



BOLETÍN



DE USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO

SERVICIO DE FARMACIA DE ATENCIÓN PRIMARIA. CANTABRIA

AÑO XVIII

NÚMERO 1

DICIEMBRE 2011

Autores: Sangrador Rasero A*, Ortiz Portal F**, Casado Casuso S*, Prieto Sánchez R*.

SUMARIO

Uso racional de medicamentos en el tratamiento de la EPOC

Introducción: pág 1

Tratamiento de la EPOC: pág 2

Medicamentos: pág 3

Exacerbaciones de la EPOC: pág 8

Algoritmo de tratamiento de la EPOC: pág 9

Conclusiones: pág 10

Bibliografía: pág 10

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) se caracteriza por el desarrollo progresivo de obstrucción del flujo aéreo, poco reversible y que puede acompañarse de hiperreactividad bronquial. Los pacientes con EPOC presentan bronquitis crónica, enfisema pulmonar o una combinación de ambas enfermedades²

La EPOC es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados y en España constituye la cuarta causa de muerte.

El estudio EPISCAN³ mostró que la prevalencia de la EPOC en España era del 10,2% en la población entre 40 y 80 años. En los hombres la prevalencia es superior que en las mujeres (aunque se espera un incremento en este grupo en los próximos años) y aumenta con la edad hasta situarse en el 35,9% de los hombres entre 70 y 79 años.

Los datos de infradiagnóstico son también preocupantes, en el estudio IBERPOC⁴ se observó que del total de pacientes identificados como afectados por la EPOC solamente un 22% estaban diagnosticados.

Entre las líneas de acción del Plan de Calidad del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad figuraba la de acometer una revisión de la EPOC. En Junio de 2009 se publica la "Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud"⁵ en la cual se abordan objetivos dirigidos a mejorar la atención sanitaria a estos pacientes.

En el año 2011 un grupo de profesionales del Servicio Cántabro de Salud han elaborado el **Manual de actualización en el abordaje de la EPOC**¹ cuyo objetivo es facilitar a nuestros profesionales instrumentos de mejora y actualización en el abordaje de la EPOC.

Con él se pretenden desarrollar acciones encaminadas a garantizar la seguridad en cuanto a reducción de los factores de riesgo, evaluación multidimensional de la enfermedad, tratamiento de la EPOC estable, tratamiento de las exacerbaciones y manejo integral de la EPOC en fases avanzadas de la enfermedad. Por lo tanto, este proyecto va a implicar a la totalidad de los dispositivos (tanto en Atención Primaria como Hospitalaria) en los cuales se presta atención a este tipo de pacientes.

Este boletín está concebido como un complemento a este Manual con el objetivo de actualizar los conocimientos de los profesionales de Atención Primaria en los medicamentos empleados en el tratamiento de la EPOC, y de utilizar esos medicamentos en el momento adecuado, a la dosis precisa y con el menor coste posible para el paciente y la sociedad.

*Farmacéutica Especialista de Área de Atención Primaria. **FEA Neumología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Servicio Cántabro de Salud.

CLASIFICACIÓN DE LA EPOC

CLASIFICACIÓN DE LA EPOC (GOLD 2009 ⁶) (FEV ₁ /FVC < 70%)	
NIVEL DE GRAVEDAD	FEV ₁ posbroncodilatador (%)
LEVE	≥ 80%
MODERADA	≥ 50% y < 80%
GRAVE	≥ 30% y < 50%
MUY GRAVE	< 30% ó < 50% con FRC*

FEV₁: Volumen Espirado Máximo en el primer segundo de la espiración forzada.

FVC: Capacidad Vital Forzada.

FRC: Fallo Respiratorio Crónico.

ETIOLOGÍA DE LA EPOC¹

El principal factor de riesgo de la EPOC es la exposición y/o inhalación del humo del tabaco, incluido el ambiental o la exposición pasiva. Existen otros factores de riesgo como la exposición a la contaminación ambiental por productos de combustión de biomasa, combustible para cocinar o calefacción (frecuente en pacientes rurales o países en vías de desarrollo), exposición ocupacional al polvo y productos químicos (vapores y gases irritantes) y las infecciones respiratorias frecuentes durante la infancia. También se han descrito asociaciones con la hiperreactividad bronquial, el estatus socioeconómico y algunos genes.

Sin embargo, en cerca del 80% de los casos con limitación del flujo aéreo existen antecedentes de consumo de tabaco. **Se ha demostrado que el abandono definitivo del consumo de tabaco es la principal medida terapéutica, aunque no la única, en las personas que padecen EPOC.**

La exposición ocupacional a tóxicos inhalados es un factor de riesgo independiente de desarrollar EPOC y tiene un efecto aditivo con el humo del tabaco.

TRATAMIENTO DE LA EPOC

ASPECTOS GENERALES DEL TRATAMIENTO DE LA EPOC^{6,7,8}

El tratamiento farmacológico de la EPOC tiene como **objetivos**:

- prevenir la progresión de la enfermedad
- controlar y aliviar los síntomas
- mejorar la tolerancia al ejercicio y a las actividades de la vida diaria

- disminuir la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones
- tratar las exacerbaciones y las complicaciones de la enfermedad
- mejorar el estado de salud y
- disminuir la mortalidad.

Por el momento, **ninguno de los medicamentos que se emplean en el tratamiento de la EPOC ha demostrado modificar la disminución del deterioro de la función pulmonar que se produce con el tiempo** y que es el rasgo distintivo de la enfermedad.

Hasta el momento, los cambios que se pudieran producir en la función pulmonar tras un breve tratamiento con cualquiera de los medicamentos disponibles, no permite predecir los resultados que se obtendrán en otros aspectos clínicos de la enfermedad.

Aún así, los cambios en el FEV₁ postbroncodilatador tras el tratamiento farmacológico pueden parecer pequeños pero con frecuencia van acompañados de cambios mayores en el volumen pulmonar, lo cual contribuye a reducir la percepción de disnea por parte del paciente.

Los **principios generales** del tratamiento de la EPOC son:

- El tratamiento tiende a ser acumulativo requiriendo más medicamentos a medida que la enfermedad empeora.
- El tratamiento habitual debe mantenerse durante largos periodos de tiempo a menos que aparezcan efectos adversos significativos o que la enfermedad empeore.
- La respuesta al tratamiento es variable entre los pacientes así como la aparición de efectos adversos por lo que es preciso realizar una monitorización adecuada durante un periodo de tiempo conveniente para asegurarse de que los tratamientos introducidos no representan un coste inaceptable para el paciente.
- Los efectos del tratamiento farmacológico en la EPOC podrían ocurrir antes de lo pensado tras el inicio del tratamiento con broncodilatadores y corticoides inhalados, aunque hoy por hoy no es posible predecir si un medicamento reducirá o no las exacerbaciones en todos los pacientes.

Las **medidas generales** a aplicar en el tratamiento de la EPOC son:

- Abandono del hábito tabáquico para prevenir la progresión de la enfermedad. Utilización de tratamiento sustitutivo con nicotina, bupropion o vareniclina junto con medidas de apoyo, permiten aumentar la tasa de abstinencia tabáquica.
- Vacunación antigripal anual y antineumocócica en todos los pacientes. No hay evidencia suficiente para recomendar la administración de otras vacunas (*Haemophilus influenzae*, vacunas polimicrobianas, etc).
- Realización de ejercicio físico regular, es recomendable en todos los estadios de la enfermedad.

El cumplimiento del tratamiento farmacológico en la EPOC es variable; cuando se ha determinado en ensayos clínicos de gran tamaño se ha observado que el 85% de los pacientes toman el 70% de las dosis prescritas. Esto probablemente refleja que los pacientes EPOC están permanentemente sintomáticos. La adherencia al tratamiento aumenta cuando se explican claramente los objetivos y los resultados esperados de la terapia, junto con el refuerzo y la revisión de los tratamientos.

La vía de elección para la administración de los medicamentos en el tratamiento de la EPOC es la **inhalatoria** por su rápido inicio de acción y los menores efectos secundarios.

MEDICAMENTOS

BRONCODILADORES

Los broncodilatadores (BD) son uno de los pilares del tratamiento sintomático de la EPOC ya que **mejoran los síntomas, reducen las exacerbaciones y hospitalizaciones y mejoran la calidad de vida**, incluso si esa mejoría no se ve reflejada en la espirometría^{7,9-16}.

El incremento que producen en el FEV₁ y los cambios en otras variables espirométricas son debidas a la alteración que causan en el tono del músculo liso bronquial, pues la mejoría en el flujo espiratorio refleja que producen un ensanchamiento de las vías aéreas⁶.

A pesar de las importantes diferencias en sus lugares de acción dentro de la célula y a algunas evidencias de actividad no broncodilatadora con algunas clases de medicamentos, la consecuencia más importante de la terapia broncodilatadora es la relajación del músculo liso bronquial, la mejora del vaciado pulmonar durante la respiración en reposo⁸, y la reducción de la hiperinsuflación dinámica en reposo y en ejercicio. La trascendencia de estos cambios, especialmente cuando la enfermedad está más avanzada, no es fácilmente predecible por la mejora del FEV₁^{17,18}.

En pacientes con **síntomas ocasionales** el tratamiento con broncodilatadores de acción corta reduce los síntomas y mejora la tolerancia al esfuerzo.

En pacientes con **síntomas frecuentes y/o permanentes** el tratamiento con broncodilatadores de acción prolongada permiten un mayor control de los síntomas y mejora la calidad de vida y la función pulmonar y pueden reducir el número de exacerbaciones^{6,7,8,19,20}.

La **terapia oral** con BD es más lenta en el inicio de acción y tiene más efectos secundarios que el tratamiento inhalado por eso **no se recomienda como tratamiento de elección en la EPOC**.

En la actualidad se dispone de dos grupos de medicamentos broncodilatadores (BD):

- **anticolinérgicos**
- **b2-agonistas**

ANTICOLINÉRGICOS^{6,8,21}

Actúan bloqueando los receptores muscarínicos del músculo liso bronquial, inhibiendo el tono colinérgico vagal y produciendo broncodilatación.

Ipratropio además de bloquear los receptores muscarínicos M₃ bloquea los M₂ y modifican la transmisión a nivel preganglionar, aunque estos efectos parecen ser menos importantes en EPOC. Tiotropio posee una selectividad farmacocinética por los receptores M₃ y M₁. Es probable que la duración prolongada de su efecto sea debida a su disociación muy lenta de los receptores M₃, presentando una vida media de disociación significativamente más prolongada que la del ipratropio.

Están disponibles en aerosol presurizado (MDI) y polvo seco para inhalación (DPI).

Tanto ipratropio como tiotropio **mejoran el estado de salud y la eficacia de la rehabilitación pulmonar** de los pacientes con EPOC.

ANTICOLINÉRGICOS DE ACCIÓN CORTA. IPRATROPIO.

Es el único anticolinérgico de acción corta comercializado en España. Se suele administrar en dosis de 40-120 mcg (2-6 inhalaciones)/4-8 horas en función de la disnea. La duración de acción de ipratropio es mayor que la de los β 2-agonistas de corta duración, posee efecto broncodilatador hasta 8 horas tras su administración (Tabla 1).

ANTICOLINÉRGICOS DE ACCIÓN PROLONGADA. TIOTROPIO^{6,19,20}.

Es el único anticolinérgico de acción prolongada comercializado. Permanece unido a los receptores al menos durante 36 horas por lo que produce broncodilatación efectiva tras una única dosis diaria. La dosis recomendada es de 18 mcg/día. Posee una duración de acción superior a 24 h tras su administración.

Comparado con placebo, tiotropio **incrementa la tolerancia al ejercicio y mejora los resultados conseguidos con la rehabilitación pulmonar**. En un estudio se ha confirmado que el empleo de tiotropio produce una **disminución en el número de exacerbaciones**.

Aún así, no se ha observado que tiotropio añadido a otros tratamientos estándar tenga efecto sobre el declive de la función pulmonar ni sobre el riesgo cardiovascular.

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ANTICOLINÉRGICOS^{6,7,8}

Debido a la mínima absorción sistémica, tras su administración por vía inhalatoria, los efectos secundarios son mínimos. No están asociados con una incidencia significativa de prostatismo o de efectos adversos cardíacos, aunque recientemente se ha notificado en estudios de cohortes y casos y controles un pequeño e inesperado incremento de los eventos cardiovasculares en pacientes con EPOC tratados habitualmente con ipratropio. Este hecho no ha sido aún demostrado en grandes ensayos clínicos aleatorizados²²⁻²⁵.

Los **efectos adversos** más habituales son:

- Boca seca, más acusada con tiotropio
- Sabor metálico tras la inhalación de ipratropio
- Glaucoma de ángulo cerrado; complicación muy rara sólo notificada en pacientes que han utilizado dosis muy altas con nebulizador y máscara facial, probablemente por un efecto directo en el ojo.
- Broncoconstricción paradójica, se ha notificado en pacientes asmáticos pero no se ha confirmado en EPOC.

• 2- AGONISTAS^{6,8,20,21}

Al actuar sobre los receptores β 2 bronquiales incrementan el AMP cíclico dentro de las células originando la relajación del músculo liso aéreo. También se han observado otros efectos no broncodilatadores, pero su significado permanece todavía incierto.

El tiempo en iniciarse el efecto farmacológico, valorado por el FEV₁, es mayor que en el asma bronquial y entre los de larga duración es mayor con salmeterol que con formoterol (Tabla 1). No está claro si estas diferencias en el inicio del efecto farmacológico tienen alguna trascendencia clínica en el tratamiento de la EPOC.

La duración de la acción es diferente según el aspecto que se valore. Si se valora el incremento en el FEV₁ superior al basal, éste permanece durante más de 6 h, pero si se valora la presencia de cambios clínicos significativos, éstos no permanecen a las 4 h de haber administrado el medicamento²⁶.

Están disponibles en aerosol presurizado (MDI) y polvo seco para inhalación (DPI).

• 2-AGONISTAS DE ACCIÓN CORTA. SALBUTAMOL Y TERBUTALINA

Su inicio de acción comienza a los 3-5 minutos tras su inhalación, alcanzando en ese momento el 75% del efecto máximo, y finaliza a las 4-6 h tras su administración por lo que se consideran el tratamiento de elección en las crisis de disnea para ser utilizados a demanda.

Salbutamol es el medicamento de referencia del grupo y sirve de patrón de comparación. La vía inhalatoria es de elección, reservándose la vía oral para pacientes en los que dicha vía es imposible, y la parenteral para crisis severas y el ámbito hospitalario.

Por vía inhalatoria las dosis que se suelen utilizar son de 100-200 mcg (1-2 inhalaciones)/4-6 horas, con un máximo de 1600 mcg/día.

Terbutalina posee una actividad β_1 agonista ligeramente superior a salbutamol. Las dosis habituales por vía inhalatoria son: 500 mcg (1 inhal)/6 horas o a demanda, administrando como máximo 1.500 mcg (3 inhal)/administración y 12 inhalaciones/día (6.000 mcg).

• 2- AGONISTAS DE ACCIÓN PROLONGADA: SALMETEROL, FORMOTEROL E INDACATEROL

Salmeterol y formoterol incrementan la función pulmonar al menos durante 12 h en EPOC sin pérdida de eficacia en las horas nocturnas ni con su uso continuado²⁷⁻³⁰. El inicio de acción es más rápido con formoterol (5 minutos) que con salmeterol (20 minutos) (Tabla 1), pero como ya se ha comentado, la trascendencia clínica de este hecho es desconocida. Son junto con el tiotropio los medicamentos de elección en todos los pacientes que precisan tratamiento broncodilatador de manera continuada.

La dosis habitual de **salmeterol** es de 50-100 mcg/ 12 horas y de **formoterol** 12-24 mcg/24 horas.

Ambos medicamentos **reducen el número de exacerbaciones y producen una mejoría en el estado de salud** en los pacientes con EPOC³¹.

Recientemente se ha comercializado **indacaterol**, primer β_2 -agonista inhalado de acción prolongada de administración única diaria. La dosis de inicio recomendada es de 150 mcg una vez al día, pudiendo aumentar la dosis hasta un máximo de 300 mcg/día. En los ensayos clínicos realizados, la única variable evaluada fue el cambio en el FEV₁.

En comparación a placebo, indacaterol fue superior de manera estadísticamente significativa en la mejora de la función pulmonar a las 12 semanas de tratamiento. Sin embargo, las diferencias entre indacaterol y los controladores activos de los ensayos clínicos publicados (formoterol, salmeterol, tiotropio) fueron pequeñas y no se consideran clínicamente relevantes. Aunque el inicio de acción es similar a salbutamol (Tabla 1), no se recomienda utilizarlo como medicación de rescate.

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS •2-AGONISTAS⁶

La estimulación de los receptores β_2 adrenérgicos puede producir taquicardia sinusal y alteraciones del ritmo cardiaco en pacientes muy susceptibles, aunque con la terapia inhalada es raro que aparezcan. En algunos pacientes de edad avanzada tratados con dosis altas, cualquiera que sea su vía de administración, puede aparecer un temblor somático exagerado, que va a limitar la dosis máxima que se puede administrar.

Se puede producir hipokalemia, especialmente si se utilizan conjuntamente con diuréticos tiazídicos.

Tras la administración de β_2 -agonistas de acción corta como de acción prolongada se producen caídas moderadas en la PaO₂, aunque la trascendencia clínica de estos cambios es dudosa. A pesar de las informaciones aparecidas tiempo atrás, estudios más recientes y más detallados **no han encontrado asociación entre la utilización de β_2 -agonistas y una pérdida acelerada de la función pulmonar o incremento de la mortalidad en pacientes con EPOC.**

ANTIINFLAMATORIOS

METILXANTINAS TEOFILINA

Actúan inhibiendo de manera no específica la enzima intracelular fosfodiesterasa produciendo un incremento del AMP cíclico (AMPC) dentro de las células del músculo liso bronquial que causa broncodilatación.

La broncodilatación que producen es más eficaz con dosis altas del medicamento, pero debido a su estrecho margen terapéutico es cuando el riesgo de toxicidad es mayor³², por este motivo se prefieren los BD inhalados.

Se ha notificado que poseen otros efectos farmacológicos distintos a la broncodilatación, pero su importancia clínica está por determinar³³⁻³⁸.

Dosis bajas de Teofilina **reducen las exacerbaciones** en pacientes con EPOC, pero no incrementan el FEV₁ postbroncodilatador³⁹.

Todos los estudios clínicos realizados con teofilina se han realizado con preparaciones de liberación retardada.

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LA TEOFILINA

Los más comunes y que pueden ocurrir incluso dentro del rango terapéutico de la teofilina son:

- Dolor de cabeza
- Neurológicos: ansiedad, irritabilidad, insomnio
- Gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, anorexia e hipogastralgia

Menos habituales son:

- Cardiovasculares: aparición de arritmias auriculares y ventriculares
- Convulsiones, en pacientes con historial previo de epilepsia

INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA-4 (PDE4)⁴⁰

ROFLUMILAST

Inhibidor selectivo de la enzima PDE4, por vía oral, que actúa como antiinflamatorio en las células implicadas en la patogénesis de la EPOC. Roflumilast inhibe la enzima PDE4 que se encuentra en las células estructurales e inflamatorias, incluidas aquéllas implicadas en la patogénesis de la EPOC. Esta inhibición aumenta las concentraciones intracelulares de AMPc lo que produce una disminución de la inflamación en esas células.

Está indicado en el tratamiento de mantenimiento de la EPOC grave (volumen espiratorio máximo post-broncodilatador inferior al 50% del normal) asociada a bronquitis crónica en pacientes adultos con un historial de exacerbaciones frecuentes y como terapia adicional a un tratamiento broncodilatador.

La dosis recomendada es de un comprimido de 500 microgramos de roflumilast una vez al día. Se debe ingerir acompañado de agua y siempre a la misma hora.

Roflumilast, aún siendo un antiinflamatorio y no un broncodilatador, ha demostrado mejorar el FEV₁ en pacientes tratados con salmeterol o tiotropio⁴¹.

EFFECTOS ADVERSOS^{6,41}

Las reacciones adversas más comunes son de tipo gastrointestinal:

- Diarrea (se debe reducir la dosis a la mitad)
- Pérdida de peso (media 2 Kg)
- Náuseas
- Dolor abdominal

- Dolor de cabeza
- Alteraciones del sueño
- Debe ser evitado en pacientes con depresión

La mayoría de estas reacciones adversas fueron leves o moderadas y reversibles con la continuación del tratamiento, en la mayoría de los casos.

CORTICOIDES^{6,7,8,20}

Existe bajo nivel de evidencia de que los corticoides inhalados tengan efectos sobre los neutrófilos, células inflamatorias presentes en la EPOC, ya que éstos, al contrario que los eosinófilos presentes en el asma bronquial, son relativamente insensibles a los efectos de los corticoides. Incluso dosis altas de éstos no reducen el número de células inflamatorias o los niveles de citoquinas^{42,43}. Por ello, el tratamiento con corticoides inhalados sólo se recomienda en **pacientes con enfermedad más avanzada (moderada, grave y muy grave) y exacerbaciones de repetición.**

CORTICOIDES INHALADOS

Habitualmente, más del 70% de los pacientes con EPOC están en tratamiento con un corticoide inhalado y alrededor de un 5% con un corticoide oral. La racionalización de este hecho no está clara, se piensa que en algunos casos se extrapola al tratamiento de la EPOC la eficacia que poseen los corticoides en el tratamiento del asma y en las exacerbaciones de la EPOC^{44,45}.

Existen pocos datos para establecer una relación dosis-respuesta, ya que ésta no es uniforme ni puede predecirse por la respuesta previa a los corticoides orales o por la prueba broncodilatadora²⁰. No hay evidencias suficientes para determinar la dosis mínima de corticoide inhalado necesaria para obtener los efectos farmacológicos esperados. En la mayoría de los estudios realizados las dosis empleadas eran de moderadas a altas, aunque no hay experiencia suficiente con dosis de fluticasona superiores a 1.000 mcg (o equivalente) ni evidencia de superioridad.

Las dosis de corticoides inhalados empleadas habitualmente son:

Budesonida: 200-800 mcg/12 horas y

Fluticasona: 500 mcg/12 horas.

El tratamiento regular con corticoides inhalados en pacientes con enfermedad avanzada (FEV₁<50%) y exacerbaciones

habituales (al menos tres en los últimos tres años) han mostrado **reducir la frecuencia de las exacerbaciones y mejorar el estado de salud**^{6,20}.

Respecto a la modificación que producen en el FEV₁, existen diferencias entre los distintos estudios publicados. Algunos estudios han mostrado un pequeño incremento del FEV₁ postbroncodilatador y una pequeña reducción en la reactividad bronquial en EPOC estable⁴⁶⁻⁴⁸. Otros estudios han mostrado que su utilización regular no modifica el FEV₁ a largo plazo en pacientes con EPOC⁴⁹⁻⁵².

El empleo de corticoides inhalados en el tratamiento de la EPOC **siempre debe ir asociado al empleo concomitante de broncodilatadores y nunca en monoterapia**^{6,7,8,20}.

En pacientes con EPOC moderada, grave o muy grave y exacerbaciones frecuentes, el uso de corticoides inhalados asociados a agonistas β₂ de acción prolongada **reduce el número de exacerbaciones y mejora el FEV₁, la calidad de vida y el estado de salud**⁶.

Sin embargo, no se ha demostrado ningún efecto de la asociación de corticoides inhalados y agonistas β₂ de acción prolongada sobre la disminución de la mortalidad total respecto a placebo^{20,53-56}.

CORTICOIDES ORALES

Su utilización está limitada a las **exacerbaciones de la EPOC**. Su empleo crónico no está indicado^{6,7,8,20}.

Algunos pacientes con enfermedad más avanzada podrían requerir continuar el tratamiento con corticoides orales cuando éstos no pueden ser retirados tras una exacerbación. En estos casos, la dosis de corticoides orales debe ser lo más baja posible²⁶.

La dosis de **prednisona** recomendada es de 30 mg/día. En los pacientes con enfermedad severa o en los que la administración oral no sea posible se podrá utilizar **metilprednisolona** 40-125 mg/8-12 horas o **hidrocortisona** 100 mg/6-8 horas.

Los pacientes tratados con corticoides orales a largo plazo deberán ser monitorizados para prevenir la aparición de osteoporosis.

EFFECTOS ADVERSOS

En un metanálisis se observó que tras el tratamiento continuado con corticoides

inhalados se produjo un incremento en la incidencia de candidiasis orofaríngea y enrojecimiento espontáneo de la piel comparado con placebo⁵⁷.

Su utilización continuada aumenta el riesgo de neumonía^{58,59}. Este efecto se ha observado con dosis altas de fluticasona pero no ha sido observado en una reciente revisión sistemática de pacientes individuales en tratamiento con budesonida⁶⁰.

Existen datos contradictorios respecto al efecto que producen los corticoides inhalados sobre la densidad mineral ósea (DMO). En la misma revisión sistemática anterior⁶⁰ se observó que la variación de la DMO en los pacientes en tratamiento con corticoides orales era diferente entre los distintos estudios.

En otro estudio, se encontró que los pacientes tratados con corticoides inhalados tenían menores medidas de DMO en fémur y columna vertebral⁶¹, este hecho no ha sido confirmado en algunos estudios⁶²⁻⁶⁵ pero sí en otro⁶⁶.

El tratamiento por vía oral también se ha asociado con aparición de miopatía periférica y cataratas.

OTROS MEDICAMENTOS

Además de los medicamentos citados anteriormente, en el tratamiento de la EPOC se emplean otros tratamientos farmacológicos.

VACUNAS

VACUNA ANTIGRI PAL

La vacunación antigripal puede reducir las complicaciones y la muerte en pacientes con EPOC en un 50%⁶. Las vacunas que contienen virus atenuados son las más recomendadas⁶⁷, ya que son más eficaces en pacientes ancianos con EPOC⁶⁸.

VACUNA ANTINEUMOCÓCICA

En Cantabria esta vacuna está recomendada en todos los pacientes con EPOC⁶⁹. La vacuna antineumocócica ha mostrado reducir la incidencia de neumonía adquirida en la comunidad en pacientes con EPOC⁷⁰.

PROFILAXIS CON ANTIBIÓTICOS

La profilaxis continuada con antibióticos no ha demostrado tener ninguna influencia en la frecuencia de las exacerbaciones en la EPOC⁷¹⁻⁷³. En un estudio se utilizó profilaxis

antibiótica sólo en los meses de invierno durante un periodo de 5 años, concluyendo que no se producía ningún beneficio⁷⁴. En la actualidad no se dispone de ninguna evidencia que apoye el uso de profilaxis antibiótica de las exacerbaciones en la EPOC^{75,76}.

MUCOLÍTICOS-ANTIOXIDANTES

El empleo de mucolíticos y antioxidantes (ambroxol, N-acetil-cisteína, etc...) ha sido evaluado en varios estudios a largo plazo obteniéndose resultados controvertidos⁷⁷⁻⁷⁹. Aunque un pequeño número de pacientes con esputo muy viscoso pueden beneficiarse de la utilización de mucolíticos^{80,81}, el beneficio total es pequeño y no pueden ser recomendados para su utilización en todos los pacientes.

Respecto a N-acetil cisteína se ha observado en algunos estudios de pequeño tamaño que reduce la frecuencia de las exacerbaciones, especulándose que pudiera tener un papel en el tratamiento de los pacientes con exacerbaciones recurrentes⁸²⁻⁸⁵.

Posteriormente en otro ensayo clínico no se encontró que tuviera un efecto sobre la frecuencia de las exacerbaciones, excepto en aquellos pacientes que no habían sido tratados con corticoides inhalados⁸⁶.

ANTITUSIVOS

Aunque la tos es un problema para los pacientes con EPOC, ésta tiene un papel protector significativo⁶. Por lo tanto, el uso regular de antitusivos no está recomendado en la EPOC.

INMUNOMODULADORES

Algunos estudios mostraron una disminución en la gravedad y frecuencia de las exacerbaciones con su utilización^{87,88}, sin embargo, estos datos no fueron apoyados en estudios posteriores⁸⁹.

α -1 ANTITRIPSINA

El empleo sustitutivo con α -1 antitripsina solo está indicado en pacientes seleccionados con déficit en esa enzima.

EXACERBACIONES DE LA EPOC

La exacerbación de la EPOC se define como el cambio agudo en la situación clínica basal del paciente, que cursa con aumento de la disnea, de la expectoración, expectoración

purulenta, o cualquier combinación de estos tres síntomas y que precisa un cambio terapéutico¹.

En un 50-75% de las exacerbaciones de la EPOC se aísla en el esputo un agente infeccioso (virus y/o bacteria potencialmente patógenos). En el resto de los casos el agente causal está mal definido, pero la exposición a contaminación atmosférica, polvo, vapores o humos, muy probablemente se relacione con estas exacerbaciones. La exacerbación de la EPOC debe distinguirse de otras entidades que pueden cursar con síntomas similares, como neumonía, insuficiencia cardiaca congestiva, neumotórax, derrame pleural, tromboembolia pulmonar y arritmias.

Las bacterias implicadas con mayor frecuencia son principalmente: *Haemophilus influenzae*, *Streptococo pneumoniae* o *Moraxella catharralis*. En la EPOC con exacerbaciones frecuentes o exacerbación grave que curse con insuficiencia respiratoria y pueda requerir ventilación mecánica se debe sospechar infección por *Pseudomonas aeruginosa*.

Entre los virus destacan los Rinovirus. Otros microorganismos implicados son: Clamydia, Micoplasma, etc.

Para tratar la disnea se debe incrementar la dosis o la frecuencia de administración de los BD de acción corta, preferiblemente un β 2-agonista de corta duración, doblando la dosis o la frecuencia de utilización. Si todavía no se habían utilizado, se usarán anticolinérgicos hasta que mejoren los síntomas⁶.

El paciente debe mantener el mismo dispositivo de inhalación que utiliza habitualmente (cámara espaciadora o nebulizador). Si no utilizaba ninguno, se recomendará su empleo ya que facilitan la inhalación de dosis máximas de medicamentos. En caso de presentar mucha fatiga, el nebulizador puede ser el dispositivo más apropiado.

Corticoides Sistémicos. Deben prescribirse en pacientes con un incremento notable de la disnea que interfiere con las actividades de la vida diaria. El corticoide oral de elección es prednisona 30-40 mg/24 h vía oral durante 7-14 días.

En una reciente revisión Cochrane no se observó un incremento en el fallo del tratamiento usando los corticoides orales durante siete días o menos respecto a su utilización durante 14 días o más⁹⁰.

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LAS EXACERBACIONES⁹¹

Las exacerbaciones que presentan, además de disnea, cambios en las características de la expectoración son las que más a menudo tienen una etiología bacteriana y es en ellas donde la terapia antibiótica ha mostrado utilidad.

La indicación de tratamiento antibiótico está supeditada a la presencia de un esputo francamente purulento o a la aparición de cambios de sus características organolépticas (color, opacidad, viscosidad y/o adherencia) que tienden a estar asociadas a un aumento de la purulencia.

• Pacientes con FEV₁>50%.

• Sin comorbilidad:

- **Elección:** Amoxicilina-Ácido Clavulánico 875/125 mg/8h durante 7 días ó 2000/125/12 h durante 5 días.
- **Alternativa:** Cefditoreno 400 mg/12 h durante 5 días.

• Con comorbilidad:

- **Elección:** Moxifloxacino 400 mg/24 h durante 5-7 días ó Levofloxacino 500 mg/12-24 h durante 7 días.
- **Alternativa:** Amoxicilina-Ácido Clavulánico 875/125 mg/8h durante 7 días ó 2000/125/12 h durante 5 días.

• Pacientes con FEV₁<50%.

• Sin riesgo de infección por *P. aeruginosa*:

- **Elección:** Moxifloxacino 400 mg/24 h durante 5-7 días ó Levofloxacino 500 mg/12-24 h durante 7 días.
- **Alternativa:** Amoxicilina-Ácido Clavulánico 2000/125/12 h durante 5 días.

• Con riesgo de infección por *P. aeruginosa*:

- **Elección*:** Levofloxacino 500 mg/12-24 h durante 7 días ó Ciprofloxacino 750 mg/12 h durante 7 días.
- **Alternativa:** Betalactámico activo frente a *P. aeruginosa*.

Todos estos tratamientos son por vía oral.

*Debido a que la tasa actual de resistencias a ambas quinolonas es superior al 30%, antes de iniciar el tratamiento es conveniente solicitar el cultivo de una muestra de esputo.

ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LA EPOC^{6,7,8,20,26}

- En los pacientes con EPOC moderada se utilizará un BD de acción corta (β 2-agonista o ipratropio) a demanda.
- Si los síntomas persisten, considerar además la utilización regular de ipratropio⁵ o un β 2-agonista de larga duración o tiotropio (no se recomienda el uso conjunto de ipratropio y tiotropio).
- Si el paciente permanece sintomático a pesar de la adición de un β 2-agonista de larga duración o tiotropio se puede añadir el que no se hubiera añadido previamente.
- En pacientes en los que la disnea persiste o en los que padecen exacerbaciones frecuentes (1-2/año) a pesar del tratamiento con β 2-agonistas y tiotropio, considerar la adición de un corticoide inhalado, independientemente del valor de FEV₁ (Gold FEV₁ <50%). (Normalmente, y debido a la facilidad de administración en el mismo dispositivo, la asociación más empleada es la de β 2-agonistas y corticoide inhalado).
- La adición a la combinación anterior de tiotropio parece proporcionar beneficios adicionales⁹², aunque solo debe utilizarse en pacientes con EPOC grave o muy grave y con un mal control de los síntomas
- La teofilina puede añadirse al tratamiento de los pacientes que permanecen sintomáticos a pesar de un tratamiento óptimo con broncodilatadores o en aquéllos en los que haya que emplear la vía oral.
- El roflumilast puede añadirse al tratamiento de mantenimiento de la EPOC grave (volumen espiratorio máximo post-broncodilatador inferior al 50% del normal) asociada a bronquitis crónica en pacientes adultos con un historial de exacerbaciones frecuentes y como terapia adicional a un tratamiento broncodilatador.

Durante todo el proceso se pueden emplear además BD acción corta a demanda.

Recordemos que la **vía inhalatoria** es la vía recomendada para la administración de los medicamentos en la EPOC

CONCLUSIONES

- ◆ La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) se caracteriza por el desarrollo progresivo de obstrucción del flujo aéreo, poco reversible y que puede acompañarse de hiperreactividad bronquial.
- ◆ La prevalencia de la EPOC en España es del 10,2% en la población entre 40 y 80 años pero existen unos datos de infradiagnóstico preocupantes.
- ◆ El tratamiento farmacológico no frena el deterioro progresivo de la función pulmonar pero logra disminuir los síntomas y las complicaciones de la enfermedad.
- ◆ Los Broncodilatadores son la base del tratamiento sintomático de la EPOC.
- ◆ El tratamiento es acumulativo, requiriendo el empleo de más medicamentos a medida que la enfermedad empeora.

BIBLIOGRAFÍA

1. Manual de actualización en el abordaje de la EPOC. Servicio Cántabro de Salud 2011. ISBN: 978-84-694-1522-
2. Villagrasa V, Aznar S: Asma y EPOC. En: Elsevier ed. Manual de Farmacología. Guía para el uso racional del medicamento 2ª ed, Barcelona, 2010:165-180.
3. Ancochea J, Badiola C, Duran E, García RíO F, Miravittles M, Muñoz L, et al. Estudio EPI-SCAN: resumen del protocolo de un estudio para estimar la prevalencia de EPOC en personas de 40 a 80 años de edad en España. Arch Bronconeumol. 2009; 45-47.
4. Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographical variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. Chest. 2000; 118: 981-989.
5. Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad 2009. NIPO papel: 840-09-084-2.
6. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2010. Available from: <http://www.goldcopd.org/>
7. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. British Columbia Advisory Committee 2011. Available from: http://www.bcguidelines.ca/guideline_copd.html#management
8. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Standards for the Diagnosis and Management of Patients with COPD 2004. <http://www.thoracic.org/clinical/copd-guidelines/resources/copddoc.pdf>
9. Vathenen AS, Britton JR, Ebdon P, Cookson JB, Wharrad HJ, Tattersfield AE. High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. Am Rev Respir Dis 1988;138 (4):850-5.
10. Gross NJ, Petty TL, Friedman M, Skorodin MS, Silvers GW, Donohue JF. Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A three-center study. Am Rev Respir Dis 1989;139(5):1188-91.
11. Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. BMJ 1988;297(6662):1506-10.
12. Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. Eur Respir J 1991;4(4):415-20.
13. Ikeda A, Nishimura K, Koyama H, Izumi T. Bronchodilating effects of combined therapy with clinical dosages of ipratropium bromide and salbutamol for stable COPD: comparison with ipratropium bromide alone. Chest 1995;107(2):4015.
14. Guyatt GH, Townsend M, Pugsley SO, Keller JL, Short HD, Taylor DW, et al. Bronchodilators in chronic air-flow limitation. Effects on airway function, exercise capacity, and quality of life. Am Rev Respir Dis 1987;135(5):1069-74.
15. Man WD, Mustfa N, Nikolettou D, Kaul S, Hart N, Rafferty GF, et al. Effect of salmeterol on respiratory muscle activity during exercise in poorly reversible COPD. Thorax 2004;59(6):471-6.
16. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. Eur Respir J 2004;23(6):832-40.
17. Berger R, Smith D. Effect of inhaled metaproterenol on exercise performance in patients with stable "fixed" airway obstruction. Am Rev Respir Dis 1988;138(3):6249.
18. Hay JG, Stone P, Carter J, Church S, EyreBrook A, Pearson MG, et al. Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 1992;5(6):659-64.
19. Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). Arch Bronconeumol 2008;44:271-81.
20. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre Atención Integral al paciente con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Desde la Atención Primaria a la Especializada. Sociedad Española de Medicina de Familia (semFYC) y Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR); 2010.
21. Echave-Susaeta JM, Villena Garrido MV, Pérez González V. Nuevos avances en el tratamiento de la EPOC. Inf Ter SNS 2002;26:34-43.
22. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. Am J Respir Crit Care Med 2002;166(3):3339.
23. Guite HF, Dundas R, Burney PG. Risk factors for death from asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and cardiovascular disease after hospital admission for asthma. Thorax. 1999;54:301-307.
24. Macie C, Wooldrage K, Manfreda J, et al. Cardiovascular morbidity and the use of inhaled bronchodilators. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2008;3(1):163-169.
25. Ogale SS, Lee TA, Au DH, et al. Cardiovascular events associated with ipratropium bromide in COPD. Chest. 2010;137:13-19.
26. National Clinical Guideline Centre. (2010) Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. London: National Clinical Guideline Centre. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English>
27. Ulrik CS. Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with chronic obstructive pulmonary disease: a single centre randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. Thorax 1995;50(7):750-4.
28. Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Plesis N, Crawford C. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [published erratum appears in Eur Respir J 1997 Jul;10(7):1696] Eur Respir J 1997;10(4):815-21.
29. Cazzola M, Matera MG, Santangelo G, Vinciguerra A, Rossi F, D'Amato G. Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a dose-response study. Respir Med 1995;89(5):357-62.
30. Rossi A, Kristufek P, Levine BE, Thomson MH, Till D, Kottakis J, et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. Chest 2002;121(4):1058-69.
31. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, Goldman MD, Gross NJ, Wisniewski ME, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. Chest 1999;115(4):957-65.
32. Karpel JP, Pesin J, Greenberg D, et al. A comparison of the effects of ipratropium bromide and metaproterenol sulfate in acute exacerbation of COPD. Chest 1990; 98: 835-839.
33. Aubier M. Pharmacotherapy of respiratory muscles. Clin Chest Med 1988;9(2):311-24.
34. Moxham J. Aminophylline and the respiratory muscles: an alternative view. Clin Chest Med 1988;9(2):325-36.
35. Murciano D, Auclair MH, Pariente R, Aubier M. A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 1989;320(23):1521-5.
36. McKay SE, Howie CA, Thomson AH, Whiting B, Addis GJ. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. Thorax 1993;48(3):227-32.
37. Taylor DR, Buick B, Kinney C, Lowry RC, McDevitt DG. The efficacy of orally administered theophylline, inhaled salbutamol and a combination of the two as chronic therapy in the management of chronic bronchitis with reversible airflow obstruction. Am Rev Respir Dis 1985;131(5):747-51.
38. Aubier M. Pharmacotherapy of respiratory muscles. Clin Chest Med 1988;9(2):311-24.
39. Zhou Y, Wang X, Zeng X, Qiu R, Xie J, Liu S, Zheng J, Zhong N, Ran P. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. Respirology 2006 Sep;11(5):603-10.
40. Ficha técnica de Daxas®. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem>
41. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose m, Martínez FJ, Rabe KF for the M2-127 and M2-128 study groups. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with long acting bronchodilators: two randomised clinical trials. Lancet 2009;374:695-703.
42. Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM et al. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine. 1997; 155(2):542-548.
43. Hattotuwa KL, Gizycki MJ, Ansari TW et al. The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled biopsy study. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine. 2002; 165(12):1592-1596.
44. Britton M. The burden of COPD in the U.K.: results from the Confronting COPD survey. Respir Med. 2003; 97(Suppl C):S71-S79.
45. Peperell K, Rudolf M, Pearson M et al. General practitioner prescribing habits in asthma/COPD. Asthma in General Practice. 1997; 5(2):29-30.
46. Peters DK, Kochanek DK, Murphy SL. Deaths: final data for 1996. Natl Vital Stat Rep 1998; 47: 1-100

47. Turner MO, Patel A, Ginsburg S, et al. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1736-1744.
48. Hudson LD, Monti M. Rationale and use of corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin N Am* 1990; 74: 661-690.
49. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Eng J Med* 1999;340(25):194853.
50. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353(9167):1819-23
51. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320(7245):1297303.
52. The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease: Lung Health Study II. *N. Engl J Med* 2000;343:19029.
53. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007 Feb 22;356(8):77589.
54. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008 Nov 26;300(20):2407-16.
55. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2009 Feb 9;169(3):219-29.
56. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. TORCH investigators: Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:775-89.
57. Alsaedi A, Sin DD, McAlister FA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med*. 2002; 113(1):59-65.
58. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2007;356:775-789.
59. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Outpatient Management of Severe COPD. *N Engl J Med*. 2010;363(5):493-5.
60. Sin D, Tashkin D, Zhang X, et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2009;374(9691):712-19.
61. The Lung Health Study Research Group, Altose MD, Redline S et al. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2000; 343(26):1902-1909.
62. Johnell O, Pauwels R, Lofdahl C-G et al. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler. *Eur Respir J*. 2002; 19(6):1058-1063.
63. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Eng J Med* 1999;340(25):194853.
64. Johnell O, Pauwels R, Lofdahl CG, Laitinen LA, Postma DS, Pride NB, et al. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler. *Eur Respir J* 2002;19(6):105863.
65. Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA, Jenkins CR, Jones Pw, Willits LR, Yates JC, Vestbo J, Celli B. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the Towards revolution in COPD Health study. *Chest* 2009;136(6):1456-65.
66. The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease: Lung Health Study II. *N. Engl J Med* 2000;343:19029.
67. Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, Plummer WD, Jr., Palmer PS, Wright PF. A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis* 1994;169(1):68-76.
68. Hak E, van Essen GA, Buskens E, Stalman W, de Melker RA. Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, The Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 1998;52(2):1205.
69. Programa de vacunaciones Cantabria 2011. Gobierno de Cantabria 2011. ISBN: 978-84-693-9535-6.
70. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Muñoz J, Fernandez A, Hernandez M, et al. Clinical efficacy of antipneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006;61:18995.
71. Francis Rs, May JR, Spicer CC. Chemotherapy of bronchitis: influence of penicillin and tetracycline administered daily, or intermittently for exacerbations. *BMJ* 1961;2:97985.
72. Francis RS, Spicer CC. Chemotherapy in chronic bronchitis: influence of daily penicillin and tetracycline on exacerbations and their cost. A report to the research committee of the British Tuberculosis Association by their Chronic Bronchitis subcommittee. *BMJ* 1960;1:297-303.
73. Fletcher CM, Ball JD, Carstairs LW, Couch AHC, Crofton JM, Edge JR, et al. Value of chemoprophylaxis and chemotherapy in early chronic bronchitis. A report to the Medical Research Council by their Working Party on trials of chemotherapy in early chronic bronchitis. *BMJ* 1966;1(5499):131722.
74. Johnston RN, McNeill RS, Smith DH, Dempster MB, Nairn JR, Purvis MS, et al. Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis. *Br Med J* 1969;4(678):265-9.
75. Isada CM, Stoller JK. Chronic bronchitis: the role of antibiotics. In: Niederman MS, Sarosi GA, Glassroth J, eds. *Respiratory infections: a scientific basis for management*. London: WB Saunders; 1994:621-33.
76. Siafakas NM, Bouros D. Management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. In: Postma DS, Siafakas NM, eds. *Management of chronic obstructive pulmonary disease*. Sheffield: ERS Monograph; 1998:264-77.
77. Allegra L, Cordaro CI, Grassi C. Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis with carbocysteine lysine salt monohydrate: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Respiration* 1996;63(3):174-80.
78. Guyatt GH, Townsend M, Kazim F, Newhouse MT. A controlled trial of ambroxol in chronic bronchitis. *Chest* 1987;92(4):618-20.
79. Petty TL. The National Mucolytic Study. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of iodinated glycerol in chronic obstructive bronchitis. *Chest* 1990;97(1):75-83.
80. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995;8(8):1398-420.
81. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. Adopted by the ATS Board of Directors, November 1986. *Am Rev Respir Dis* 1987;136(1):225-44.
82. Hansen NC, Skriver A, Brorsen-Riis L, Balslov S, Evald T, Maltbaek N, et al. Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis. *Respir Med* 1994;88(7):531-5.
83. British Thoracic Society Research Committee. Oral N-acetylcysteine and exacerbations rates in patients with chronic bronchitis and severe airways obstruction. *Thorax* 1985;40(11):832-5.
84. Boman G, Backer U, Larsson S, Melander B, Wahlander L. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases. *Eur J Respir Dis* 1983;64(6):405-15.
85. Rasmussen JB, Glennow C. Reduction in days of illness after long-term treatment with N-acetylcysteine controlled-release tablets in patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1988;1(4):351-5.
86. Decreaser M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-utility Study, BRONCUS): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365(9470):1552-60.
87. Collet JP, Shapiro P, Ernst P, Renzi T, Ducruet T, Robinson A. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARIIS Study Steering Committee and Research Group. Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(6):171924.
88. Li J, Zheng JP, Yuan JP, Zeng GQ, Zhong NS, Lin CY. Protective effect of a bacterial extract against acute exacerbation in patients with chronic bronchitis accompanied by chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl)* 2004;117(6):82834.
89. Anzueto A, Fisher CL, Busman T, et al. Comparison of the efficacy of extended-release clarithromycin tablets and amoxicillin/clavulanate tablets in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Ther* 2001; 23: 72-86.
90. Walters JAE, Wang W, Morley C, Soltani A, Wood-Baker R. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 10. Art. No.: CD006897. DOI: 10.1002/14651858.CD006897.pub2.
91. Tercer documento de consenso sobre el uso de antimicrobianos en la agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Esp Quimioterap* 2007;20:93-105.
92. Welte T, Miravittles M, Hernández P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, Kessler R. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(8):741-50.
93. Catálogo de Medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos 2011.

SERVICIO CÁNTABRO DE SALUD

COMITE DE REDACCIÓN :

GERENCIA DE ATENCIÓN PRIMARIA

- Avda. Cardenal Herrera Oria s/n. Edif. anexo a la Residencia Cantabria

Teléfono: 942 20 27 93, Fax : 942 20 34 73

39011 SANTANDER

<http://www.scsalud.es/publicaciones/>

Vindionet (Farmacia/Boletines)

ISSN: 1576-8295

Dep Legal: SA 165-2000

Tabla 1. PRESENTACIONES Y DOSIS HABITUALES DE MEDICAMENTOS EN LA EPOC^{6,93}

MEDICAMENTO	INHALADOR	SOLUCION PARA NEBULIZACIÓN	ORAL	VIALES PARA INYECCIÓN	INICIO DE ACCIÓN (minutos)	DURACIÓN DE LA ACCIÓN (horas)
BETA-2 AGONISTAS						
DE ACCIÓN CORTA						
SALBUTAMOL	100 (MDI y DPI)	0,5%	2 y 4 mg (comprimidos) 2 mg/5 ml (jarabe)	0,5 mg/ml	3-5	4-6
TERBUTALINA	500 (DPI)		2,5 mg (comprimidos) 1,5 mg/5 ml (jarabe)		3-5	4-6
DE ACCIÓN PROLONGADA						
FORMOTEROL	4,5-12 (MDI y DPI)				5	12+
SALMETEROL	25-50 (MDI y DPI)				20	12+
INDACATEROL	150-300 (DPI)				5	24
ANTICOLINÉRGICOS						
DE ACCIÓN CORTA						
IPRATROPIO	20 mcg (MDI)	250 mcg/ml 500 mcg/2 ml			3-15	4-8
DE ACCIÓN PROLONGADA						
TIOTROPIO	18 mcg (DPI) y 2,5 mcg (MDI)				5	24+
METILXANTINAS						
TEOFILINA (ACCIÓN PROLONGADA)			100-300 mg (comprimidos)			24+
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA-4						
ROFLUMILAST			500 mcg (comprimidos)			24+
ANTICOLINÉRGICOS DE ACCIÓN CORTA ASOCIADOS A BETA-2 AGONISTAS DE ACCIÓN CORTA						
IPRATROPIO+ SALBUTAMOL		0,5/2,5 mcg			3-15	4-8
CORTICOIDES INHALADOS ASOCIADOS A BETA-2 AGONISTAS DE ACCIÓN PROLONGADA						
BUDESONIDA+ FORMOTEROL	80/4,5 mcg (DPI) 160/4,5 mcg (DPI) 320/9 mcg (DPI)				5	12+
FLUTICASONA+ SALMETEROL	50/25 mcg (MDI) 125/25 mcg (MDI) 250/25 mcg (MDI) 100/50 mcg (DPI) 250/50 mcg (DPI) 500/50 mcg (DPI)				20	12+
CORTICOIDES SISTÉMICOS						
PREDNISONA			5-60 mg (comprimidos)			
METIL-PREDNISOLONA			4,8,16 mg (comprimidos)	8,20,40 y 250 mg		

MDI: Cartucho presurizado

DPI: Polvo para inhalación

