

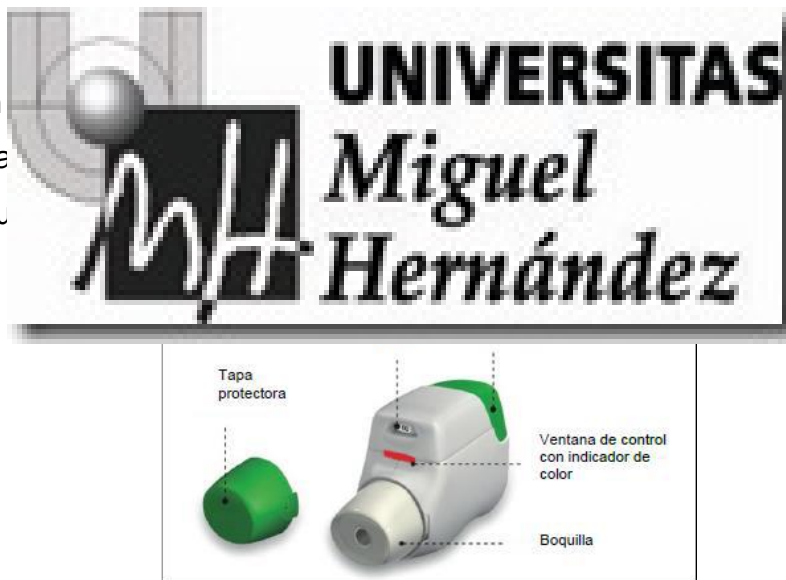
Además, lleva una ventana de color verde que indica la corrección de la dosis. El fármaco mezclado con el excipiente, después de la inspiración, llega hasta la boquilla donde una hélice de centrifugación ayuda a la separación de los componentes.

La principal ventaja de este dispositivo es que incorpora diversos sistemas de seguridad, como un mecanismo para evitar la repetición inadecuada de la dosis y un sistema de bloqueo al final de la última dosis. Además, es desechable, lo que lo diferencia de su predecesor (Novolizer®).

Estos aspectos novedosos se suman a los ya conocidos anteriormente por su predecesor: control visual con indicador de color, indicador de dosis y el “clic” audible al realizar la inspiración con un flujo adecuado.

La desventaja destacable de este tipo de dispositivos de depósito es que se encuentran

Genuair en
fármacos: a
aclidinio (Du



s siguientes
ormoterol y

FIGURA 3 Tomada de www.medicines.org.uk

3.4. Nexthaler

El sistema Nexthaler (FIGURA 4) también es un dispositivo de polvo seco. Es el primer dispositivo multidosis de polvo con partículas extrafinas. El diseño es compacto, ya que la tapa se desliza sin separarse del dispositivo. Esto permite una técnica de inhalación muy sencilla pues basta con abrirlo para que la dosis esté preparada para su inhalación.

Cuando se ha utilizado correctamente, se oye un “clic”, pero si se cierra el dispositivo sin haberse efectuado la inhalación por parte del paciente la dosis vuelve al reservorio sin perderse.

Este sistema dispone de un contador de dosis que no cambia si no se ha realizado una inhalación correcta, lo cual puede ayudar a estimar el cumplimiento del paciente.

Nexthaler en la actualidad se utiliza para la administración de los siguientes fármacos: formoterol y beclometasona (Foster ®, Formodual ®)

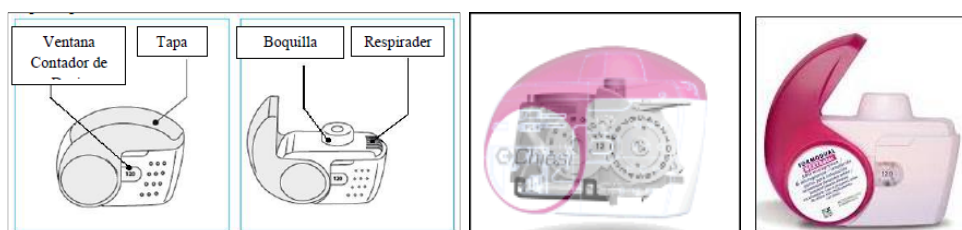


FIGURA 4 Tomada de www.medicines.org.uk

3.5. Ellipta

El dispositivo Ellipta es también un inhalador de polvo seco pero a diferencia de los anteriores se encuentra dentro de los sistemas predosificadores multidosis, es decir, que las dosis de fármaco se encuentran individualizadas en las llamadas unidades de administración.

Este dispositivo se abre girando la carcasa externa dejando al descubierto la boquilla y una palanca que al ser presionada desliza el obturador de la boquilla, destapando así la dosis que debe ser inhalada. Tras la inhalación bastará con volver a girar en sentido contrario la carcasa externa.

Además, presenta una ventana de color y produce un “clic” al realizar la inspiración con el flujo adecuado. En este caso el contador del dispositivo es de 10 en 10. Si la tapa del inhalador se abre y cierra sin que se haya inhalado la dosis del fármaco, la dosis se perderá y quedará retenida de forma segura dentro del inhalador, pero sin estar disponible para ser inhalada. De esta forma se evita que el paciente pueda de forma accidental administrarse una dosis adicional o una dosis doble en una misma inhalación.

Este sistema por tanto se convierte en un dispositivo más versátil y más cómodo en el manejo para el paciente que los predosificadores unidos.

Ellipta en la actualidad se utiliza para la administración de los siguientes fármacos: Vilanterol y fluticasona (Relvar[®]), Umeclidinio (Incruse[®]) y Vilanterol y umeclidinio (Anoro[®]).

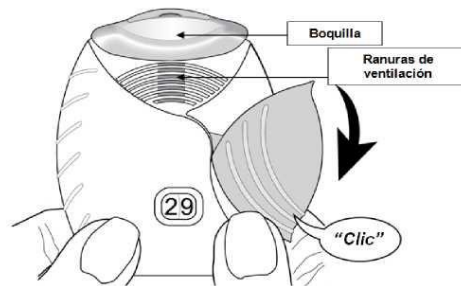


FIGURA 5 Tomado de <http://oppressus.info>

3.6. Trimbow[®]

En breve se empezará a comercializar la primera triple terapia fija extrafina (combinación de LAMA + LABA + CI), después de los resultados favorables obtenidos en los estudios TRILOGY y TRINITY publicados en la revista The Lancet, en un solo dispositivo con el nombre comercial Trimbow[®] con la siguiente formulación: fumarato de formoterol dihidratado + dipropionato de beclometasona + bromuro de glicopirronio. Se deberá administrar dos veces al día y el sistema de inhalación será presurizado.



FIGURA 6 Tomado de <http://www.pmlive.com>

3.7. e-Flow/e-Flow CS ®

El eFlow® es un nebulizador de malla vibrante. Esta malla o membrana con 1.000-7.000 orificios perforados con láser vibran en la parte superior del depósito de líquido el cual ejerce presión sobre una neblina de gotitas muy finas a través de los agujeros. La nueva tecnología que presenta este dispositivo parece haber resuelto alguno de los problemas que presentaban los nebulizadores anteriores como la producción excesiva de desechos o el excesivo calentamiento de la solución del fármaco (63). El e-Flow CS ® surge del problema que suponía la poca información relativa a la dosis ideal de la solución broncodilatadora que debe añadirse al nebulizador, existiendo una posibilidad real de sobredosis. Por eso el e-Flow Cs ® posee una malla de sistema cerrado que aceptará solo la ampolla que contiene el fármaco específico aprobado para su uso.

Estos dispositivos son silenciosos y están diseñados para administrar la medicación en dos o tres minutos, a diferencia de otros nebulizadores de chorro más comunes que suelen ser engorrosos, no portátiles, ruidosos y requieren 10-15 minutos para administrar el medicamento.

Sin embargo, estos dispositivos presentan también limitaciones pues costosos y su mantenimiento puede ser complicado debido a la necesidad de limpiar el dispositivo después de cada administración.

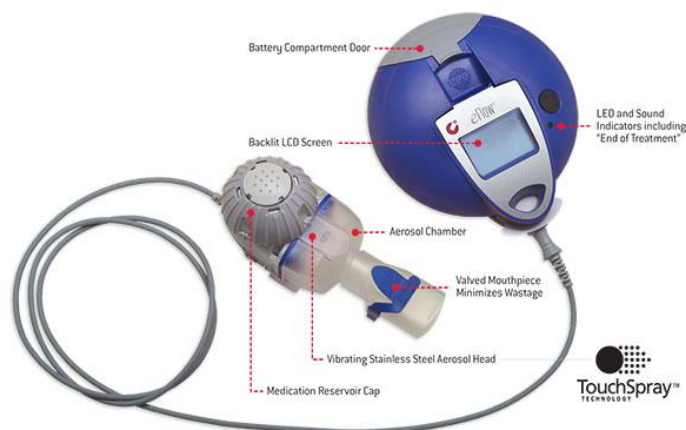


FIGURA 7 Tomado de: www.pari.com

A continuación, se recoge una tabla resumen de los dispositivos:

DISPOSITIVO	TIPO DE DISPOSITIVO	FLUJO REQUERIDO (L/min)	PRINCIPALES VENTAJAS	PRINCIPALES INCONVENIENTES	PRINCIPIO ACTIVO
RESPIMAT	Niebla fina	<20	<ul style="list-style-type: none"> - Facilidad coordinación administración - No hay que agitar antes de su uso - Sin propelentes - Presenta contador de dosis. - Menor cantidad de fármaco 	<ul style="list-style-type: none"> - Pocos fármacos disponibles. - Se ha de cargar el cartucho. - Dificultad en el proceso de carga de dosis en algunos pacientes. 	Tiotropio (Spiriva®) Olodaterol (Striverdi®) TIO/OLO (Spiolto®, Yanimo®).
BREEZHALER	DPI unidosis	>90	<ul style="list-style-type: none"> - No necesita coordinación - Dosis liberada uniforme 	Dificultad al cargar la dosis	Indacaterol (Hirobriz®, Onbrez®, Oslif®), Glicopirronio (Seebri®, Enurev®, Tovanor®) Combinación de ambos (Ultibro®, Ulunar®, Xoterna®)
GENUAIR	DPI sistema depósito	60-90	<ul style="list-style-type: none"> - Mecanismo para evitar la repetición inadecuada de la dosis - Sistema de bloqueo al final de la última dosis 	Menor protección frente a la humedad	Aclidinio (Eklira®, Bretaris®) Formoterol y Aclidinio (Dualkir® y Brimica®)
NEXTHALER			<ul style="list-style-type: none"> - Contador de dosis que no cambia si no se ha realizado una inhalación correcta - No pérdida de dosis, vuelve al reservorio 		Formoterol y Beclometasona (Foster®, Formodual®)
ELLIPTA	DPI multidosis	<50	<ul style="list-style-type: none"> - Evita que el paciente pueda de forma accidental administrarse una dosis adicional - Cómodo en el manejo 	Pérdida de dosis	Vilanterol y fluticasona (Relvar®), Umeclidinio (Incruse®) Vilanterol y umeclidinio (Anoro®)
TRIMBOW	pMDI	<20	<ul style="list-style-type: none"> - Amplia variedad de principios activos comercializados 	<ul style="list-style-type: none"> - Sincronización muy precisa inspiración/activación. - Bajo depósito pulmonar - Alto impacto orofaríngeo 	Triple terapia: tiotropio y salmeterol con fluticasona
e-FLOW CS	Nebulizador malla vibrante	6-8	<ul style="list-style-type: none"> - Silencioso - Tiempo administración corto 	<ul style="list-style-type: none"> - Costoso - Mantenimiento complicado 	Glicopirronio en estudio

4. Nuevas formulaciones

Nanotecnología

Uno de los campos con mayor investigación y con resultados prometedores es la nanotecnología. En el caso de la EPOC la ventaja que podría presentar este tipo de tecnología es la de la liberación sostenida pues, sin duda, permitiría administrar menos dosis y estarían más espaciadas. De esta manera se podría conseguir una pauta más cómoda para el paciente, reduciendo así el incumplimiento terapéutico.

En este escenario, Vij et al (64) describieron una posible vesícula polimérica multifuncional formada por una mezcla de poli (etilenglicol) y PLGA (PLGAPEG) para la administración combinada de medicamentos para la EPOC (el corticosteroide prednisona y / o el broncodilatador antiinflamatorio teofilina). También, más tarde Muralidharan et al. (65) publicaron un diseño novedoso y prometedor de un dispositivo de polvo seco inhalable avanzado que contiene dimetilfumarato, para tratar la inflamación pulmonar, utilizando tecnología avanzada de diseño de ingeniería de partículas para la administración dirigida a los pulmones como un aerosol seco de componente único. Usando el modelo predictivo de deposición pulmonar in vitro, los autores encontraron que los patrones de deposición de aerosol de estas partículas podían alcanzar las vías respiratorias inferiores para tratar la inflamación en esta región en enfermedades tales como la EPOC.

Propuesta personal

En la actualidad el infradiagnóstico representa uno de los de los principales desafíos para la EPOC. Existen estudios que corroboran la alta tasa de infradiagnóstico. En el estudio español EPI-SCAN, el 73% de los individuos con EPOC no fueron diagnosticados antes del estudio (66). Este fenómeno de infradiagnóstico en la EPOC se debe principalmente a tres factores (67):

1- El bajo nivel de información de la población en general sobre esta enfermedad y sus consecuencias, evaluado en diferentes partes del mundo.

2- El deficiente control del sistema médico para la detección precoz de esta patología. El personal médico de atención primaria debe estar capacitado para reconocer y sospechar la presencia de esta enfermedad, identificando los factores de riesgos a los que el paciente está expuesto.

3-El bajo uso de la espirometría. Varios estudios han evaluado la poca utilización de esta técnica, especialmente en atención primaria

Por todo esto propongo una serie de actuaciones de cara a mejorar estos aspectos:

1- Campañas dirigidas a la población general (televisión, radio, folletos informativos en centros de salud y farmacias) como se ha hecho por ejemplo con las enfermedades cardiovasculares.

2- Motivar a los profesionales sanitarios en la búsqueda activa de estos pacientes (historia de tabaquismo de al menos 10 años/paquete y mayor de 35 años). Para alcanzar este grado de implicación se podrían organizar actividades desde la dirección de atención primaria y coordinación de centros de salud (charlas, cursos de formación, rotatorios en hospital...) así como el nombramiento de un referente por cada centro de salud que se encargue de la coordinación de toda esta serie de actividades. Además, sería de vital importancia la existencia de una comunicación fluida con el servicio de neumología del hospital de referencia.

3- Facilitar desde la dirección de enfermería la formación de personal cualificado en la realización de espirometría (rotatorios en servicio de neumología-

enfermería especializada) permitiendo de esta forma que se aproveche mejor los recursos de los que se disponen en los departamentos sanitarios.

Además del infradiagnóstico otro de los problemas más frecuentes en la actualidad con los pacientes que padecen esta enfermedad es la baja adherencia al tratamiento. Este problema durante los últimos años está siendo un problema creciente, tanto que la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo definió como "un nuevo problema farmacológico". En el caso de la EPOC los principales factores que afectan el cumplimiento son: frecuencia de administración, inicio de acción rápido, función del dispositivo (68). Para mejorar la adherencia de estos pacientes propongo la creación de una consulta de educación en la que los farmacéuticos explicasen al paciente todo lo referido al tratamiento pautado por el especialista.

El paciente después de la consulta con el médico acudiría a la consulta de educación consiguiendo de esta forma adiestrar a los pacientes en el manejo de los dispositivos y reforzar positivamente el cumplimiento del tratamiento.

De esta manera pondríamos un mayor énfasis en el cumplimiento real de los medicamentos prescritos por el médico, que a menudo se considera una responsabilidad exclusivamente del paciente.

Posiblemente todo esto contribuiría a reducir las terribles consecuencias que supone una baja adherencia al tratamiento, en concreto el aumento del riesgo de un resultado clínico deficiente, asociado con el empeoramiento de la calidad de vida y el aumento del gasto en atención de la salud.

En la actualidad, existen numerosos dispositivos en el mercado efectivos pero que requieren de una administración muy continua y con los cuales no se evitan las exacerbaciones. El sistema Staccato® es un inhalador manual de un solo uso hecho de plástico que utiliza un sistema térmico único para calentar y vaporizar rápidamente una película delgada de medicamento (69).

Ahora este dispositivo se emplea para la administración de loxapina por vía transpulmonar en el tratamiento de la agitación en adultos diagnosticados con esquizofrenia o trastorno bipolar.

El hecho revolucionario de este dispositivo es que la medicación administrada alcanza las regiones alveolares. Mi propuesta en este caso sería desarrollar nanopartículas poliméricas de poli-láctico-co-glicólico (PLGA) con fármacos utilizados en el tratamiento de la EPOC que se cargaran en este novedoso dispositivo. Esto lograría que gracias a las características del PLGA se lograra una liberación sostenida del fármaco y que gracias al sistema del dispositivo esta liberación prolongada se produjera en la parte baja del árbol respiratorio (bronquiolos, alveolos) para que el tratamiento fuera más efectivo.

La administración de los fármacos mediante nanopartículas en este dispositivo podría realizarse periódicamente en el ámbito hospitalario en combinación con la terapia ambulatoria de aerosoles más convencionales autoadministrados por cada paciente diariamente. De esta manera se podría reducir el número de exacerbaciones y concienciar al paciente sobre la necesidad de cumplir con la pauta terapéutica marcada al realizarse un seguimiento periódico.



FIGURA 8 Tomado de <http://www.sweetadditions.net>

CONCLUSIONES

Una vez realizada la búsqueda bibliográfica sobre el abordaje actual de la EPOC y sus perspectivas de mejora podemos concluir según lo investigado que:

1. La EPOC es una enfermedad crónica de elevada incidencia y prevalencia que repercute negativamente en la calidad de vida de los pacientes y que supone un gasto importante al Sistema Sanitario.
2. El infradiagnóstico y la falta de adherencia a los tratamientos de esta enfermedad son los dos grandes problemas que no permiten en muchos casos controlar la enfermedad.
3. La investigación actual se centra en la búsqueda de nuevos principios activos, nuevas combinaciones o nuevos dispositivos aerosol más efectivos que mejoren la calidad de vida del paciente y eviten la aparición de exacerbaciones.
4. La nanotecnología es un campo prometedor de investigación y aplicación clínica que ofrece características diferenciadoras para el tratamiento de la enfermedad.

A la vista de estas conclusiones se pueden proponer estrategias para afrontar el tratamiento de la EPOC con más probabilidades de éxito, lo que conllevaría a incrementar el nivel de calidad de vida de los pacientes y permitiría un ahorro económico sanitario. Para ello los esfuerzos deben centrarse en:

1. La intervención por parte de Estado y en concreto de las autoridades sanitarias para dar a conocer la EPOC, así como la implantación de un sistema eficaz para la detección precoz y de concienciación social de la misma y un seguimiento real de cumplimiento terapéutico donde el farmacéutico podría tener un papel principal.
2. La utilización de dispositivos más sofisticados que permitirán una mejor distribución del fármaco en el pulmón para reducir las crisis en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

CITAS

- (1) Garcia-Aymerich J., Agustín A., Barberá J., Belda J., Farrero E., Ferrer A. et al. La heterogeneidad fenotípica de la EPOC. Elsevier [Internet]. 2009; 45(3): 129-138.
- (2) Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014. Disponible en: <http://www.goldcopd.org/>
- (3) Soler Cataluña J. Novedades de la Guía Española de la EPOC (GESEPOC) 2017. 2017; 17-22
- (4) Murray C.J., López A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study Lancet, 349 (1997), pp. 1498-1504.
- (5) Garcia-Aymerich J., Agustín A., Barberá J., Belda J., Farrero E., Ferrer A. et al. La heterogeneidad fenotípica de la EPOC. Elsevier [Internet]. 2009; 45(3): 129-138.
- (6) Riesco Miranda J.A., Márquez Pérez F.L., Mateos Caballero L., Corral Peñafiel J. En: Corral Peñafiel J. Algoritmos en Neumología. 3ª ed. España; 2017. 103-112
- (7) Soler Cataluña J. Novedades de la guía española de la EPOC (GESEPOC) 2017. En: Ortega Cerrato J. Novedad de la EPOC en 2017. 1ª ed. España: fundación BYOTIC; 2017. 17-22
- (8) Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017.
- (9) Guía Española de la EPOC (GESEPOC) 2017
- (10) Cabrera Navarro P., Cabrera López C. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En: Batista Yañez M. Manual de enfermedades Respiratorias. 3ª ed. España: Fundación Canaria de Médicos de las Palmas; 2016. 91-116
- (11) Riesco Miranda J.A., Márquez Pérez F.L., Mateos Caballero L., Corral Peñafiel J. En: Corral Peñafiel J. Algoritmos en Neumología. 3ª ed. España; 2017. 103-112
- (12) Riesco Miranda J.A., Márquez Pérez F.L., Mateos Caballero L., Corral Peñafiel J. En: Corral Peñafiel J. Algoritmos en Neumología. 3ª ed. España; 2017. 103-112
- (13) Castela Naval J., Fernández Francés J. Neumología y cirugía torácica. 8ª ed. Madrid: CTO editorial; 2012
- (14) Barjaktarevic I., Arredondo A., Cooper B. Positioning new pharmacotherapies for COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015 Jul 24;10:1427-42.
- (15) Naunheim K., Wood D., Mohsenifar Z., et al; National Emphysema Treatment Trial Research Group. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. Ann Thorac Surg. 2006;82(2):431–443.
- (16) Fernández Villar A. Los tratamientos que vienen y los que se quedan. En: Ortega Cerrato A. Novedad de la EPOC en 2017. 1ª ed. España: fundación BYOTIC; 2017. 85-93
- (17) Ferrer J., Miravittles M., Barrecheguren M., Rodríguez E. y Pallero M. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y bronquitis crónica. En: Morell F. Guía neumológica. 10ª ed. España: MEDERIC; 2017. 73-83
- (18) Kwak MS, Kim E, Jang E, Kim H, Lee CH. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. The efficacy and safety of triple inhaled treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis using Bayesian methods. 2015 Nov 3;10:2365-76.
- (19) Siedlinski M, Tingley D, Lipman PJ, et al; COPD Gene and ECLIPSE Investigators. Dissecting direct and indirect genetic effects on chronic obstructive pulmonary disease (COPD) susceptibility. Hum Genet. 2013;132(4):431–441.
- (20) Prakash A, Babu KS, Morjaria JB. Novel anti-cholinergics in COPD. Drug Discov Today. 2013 Nov; 18(21-22):1117-26
- (21) Blasi F., corresponding author Canonica W. and Miravittles M. Is acclidinium alone or combined with a LABA a rational choice for symptomatic COPD patients? Respir Res. 2017; 18: 19.

- (22) Joos GF. Potential for long-acting muscarinic antagonists in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2010;19(2):257–264.
- (23) Kerwin EM, D'Urzo AD, Gelb AF, Lakkis H, Garcia Gil E, Caracta CF, ACCORD I study investigators. Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice-daily aclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). 2012 Apr; 9(2):90-101
- (24) Rennard SI, Scanlon PD, Ferguson GT, Rekeda L, Maurer BT, Garcia Gil E, Caracta CF ACCORD COPD II: a randomized clinical trial to evaluate the 12-week efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clin Drug Investig*. 2013 Dec; 33(12):893-904.
- (25) Ni H, Soe Z, Moe S. Aclidinium bromide for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 19; (9):CD010509
- (26) Joos GF. *Drugs Today (Barc)*. 2012 Dec; 48(12):757-63.
- (27) Ulrik CS. Once-daily glycopyrronium bromide, a long-acting muscarinic antagonist, for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of clinical benefit. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:673–678.
- (28) Sunovion Respiratory Development Inc Study to investigate the dose response, safety and efficacy of nebulized ep-101(sun101) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): GOLDEN-1 Study. [Accessed July 15, 2017].
- (29) Tal-Singer R, Cahn A, Mehta R, et al. Initial assessment of single and repeat doses of inhaled umeclidinium in patients with chronic obstructive pulmonary disease: two randomised studies. *Eur J Pharmacol*. 2013;701(1–3):40–48.
- (30) Trivedi R, Richard N, Mehta R, Church A. Umeclidinium in patients with COPD: a randomised, placebo-controlled study. *Eur Respir J*. 2014;43(1):72–81.
- (31) Suresh Babu K. and Bhagwanji Morjaria J. Umeclidinium in chronic obstructive pulmonary disease: latest evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis*. 2017 Apr; 8(4-5): 81–91.
- (32) Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat® versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2–4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:697–714.
- (33) Profita M, Albano GD, Riccobono L, et al. Increased levels of Th17 cells are associated with non-neuronal acetylcholine in COPD patients. *Immunobiology*. 2014;219(5):392–401.
- (34) Incorva C., Montagni M., Makri M., Galeazzo Riario-Sforza G. and Ridolo E. Striving for optimal bronchodilation: focus on olodaterol. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 439–444.
- (35) Timmer W, Massana E, Jimenez E, Seoane B, de Miquel G, Ruiz S. First-in-human study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of abediterol (LAS100977), a novel long-acting B2-agonist. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(12):1347–1353.
- (36) Broadley KJ. Beta-adrenoceptor responses of the airways: for better or worse? *Eur J Pharmacol*. 2006;533(1–3):15–27.
- (37) Cazzola M, Segreti A, Matera MG. New developments in the combination treatment of COPD: focus on umeclidinium/vilanterol. *Drug Des Devel Ther*. 2013;7:1201–1208.
- (38) Celli B, Crater G, Kilbride S, et al. Once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD: a randomized, controlled study. *Chest*.
- (39) Decramer M., Hanania N., Lötvall J., Yawn B. The safety of long-acting β_2 -agonists in the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013; 8: 53–64.
- (40) Maleki-Yazdi M., Singh D., Anzueto A., Tombs L., Fahy W., Naya I. Assessing Short-term Deterioration in Maintenance-naïve Patients with COPD Receiving Umeclidinium/Vilanterol and Tiotropium: A Pooled Analysis of Three Randomized Trials. *Adv Ther*. 2016; 33(12): 2188–2199.
- (41) Rodrigo GJ, Plaza V. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of indacaterol and Glycopyrronium for the treatment of COPD: a systematic review. *Chest*. 2014;146(2):309–317.
- (42) Singh D. New combination bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: current evidence and future perspectives *Br J Clin Pharmacol*. 2015 May; 79(5): 695–708.

- (43) Halpin DMG. The Role of Tiotropium+Olodaterol Dual Bronchodilator Therapy in the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2018 Jan;81(1):13-18.
- (44) Singh D, Jones PW, Bateman ED, Korn S, Serra C, Molins E, Caracta C, Garcia Gil E, Leselbaum A, et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulm Med*. 2014;14(178):1–11.
- (45) D'Urzo AD, Rennard SI, Kerwin EM, Mergel V, Leselbaum AR, Caracta CF, et al. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24 week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. *Respir Res*. 2014;15(123):1–18.
- (46) Medic G, Lindner L, van der Weijden M, Karabis. Efficacy and Safety of Acclidinium/Formoterol versus Tiotropium in COPD: Results of an Indirect Treatment Comparison. *A Adv Ther*. 2016 Mar;33(3):379-99.
- (47) Dhungana S. and Criner J.G. Spotlight on glycopyrronium/formoterol fumarate inhalation aerosol in the management of COPD: design, development, and place in therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12: 2307–2312.
- (48) Tamm M, Richards DH, Beghé B, Fabbri L. Inhaled corticosteroid and long-acting β 2-agonist pharmacological profiles: effective asthma therapy in practice. *Respir Med*. 2012;106 Suppl 1:S9–S19.
- (49) Kew KM, Dias S, Cates CJ. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;3:CD010844.
- (50) Dransfield MT, Feldman G, Korenblat P, et al. Efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol (100/25 mcg) versus twice-daily fluticasone propionate/salmeterol (250/50 mcg) in COPD patients. *Respir Med*. 2014;108(8):1171–1179.
- (51) Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2013;1(3):210–223.
- (52) Fuhr R, Vaidya S, Khindri S, et al. Pharmacokinetics (PK) of indacaterol acetate and mometasone furoate delivered alone or in combination following once daily inhalation in healthy subjects. *Eur Respir J*. 2014;44(Suppl 58):P903.
- (53) Beasley RW, Donohue JF, Mehta R, et al. Effect of once-daily indacaterol maleate/mometasone furoate on exacerbation risk in adolescent and adult asthma: a double-blind randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2015;5(2)
- (54) Vaidya SS, Khindri S, Calder N, Machineni S, Hara H, Majumdar T et al. Pharmacokinetics of indacaterol and mometasone furoate delivered alone or in a free or fixed dose combination in healthy subjects. *Pulm Pharmacol Ther*. 2016 Apr;37:30-6. doi: 10.1016/j.pupt.2016.01.004.
- (55) Korn S, Buhl R. Efficacy of a fixed combination of ciclesonide and formoterol: the EXCITED-study. *Respir Med*. 2012;106(1):57–67.
- (56) Papi A, Dokic D, Tzimas W, Mészáros I, Olech-Cudzik A, Koroknai Z et al. Fluticasone propionate/formoterol for COPD management: a randomized controlled trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017 Jul 5;12:1961-1971.
- (57) Kwak M, Kim E, Jang EJ, Kim HJ, Lee CH. The efficacy and safety of triple inhaled treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis using Bayesian methods. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Nov 3;10:2365-76.
- (58) Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Scuri M, Singh D. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10082):1919-1929
- (59) Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Scuri M, and Vestbo J. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2-agonist for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388(10048):963-73
- (60) Molimard M and Colthorpe P. Inhaler Devices for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Insights from Patients and Healthcare Practitioners . *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2015 Jun 1; 28(3): 219–228.

- (61) Ibrahim M, Verma R, Garcia-Contreras L. Inhalation drug delivery devices: technology update. *Med Devices (Auckl)*. 2015 Feb 12;8:131-9.
- (62) Dahl R and Kaplan A. A systematic review of comparative studies of tiotropium Respimat® and tiotropium HandiHaler® in patients with chronic obstructive pulmonary disease: does inhaler choice matter?. *BMC Pulm Med*. 2016 Oct 11;16(1):135.
- (63) Ferguson G, Goodin T, Tosiello R, Wheeler A and Kerwin E. Long-term safety of glycopyrrolate/eFlow® CS in moderate-to-very-severe COPD: Results from the Glycopyrrolate for Obstructive Lung Disease via Electronic Nebulizer (GOLDEN) 5 randomized study. *Respir Med*. 2017 Nov;132:251-260.
- (64) Neeraj Vij. Nano-based theranostics for chronic obstructive lung diseases: challenges and therapeutic potential. *Expert Opin Drug Deliv*. 2011 Sep; 8(9): 1105–1109.
- (65) Muralidharan P., Hayes D., Black S. and Mansour H. Microparticulate/Nanoparticulate Powders of a Novel Nrf2 Activator and an Aerosol Performance Enhancer for Pulmonary Delivery Targeting the Lung Nrf2/Keap-1 Pathway. Published in final edited form as: *Mol Syst Des Eng*. 2016; 1(1): 48–65.
- (66) Ancochea J, Miravittles M, Garcia-Rio F, Muñoz L, Sánchez G, Sobradillo V, Duran-Tauleria E, Soriano JB. Underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in women: quantification of the problem, determinants and proposed actions. *Arch. Bronconeumol*. 2013; 49: 223–229
- (67) López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. *Respirology*. 2016 Jan;21(1):14-23. doi: 10.1111/resp.12660
- (68) Sanduzzi A., corresponding author Balbo P., Candoli P., Catapano G., Contini P., Mattei A, Giovanni Puglisi et al. COPD: adherence to therapy *Multidiscip Respir Med*. 2014; 9(1): 60.
- (69) Chan J., Wong J., Zhou T., Yee Leung S., and Hak-Kim Chan. AAPS. Advances in Device and Formulation Technologies for Pulmonary Drug Delivery. *PharmSciTech*. 2014 Aug; 15(4): 882–897.

FIGURAS

- (1) RESPIMAT. <https://www.rxlist.com/spiriva-respimat-drug.htm>
- (2) BREEZHALER. <https://www.pfizerpro.co.uk/product/ultibro-breezhaler/chronic-obstructive-pulmonary-disease-copd/how-use-breezhalerr-device>
- (3) GENUAIR. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27001/>
- (4) NEXTHALER. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/31250>
- (5) ELLIPTA. /anoroopressus.info-ellipta-umeclidinium-y-vilanterol-polvo-para/
- (6) TRIMBOW http://www.pmlive.com/_data/assets/image/0004/1200010/Trimbow.JPG
- (7) EFLOW. <http://www.pmlive.com>
- (8) STACCATO. <http://www.sweetadditions.net/health/what-is-adasuve-and-how-it-work>

TABLAS

- Cabrera Navarro P., Cabrera López C. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En: Batista Yañez M. *Manual de enfermedades Respiratorias*. 3ª ed. España: Fundación Canaria de Médicos de las Palmas; 2016. 91-116
- Riesco Miranda J.A., Márquez Pérez F.L., Mateos Caballero L., Corral Peñafiel J. En: Corral Peñafiel J. *Algoritmos en Neumología*. 3ª ed. España; 2017. 103-112
- Riesco Miranda J.A., Márquez Pérez F.L., Mateos Caballero L., Corral Peñafiel J. En: Corral Peñafiel J. *Algoritmos en Neumología*. 3ª ed. España; 2017. 103-112