabaco como causa fundamental. Esta definición no utiliza los términos de enfisema¹ y de bronquitis crónica², y excluye el asma (que implica una limitación reversible al flujo aéreo). Los síntomas principales la EPOC son la disnea, la tos crónica y la expectoración crónica.

La prevalencia de la EPOC en España es similar a la encontrada en otros países europeos y en los Estados Unidos. Concretamente, en España es del 10% de la población entre 40 y 80 años; es decir, la EPOC afectaría a más de 2 millones de personas, que representan al 15 % de los varones y al 6% de las mujeres. En España, la EPOC representa la cuarta causa de mortalidad, con una tasa global de 33/100.000 habitantes, que aumenta a 176/100.000 habitantes en la población de más de 75 años; algunos estudios señalan que pasará a ser la tercera causa de mortalidad para el 2020. Se trata, por tanto, de un problema clínico relevante, con importantes repercusiones socioeconómicas, lo que lo convierte en un importante problema de salud pública. La mayoría de los casos de EPOC están asociados al tabaco fumado, si bien sólo el 15-20% de los fumadores desarrollan esta patología debido a diferencias en susceptibilidad de naturaleza aún desconocida, aunque se piensa que tienen una base genética o quizás ambiental.

ASPECTOS CLÍNICOS

Desde el punto de vista funcional, los principales factores contribuyentes al incremento de la resistencia al flujo aéreo en la EPOC son:

¹ El **enfisema** es un concepto anatomopatológico indicativo de destrucción de pared alveolar y agrandamiento anormal de los espacios aéreos distales a los bronquiolos terminales, sin fibrosis pulmonar evidente.

² La definición de **bronquitis crónica** es puramente clínica: presencia de tos y expectoración durante más de 3 meses al año, al menos 2 años consecutivos, en pacientes en los que se han excluido otras causas de tos productiva. Sin embargo, para incluirse dentro del marco de la EPOC, la bronquitis crónica debe cursar con obstrucción crónica al flujo aéreo.

- La disminución de la luz bronquial por el engrosamiento de la pared y la hipersecreción de moco (mucinas).
- La contracción de la musculatura lisa de las vías aéreas.
- La pérdida de elasticidad del parénquima pulmonar.

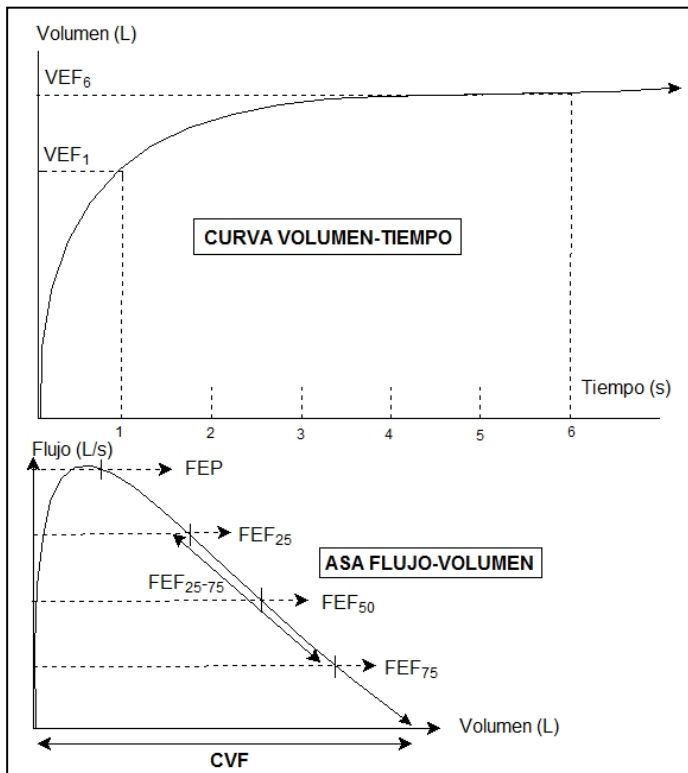
Los **parámetros funcionales** respiratorios más habitualmente utilizados en la descripción clínica y el diagnóstico de la EPOC son:

- **Capacidad Vital (CV):** corresponde al volumen máximo de aire que el sujeto es capaz de inspirar y espirar en condiciones **no forzadas**, y corresponde a la suma $VC + VRI + VRE$:
 - o **Volumen corriente (VC):** cantidad de aire empleado en cada respiración (inspiración y espiración) normal (no forzada), lo que da idea del volumen de aire circulado en cada ciclo respiratorio. Habitualmente, el valor expresado representa el aire espirado, que no corresponde exactamente al inspirado, por ser un valor generalmente más estable que el inspirado. En término medio es de 0,5 litros.
 - o **Volumen de Reserva Inspiratoria (VRI):** máximo volumen de aire que puede ser inspirado. Se sitúa habitualmente en torno a 3 litros (con las consiguientes diferencias entre grupos de edad, desarrollo, etc.).
 - o **Volumen de Reserva Espiratoria (VRE):** volumen máximo de aire que es espirado en condiciones normal (sin forzar la respiración). En término medio, se sitúa sobre 1,7 l.
- **Volumen Residual (VR):** correspondiente al que queda en los pulmones al final de una espiración máxima sin poder ser espirado por los pulmones. Obviamente, este volumen se refiere al que se pierde (expiración) cuando cesa la función pulmonar, es decir, cuando sobreviene la muerte del sujeto. En término medio, el volumen residual es de aproximadamente 1,2 l. La suma $CV + VR$ proporciona el valor de la **Capacidad Pulmonar Total (CPT)**.
- **Capacidad Vital Forzada (CVF):** es el equivalente a la *capacidad vital (CV)*, pero en condiciones forzadas y con la máxima rapidez que el sujeto pueda.
- **Volumen Espiratorio Forzado en 1 segundo (VEF₁):** volumen de aire exhalado durante el primer segundo de una espiración forzada (máxima). Se considera que es un **parámetro fundamental para el diagnóstico y control de la evolución clínica de la EPOC**. El diagnóstico clínico de EPOC implica la existencia de un **cociente FEV₁/CVF** posbroncodilatador fijo de menos de 0,70. Una variante de este parámetro es el **VEF_{1%}**, la fracción correspondiente del VEF₁ entre la Capacidad Vital (CV), expresándolo en términos porcentuales ($VEF_{1\%} = [VEF_1/CV] \times 100$). La gravedad de la limitación al flujo aéreo en la EPOC se categoriza en cuatro estadios o niveles GOLD, según el valor del FEV₁ con respecto al valor de referencia:
 - o 1 (leve): $\geq 80\%$
 - o 2 (moderada): 50-79%

- o 3 (grave): 30-49%
 - o 4 (muy grave): <30%
- **Cociente VEF_1/CVF** : En sujetos sanos debe ser superior al 80%.
 - **Volumen Espiratorio Forzado (VEF_6)**: volumen de aire exhalado durante los seis primeros segundos de la espiración máxima. Este parámetro es cada vez más utilizado como alternativa para la determinación de la capacidad vital forzada (CVF), ya que el cociente VEF_1/VEF_6 puede ser utilizado en lugar de VEF_1/CVF .
 - **Flujo espiratorio forzado entre el 25% y el 75% de la capacidad vital forzada (FEF_{25-75})**: Se obtiene a partir de la línea en la gráfica de la espiración forzada total, seleccionando la mitad media, es decir, entre el punto del 25% hasta el 75% de dicha recta.

ESPIROMETRÍA

La espirometría es un procedimiento clínico de importancia capital en el diagnóstico y en el control de la evolución clínica de la EPOC. La estandarización de los dispositivos y de los procedimientos, y sobre todo,



la generalización de su uso han sido factores clave que explican en gran medida la notable reducción de la tasa de infradiagnóstico experimentada durante la última década en España. Básicamente, el procedimiento consiste en que el sujeto respire a través de una boquilla desechable conectada un aparato (*espirómetro*) que mide y registra la cantidad de aire espirado durante un tiempo determinado, así como la frecuencia de inspiraciones y espiraciones. En definitiva, lo que hace el espirómetro es medir el flujo y el volumen de aire exhalado por la persona objeto de estudio, registrando los correspondientes datos y representándolos en una serie de gráficos sencillos, que posteriormente son interpretados clínicamente por el médico.

Las dos formas de espirometría son la *simple* y la *forzada*. La *espirometría simple* permite determinar una serie de parámetros que reflejan las condiciones respiratorias características del sujeto en condiciones de normalidad, es decir, de su normalidad, sin forzar su ritmo ni su intensidad respiratoria habitual.

En cualquier caso, es importante no olvidar que la espirometría es un método de ayuda al diagnóstico, pero por sí sola no diagnostica nada sino que muestra unos datos que sirven para caracterizar un *patrón patológico respiratorio* determinado.

- **Patrón obstructivo.** Típico de los pacientes con EPOC, pero también de aquellos con asma, bronquitis, bronquiectasia, bronquiolitis o enfisema, identifica un problema u obstrucción para la entrada y la salida del aire en los pulmones, con valores normales de FVC pero disminuidos de FEV₁ y del cociente FEV₁/FVC.
- **Patrón restrictivo.** Presente en pacientes con fibrosis pulmonar, derrame pleural, edema pulmonar, neumonía o síndrome de distrés respiratorio del adulto, entre otras patologías. Supone una reducción de la capacidad pulmonar, encontrándose disminuido los valores de FVC y de FEV₁, mientras que es normal el cociente FEV₁/FVC.
- **Patrón mixto.** Manifestado por ejemplo en pacientes con procesos concurrentes de EPOC y de neumoconiosis, en el cual todos los parámetros se encuentran disminuidos.

Son diversas las gráficas generadas por los espirómetros, aunque las dos más relevantes son la *curva volumen-tiempo* y el *asa flujo-volumen* (ver figura). En la *curva volumen-tiempo* se determina claramente que la mayor parte ($\geq 70\%$ en los sujetos sanos) del volumen de aire espirado durante la maniobra forzada (capacidad vital forzada, CVF), tiende a concentrarse durante el primer segundo.

El *asa flujo-volumen* (AFV) es posiblemente la curva más relevante de la espirometría. Al inicio de la prueba tanto el flujo como el volumen son iguales a cero. Inmediatamente después, en los sujetos sanos, se alcanza rápidamente (en torno a los 0,15 segundos) un pico, denominado *Flujo Pico Espiratorio* (FPE), que mide el aire espirado correspondiente a las vías respiratorias superiores (tráquea y bronquios). Tras el FPE, la curva experimenta un descenso más o menos pronunciado, lo que indica la disminución del flujo aéreo, a medida que es espirado el aire. Está pendiente es dividida porcentualmente, entre el 0% (coincidente con FPE) y el 100% (final de la espiración), dando lugar a parámetros intermedios de flujo espiratorio forzado (FEF), al 25% (FEF₂₅), 50% y 75% del volumen espirado. Como se indicó anteriormente, el flujo medio entre los puntos FEF₂₅ y FEF₇₅ también es un parámetro muy relevante (FEF₂₅₋₇₅), dado que se encuentra alterado en numerosas patologías respiratorias. No solo los datos numéricos del *asa flujo-volumen* son relevantes, sino su propia forma. En este sentido, una curva cóncava sugiere una obstrucción bronquial.

La realización de una espirometría requiere una cierta preparación, aunque no es precisa ninguna medida compleja. En cualquier caso, siempre es necesario explicar el procedimiento a la persona que va a ser sometida a la prueba, indicándole la necesidad de restringir el uso de medicamentos broncodilatadores durante las 6-12 horas anteriores. Cada espirometría debe durar 6 segundos al menos, periodo considerado como mínimo para dar validez a los resultados. Aunque en muchos casos se realiza una única determinación (sobre todo, si los resultados indican normalidad respiratoria), es frecuente practicar las medidas necesarias para obtener tres curvas técnicamente satisfactorias³.

³ Aquellas que registran datos correspondientes a más de 6 segundos y con diferencias entre los CVF y los FEV₁ de las curvas realizadas que sean inferiores al 5% o a 100 ml. La mejor curva será aquella en que la suma del FEV₁ y de CVF sea mayor. Por su parte, el cálculo del cociente VEF₁/CVF se debe realizar utilizando los valores máximos del VEF₁ y del CVF en cualquiera de las maniobras técnicamente satisfactorias, que no tienen por qué corresponder a una misma gráfica.

EXACERBACIONES

Las exacerbaciones o agudizaciones de la EPOC se definen como un episodio agudo caracterizado por un empeoramiento de los síntomas respiratorios más allá de la variabilidad diaria, que obliga a un cambio del tratamiento habitual. El riesgo de exacerbaciones aumenta de forma proporcional al deterioro de la limitación al flujo aéreo. Las exacerbaciones provocan una disminución de la calidad de vida y un incremento de la mortalidad y del coste del manejo de la patología; en concreto, son responsables del 10-12% de las consultas en atención primaria, del 1-2% de las visitas a urgencias y del 10% de las hospitalizaciones, por lo que se ha estimado que podrían representar hasta el 50% o más del coste total de la enfermedad.

En un estudio (*Pérez, 2016*) se han revisado también los efectos económicos de la EPOC en España, mostrándose que el 51% de los pacientes (considerando conjuntamente atención primaria y hospitalaria) presentaron al menos un episodio de exacerbación (con una media de 4 episodios por paciente), con un coste medio de 483 €; asimismo, el coste medio total de la enfermedad en los pacientes que presentaron exacerbaciones fue de 3.200 € mientras que se reducía a 1.400 € si no había ninguna exacerbación. Considerando exclusivamente los pacientes ambulatorios con exacerbaciones moderadas o graves, el coste medio es de 348 € por episodio, mientras que en los hospitalizados por exacerbaciones graves (24 hospitalizaciones por 100.000 habitantes y una tasa de 4,5 muertes intrahospitalarias) el coste por paciente ingresado fue de 4.000-4.200 €.

Por otro lado, al evaluar el impacto del tabaquismo en el coste de la EPOC, se observó que los fumadores tenían un mayor riesgo de exacerbaciones que los no fumadores (4,2 vs 1,7 episodios anuales); asimismo, el coste directo medio por paciente fumador era superior al del no fumador (3.100 vs 2.300 €). Por el contrario, la vacunación antigripal reduce a la tercera parte la frecuencia de hospitalizaciones por exacerbaciones en pacientes con EPOC.

El estudio ECLIPSE (*Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints; Müllerova, 2015*) ha permitido identificar varios factores de riesgo de incidencia de exacerbación. Para ello, incluyó a pacientes de 40-75 años, con 10 años o más de tabaquismo y una FEV₁ <80% del valor predicho y ratio FEV₁/FVC post broncodilatación $\leq 0,7$, manteniendo el seguimiento clínico de los pacientes hasta un máximo de 3 años. La muestra analizada comprendió a 2.138 pacientes, de los cuales el 26% no mostró ninguna exacerbación, un 43% experimentó 1 o más exacerbaciones moderadas (sin necesidad de hospitalización) y el restante 31% presentó al menos un episodio grave, por lo que precisaron ingresar en el hospital (cerca de la mitad de estos – 47% - tuvieron más de un episodio grave); en general, la tasa de riesgo de exacerbación grave fue de 0,26 por persona y año.

Un hallazgo importante del estudio ECLIPSE es que el principal determinante del riesgo de incidencia de exacerbaciones futuras es el hecho de haber sufrido una exacerbación previa en los 12 meses anteriores. Sin embargo, el determinante de riesgo de incidencia de una primera exacerbación fue la historia previa de asma, la utilización de oxígeno en domicilio o unos niveles elevados de fibrinógeno.

ETIOLOGÍA

La EPOC es el resultado de una interacción compleja de la exposición acumulada y prolongada a gases y partículas nocivas, combinada con diversos factores: genéticos (como la deficiencia congénita de alfa-1 antitripsina), hiperreactividad de las vías respiratorias (como el asma), bronquitis crónica y un crecimiento pulmonar deficiente durante la infancia (bajo peso al nacer, infecciones respiratorias, etc.), etc. Asimismo, la edad (avanzada) y el género (femenino) también incrementan el riesgo de EPOC.

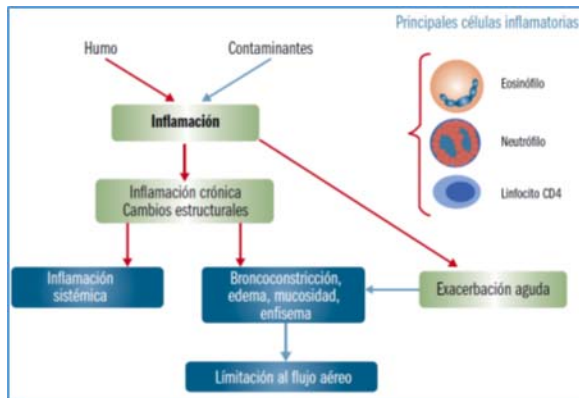


Figura 1. Génesis de la EPOC

La mayoría de los casos están asociados al consumo de cigarrillos, si bien sólo el 15-20% de los fumadores desarrollan esta patología debido posiblemente a diferencias que tienen

una base genética o ambiental. Probablemente, el proceso de deterioro se inicia por el daño causado por las sustancias oxidantes presentes en el humo del tabaco o en los gases contaminantes; este estrés oxidativo actúa como estímulo proinflamatorio que genera la migración de neutrófilos, la producción de citocinas, la oxidación de los lípidos y la inactivación de las antiproteasas. En suma, se instaura una inflamación aguda que lentamente induce un círculo vicioso que conduce a la inflamación crónica con hipertrofia/hiperplasia de músculo liso, acúmulo de diversas células con función inmunitaria (neutrófilos, macrófagos y linfocitos T, principalmente), fibrosis de la pared de las vías aéreas y destrucción de los tabiques alveolares (enfisema centrolobulillar) (Figura 1). Las células más directamente implicadas en la génesis y desarrollo de la EPOC son:

- **Linfocitos T:** Hay un aumento del número total en el parénquima pulmonar, las vías respiratorias periféricas y centrales de los pacientes con EPOC, con un mayor aumento de células CD8+ en comparación con las CD4+
- **Neutrófilos:** Secretan serina proteasas como la elastasa de neutrófilo, la catepsina G y la proteinasa 3, así como metaloproteinasa de matriz (MMP-8 y MMP-9), las cuales podrían contribuir a la destrucción alveolar. Estas proteasas también son potentes estimulantes de la formación de moco
- **Células dendríticas:** Son células del sistema inmune que provienen de formas precursoras circulantes en la sangre. Están ampliamente distribuidas por el organismo, encontrándose en mayor cantidad en la piel, en las membranas mucosas, en los pulmones y en el bazo, donde fagocitan microorganismos de todo tipo. Las vías respiratorias y el parénquima pulmonar contienen una red rica de células dendríticas que se localizan cerca de la superficie, por lo que tienen una ubicación ideal para controlar la entrada por vía inhalatoria de sustancias extrañas al organismo. Las células dendríticas pueden activar otras células inflamatorias e inmunes, como los macrófagos, neutrófilos o linfocitos T y B.
- **Células epiteliales:** Son una fuente importante de mediadores inflamatorios y proteasas de la EPOC. También son importantes en la defensa de las vías respiratorias y participan en la inmunidad

- adaptativa. Es posible que el humo del tabaco y otros agentes nocivos alteren estas respuestas inmunes y adaptativas del epitelio, por lo que se aumentaría la susceptibilidad a sufrir una infección.
- **Macrófagos:** Se activan con el humo del tabaco y secretan muchas sustancias proinflamatorias (IL-8, LTB₄...). Hay un aumento notable (5-10 veces más) del número de macrófagos en las vías respiratorias, el parénquima pulmonar, el fluido broncoalveolar y el esputo de los pacientes con EPOC, posiblemente debido al aumento del reclutamiento de los monocitos, pero también a un aumento de la proliferación y prolongación de la supervivencia de los macrófagos en los pulmones.
 - **Fibroblastos:** Son células clave en el desarrollo de la fibrosis peribronquiolar característica del remodelado bronquiolar de la EPOC.

El monóxido de carbono (CO), los óxidos de azufre (SO₂ y SO₃), partículas en suspensión, el ozono (O₃) y el dióxido de nitrógeno (NO₂) son los contaminantes atmosféricos más relacionados con los problemas respiratorios; por otro lado, la polución doméstica causada por una ventilación inadecuada cuando se queman combustibles sólidos para cocinar o calefacción puede contribuir al desarrollo de EPOC. En este sentido, el aumento de los niveles de dióxido de nitrógeno interior así como la humedad de las viviendas se asocian también con síntomas respiratorios. Aunque en condiciones normales las defensas antioxidantes orgánicas neutralizan eficazmente el estrés oxidativo; sin embargo, cuando éstas reducen de forma persistente su actividad se produce el proceso inflamatorio que tiene como punto final la EPOC.

Es probable que algunos factores laborales jueguen un papel en el desarrollo de la enfermedad, aunque su influencia es mucho menor que la del tabaco. El cadmio (Cd) y determinados minerales pueden producir EPOC dando lugar a un enfisema; así, las personas con silicosis y, en menor grado, las expuestas al polvo de sílice tienen una incidencia de bronquitis crónica y enfisema superior a la de la población normal.

Las infecciones respiratorias son consideradas, tanto en niños como en adultos, factores de riesgo para el desarrollo de la EPOC, aunque no se ha establecido esta relación patogénica de forma inequívoca. De entre los posibles factores genéticos el mejor conocido es el déficit de α_1 -antitripsina, pero posiblemente existen otros cambios genéticos contribuyentes que aún no han sido debidamente caracterizados.

El proceso inflamatorio instaurado por el humo del tabaco puede afectar también al territorio vascular, desarrollándose hipertensión pulmonar y en estadios avanzados de la EPOC se puede producir *cor pulmonale* crónico. Finalmente, cada vez se concede mayor importancia a la repercusión sistémica de la EPOC. En realidad afecta a todo el organismo, con aparición en la sangre de marcadores de inflamación (como el *factor de necrosis tumoral α* , TNF α), reactantes de fase aguda como la *proteína C reactiva* (PCR), marcadores de activación de neutrófilos y linfocitos, y de estrés oxidativo; alteraciones nutricionales; disfunción muscular esquelética; y pérdida progresiva de peso corporal que limitan el ejercicio físico y ensombrecen el pronóstico vital de esta patología.

TRATAMIENTO

Dado que, por el momento, no se dispone de ningún tratamiento que cure o revierta los daños crónicos producidos por la EPOC, las acciones se dirigen a su prevención (sobre todo, centrada en actuación educativa y, en su caso, farmacológica contra el tabaquismo, así como de la contaminación ambiental y doméstica), reducir los síntomas crónicos de la enfermedad y disminuir la frecuencia y la gravedad de las

agudizaciones o exacerbaciones, para mejorar el control de los síntomas y de las limitaciones funcionales, así como el pronóstico (reducción del riesgo). De acuerdo con la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, 2017)*, los aspectos clave del enfoque terapéutico de la EPOC son:

- Dejar de fumar es fundamental. La farmacoterapia del tabaquismo aumenta de manera fiable las tasas de abstinencia de fumar a largo plazo; por el contrario, la eficacia y seguridad de los cigarrillos electrónicos como ayuda para dejar de fumar es incierta por el momento.
- La terapia farmacológica puede reducir los síntomas de EPOC, disminuir la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones y mejorar el estado de salud y la tolerancia al ejercicio.
- Cada régimen de tratamiento farmacológico debe individualizarse y guiarse por la gravedad de los síntomas, el riesgo de exacerbaciones, los efectos secundarios, las comorbilidades, la disponibilidad y el coste de los fármacos, y la respuesta, preferencia y capacidad del paciente para utilizar diversos dispositivos de administración de fármacos.
- La técnica de uso del inhalador necesita ser evaluada regularmente.
- La vacunación antineumocócica reduce la probabilidad de una exacerbación de la EPOC, aunque no se dispone de datos para realizar una comparación entre los diferentes tipos de vacunas antineumocócicas disponibles (*Walters, 2017*).
- La vacuna antigripal disminuye la incidencia de infecciones del tracto respiratorio inferior.
- La rehabilitación pulmonar mejora los síntomas, la calidad de vida y la participación física y emocional en las actividades cotidianas.
- En los pacientes con hipoxemia crónica grave⁴ en reposo, la oxigenoterapia a largo plazo mejora la supervivencia. Sin embargo, el tratamiento con oxígeno a largo plazo no debe ser prescrito rutinariamente a pacientes con EPOC estable y desaturación moderada en reposo o inducida por el ejercicio. Los factores individuales del paciente deben ser considerados al evaluar la necesidad del paciente de oxígeno suplementario.
- En pacientes con hipercapnia crónica grave y antecedentes de hospitalización por insuficiencia respiratoria aguda, la ventilación no invasiva a largo plazo puede disminuir la mortalidad y prevenir la re-hospitalización.
- En pacientes seleccionados con enfisema avanzado refractario a la atención médica optimizada, los tratamientos intervencionistas quirúrgicos o broncoscópicos pueden ser beneficiosos.
- Los enfoques paliativos son eficaces para controlar los síntomas en las concentraciones avanzadas de monóxido de carbono.

En definitiva, cualquier opción terapéutica en la EPOC debe pasar por el abandono radical e inmediato del hábito tabáquico en el paciente, habida cuenta su decisivo papel en el origen y progresión de la enfermedad. Junto con el abandono definitivo del tabaquismo, la oxigenoterapia continua domiciliaria cuando la situación lo requiera, son los dos elementos básicos para frenar la progresión de la enfermedad. El alivio sintomático y la mejoría de la calidad de vida se obtienen mediante el empleo de agentes broncodilatadores y antiinflamatorios, la rehabilitación respiratoria, la actividad física, una adecuada nutrición y el soporte ventilatorio domiciliario, todo ello junto con la educación del paciente para que adquiera destreza en el autocuidado de su salud.

⁴ **Presión de oxígeno en sangre arterial**, $PaO_2 \leq 7,3$ kPa (55 mmHg) o tasa de saturación de oxígeno, $SaO_2 \leq 88\%$, con o sin hipercapnia, en dos ocasiones al menos en un periodo de tres semanas; o bien $PaO_2 = 7,3-8,0$ kPa (55-60 mmHg) o $SaO_2 \leq 88\%$, si hay evidencia de hipertensión pulmonar, edemas periféricos que sugieran una insuficiencia cardiaca, o policitemia (hematocrito $>55\%$).

La prevención de las exacerbaciones o reagudizaciones también forma parte del objetivo de la utilización de broncodilatadores y de corticosteroides en inhalación. Cuando las terapias farmacológicas y rehabilitadoras no son suficientes, se recurre a la cirugía de reducción pulmonar o, incluso, al trasplante.

En general, el pronóstico de los pacientes con EPOC depende del grado de obstrucción al flujo aéreo y del abandono del consumo de tabaco. La evolución o historia natural de la EPOC sigue un curso lento, pero inexorable, en el que pueden sobrevenir episodios de agudización o exacerbación, con desarrollo de insuficiencia respiratoria e hipercapnia potencialmente graves, incluso mortales, que constituyen, por tanto, una urgencia médica en potencia. La tasa de mortalidad a los 10 años de establecido el diagnóstico es superior al 50%.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La terapia farmacológica para la EPOC se utiliza para reducir los síntomas, reducir la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones y mejorar la tolerancia al ejercicio y el estado de salud. Sin embargo, por el momento no hay evidencia clínica contrastada de que ningún medicamento actualmente utilizado para la EPOC modifique a largo plazo la evolución negativa de la función pulmonar. Los dos grandes grupos de medicamentos utilizados en el tratamiento de la EPOC son los broncodilatadores y los antiinflamatorios.

BRONCODILADORES

Los broncodilatadores mejoran el flujo respiratorio incrementando el FEV₁ u otros parámetros espirométricos. Algunos (generalmente, de acción corta) se utilizan a demanda, es decir, en función de los síntomas que experimenta el paciente en un momento dado (crisis de disnea, por ejemplo), pero en general se utilizan de forma regular con el fin de prevenir las crisis o, al menos, reducir su frecuencia e intensidad.

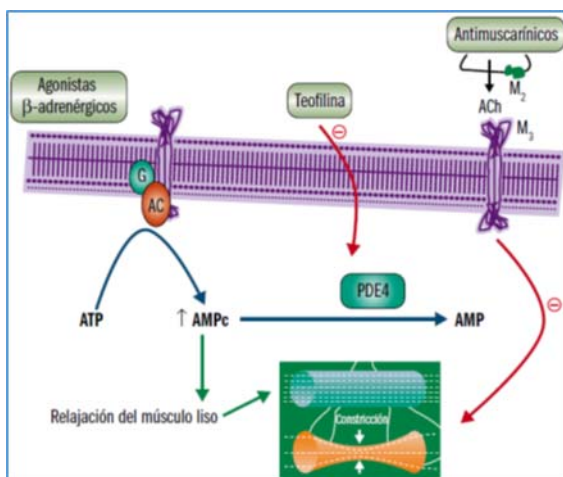


Figura 2. Mecanismo de acción de los fármacos broncodilatadores (AC: adenilciclasa; ACh: acetilcolina; AMP(c): adenosín monofosfato (cíclico); G: proteína G; PDE4: fosfodiesterasa de tipo 4).

Los efectos adversos de los medicamentos están, en general, directamente relacionados con las dosis empleadas. Aunque existe una diversidad de mecanismos relajantes de músculo liso de las vías aéreas (Figura 2), sólo tres categorías farmacológicas han demostrado eficacia clínica (Cortijo, 2014):

- Antagonistas muscarínicos (anticolinérgicos)
- Metilxantinas (teofilina)
- Agonistas β₂ adrenérgicos

AGONISTAS BETA-2 ADRENÉRGICOS

Los receptores adrenérgicos β se han subdividido en β_1 (predominantes en el corazón), β_2 (músculo liso) y últimamente también en β_3 , relacionados con el metabolismo lipídico intracelular. Se ha demostrado la presencia de receptores β_2 en el músculo liso de las vías aéreas, sobre todo en las vías periféricas, pero también están en el epitelio, la pared alveolar, las glándulas submucosas, el músculo liso vascular pulmonar, células con capacidad de liberar mediadores (mastocitos, basófilos, eosinófilos), y en los ganglios y las terminaciones nerviosas posganglionares colinérgicas.

La activación de todos los subtipos de receptores β desencadena un mecanismo de acción similar, mediante el cual la adenilciclase ligada al receptor se activa y cataliza la conversión intracelular del trifosfato de adenosina (ATP) en adenosina monofosfato cíclico (AMPc), el cual intracelular actúa como segundo mensajero, y activa una *proteína cinasa AMPc-dependiente* (PKA), que actúa como un receptor citosólico del AMPc. La PKA activada fosforila enzimas (incluyendo otras proteína cinasas) y proteínas intracelulares, que desencadenan los efectos fisiológicos y las respuestas farmacológicas.

Existe una gran diversidad de fármacos agonistas adrenérgicos β_2 selectivos disponibles, que se distinguen básicamente en función de la duración de sus efectos. Se utilizan mayoritariamente en forma de aerosol (ver tabla 1), aunque también existe formulaciones orales de **terbutalina** (*Terbasmin*[®]) y de **salbutamol** (*Aldobronquial*[®], *Ventolin oral*[®]), e incluso parenterales (*Ventolin parenteral*[®]). El **bambuterol** (*Bambec*[®]) es un profármaco de la terbutalina y administrado por vía oral se comporta como un producto de larga duración de acción. Por vía aérea (aerosol), con diferentes formulaciones y dispositivos de aerosolización están:

- **De corta duración de acción (*Short-acting β_2 agonists; SABA*):** Sus efectos duran entre 3 y 6 horas, raramente más, por lo que se suelen utilizar en función de las necesidades de cada paciente a lo largo del día (*a demanda*). Actualmente, los únicos utilizados son salbutamol (o albuterol), terbutalina.
- **De larga duración de acción (*Long-acting β_2 agonists; LABA*):** La lipofilia de estos compuestos les confiere unas características peculiares en su unión con el adrenoceptor β_2 que explican la larga duración de sus efectos, que persisten durante más de 12 horas, pudiendo superar en algunos casos las 24 h; esto permite una posología regular con una o dos administraciones diarias. Actualmente están disponibles en España salmeterol, formoterol, bambuterol, indacaterol, vilanterol y olodaterol.

La afinidad hacia los receptores β_2 adrenérgicos es similar para olodaterol, vilanterol y salmeterol, los tienen una afinidad superior a la del formoterol e indacaterol; igualmente, la selectividad relativa para receptores β_2 adrenérgicos (240 veces mayor que para los β_1 y 2.300 veces que para β_3) es comparable a la de vilanterol y salmeterol, y mayor que la del formoterol e indacaterol.

Tabla 1. Agonistas de receptores β_2 adrenérgicos comercializados (en aerosol)⁵

Fármaco	Inicio (min)	Duración (h)	Medicamento ^o (principio activo único)	Medicamento ^o (Combinaciones con anticolinérgicos)
Salbutamol	3-5	3-6	EFG; Salbiuair, Ventilastin, Ventoaldo, Ventolin	+ bromuro de ipratropio : Combiprasal ^o
Terbutalina	3-5	3-6	Terbasmin	
Formoterol	3-5	12	Broncoral neo, Foradil, Formatris, F. Aldo Union, F. Stada, Neblik, Oxis	+ bromuro de aclidinio : Brinca ^o , Duaklir ^o
Salmeterol	20-45	12	Beglan, Betamican, Inaspir, Serevent	
Indacaterol	5-15	≥24	Hirobriz, Onbrez, Oslif	+ bromuro de glicopirronio : Ultibro ^o , Ulunar ^o , Xoterna ^o
Olodaterol	5-15	≥24	Striverdi	+ bromuro de tiotropio : Spiolto ^o , Yanimo ^o
Vilanterol	5-15	≥24	-	+ bromuro de umeclidinio : Anoro ^o

Además de los β_2 adrenérgicos formulados para su uso como aerosol, también está disponible el **bambuterol** (*Bambec^o*), un profármaco de la terbutalina que se administra por vía oral, siendo la duración de su efecto de al menos 24 horas.

La mayoría de las reacciones adversas son consecuencia de su acción adrenérgica y guardan relación con la dosis y la vía de administración. Por vía oral producen con frecuencia temblor fino de las extremidades (efecto β_2), taquicardia y palpitaciones (por acción directa β_1 y por vasodilatación), intranquilidad y nerviosismo. Estas reacciones son menores y prácticamente indetectables si se administran adecuadamente por vía inhalatoria a las dosis prescritas. Las arritmias se observan más a menudo por vía intravenosa u oral cuando hay alteraciones cardíacas previas, o en asociación con teofilina. En algunos casos puede aparecer una disminución de la presión parcial de oxígeno arterial (PO₂) debido a una modificación en la distribución del flujo sanguíneo pulmonar y un cambio en la relación ventilación/perfusión.

El tratamiento con agonistas β_2 puede producir hipopotasemia potencialmente grave, ya que el riesgo asociado puede estar aumentado por la hipoxia. El efecto puede ser potenciado por la administración de tratamientos concomitantes tales como derivados xantínicos, esteroides y diuréticos. En estas situaciones de riesgo se recomienda monitorizar los niveles de potasio en suero. Es posible que aparezca tolerancia con disminución de la eficacia, pero existe una gran disparidad de opiniones sobre la incidencia real y la relevancia clínica sobre dicha tolerancia, ya que la ineficacia progresiva que a veces se observa puede deberse a una hiposensibilidad real de los receptores β_2 o al agravamiento del curso natural de la enfermedad.

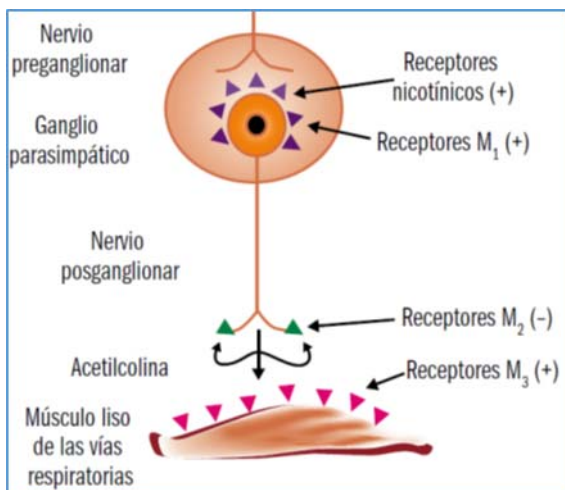
La vía de elección para la administración este tipo de fármacos es la inhalatoria. Para el salbutamol y la terbutalina) el comienzo de acción es rápido (inicio de acción en 5-15 minutos), con un pico de respuesta en 1-2 horas y una duración de acción de 3 a 6 horas, dependiendo de la dosis. La administración de estos

⁵ Solo se especifican en esta tabla las combinaciones con agentes antimuscarínicos. Las combinaciones con corticosteroides en inhalación se describen en el apartado de corticosteroides.

fármacos de corta duración de acción suele ser a demanda, y sólo en ocasiones se instaura un régimen pautado. Por el contrario, la administración de los de larga duración de acción (≥ 12 horas) suele ser siempre pautada; en cambio, para un efecto inmediato no resultan apropiados ya que el inicio de su acción suele ser algo más retardado.

Dado que en la mayoría de los casos de EPOC la terapia β_2 -adrenérgica se realiza por vía inhalatoria, las interacciones suelen ser de poca relevancia clínica. Sin embargo, una administración inhalatoria incorrecta (mal uso del dispositivo) puede conducir a un aumento de su exposición sistémica y, por tanto, a un aumento del riesgo de reacciones adversas y de interacciones farmacológicas. En este sentido, se debe tener precaución en el uso concomitante de fármacos simpaticomiméticos, ya que pueden observarse interacciones ocasionales como efectos cardiovasculares, aumento de la presión sistólica y de la frecuencia cardíaca, especialmente a dosis superiores a las terapéuticas; por este motivo, los agonistas β_2 adrenérgicos deben emplearse con precaución en los pacientes con patologías cardiovasculares previas. El tratamiento concomitante con derivados de la xantina, esteroides y diuréticos puede incrementar el efecto hipopotasémico de los agonistas β_2 adrenérgicos. Por otro lado, el uso concomitante de ketoconazol por vía sistémica puede aumentar la exposición sistémica a β_2 -adrenérgicos como el salmeterol. Esto puede conducir a un aumento de la incidencia de los efectos sistémicos (como prolongación del intervalo QTc y palpitaciones). Por ello, se debe evitar el uso concomitante del ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A (como el itraconazol, la telitromicina o el ritonavir), a menos que los beneficios superen el riesgo potencialmente aumentado de padecer efectos sistémicos. Por último, aunque parezca obvio, se debe resaltar que el uso de bloqueantes β -adrenérgicos (atenolol, propranolol, etc.) utilizados en diversas patologías cardíacas puede antagonizar el efecto de los agonistas β_2 -adrenérgicos.

ANTAGONISTAS MUSCARÍNICOS (ANTICOLINÉRGICOS)



La amplia distribución de receptores colinérgicos de tipo muscarínico en el pulmón refleja la importancia del control de las conducciones nerviosas mediadas por la acetilcolina en este territorio, y en particular en las vías respiratoria (figura 3).

Figura 3. Receptores colinérgicos en vías respiratorias.

Existen varios subtipos de receptores colinérgicos muscarínicos en el pulmón; el subtipo presente en el músculo liso de las vías aéreas es el M_3 y es el responsable de la broncoconstricción inducida por acetilcolina

(colinérgica). El receptor presináptico de los terminales colinérgicos es el M_2 , un receptor presináptico que tiene un papel modulador de la liberación de acetilcolina en la terminación nerviosa; sin embargo, también existe una variedad de receptor M_2 postsináptico en el músculo liso de las vías aéreas, cuyo papel aún está poco aclarado pero podría actuar oponiéndose o compensando la actividad relajante que

resulta de la activación de receptores β_2 adrenérgicos. El subtipo de receptor muscarínico situado en los ganglios colinérgicos es el M_1 , mientras que no existe evidencia de la presencia de receptores M_4 y M_5 en el pulmón humano.

La distribución predominantemente central de los receptores colinérgicos en las vías aéreas constituye un factor limitante de la eficacia clínica de los fármacos que actúan sobre estos receptores; la broncodilatación ocurre sobre todo en los bronquios grandes y medianos, mientras que es mínima en los bronquiolos, lo que implica una gran variabilidad individual en la respuesta. Finalmente, el bloqueo colinérgico reduce la secreción bronquial, aunque sus consecuencias son variables; en situaciones de hipersecreción bronquial es conveniente limitar la secreción, pero la densificación del esputo puede hacer más difícil su expulsión.

El bromuro de **ipratropio** es antagonista no selectivo de los tres subtipos de receptores muscarínicos. En el año 2003 se introdujo el bromuro de **tiotropio**, el primer anticolinérgico de larga duración para el tratamiento del asma/EPOC, que tampoco es selectivo aunque parece presentar una mayor asociación al receptor M_3 que el M_2 . Asimismo, el bromuro de **aclidinio** no presenta ninguna selectividad para ninguno de los cinco receptores muscarínicos (M) de la acetilcolina; sin embargo, parece tener una cierta selectividad cinética, por cuanto su velocidad de disociación de los receptores M_2 es más rápida que la de los M_3 y M_1 , por lo que se comporta como relativamente selectivo de M_3 . Esta característica le da un perfil superior como broncodilatador (acción M_3 y M_1) así como una mayor seguridad cardiovascular, ya que su menor acción M_2 (principal receptor muscarínico en el tejido cardíaco) disminuye la aparición de taquicardia. Además, el aclidinio se metaboliza de forma rápida por diferentes esterasas presentes en el plasma humano, por lo que su exposición sistémica y efectos adversos asociados son menores. Su potencia de bloqueo es similar a la del tiotropio o la del ipratropio, aunque difiere de estos últimos en el tiempo de disociación con el receptor muscarínico, mucho mayor que el del ipratropio (tiempo medio de disociación de 29,2 vs. 0,47 h) pero inferior al del tiotropio (62,2 h).

El bromuro de **glicopirronio** sí presenta cierta selectividad diferenciada hacia los receptores colinérgicos muscarínicos humanos: $M_1 > M_3 > M_2 / M_4 > M_5$. Se disocia de los receptores M_3 de forma más rápida que el tiotropio, siendo la semivida de disociación de 9,9 vs. 46,2 minutos. Asimismo, alcanza el equilibrio a nivel de receptores de forma más rápida que el tiotropio, en concentraciones equipotentes, lo que puede justificar un inicio al más rápido de acción broncodilatadora. Por su parte, el bromuro de **umeclidinio** presenta una afinidad particularmente elevada hacia los receptores M_3 y M_2 , aunque el bloqueo de los M_3 es más persistente; el umeclidinio bloquea *in vivo* la broncoconstricción inducida por metacolina, de forma sostenida y dependiente de la dosis, produciendo una inhibición de al menos un 50% durante más de 72 horas tras una única dosis intranasal.

Los antimuscarínicos utilizados en EPOC están comercializados tanto en forma de medicamentos con principio activo único, como en combinaciones con agonistas β_2 adrenérgicos (Tabla 2).

Tabla 2. Broncodilatadores antimuscarínicos comercializados (en aerosol)

Fármaco	Inicio (min)	Duración (h)	Medicamento ^o (principio activo único)	Medicamento ^o (Combinaciones con anticolinérgicos)
Bromuro de Ipratropio	15	6-8	EFG; Atroaldo, Atrovent	+ Salbutamol: Combiprasal [®]
Bromuro de Aclidinio	15	12	Bretaris, Eklira	+ Formoterol: Brinca [®] , Duaklir [®]
Bromuro de Glicopirronio	5	12-24	Enurev, Seebri, Tovanor	+ Indacaterol: Ultibro [®] , Ulunar [®] , Xoterna [®]
Bromuro de Umeclidinio	15	≥24	-	+ Vilanterol: Anoro [®]
Bromuro de Tiotropio	>30	≥24	Braltus, Spiriva	+ Olodaterol: Spiolto [®] , Yanimo [®]

En comparación con la combinación de corticosteroides solos o asociados con agonista beta-adrenérgicos de larga duración, el tiotropio parece mostrar una mayor tendencia hacia la reducción del riesgo de exacerbación, especialmente en sujetos sin asma (Busch, 2016).

El tratamiento con antimuscarínicos se puede asociar a sequedad de boca; otros efectos adversos observados son retención urinaria, incremento de la presión ocular e irritación faríngea. Además, pueden aumentar el efecto de otros anticolinérgicos usados en otras indicaciones clínicas. La administración simultánea de bromuro de ipratropio nebulizado y betamiméticos puede incrementar el riesgo de glaucoma agudo en pacientes con historial de glaucoma de ángulo estrecho.

METILXANTINAS

No está claro cuál es el mecanismo de acción broncodilatador de la teofilina y del resto de las metilxantinas, aunque posiblemente sea el resultado de varios efectos farmacológicos superpuestos. Se trata de un antagonista de la adenosina, un mediador que produce broncoconstricción a través de una compleja interacción con *receptores purinérgicos (purinoceptores)* de tipo A₂. Asimismo, se están investigando los mecanismos relacionados con la capacidad de las metilxantinas para modificar los mecanismos de secuestro intracelular y extrusión de calcio. También se baraja una inhibición de la liberación de mediadores, la disminución de la permeabilidad vascular, el aumento del transporte mucociliar y la mejoría de la contractilidad diafragmática, así como un aumento de la apoptosis de células inflamatorias (neutrófilos) y la inducción de la actividad del enzima *histona desacetilasa* lo que inhibiría la expresión de genes proinflamatorios.

Se dispone de diferentes preparaciones orales de **teofilina** (*Elixifilin*, *Teromol[®] retard* y *Theo Dur[®] retard*). Su absorción y biodisponibilidad es en general buena, excepto para los comprimidos con cubierta entérica, cuya absorción es irregular e incompleta. La absorción oral de soluciones es más rápida (T_{máx} = 30-60 min) que la de los comprimidos de liberación prolongada (T_{máx} = 1-2 horas), aunque para mejorar el cumplimiento del paciente se han introducido preparados de liberación sostenida o *retard* (T_{máx} = 4-6 horas), aunque estos últimos son más susceptibles a variaciones en la absorción debidas al contenido gástrico (retraso en T_{máx}) o a la velocidad de tránsito intestinal. Debe tenerse en cuenta además que los preparados comerciales existentes, aun con el mismo contenido en teofilina, no darán necesariamente lugar a los mismos niveles plasmáticos y por tanto no se puede cambiar a un paciente de uno a otro preparado sin realizar los pertinentes ajustes de dosificación.

La farmacocinética de la teofilina está marcada por la existencia de sensibles variaciones interindividuales, de base genética, en su velocidad de eliminación. Además, existen factores que inciden notablemente, modificando su cinética de eliminación:

- *Fisiológicos*: la semivida en adultos y jóvenes normales oscila entre 3 y 13 horas, con un promedio en torno a las 8 horas. Sin embargo, los niños y adolescentes (de 1 a 16 años) tienen una eliminación más rápida (promedio de semivida de 4 horas), mientras que los recién nacidos y ancianos presentan una eliminación prolongada.
- *Patológicos*: el aclaramiento de teofilina está disminuido en la insuficiencia cardiaca congestiva, la EPOC, el *cor pulmonale*, el edema agudo de pulmón, la insuficiencia hepática y en los episodios febriles agudos. La obesidad también disminuye la eliminación de teofilina.
- *Farmacológicos*: en los fumadores, la semivida es menor de 6 horas. En las personas que consumen cantidades importantes de café o similares (té, refrescos con cafeína, chocolate) el aclaramiento de teofilina puede estar disminuido. Asimismo:
 - disminuyen el aclaramiento de teofilina los antiepilépticos (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina), antituberculosos (rifampicina, isoniazida) y la sulfipirazona. Los ajustes de dosis pueden ser importantes (por ejemplo, con los antiepilépticos habrá que aumentar la dosis en un 30-50%).
 - aumentan el aclaramiento de teofilina la eritromicina, el alopurinol y los contraceptivos orales. Los ajustes de dosis pueden llegar a disminuciones del 50% de la dosis.

El rango terapéutico de los niveles plasmáticos de la teofilina es muy estrecho, de 10 a 20 $\mu\text{g/mL}$, aunque en algunos pacientes el efecto broncodilatador es ya patente con 5 $\mu\text{g/mL}$. Por encima de 20 $\mu\text{g/L}$ puede haber más broncodilatación pero la incidencia de efectos adversos es importante. Este estrecho margen terapéutico justifica la frecuente aparición de efectos indeseables que se circunscriben a tres áreas: digestiva (náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, irritación gástrica), cardiovascular (taquicardia, arritmias) y del sistema nervioso (excitación, insomnio, cefalea, acúfenos, convulsiones). El anciano es particularmente sensible a estos efectos adversos, y en el niño se han descrito además anomalías de conducta y retraso escolar.

Como ya se ha indicado, la teofilina presenta numerosas interacciones farmacológicas que pueden producir la variación de los niveles plasmáticos de teofilina fuera de rango terapéutico con su potencial toxicidad o falta de efecto broncodilatador. Por ello se recomienda la monitorización de sus concentraciones plasmáticas para realizar un ajuste de dosis según parámetros farmacocinéticos. A continuación se citan algunas de las interacciones más relevantes. La teofilina actúa de forma sinérgica con otros preparados que contienen xantinas, betamiméticos, cafeína y/o sustancias con efectos estimulantes similares. También puede aumentar la excreción del carbonato de litio, disminuyendo las concentraciones plasmáticas y el efecto terapéutico del mismo.

El uso concomitante de efedrina u otros simpaticomiméticos incrementa la toxicidad de la teofilina. La teofilina potencia los efectos de los diuréticos y cuando se administra concomitantemente con furosemida puede producir un aumento de la diuresis. La teofilina puede aumentar la toxicidad de los digitálicos. Todos aquellos fármacos inductores o inhibidores del citocromo P450 (CYP450) pueden afectar potencialmente a las concentraciones plasmáticas de teofilina y por tanto a su eficacia o toxicidad.

VALORACIÓN CLÍNICA DE LOS BRONCODILADORES EN LA EPOC

La eficacia y la seguridad clínicas de los broncodilatadores en la EPOC son valoradas generalmente mediante ensayos clínicos multicéntricos, de grupos o brazos de tratamiento paralelos, con asignación aleatoria, doblemente ciegos y simulados (cuando la técnica o el dispositivo de administración no son iguales para los tratamientos comparados) y controlados con placebo o con otro broncodilatador como comparador activo. Se suelen incluir en estos estudios a pacientes ≥ 40 años con EPOC moderada o grave (con un $FEV_1 \geq 30\%$ postbroncodilatador y $< 70\%$ del valor normal y $FEV_1/CVF < 70\%$) e historial de tabaquismo (≥ 10 paquetes de cigarrillos-año⁶). Como variable primaria de eficacia se suele utilizar la variación media experimentada en el FEV_1 determinada justo antes de la dosis diaria (FEV_1 valle o trough) desde el inicio hasta el final de cada estudio; como variable secundaria es habitual registrar la variación media del FEV_1 máxima o pico, determinada durante las siguientes horas (0-6 h) tras la dosis diaria, así como la variación en el índice de transición de la disnea (TDI, transition dyspnoea index⁷) y la correspondiente a la escala SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire⁸), un cuestionario de calidad de vida específicamente diseñado para los pacientes con EPOC.

Se ha realizado un metanálisis comparando los efectos de los nebulizadores versus los inhaladores de dosis medida presurizados más los espaciadores o inhaladores de polvo seco en el tratamiento broncodilatador de las exacerbaciones de la EPOC, sin que se encontraran diferencias en términos de VEF_1 y de seguridad (van Geffen, 2016).

ANTIINFLAMATORIOS

El objetivo de la utilización de este tipo de medicamentos en los pacientes con EPOC es intentar resolver una inflamación bronquial preexistente y/o impedir el posterior desarrollo de inflamación. Estos fármacos son incapaces de revertir el broncoespasmo, motivo por el cual no son útiles para las crisis agudas.

CORTICOSTEROIDES

Los corticosteroides – y más concretamente, los glucocorticoides – son los medicamentos antiinflamatorios más potentes y eficaces actualmente disponibles para en el tratamiento del asma y de la EPOC. Desde un punto de vista práctico cabe diferenciar entre corticoides sistémicos e inhalados. Los glucocorticoides, tras unirse a sus receptores intracelulares, se constituyen en factores de transcripción capaces de modular la expresión génica, induciendo, entre otras acciones, la síntesis de lipocortina-1, polipéptido que inhibe la fosfolipasa A_2 (enzima clave en la producción de mediadores de la inflamación

⁶ 10 paquetes de cigarrillos-año se define como el consumo de 20 cigarrillos diarios durante 10 años, o 10 cigarrillos/día durante 20 años, o una proporción equivalente.

⁷ La TDI mide los cambios que se producen en los parámetros descritos en el índice de disnea basal (BDI) tras la acción terapéutica. El rango de escala está entre -3 y +3 (0 = sin cambios).

⁸ El cuestionario respiratorio St. George (SGRQ) cuantifica el impacto de la enfermedad de las vías aéreas respiratorias en el estado de salud y el bienestar percibido por los pacientes respiratorios y, al mismo tiempo, refleja los cambios en la actividad de la enfermedad, correlacionándose significativamente con la disnea y el FEV_1 . Se trata de un cuestionario compuesto con 50 preguntas repartidas en 3 dimensiones: síntomas (8), actividad (16) e impacto en la vida diaria (26). Todas las preguntas hacen referencia al estado actual del paciente, salvo las correspondientes a los síntomas, cuyo periodo recordatorio es el último año. Cada una de las respuestas tiene establecida una ponderación para el cálculo de la puntuación de las dimensiones y el total del cuestionario, que oscila entre 0 (ausencia de alteración) y 100 (máxima alteración). La diferencia mínima que se considera relevante es de 4 puntos.

como prostaglandinas, leucotrienos, factor activador plaquetario) y disminuye la formación de citocinas tales como la interleucina (IL) 5, la IL-3 y el factor de necrosis tumoral.

Se administran por vía inhalatoria para conseguir un efecto antiinflamatorio local con poca o nula repercusión adversa sistémica. Los usados por vía inhalatoria son beclometasona, budesonida, fluticasona, ciclesonida y mometasona, aunque solamente tienen autorizada la indicación de EPOC la budesonida y la fluticasona, solas o en combinación con algunos agonistas β_2 adrenérgicos (Tabla 3).

Tabla 3. Corticosteroides en aerosol comercializados con indicación específica en EPOC

Fármaco	Medicamento ^o (principio activo único)	Medicamento ^o (Combinaciones con anticolinérgicos)
Budesonida	<i>Pulmicort</i>	+ Formoterol : <i>Biresp, Bufomix, Duoresp, Gibiter, Rilast, Symbicort</i>
Fluticasona	<i>Flixotide, Flusonal, Inalacor, Trialona</i>	+ Salmeterol : <i>Inaladuo, Plusvent,</i> + Vilanterol : <i>Relvar</i>

En general, está muy documentado que la combinación de un corticoide inhalado (CI) con un LABA es más eficaz que cada uno de estos por separado en la mejora de la función pulmonar y reduciendo la frecuencia de las exacerbaciones. Asimismo, la terapia triple inhalada CI + LABA + LAMA mejora significativamente más la función pulmonar, los síntomas y el estado global y reduce las exacerbaciones, en comparación con CI/LABA o monoterapia con LAMA. No se aconseja el uso prolongado en solitario de corticoides inhalados.

Sus efectos secundarios pueden ser locales (candidiasis y disfonía) y/o sistémicos (osteopenia, adelgazamiento, petequias, cataratas, retraso del crecimiento en niños, hiperglucemia, inmunosupresión e inhibición del eje hipotálamo-hipofisario); asimismo, el tratamiento regular incrementa el riesgo de neumonía, especialmente en pacientes con EPOC grave. El que la administración sistémica se acompañe de numerosos efectos secundarios hace que sea de elección el uso de glucocorticoides inhalados, pero siempre aconsejando enjuagar la boca después de la administración, a fin de evitar el riesgo de candidiasis oral. Sin embargo, cuando se administran dosis elevadas (superiores a 1.000 $\mu\text{g}/\text{día}$), pueden, a la larga, causar efectos nocivos similares a los causados por la administración oral. Cuando el paciente ha sido tratado con glucocorticoides de forma continuada durante meses o años, no deben retirarse de forma brusca, ya que ello puede causar agudizaciones graves de la enfermedad. La retirada se debe hacer de forma lenta y progresiva, tomándose semanas e incluso meses.

En circunstancias normales, se obtienen bajas concentraciones plasmáticas de corticosteroides cuando se emplean dispositivos inhalados, por lo que la relevancia de las interacciones clínicas con otros medicamentos es escasa. En el caso de los corticosteroides inhalados que se metabolizan por el CYP3A4, como el propionato de fluticasona, debe evitarse el uso concomitante con inhibidores potentes de estas enzimas (por ejemplo, el ritonavir) ya que puede dar lugar al aumento de concentraciones plasmáticas. Sin embargo, no se dispone de información al respecto.

La AEMPS informó en 2016 de los resultados de la revisión que el Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) estaba llevando a cabo acerca del **riesgo de neumonía** asociado a la administración de **corticosteroides inhalados** en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), confirmando un incremento del riesgo, aunque también deben tomarse en consideración el historial de tabaquismo, una edad más avanzada, un menor índice de masa corporal y la mayor gravedad de la EPOC. En cualquier caso, la relación beneficio riesgo de estos medicamentos en la EPOC se sigue considerando favorable. En general, cada tipo de tratamiento presenta una serie de factores de riesgo de exacerbaciones que puede permitir modular el tratamiento y ajustarlo a las características del paciente.

INHIBIDORES DE LA PDE4 (IPDE4)

Las *fosfodiesterasas* (PDE) de nucleótidos cíclicos constituyen un amplio conjunto de enzimas que se clasifican en 11 familias (PDE1 a la PDE11), cada una de las cuales tienen entre una y cuatro formas genéticas (A, B, C, D...), totalizando hasta 50, cada una de ellas con características estructurales en sus tres dominios funcionales (uno catalítico central y dos extremos reguladores, uno amino-terminal y otro carboxi-terminal). Las PDE actúan como enzimas hidrolíticas de los nucleótidos cíclicos que intervienen como segundos mensajeros bioquímicos, a nivel intracelular. Específicamente, catalizan la hidrólisis del enlace fosfato en 3'-ribosa de la 3',5'-adenosina monofosfato (AMPC) y de la 3',5'-guanosina monofosfato (GMPc), dando lugar a los correspondientes derivados inactivos 5'-adenosina o 5'-guanosina monofosfato, su única vía de inactivación. Por lo tanto, las PDE son un importante conjunto de enzimas reguladores de las concentraciones intracelulares de nucleótidos cíclicos.

De acuerdo con el sustrato sobre el que actúan, pueden distinguirse tres grandes grupos: específicos de AMPC (PDE4 con sus variantes A, B, C y D; PDE7A y B; PDE8A y B), específicos de GMPc (PDE5A, PDE6A y B; PDE9A) y duales AMPC y GMPc (PDE1A, B y C; PDE2A; PDE3A y B; PDE10A y PDE11A). En concreto, las diversas variantes de la PDE4 está implicadas en el metabolismo del AMPC en diversas células inmune e inflamatorias, tales como eosinófilos, basófilos, linfocitos T, macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, células musculares lisas bronquiales, neuronas y células epiteliales bronquiales y cutáneas.

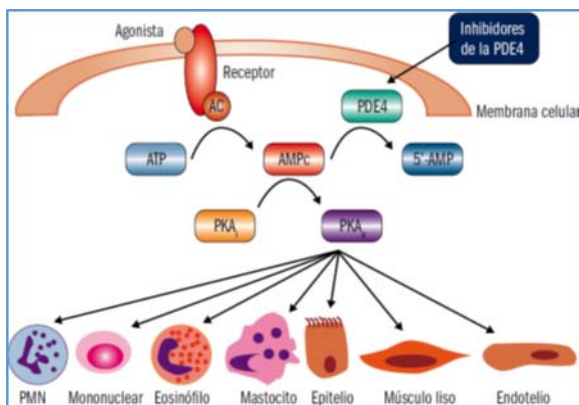


Figura 4. Mecanismo de acción de los inhibidores de la PDE4. AC: adenilciclasa; AMPc: adenosina monofosfato cíclico; ATP: adenosina trifosfato; PDE4: fosfodiesterasa de tipo 4; PKA: proteína cinasa A; PMN: polimorfonuclear.

Se ha demostrado la existencia de PDE4 en el bronquio humano y en células inflamatorias (monocitos/macrófagos, linfocitos T, eosinófilos y neutrófilos), así como la capacidad de los inhibidores de la PDE4 de interferir la transducción de señales en las células inflamatorias (figura 4).

El **roflumilast** (*Daxas*[®], *Libertek*[®]) es un inhibidor selectivo de la *fosfodiesterasa* de tipo 4, que se utiliza por vía oral y está indicado en el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva

crónica (EPOC) grave asociada a bronquitis crónica en pacientes adultos con un historial de exacerbaciones frecuentes y como terapia adicional a un tratamiento broncodilatador. El fármaco es capaz de inhibir la formación de radicales libres de oxígeno en las células epiteliales, neutrófilos y células musculares lisas; asimismo, inhibe la proliferación de las células musculares lisas de la arteria pulmonar, de las células endoteliales. También inhibe los fibroblastos, que puede afectar al remodelado pulmonar y reduce significativamente el acceso de células inflamatorias a las vías respiratorias, lo que en pacientes con EPOC se asocia con una reducción de la síntesis de TNF α . Además de su actividad antiinflamatoria, el roflumilast mejora el aclaramiento mucociliar de los pulmones.

La inhibición de la PDE4 por el roflumilast permite reducir la liberación de diversos mediadores inflamatorios (leucotrieno B₄, LTB₄; interleucinas: IL-2, IL-4, IL-5; factor de necrosis tumoral alfa, TNF α ; interferón gamma, IFN γ ; etc.); asimismo, reduce significativamente la producción de anión superóxido (radicales libres de oxígeno, altamente reactivos) por diferentes células. Concretamente, el subtipo A de PDE4 está presente preferentemente en macrófagos, linfocitos T y eosinófilos; el B en neutrófilos, monocitos, linfocitos T y eosinófilos; el D en macrófagos, linfocitos T y eosinófilos, mientras que el C solo está en pequeña proporción en neutrófilos y monocitos.

En términos clínicos, está bien documentada la mejora de la función pulmonar y la reducción de la incidencia de exacerbaciones en pacientes con EPOC grave o muy grave, con bronquitis crónica e historial de exacerbaciones.

Los efectos secundarios causados por el roflumilast se observaron principalmente durante las 4 primeras semanas, y los más comunes fueron diarreas (9%), náuseas (5%) y cefaleas (6%). Aunque la mayor parte de estos efectos secundarios duraron menos de 4 semanas y se resolvieron a medida que continuaba el tratamiento, son la explicación más probable del exceso de abandonos causados por acontecimientos adversos durante la primera fase del tratamiento. En los estudios de 1 año de duración, se observó una pérdida de peso más frecuente en los pacientes tratados con roflumilast que con los pacientes tratados con placebo. Esta pérdida de peso, que ocurre de forma más destacada en los pacientes con sobrepeso o con obesidad, se observó en los primeros 6 meses de tratamiento, no progresando de forma significativa posteriormente y resolviéndose en la mayoría de los pacientes cuando se interrumpió el tratamiento. Por todo ello, y debido a que el roflumilast es un tratamiento crónico, es recomendable la monitorización del peso, especialmente en los primeros meses de tratamiento.

MANEJO TERAPÉUTICO DE LA EPOC ESTABLE

La Guía Española de la EPOC (*GesEPOC; Miratvilles, 2012*) ha establecido unos criterios terapéuticos de las EPOC estable, que están reflejados en la tabla 4 y que se aplican en función del **fenotipo clínico** de los pacientes y de su **estadio de gravedad**. Por fenotipo clínico se entiende el perfil de atributos de la enfermedad que, solos o combinados, describen las diferencias entre pacientes con EPOC; por su parte, los estadios de gravedad describen los niveles de relevancia clínica, desde el I (leve) hasta el IV (muy grave)⁹.

⁹ Existe un nivel V de gravedad, caracterizado por un elevado riesgo de muerte o ya al final de su vida, que requiere un enfoque terapéutico específico, no contemplado en esta tabla.

El carácter **agudizador** se define por la existencia de dos o más agudizaciones moderadas o graves (que requirieron corticosteroides sistémicos o antibióticos) por año. El fenotipo **mixto** implica la existencia de componentes asmáticos prominentes. El tipo **enfisema** supone la existencia de un diagnóstico definitivo, con intolerancia al ejercicio u disnea como síntomas predominantes, mientras que el **bronquitis crónica** supone la existencia de un síndrome predominante caracterizado por tos productiva durante al menos tres meses al año, durante más de dos años consecutivos.

Tabla 4. Tratamiento farmacológico de la EPOC estable (GesEPOC)

Fenotipo clínico	Estadio de gravedad			
	I	II	III	IV
No agudizador con enfisema o bronquitis crónica	LAMA o LABA SABA o SAMA	LAMA o LABA LAMA + LABA	LAMA + LABA	LAMA + LABA + Teofilina
Mixto EPOC-asma, con o sin agudizaciones	LAMA + CI	LABA + CI	LAMA + LABA + CI	LAMA + LABA + CI ± Teofilina o IPDE4
Agudizador con enfisema	LAMA o LABA	LAMA o LABA	LAMA + LABA + CI	LAMA + LABA + CI ± Teofilina
Agudizador con bronquitis crónica	LAMA o LABA	LAMA + LABA + CI LAMA + LABA LAMA o LABA	LAMA + LABA + CI ± IPDE4 LAMA o LABA + CI + IPDE4 ± Mucolítico	LAMA + LABA + CI ± IPDE4 LAMA o LABA + CI + IPDE4 ± Mucolítico ± Teofilina ± Antibióticos

LABA: Agonista β_2 adrenérgico de larga duración (formoterol, salmeterol, indacaterol, olodaterol, vilanterol); LAMA: Antagonista muscarínico (anticolinérgico) de larga duración (aclidinio, glicopirronio, tiotropio, umeclidinio); SABA: Agonista β_2 adrenérgico de corta duración (salbutamol, terbutalina); SAMA: Antagonista muscarínico (anticolinérgico) de corta duración (ipratropio); CI: corticosteroide en inhalación (budesonida, fluticasona). IPDE4: Inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 4 (roflumilast).

La eficacia de los LABA o LAMA está perfectamente contrastada en lo que se refiere a la función pulmonar, la disnea, el estado general de salud y la reducción del riesgo de exacerbaciones, pero no lo está en el tratamiento de éstas, lo cual no implica que su uso deba suspenderse durante ellas. En general, los LAMA tienen un mayor efecto que los LABA en la reducción de la incidencia de exacerbaciones y de hospitalizaciones; adicionalmente, el bromuro de tiotropio ha demostrado mejorar la eficacia de la rehabilitación pulmonar en lo que se refiere a la realización de ejercicio físico. La combinación LAMA + LABA es claramente mejor que cada uno de los componentes por separado y dicha combinación es produce mejores resultados que LABA + CI, asociándose a menos exacerbaciones, una mejoría más marcada del VEF₁, un menor riesgo de neumonía y una mejoría más frecuente en la calidad de vida (Horita, 2017).

Está bien documentado que el tratamiento prolongado con azitromicina o eritromicina reduce la tasa anual de exacerbaciones, especialmente en exfumadores, aunque ello implica un incremento de la incidencia de resistencias bacterianas.

- Mucolíticos (Acetilcisteína, carbocisteína): Se considera aceptable su uso en pacientes con tos crónica productiva, siempre que produzcan una mejora sintomática apreciable. No se recomienda su uso generalizado para la prevención de las exacerbaciones.
- Inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa 4 (PDE4): Roflumilast es un fármaco que es capaz de reducir la incidencia de exacerbaciones graves o muy graves en pacientes con EPOC e historial de exacerbaciones frecuentes.
- La vacuna de la gripe puede reducir la gravedad y la mortalidad de la EPOC. Por su parte, la neumocócica (polisacáridica) es aconsejable en pacientes con EPOC mayores de 65 años; además, también es útil (reduce el riesgo de neumonía) en pacientes más jóvenes con un FEV₁ <40% del valor de referencia.

TRATAMIENTO DE LAS EXACERBACIONES

En la agudización de la EPOC de cualquier intensidad, la principal intervención consiste en la optimización de la **broncodilatación**, aumentando la dosis y/o la frecuencia de los broncodilatadores. Los **SABA** (salbutamol y terbutalina) son los de elección para estos casos y se pueden añadir al tratamiento, si fuera necesario, un **SAMA** (ipratropio); las combinaciones de SABA + SAMA son más eficaces que cada uno de ellos por separado en la mejora del FEV₁ y de los síntomas. En cualquier caso, la terapia de mantenimiento con broncodilatadores de acción prolongada debe iniciarse tan pronto como sea posible antes del alta hospitalaria.

Los **corticoides sistémicos** han demostrado acelerar la recuperación de los síntomas, mejorar la función pulmonar y disminuir los fracasos terapéuticos en los cuadros de agudización. En las moderadas (grado I) y en las graves-muy graves (II-III) deberá emplearse una tanda corta de corticoides sistémicos durante 7-10 días. También se valorará el uso de estos fármacos en los pacientes con agudizaciones leves que no responden satisfactoriamente al tratamiento inicial. Se recomienda administrar 0,5 mg/kg/día por vía oral (máximo de 40 mg/ día) de prednisona o equivalentes hasta obtener la mejoría clínica, y suspender el tratamiento lo antes posible (preferiblemente, antes de 7-10 días). Para las agudizaciones que precisen ingreso hospitalario se podrá utilizar la vía parenteral a razón de 0,5 mg/kg/6 h los primeros 3 días y posteriormente la vía oral.

La **teofilina** no se recomienda habitualmente para el tratamiento de las agudizaciones de la EPOC y hay datos contrastados que indican que su uso en pacientes con EPOC moderada-grave no mejoró de forma importante el curso clínico de las agudizaciones, mostrando escasos beneficios sobre la función pulmonar (FEV₁) y con una incidencia significativa de efectos secundarios (náuseas y vómitos).

Se recomienda utilizar un **antibiótico** durante una agudización siempre que aparezca un cambio en el color del esputo, como expresión indirecta de una posible infección bacteriana. En la agudización moderada o grave también estará indicado cuando, en ausencia de purulencia, haya incremento de la disnea y del volumen del esputo. En las agudizaciones muy graves, cuando el paciente requiere asistencia ventilatoria, la cobertura antibiótica es obligada, ya que ha demostrado reducir la incidencia de neumonía secundaria y también disminuir de forma significativa la mortalidad. Obviamente, la elección dependerá del

conocimiento de las especies bacterianas involucradas, las resistencias antibióticas locales, la gravedad de la propia agudización y el riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa*¹⁰.

La **ventilación no invasiva** mediante mascarilla nasal o facial es la forma estándar de tratamiento para los pacientes hospitalizados con una exacerbación de EPOC e insuficiencia respiratoria aguda; su aplicación reduce tanto la morbilidad como la mortalidad en estos pacientes, particularmente en aquellos con una hipercapnia pronunciada y persistente ($\text{PaCO}_2 \geq 52$ mm Hg). Por otro lado, la **oxigenoterapia** (con dosificación ajustada para mantener establemente una tasa de saturación del 88-92%) es un elemento clave del tratamiento hospitalario de las exacerbaciones de EPOC, pero su utilización permanente en pacientes con EPOC estable no prolonga la supervivencia ni mejora el estado general de salud o la tolerancia al ejercicio.

CONSUMO DE MEDICAMENTOS CONTRA PADECIMIENTOS OBSTRUCTIVOS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS EN EL SNS, EN LA COMUNIDAD

La dispensación de medicamentos contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias a nivel ambulatorio (oficinas de farmacia comunitarias) en el ámbito del Sistema Nacional de Salud (SNS) creció en un 4,8% entre 2014 y 2016, pasando de 27.398.034 envases dispensados en 2014 a 28.715.377 en 2016. Obviamente, las indicaciones terapéuticas autorizadas para estos medicamentos son diversas, pero la inmensa mayoría son empleados en asma y/o EPOC; en cualquier caso, la evolución de este grupo de medicamentos ilustra la importancia de este tipo de patologías en España. Los principales datos pueden observarse en la Tabla 5.

Tabla 5. Consumo de medicamentos contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias en el ámbito del SNS, a nivel ambulatorio¹¹

GRUPO TERAPÉUTICO	Principios activos	2014	2016	Variación 2014- 2016	% Grupo 2016
Agonistas β_2 adrenérgicos en inhalación, solos (R03AC)	Formoterol	315.909	243.473	-22,9%	3,5%
	Indacaterol	741.394	370.754	-50,0%	5,4%
	Olodaterol	-	50.423	-	0,7%
	Salbutamol	5.014.355	5.076.275	+1,2%	74,0%
	Salmeterol	220.554	181.675	-17,6%	2,6%
	Terbutalina	759.036	939.877	+23,8%	13,7%
	TOTAL	7.051.215	6.862.477	-2,7%	100,0%
Anticolinérgicos (antimuscarínicos) en	Aclidinio, bromuro	558.584	548.506	-1,8%	9,3%
	Glicopirronio, bromuro	365.194	391.160	+4,4%	6,4%

¹⁰ Este riesgo se define por el uso de más de 4 ciclos de tratamiento antibiótico en el último año, una función pulmonar con un $\text{FEV}_1 < 50\%$ del predicho, la presencia de bronquiectasias significativas o el aislamiento previo de *Pseudomonas* en esputo en fase estable o en una agudización previa.

¹¹ Envases dispensados anualmente en las oficinas de farmacia de todo el territorio nacional, mediante receta médica oficial del SNS.

Inhalación, solos (R03BB)	Ipratropio, bromuro	1.881.320	1.971.817	+4,8%	33,3%
	Tiotropio, bromuro	3.380.823	2.964.103	-12,3%	50,1%
	Umeclidinio, bromuro	-	51.334	-	0,9%
	TOTAL	6.185.921	5.916.920	-4,3%	100,0%
Corticosteroides en inhalación, solos (R03BA)	Beclometasona*	41.688	33.579	-19,5%	1,2%
	Budesonida	1.957.019	2.051.067	+4,8%	82,4%
	Ciclesonida*	61.597	67.158	+9,0%	2,7%
	Fluticasona	297.140	284.609	-4,2%	11,4%
	Mometasona*	58.923	23.807	-8,7%	2,2%
	TOTAL	2.416.367	2.490.220	+3,1%	100,0%
Combinaciones de agonistas β_2 adrenérgicos y anticolinérgicos, en inhalación (R03AL)	Formoterol + Acilidinio	-	172.377	-	9,7%
	Indacaterol + Glicopirronio	186.273	931.474	+400,1%	52,4%
	Salbutamol + Ipratropio	215.993	352.477	+62,3%	19,8%
	Olodaterol + Tiotropio	-	214.782	-	12,1%
	Vilanterol + Umeclidinio	-	104.891	-	5,9%
	TOTAL	402.266	1.776.001	+342,5%	100,0%
Combinaciones de agonistas β_2 adrenérgicos y corticosteroides, en inhalación (R03AK)	Formoterol + Beclometasona*	1.140.555	1.347.678	18,2%	16,5%
	Formoterol + Budesonida	2.736.449	2.865.712	4,7%	35,0%
	Formoterol + Fluticasona	1.828	193.378	-	2,4%
	Salbutamol + Beclometasona*	23.957	20.074	-16,2%	0,2%
	Salmeterol + Fluticasona	3.877.640	3.151.143	-18,7%	38,5%
	Vilanterol + Fluticasona	30.064	605.411	-	7,4%
	TOTAL	7.810.493	8.183.396	+4,8%	100,0%
Agonistas β_2 adrenérgicos por vía oral (R03CC)	Bambuterol	3.931	2.842	-27,7%	1,6%
	Salbutamol	77.624	61.588	-20,7%	35,1%
	Terbutalina	149.949	111.075	-25,4%	63,0%
	TOTAL	230.504	175.507	-23,9%	100,0%
Metilxantinas (R03DA)	Teofilina	374.202	290.634	-22,3%	-
Otros (R03DX)	Roflumilast	152.920	127.225	-16,8%	-
(*) No indicado en EPOC					

TRATAMIENTO EXTRAFARMACOLÓGICO

Los tratamientos de carácter no farmacológico son fundamentales para potenciar la eficacia de los medicamentos y mejorar, sobre todo, la calidad de vida de los pacientes con EPOC. Todo ello, no obstante, comienza por potenciar las **estrategias de autocuidado** de los pacientes, a través de programas educativos encaminados a enseñar las habilidades más útiles y disponibles orientadas a mantener y mejorar el estado de salud y el bienestar. Entre las medidas más útiles, podemos destacar las siguientes:

- Entender correctamente el tratamiento. No sólo es importante tomarse la medicación, sino también saber para qué sirve y cómo administrársela
- Protegerse con mascarillas de las sustancias nocivas del ambiente exterior y doméstico
- Realizar ejercicio físico moderado y tener nutrición equilibrada y adaptada las necesidades del paciente.
- Mantener en el domicilio un ambiente óptimo (45% de humedad y temperatura de 19-21 °C)
- Asegurar una higiene del sueño: establecer rutinas para acostarse, levantarse y descansar
- Evitar la toma de alimentos que contengan cafeína y alcohol
- No descuidar la higiene personal. Si se produce fatiga, adaptar las actividades a la situación (lavarse despacio, sentado y usando toallas pequeñas para secarse)
- Utilizar ropa holgada, adecuada a cada época del año, y mantener el interés en realizar actividades lúdico-sociales.

Las intervenciones de autocuidado que incluyen un plan de acción para las exacerbaciones de la EPOC se asocian con mejorías en la calidad de vida relacionada con la salud y una probabilidad inferior de ingresos hospitalarios relacionados con enfermedades respiratorias (*Lenferink, 2017*).

La **rehabilitación respiratoria** se define como una intervención multidisciplinaria y global que debe formar parte del tratamiento individualizado del paciente, dirigida a reducir los síntomas, optimizar la capacidad funcional, incrementar la participación y reducir los costes sanitarios, estabilizando o revirtiendo las manifestaciones sistémicas de la enfermedad. Se trata de una herramienta terapéutica fundamental en el tratamiento integral del paciente con EPOC, ya que ha demostrado mejorar el rendimiento físico y la autonomía del paciente al permitir un mejor control de la disnea, optimizar la función pulmonar, mejorar la capacidad de esfuerzo y reducir los factores psicosociales que modulan la evolución de la enfermedad. Los programas de rehabilitación respiratoria deben contemplar la evaluación del paciente, el entrenamiento al ejercicio como componente fundamental, la educación, que incluye la fisioterapia, la intervención nutricional y el soporte psicosocial. Es recomendable que la duración de los programas con supervisión profesional en los pacientes con EPOC sea de al menos 3 sesiones a la semana durante 8 semanas. Es importante, una vez finalizado este programa inicial supervisado, realizar un programa de mantenimiento de manera indefinida en su domicilio para mantener los beneficios conseguidos.

Diversos estudios han evaluado el papel beneficioso de la **actividad física** sobre el pronóstico y la evolución de la EPOC. La reducción de la actividad física es una consecuencia bien conocida de la EPOC, pero la propia inactividad es en sí misma una causa que contribuye a la mayor pérdida de función pulmonar, de modo que los fumadores con bajos niveles de actividad física son más propensos a ser diagnosticados posteriormente de EPOC. El ejercicio físico reduce el estrés oxidativo, tiene un efecto antiinflamatorio y reduce la frecuencia de infecciones de las vías respiratorias, proporcionando una serie de mecanismos por los cuales podría atenuar los efectos nocivos del tabaco.

El mantenimiento de un **estado nutricional** óptimo en los pacientes con enfermedades respiratorias es crucial. La repercusión de la desnutrición sobre el aparato respiratorio se manifiesta especialmente en la musculatura respiratoria, el parénquima pulmonar y el sistema inmunitario. La valoración del estado nutricional del paciente se convierte en una necesidad para poder detectar de forma temprana a los sujetos con mayor riesgo de desnutrición y establecer el grado de soporte nutricional que se aplicará. La valoración de estos pacientes debe incluir: estudio dietético, antropométrico (peso, talla, IMC, pliegue

cutáneo), estudio hematológico, bioquímico e inmunológico. La **obesidad** es otro aspecto importante y cada vez más frecuente en la EPOC, ya que puede limitar la capacidad de ejercicio, producir restricción respiratoria y agravar la disnea.

EL PAPEL DEL FARMACÉUTICO

ATENCIÓN FARMACÉUTICA

La oficina de farmacia es un centro sanitario de referencia por su proximidad física, sin necesidad de cita previa, sin listas de espera, de amplio horario, con profesionalidad y capacidad para mejorar la educación sanitaria de la población y, particularmente, colaborar en la detección y remisión al médico de posibles casos no diagnosticados de EPOC, así como acercar la información sanitaria al paciente, optimizar las condiciones para su tratamiento y colaborar en su seguimiento clínico.

La **dispensación** de medicamentos para pacientes con EPOC es particularmente relevante para favorecer su óptima utilización. Son clásicas las cuestiones que el farmacéutico debe responder – aunque no le pregunten – sobre esto: ¿Conoce la indicación? ¿Conoce el medicamento? ¿Conoce la dosis? ¿Conoce la posología? ¿Conoce el dispositivo de administración? ¿Conoce la forma de administrar el medicamento? ¿Conoce cómo limpiar el dispositivo? ¿Conoce las medidas higiénicas?

No menos importante son los procesos englobados en la **indicación farmacéutica**, en la dispensación a pacientes con EPOC de otros medicamentos que no precisen receta vigilando la posibilidad de interacciones medicamentosas. En particular, el farmacéutico tiene un papel en la lucha anti-tabáquica por su proximidad al paciente ambulatorio, concienciando a todos pero en particular al paciente de EPOC de que el abandono del hábito tabáquico es la mejor medida terapéutica en su enfermedad, y la única que enlentece la inexorable progresión de esta patología.

La **adherencia al tratamiento** es importante en cualquier tratamiento, pero en el caso de la EPOC es vital, por motivos obvios. De ahí que un seguimiento farmacoterapéutico estricto del paciente incluya una vigilancia de la frecuencia con que el paciente o sus cuidadores acuden a la farmacia a retirar los medicamentos prescritos, comprobando que dicha frecuencia se corresponda aproximadamente con la duración prevista de cada envase de medicamento prescrito y dispensado. Se define como cumplimentación (*compliance*) o adherencia al tratamiento el grado de coincidencia entre la conducta de los pacientes y el consejo médico acerca de tomar una medicación, seguir una dieta determinada o realizar cambios en los hábitos de vida. En el caso de la terapia inhalada, distintos estudios en asma y EPOC han demostrado que al menos la mitad de los pacientes toman menos del 75% de la medicación inhalada que se les ha prescrito.

Los factores que favorecen de forma decisiva la cumplimentación son la educación del paciente, su integración activa en el tratamiento cuando comprende los objetivos del mismo, la mayor sencillez de los regímenes terapéuticos y la atención continuada con visitas apropiadas, en un proceso de **seguimiento farmacoterapéutico**.

Igualmente, es importante informar cuidadosamente pero sin alarmismos acerca de los previsible **efectos adversos** que pueden aparecer y en especial si aparecen síntomas que pudieran sugerir una exacerbación u otros eventos, relacionados o no con el tratamiento, que afecten de forma marcadamente negativa al paciente. Como siempre, en tales casos, es fundamental remitir al paciente de forma inmediata hacia el médico responsable para la correspondiente evaluación clínica. Es importante advertir al paciente de los principales efectos secundarios (sequedad de boca, etc.) que puede producir la medicación, ponderándolas en su debida importancia para evitar falsas alarmas o abandonos de la medicación. Algunos de ellos puede ser prevenidos, como la candidiasis oral, recordándole al paciente la forma correcta de tomar la medicación inhalatoria (enjuagues bucales, etc.).

La **farmacovigilancia** es un aspecto que nunca puede ser relegado, puesto que de ello depende la seguridad no solo de un paciente en concreto, sino la de todos aquellos potenciales usuarios de un determinado medicamento. Por ello, es especialmente importante comunicar cualquier evento asociado temporalmente a los medicamentos utilizados, sin que ello implique necesariamente una relación de causalidad directa. Las **notificaciones de casos individuales de sospechas de reacciones adversas** (*tarjetas amarillas*) relacionadas con los broncodilatadores adrenérgicos permitieron a la EMA realizar una revisión por las agencias europeas reguladoras de medicamentos sobre el *riesgo de isquemia miocárdica* asociado a agonistas beta-adrenérgicos y anticolinérgicos, tanto de acción breve como prolongada, en la que se ha incluido también datos procedentes de ensayos clínicos, estudios epidemiológicos publicados y otras publicaciones. Tomando como base las evidencias disponibles, la conclusión de esta revisión fue la recomendación de actualizar la información contenida en las fichas técnicas de estos productos y, concretamente, en el ámbito de la patología respiratoria, cuando se utilizan estos fármacos en pacientes con enfermedad cardiaca grave.

Igualmente, es importante interesarse por los cambios clínicos experimentados por el paciente (esputo purulento, fiebre, aumento de la disnea) que puedan ser indicativos de una agudización de su enfermedad. Obviamente, en caso de confirmarse, se debe derivar el paciente al médico.

La vacunación frente al neumococo y la vacunación anual antigripal debe ser recordada al pacientes como medidas muy útiles para reducir el riesgo de exacerbaciones, así como llevar un estilo de vida regular y adecuado a las características del paciente, incluyendo destacar la importancia de la nutrición apropiada, ya que en la EPOC el déficit nutricional y la pérdida ponderal son componentes importantes de la repercusión sistémica de esta enfermedad pulmonar.

Por supuesto, se debe insistir siempre en evitar los ambientes de contaminación (tabaco, incluida la exposición pasiva, contaminantes atmosféricos ambientales, contaminación del aire en viviendas y centros de trabajo, etc.) que pueden aumentar la inflamación pulmonar y acelerar el declive de la función pulmonar.

EL FARMACÉUTICO EN LA DETECCIÓN DE LA EPOC NO DIAGNOSTICADA

Es importante recordar que el 50-75% de los casos de EPOC no están diagnosticados y, por tanto, el farmacéutico, por su proximidad al paciente, está en una posición privilegiada para contribuir a detectar nuevos casos de EPOC. Por ello, es importante preguntar al paciente mayor de 40 años y fumador por

síntomas que hacen sospechar una posible EPOC: tos (sobre todo matutina), expectoración, disnea, etc., para remitirlos al médico de atención primaria para, realizar un estudio diagnóstico preciso.

Existe una amplia casuística de participación de los farmacéuticos comunitarios en la detección de EPOC a nivel ambulatorio. En este sentido, un ejemplo paradigmático de colaboración interprofesional en la detección de pacientes con EPOC no diagnosticada fue la llevada a cabo por la *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica* (SEPAR) y el *Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona* (COFB), con la colaboración de la *CAMFIC*, *Boehringer Ingelheim*, *Pfizer* y *Son Medica*.

En abril de 2010 SEPAR y COFB presentaron *FarmaEPOC 2*, un estudio planificado con el objetivo de contribuir a la detección precoz de la EPOC, gracias a la participación del farmacéutico comunitario y la accesibilidad de las farmacias. La iniciativa *FarmaEPOC* había tenido una primera fase, consistente en un estudio piloto, que demostró la factibilidad del estudio de casos de EPOC en FC mediante espirometría forzada. Lo que *FarmaEPOC 2* pretendía era evaluar el rendimiento de la implantación de un programa de diagnóstico precoz de EPOC basado en la búsqueda de casos. Participaron en esta iniciativa 100 oficinas de farmacia de la provincia de Barcelona, cuyos farmacéuticos investigadores fueron previamente instruidos en el empleo de espirómetros *Easy-One*.

Durante tres meses, las oficinas de farmacia fueron reclutando sujetos susceptibles de padecer EPOC mediante el *Cuestionario GOLD de probabilidad de EPOC*. Los sujetos que contestaron positivamente a tres o más preguntas, fueron sometidos a una espirometría forzada. Aquellos con una relación FEV_1/FVC inferior a 0,7 (70%) fueron remitidos a su médico de atención primaria para profundizar en el diagnóstico y el tratamiento. Los resultados finales mostraron que en total, 2.295 (73,5%) de las 3.121 personas invitadas en las oficinas de farmacia a participar en el programa fueron aceptados y 1.456 (63,4%) fueron identificados como de alto riesgo para la EPOC utilizando el cuestionario GOLD. Sólo 33 no pudieron realizar la espirometría, confirmándose la existencia de una limitación del flujo aéreo previo al broncodilatador (relación $FEV_1/CVF < 0,7$) en 282 (19,8%); 244 de ellos fueron remitidos a su médico de atención primaria para el diagnóstico definitivo y tratamiento terapéutico, pero sólo 39 de ellos (16%) devolvieron esta información al farmacéutico. Se obtuvieron espirometrías de calidad clínicamente aceptables (grado A o B) en el 69,4% de los casos (*Castillo, 2015*).

Otro estudio descriptivo, transversal y multicéntrico, ha sido llevado a cabo por la delegación balear de la *Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria* (SEFAC IB), con la colaboración de la *Associació Balear de Medicina Familiar i Comunitaria* (AMFIC), realizado en 30 farmacias comunitarias que disponían de una zona de atención personalizada, y en el que participaron 42 farmacéuticos que previamente habían recibido formación en métodos de cribado de EPOC (*Moranta, 2015*). La población de estudio estuvo constituida por personas mayores de 40 años de ambos sexos, fumadores, exfumadores, y fumadores pasivos, que presentasen signos o síntomas crónicos, y que en el cuestionario COPD-PS hubiesen obtenido una puntuación ≥ 4 . A los pacientes se les realizó la prueba de espiración forzada mediante el dispositivo portátil *Vitalograph COPD-6*. Si presentaba valores del cociente $FEV_1/FEV_6 < 0,75$ se derivaba el paciente a su médico de familia para que se le realizase la espirometría convencional de confirmación. Se encuestaron un total de 198 pacientes, encontrándose que 154 de ellos presentaban COPD-PS ≥ 4 y un 25% de ellos presentaron resultados del cociente $FEV_1/FEV_6 < 0,75$, lo

que supone que la prevalencia de posible EPOC en este estudio se ha estimado en un 19,2% de los pacientes encuestados.

También las oficinas de farmacia de la Comunidad de Madrid facilitaron a los ciudadanos la posibilidad de someterse a una prueba espirométrica para detectar la EPOC o comprobar su función pulmonar, en una campaña iniciada en 2016 por el *Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid* (COFM) en colaboración con los servicios de Neumología de los Hospitales de la Paz y la Princesa de Madrid. En concreto, en torno a medio centenar de farmacias madrileñas participan en el proyecto de *Detección precoz de EPOC en fumadores*, donde participan 70 farmacéuticos que han realizado más de 1.300 espirometrías a personas fumadoras o exfumadoras de entre 40 y 80 años, habiendo derivado a la consulta médica de diagnóstico a cerca de 80 pacientes.

EL ASESORAMIENTO FARMACÉUTICO MEJORA EL TRATAMIENTO DE LA EPOC

Es importante individualizar la información relativa a la **técnica inhalatoria**. La información que el paciente recibe a través de los prospectos incluidos en los medicamentos resulta en general confusa, a pesar de que en muchos casos incluye fotos, dibujos, etc. Por otro lado, muchos de los pacientes no llegan a leer en extenso todo el prospecto informativo. La explicación aportada por el personal sanitario resulta más eficaz que la lectura del prospecto, ya que en el primer caso se puede comprobar la comprensión. Las nuevas técnicas de imagen y la disponibilidad de vídeos informativos pueden tener un importante papel en esta decisiva labor.

Varios estudios han demostrado que la **utilización de los dispositivos de inhalación suele ser complicada para los pacientes con EPOC** y que en un número importante de casos se emplean de manera errónea. Atendiendo a ello, el *Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos* llevó a cabo un estudio, en colaboración con *Glaxo*, entre los meses de junio y agosto de 2007 para confirmar que la formación exhaustiva del paciente desde la oficina de farmacia en la correcta técnica de inhalación, así como un seguimiento posterior, mejora la utilización de los dispositivos de inhalación (*Megía, 2005*).

Se elaboró un cuestionario en el que se recogían datos acerca de la forma de utilización de los dispositivos de inhalación. Esta encuesta debía realizarse a un paciente al azar tratado con fármacos por vía inhalatoria, cuando acudiese a la oficina de farmacia a por su medicación. Los farmacéuticos debían señalar los errores observados y a continuación corregirlos, explicando la manera adecuada de llevar a cabo la inhalación. La entrevista se volvía a repetir al cabo de al menos 45 días, para conocer si el manejo había mejorado en este período. La variable de valoración principal fue el porcentaje de pacientes que manejaban adecuadamente los dispositivos de inhalación antes y después de la intervención del farmacéutico. También se analizaron la influencia que podrían tener ciertos factores como la edad, el tipo de dispositivo de inhalación en cuestión o el tiempo que llevase el paciente en tratamiento, así como el grado de cumplimiento del tratamiento, el grado de satisfacción del paciente con su tratamiento y su opinión acerca de la facilidad de empleo del dispositivo que utilizaba.

De los 1.313 pacientes encuestados inicialmente, el 84,2% (1.106 pacientes) presentaban algún error en su técnica de inhalación, especialmente una errónea inhalación (74,3%), a pesar de que el 96,3% de estos pacientes ya habían recibido una formación preliminar sobre el manejo de dispositivos por el médico y/o

por el farmacéutico. Otro problema observado fue el incumplimiento terapéutico, ya que hasta el 50,5% de los pacientes se olvidaban de tomar al menos 1-2 dosis semanales de tratamiento, y un 3,2% adicional presentaba cifras de incumplimiento aún mayores.

Tras una formación más profunda, el porcentaje de pacientes que usaban erróneamente los dispositivos de inhalación disminuyó hasta el 32,3% (424 pacientes), sin que apreciaran diferencias significativas en la mejora del manejo en función del dispositivo usado o edad del paciente ni tiempo de utilización. En general, el tratamiento con medicamentos administrados por inhalación fue bien aceptado por los pacientes, y sólo el 3,7% de los pacientes se quejaban de que el tratamiento les producía reacciones adversas inaceptables o no era capaz de controlar su sintomatología.

En definitiva, este estudio demostró que la formación exhaustiva a los pacientes por parte del farmacéutico en el manejo adecuado de los dispositivos de inhalación, así como el seguimiento farmacoterapéutico, son capaces de mejorar sustancialmente el manejo de los dispositivos de inhalación y que la oficina de farmacia es un lugar óptimo para formar a los pacientes acerca del manejo adecuado de los dispositivos de inhalación, disminuyendo los posibles riesgos asociados a una mala manipulación de los mismos.

INFORMACIÓN SOBRE DOPAJE DEPORTIVO

Otro aspecto que debe ser rigurosamente controlado en el ámbito de la oficina de farmacia y, en general, en cualquier lugar y proceso donde intervenga un farmacéutico, es facilitar información sobre el dopaje deportivo. Esta faceta está sujeta a una normativa muy estricta; en concreto, en España está regulada por *Reales Decretos 641/2009, de 17 de abril, por el que se regulan los procesos de control de dopaje y los laboratorios de análisis autorizados* y *1462/2009, de 18 de septiembre, por el que se modifica el Real Decreto 641/2009 y por el que se establecen medidas complementarias de prevención del dopaje y de protección de la salud en el deporte*. Con fecha de 28 de agosto de 2009, la **Agencia Mundial Antidopaje** (AMA) incluyó a las autoridades deportivas españolas en el grupo de las que cumplen totalmente el *Código Mundial Antidopaje*, y a las autoridades antidopaje españolas en el selecto grupo de países que disponen y ejecutan un programa de controles antidopaje fuera de competición.

La oficina de farmacia es un lugar idóneo donde ofrecer información especializada sobre el uso de medicamentos en relación con el dopaje deportivo por medicamentos. Aunque no es probable que un paciente con EPOC esté en condiciones de participar en certámenes deportivos de alta competición, existe el riesgo de que parte de la medicación pueda ser desviada por algunos cuidadores poco honestos, pese a que pudiera haber sido prescrita y dispensada correctamente (*Cuéllar, 2015*).

Los **agonistas β_2 -adrenérgicos** producen broncodilatación, lo que permitiría una mayor entrada de aire en los pulmones y, consecuentemente, una mejor oxigenación tisular; el clenbuterol¹² posee además actividad anabolizante. Sin embargo, un meta-análisis de 26 estudios clínicos agrupados (totalizando 403 participantes, con edades entre 7 y 30 años) en los que se comparó el empleo de agonistas β_2 adrenérgicos con placebo, no detectó ningún efecto significativo con los β_2 -agonistas inhalados sobre la resistencia, la fuerza o el rendimiento en el *sprint* en atletas sanos, aunque hay alguna evidencia (muy

débil estadísticamente) que indica que el empleo de estos fármacos por vía sistémica (no inhalatoria) podría incrementar el rendimiento físico en sujetos sanos no atletas (*Pluim, 2011*). Sea como fuere, **todos los β_2 -agonistas están prohibidos**, excepto el salbutamol inhalado (cantidad máxima de 1600 microgramos [μg] en 24 horas), el formoterol inhalado (dosis máxima administrada de 54 microgramos en 24 horas) y el salmeterol inhalado administrado de acuerdo con las pautas terapéuticas recomendadas oficialmente. Asimismo, se presumirá que la presencia en la orina de una concentración de salbutamol superior a 1.000 ng/ml o de formoterol superior a 40 ng/ml no corresponde a un uso terapéutico de la sustancia y se considerará el resultado analítico como adverso, a menos que el deportista demuestre mediante un estudio farmacocinético controlado que este resultado adverso fue consecuencia del uso de la dosis terapéutica inhalada que alcanzaba la cantidad máxima indicada.

Los **glucocorticosteroides** (dexametasona, betametasona, etc.) han sido objeto de uso y abuso en la creencia de que estas sustancias pueden mejorar el rendimiento deportivo. En principio, no es ilícita la utilización de inyecciones locales de glucocorticosteroides en el tratamiento de condiciones inflamatorias musculotendinosas para el alivio de los síntomas, lo que también suele traducirse en un retorno más rápido a la actividad deportiva; sin embargo, tal intervención no es en sí misma una cura inmediata, ya que el atleta todavía requiere un período de recuperación antes de continuar la actividad deportiva. Dado que existe una importante controversia sobre cuánto tiempo tiene que transcurrir para asegurar una recuperación completa del atleta, en aras de la seguridad de éste la Agencia Mundial Antidopaje mantiene a los glucocorticosteroides en la lista de sustancias prohibidas, así como un período obligatorio de 48 horas de descanso después de recibir una inyección local de glucocorticosteroides (*Pigozi, 2012*).

Todos los **glucocorticosteroides** que se administran por vía oral, intravenosa, intramuscular o rectal están prohibidos. Sin embargo, de acuerdo con la *Norma Internacional para las Autorizaciones de Uso Terapéutico*, el deportista podría realizar una *Declaración de Uso* para los glucocorticosteroides que se administren por vía intraarticular, periarticular, peritendinosa, peridural, intradérmica y por **inhalación**, salvo los preparados de uso tópico que se utilicen para desórdenes óticos, bucales, dermatológicos (incluyendo iontoforesis/fonoforesis), gingivales, nasales, oftalmológicos, y perianales, que no están prohibidos y no requieren ningún tipo de autorización de uso terapéutico, ni declaración de uso.

¹² Actualmente, no hay ningún medicamento de uso humano comercializado en España con clenbuterol.

BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Revisión sobre el riesgo de neumonía asociado a la administración de corticoides inhalados para el tratamiento de la EPOC. Nota informativa MUH (FV), nº 6/2016, 18 de marzo de 2016. Disponible en la web: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH_FV_06-corticoides.htm.
- **Busch R, Han MK, Bowler RP, Dransfield MT, Wells JM, Regan EA, Hersh CP; COPDGene Investigators.** Risk factors for COPD exacerbations in inhaled medication users: the COPDGene study biannual longitudinal follow-up prospective cohort. *BMC Pulm Med.* 2016; 16(1): 28. doi: 10.1186/s12890-016-0191-7.
- **Castillo D, Burgos F, Guayta R, Giner J, Lozano P, Estrada M, et al; FARMAEPOC group.** Airflow obstruction case finding in community-pharmacies: a novel strategy to reduce COPD underdiagnosis. *Respir Med.* 2015; 109(4): 475-82. doi: 10.1016/j.rmed.2015.02.009.
- **Cortijo Gimeno J, Milara Paya J, Morcillo Sánchez E.** Antiasmáticos. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos de los aparatos respiratorio, osteomuscular y genitourinario.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2014. pp. 1-20.
- **Cortijo Gimeno J, Milara Paya J, Morcillo Sánchez E.** Terapéutica del asma, EPOC e insuficiencia respiratoria. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos de los aparatos respiratorio, osteomuscular y genitourinario.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2014. pp. 21-44.
- **Cuéllar S.** Bromuro de umeclidinio (Incruse®) en EPOC. *Panorama Actual Med* 2015; 39(388): 911-5.
- **Cuéllar S.** Dopaje. *Panorama Actual Med* 2015; 39(382): 247-57.
- **European Medicines Agency (EMA).** European Medicines Agency 2011 Priorities for Drug Safety Research. Asthma treatments (long and short-acting Beta agonists and anticholinergics): risk of myocardial ischaemia and long term safety, especially in children. 1 July 2010; EMA/425298/2010. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/07/WC500094267.pdf
- **Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD,** Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. <http://goldcopd.org>.
- **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).** Pocket guide to COPD diagnosis, management, and prevention. A guide for health care professionals. 2017 report. Disponible en: <http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/12/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide.pdf>
- **Horita N, Goto A, Shibata Y, Ota E, Nakashima K, Nagai K, Kaneko T.** Antagonista muscarínico de acción prolongada (AMAP) más agonista beta de acción prolongada (ABAP) versus ABAP más corticosteroide inhalado (CSI) para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) estable. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017 Issue 2. Art. No.: CD012066. DOI: 10.1002/14651858.CD012066. Disponible en: <http://www.bibliotecacochrane.com/BCPGetDocument.asp?SessionID=%2012158928&DocumentID=CD012066>
- **Lenferink A, Brusse-Keizer M, van der Valk P, Frith P, Zwerink M, Monninkhof E, van der Palen J, Effing T.** Intervenciones de autocuidado, incluidos los planes de acción para las exacerbaciones, versus la atención habitual en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017 Issue 8. Art. No.: CD011682. DOI: 10.1002/14651858.CD011682. Disponible en: <http://www.bibliotecacochrane.com/BCPGetDocument.asp?SessionID=%2012158928&DocumentID=CD011682>

- **Megía C, Cuéllar S.** Manejo de los dispositivos de inhalación por pacientes con EPOC. Estudio desde la oficina de farmacia. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Panorama Actual Med.* 2008; 32(311): 140-53.
- **Miratvilles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al;** Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Arch Bronconeumol* 2012; 48(7): 247-57. Disponible en: http://issuu.com/separ/docs/gu_a_espanola_de_la_epoc_gesep?e=3049452/6084581
- **Moranta F, Gorreto L.** Detección precoz de EPOC en las farmacias comunitarias de Baleares (FARBALEPOC). *Farmacéuticos Comunitarios.* 2015; 7(3): 7-13. doi:10.5672/FC.2173-9218.(2015/Vol7).003.02. Disponible en: <http://www.raco.cat/index.php/FC/article/viewFile/321006/411487>
- **Müllerova H, Maselli D, Locantore N, Vestbo J, Hurst J, Wedzicha J et al.** Hospitalized Exacerbations of COPD Risk Factors and Outcomes in the ECLIPSE Cohort. *Chest.* 2015; 147(4): 999-1007.
- **Pérez M, Puig Peiró R, Aceituno S, Lizán L.** Impacto económico de las exacerbaciones agudas en EPOC desde la perspectiva del SNS español. *Rev Patol Respir.* 2016; 19(3): 89-95.
- **Pigozzi F, Di Gianfrancesco A, Zorzoli M, Bachl N, Mc Donagh D, Cummiskey J, Di Luigi L, Pitsiladis Y, Borrione P.** Why glucocorticosteroids should remain in the list of prohibited substances: a sports medicine viewpoint. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2012; 25(1): 19-24.
- **Pluim BM, de Hon O, Staal JB, Limpens J, Kuipers H, Overbeek SE, Zwinderman AH, Scholten RJ.** β_2 -Agonists and physical performance: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sports Med.* 2011; 41(1): 39-57. doi: 10.2165/11537540-000000000-00000.
- **van Geffen W, Douma W, Slebos D, Kerstjens H.** Broncodilatadores administrados con nebulizador versus IDMp con espaciador o IPS para las exacerbaciones de la EPOC. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016 Issue 8. Art. No.: CD011826. DOI: 10.1002/14651858.CD011826. Disponible en: <http://www.biblioteca-cochrane.com/BCPGetDocument.asp?SessionID=%2012158928&DocumentID=CD011826>
- **Walters J, Tang J, Poole P, Wood-Baker R.** Vacunas antineumocócicas para prevenir la neumonía en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017 Issue 1. Art. No.: CD001390. DOI: 10.1002/14651858.CD001390. Disponible en: <http://www.biblioteca-cochrane.com/BCPGetDocument.asp?SessionID=%2012145783&DocumentID=CD001390>