



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

NUEVAS PERSPECTIVAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA EPOC

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Febrero 2018

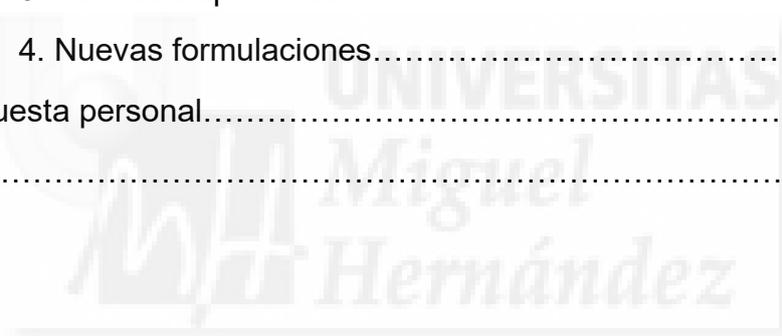
Autor: Juan Ivars Sanchis

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutora: Marta González Álvarez y Isabel González

ÍNDICE

Resumen.....	3
Introducción.....	4
Diagnóstico.....	5
Tratamiento.....	9
Objetivos.....	14
Material y métodos.....	14
Resultados y recomendación personal.....	15
Resultados.....	15
1. Nuevos fármacos.....	15
2. Nuevas combinaciones.....	19
3. Nuevos dispositivos.....	23
4. Nuevas formulaciones.....	32
Propuesta personal.....	33
Bibliografía.....	37



RESUMEN

La enfermedad pulmonar obstructiva (EPOC) es una enfermedad respiratoria caracterizada por la limitación crónica al flujo aéreo y síntomas persistentes, provocada principalmente por el tabaco. En los últimos años la información y número de estudios de esta ha crecido de manera exponencial ya que se ha pronosticado que en pocos años se convertirá en una de las enfermedades con mayor discapacidad y mortalidad en el mundo.

El objetivo de esta revisión ha sido realizar una búsqueda bibliográfica sobre los focos de interés actuales en el tratamiento de esta enfermedad y sus perspectivas de futuro donde se ha observado que gracias al desarrollo farmacéutico los avances farmacológicos para el control de esta enfermedad son variadísimos, donde cabe destacar los resultados prometedores de la triple terapia, así como la variedad de dispositivos para la administración inhalada de los mismos.

A pesar de todos estos notables avances, la EPOC sigue presentando importantes problemas para su control pues la tasa de infradiagnóstico continúa siendo muy elevada y la adherencia al tratamiento de la misma sigue siendo deficiente debido principalmente a la falta de adiestramiento del paciente y la existencia de dispositivos más sofisticados.

Para ello en este trabajo se ha realizado una recomendación personal donde se propone el STACCATO® cargado con nanopartículas poliméricas de PLGA como dispositivo sofisticado en el futuro tratamiento de la EPOC y la necesidad de intervención por parte de las autoridades sanitarias para la instauración de un sistema eficaz de diagnóstico precoz y de concienciación de la población en general, así como la conveniencia de darle al farmacéutico un papel principal en el seguimiento del tratamiento prescrito por el médico, en especial en el adiestramiento del uso de los dispositivos.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) durante las últimas décadas ha sido objeto de numerosas investigaciones, dando lugar a un crecimiento exponencial de la información fisiopatológica y de sus manifestaciones clínicas (1). Una de las definiciones más utilizadas ha sido que la EPOC es un proceso patológico lento y progresivo caracterizado por la obstrucción permanente, y no totalmente reversible, del flujo de aire en los bronquiolos y por la destrucción del parénquima pulmonar, conocida como enfisema (2). Actualmente esta enfermedad se puede definir más escuetamente como una enfermedad respiratoria caracterizada por la limitación crónica al flujo aéreo y síntomas persistentes, provocada principalmente por el tabaco (3). Esta definición a diferencia de otras más descriptivas y extensas, como la mencionada anteriormente, recoge la esencia de la enfermedad y deja fuera otros aspectos adicionales. Además de ello se debe tener en cuenta aspectos importantes tales como las exacerbaciones, la comorbilidad y la respuesta inmunitaria anómala, aunque no estén incluidos en la definición.

La importancia de esta enfermedad también radica en la alta tasa de mortalidad que varía ampliamente entre los distintos países. De hecho, se ha pronosticado que la EPOC se convertirá en la quinta causa principal de discapacidad y mortalidad en todo el mundo en el año 2020 (4).

Sin duda la EPOC es una enfermedad altamente compleja y heterogénea, que requiere una medicina más centrada en el paciente y un ajuste de los tratamientos para cada uno de ellos promoviendo un abordaje más práctico, sencillo y simple.

Diagnóstico

El diagnóstico de la EPOC se basa en la sintomatología y en las pruebas de función respiratoria (5).

La sintomatología de esta enfermedad debido a su alta complejidad se ha estudiado ampliamente, siendo la tos crónica y la expectoración manifestaciones habituales. La presencia de tos crónica y expectoración suele preceder en varios años a la obstrucción de la vía aérea, y no todos los individuos que presenten estos síntomas acabarán desarrollando una EPOC, aunque lógicamente deben ser considerados a la hora del diagnóstico.

Otro de los síntomas principales es la disnea que se da en los casos de EPOC moderado-grave y que por tanto aparece en fases avanzadas, es persistente, empeora con el ejercicio, y se desarrolla de forma progresiva hasta limitar las actividades de la vida diaria. Cuando se consulta por este motivo es frecuente que ya tenga una evolución de años y que el paciente haya ido adaptándose a la limitación de sus actividades. Es por lo tanto el síntoma que mayor pérdida de calidad de vida produce, aunque no es apreciada de forma similar por todos los pacientes, especialmente en los de mayor edad. Cabe señalar también que es un factor pronóstico independiente de la mortalidad.

El diagnóstico clínico de sospecha de EPOC, ha de considerarse en todas las personas adultas con exposición a factores de riesgo, básicamente el hábito tabáquico que presentan tos crónica, con o sin producción de esputo o disnea. Habitualmente el paciente con EPOC es o ha sido fumador durante un tiempo prolongado y refiere el comienzo de sus síntomas a partir de los 35 años. Sin embargo, los antecedentes personales en la infancia y en la adolescencia respecto al aparato respiratorio, pueden influir en la aparición de síntomas de una EPOC a una edad más temprana ya que no todos los individuos alcanzan la plenitud de su volumen espirado en un segundo (FEV1) a la edad de 25 años (6). La FEV1 nos indicará el grado de EPOC que presenta el paciente. (TABLA 1)

Tabla 1. Grado EPOC según valor FEV1

GRADO EPOC	VALOR FEV1
LEVE	FEV1 > 80%
MODERADO	FEV1 50-80%
GRAVE	FEV1 30-50%
MUY GRAVE	FEV1 < 30%

Adicionalmente al FEV1 se debe determinar el fenotipo del paciente.

Los estudios existentes de fenotipado de la EPOC han identificado diversos fenotipos clínicos. La guía GESEPOC (7) propone cuatro fenotipos que determinan un tratamiento diferenciado:

- 1.No agudizador, con enfisema o bronquitis crónica
- 2.Mixto, EPOC-asma
- 3.Agudizador con enfisema
- 4.Agudizador con bronquitis crónica

El establecimiento de estos subgrupos permite un enfoque personalizado del tratamiento que será modulado por la gravedad.

Recientemente se han publicado las nuevas guías GESEPOC (8) Y GOLD (9) donde, sin duda, el dato a destacar es que la espirometría sigue teniendo valor para el diagnóstico, pero es llamativo la exclusividad que tiene a la hora de la estratificación terapéutica.

Existe un acercamiento de GOLD y GESEPOC en la individualización del abordaje diagnóstico a partir de la clasificación en paciente agudizador/no agudizador pero sigue sin introducir el concepto de fenotipo. La clasificación propuesta por GOLD una vez realizada la estratificación de riesgo según agudizaciones, se basa en la disnea según la escala mMRC (TABLA 2) y el cuestionario de síntomas (CAT). La guía española GESEPOC seguirá hablando de fenotipo bronquitis crónica, enfisema o mixto.

TABLA 2. Escala de graduación de la disnea modificada del Medical Research Council (mMRC)

Grado 0. Sólo tengo dificultad respiratoria con ejercicios muy intensos
Grado 1. Tengo dificultad respiratoria caminando rápido en llano o subiendo pendientes ligeras
Grado 2. La dificultad respiratoria me obliga a caminar más despacio que otros individuos de mi edad, o tengo que hacer paradas para respirar andando a mi propio paso y en llano
Grado 3. La dificultad respiratoria me obliga a detenerme cada 100 metros o a los pocos minutos de andar en llano
Grado 4. No salgo de casa por mi dificultad para respirar o tengo dificultad respiratoria para vestirme o desvestirme

Tomada de: Manual de enfermedades Respiratorias

Otro aspecto importante a tener en cuenta es la presencia de comorbilidades en estos pacientes ya que los que padecen esta enfermedad presentan más frecuentemente que la población general otras enfermedades asociadas. Se considera comorbilidad a una patología asociada a una enfermedad concreta a estudio, en nuestro caso la EPOC.

Entre las comorbilidades más frecuentemente asociadas a la EPOC destacan la patología cardiovascular (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca o ictus), hipertensión, diabetes mellitus, insuficiencia renal, osteoporosis, enfermedades psiquiátricas (ansiedad y depresión), deterioro cognitivo, anemia o neoplasias, en especial el cáncer de pulmón. La presencia de estas comorbilidades empeora el pronóstico de la EPOC y es una causa frecuente de la mortalidad en esta población. Aunque algunas de ellas se hallan presentes en el momento del diagnóstico de la EPOC, su prevalencia y gravedad aumenta con la evolución de la enfermedad, hasta ser prácticamente la norma en pacientes con EPOC avanzada e ingresos hospitalarios por exacerbaciones, en los que además se asocia un mayor riesgo de reingresos y mortalidad a corto plazo.

Hasta el momento, la evaluación multidimensional, a través de los índices BODE (tabla 3) o BODEx (tabla 4), se ha realizado con unas implicaciones íntimamente ligadas al factor pronóstico de la enfermedad. En los últimos años, las principales Guías de Práctica Clínica han introducido el concepto de riesgo, también sinónimo de gravedad por su correlación con el tipo de intervención terapéutica (intensidad y recursos a manejar).

Tabla 2. Índice de BODE. IMC, índice de masa corporal, mMRC, 6MM, distancia recorrida en la marcha de 6 minutos.

MARCADORES		PUNTUACIÓN			
		0	1	2	3
B	IMC	>21	<21		
O	FEV1 (%)	>65	50-64	36-49	<35
D	Disnea (mMRC)	0-1	2	3	4
E	6 MM	>350	250-349	150-249	<149

Tomada de: Algoritmos en neumología

Tabla 3. BODEx

MARCADORES		PUNTUACIÓN			
		0	1	2	3
B	IMC	>21	<21		
O	FEV1 (%)	>65	50-64	36-49	<35
D	Disnea (mMRC)	0-1	2	3	4
Ex	Exacerbaciones graves	0	1-2	>3	

Tomada de: Algoritmos en neumología

Por riesgo en EPOC se entiende la probabilidad de que el paciente pueda presentar exacerbaciones (con o sin ingreso hospitalario), progresión de la enfermedad, futuras complicaciones, mayor consumo de recursos sanitarios o mayor mortalidad.

En un futuro, como novedad destacable de la evaluación multidimensional de la EPOC, deberíamos incluir la estratificación del riesgo en base a criterios funcionales (FEV1 % postbroncodilatador), clínicos (grado de disnea, exacerbaciones), comorbilidad asociada y uso de recursos.

El nivel de actuación diagnóstico, el plan terapéutico y el tipo de seguimiento deberán ajustarse a estos niveles de riesgo, de tal forma que para los pacientes de bajo riesgo la gestión se simplifica, mientras que para los estratos de mayor riesgo se requiere una mayor precisión diagnóstica y plan terapéutico, así como una mayor intervención durante los procesos agudos y a largo plazo.

Tratamiento

Las directrices de la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD) establecen que los objetivos principales del tratamiento de la EPOC son reducir las manifestaciones clínicas de la EPOC aliviando los síntomas, mejorando la tolerancia al ejercicio y el estado de salud, y disminuir el riesgo reduciendo la mortalidad, previniendo la progresión de la enfermedad y reduciendo el número de exacerbaciones.

Las posibilidades terapéuticas para el tratamiento de la EPOC estable podrían clasificarse en dos grandes grupos: tratamientos no farmacológicos y tratamientos farmacológicos. Primero expondré los no farmacológicos y en segundo lugar los farmacológicos.

TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS

Los tratamientos no farmacológicos más conocidos son:

1) Abandono del hábito tabáquico

El abandono del tabaco se considera la medida terapéutica más importante y eficaz para tratar la EPOC (10), y ha demostrado que aumenta la supervivencia. Además, su eliminación sería suficiente para reducir drásticamente la aparición de la enfermedad. En el abordaje de la disposición para el abandono del hábito tabáquico se han de tener en cuenta varios factores: la dependencia del paciente, en qué fase del proceso se encuentra el paciente y tener presente que pacientes son subsidiarios del tratamiento.

2) Actividad física.

La actividad física debe diferenciarse de la capacidad de ejercicio. La primera, es la actividad que un individuo realmente realiza a lo largo del día, mientras que la segunda es la actividad que sería capaz de realizar. Ambas se correlacionan en la EPOC, como factores pronósticos y de mortalidad, si bien, la capacidad de ejercicio, al ser más objetiva, se correlaciona mejor con determinados resultados de salud.

Las estrategias y recomendaciones de actividad física deben estar adaptadas a la vida cotidiana del paciente. Este, debe ser parte activa en la decisión de la prescripción y de las estrategias, para aumentar su actividad física (11).

3) Dieta y nutrición.

El mantenimiento de un estado nutricional óptimo en los pacientes con enfermedades respiratorias es crucial. La malnutrición produce una situación de riesgo y tiene efectos negativos en la evolución de la enfermedad, acompañándose de mayor morbilidad y mortalidad. En la repercusión de la desnutrición sobre el aparato respiratorio se ven afectados la musculatura respiratoria, el parénquima pulmonar, así como el sistema inmunitario (12).

4) Oxigenoterapia

La oxigenoterapia crónica domiciliar debe ser administrada durante un mínimo de 15 horas al día y ha demostrado aumentar la supervivencia (13)

A parte de la indicación clásica de prescripción de oxigenoterapia, actualmente se indica oxigenoterapia para la deambulación ya que en pacientes que presentan desaturación a la marcha ($\text{SatO}_2 < 88\%$) se recomienda su indicación con vistas a mejorar la actividad física y en definitiva pronóstico y calidad de vida de los pacientes.

También, en algunos casos más avanzados se requiere la utilización en algunos pacientes de ventilación mecánica no invasiva (VMNI). Su utilidad está claramente demostrada en las agudizaciones, no obstante, en el paciente estable no hay evidencia suficiente que apoye su indicación en pacientes con hipercapnia (aumento de CO_2 en sangre), salvo excepciones.

5) Vacunación

Consideración especial merece la vacunación antigripal y neumocócica que se considera una importante medida preventiva (14), pues su objetivo será reducir las exacerbaciones de la EPOC y a través de ello disminuir la morbilidad y los costes socio-sanitarios:

- Vacuna antigripal. La administración anual de la vacuna antigripal reduce el número de exacerbaciones durante los periodos epidémicos, pero los estudios disponibles son demasiado pequeños y breves en duración, para determinar cualquier efecto sobre la mortalidad. En relación con la evidencia científica disponible se recomienda la vacunación anual contra la gripe en todos los pacientes con EPOC.

- Vacuna antineumocócica. La vacuna neumocócica conjugada de 13 serotipos aporta una mayor respuesta inmunológica que la polisacárida de 23 serotipos, incluso en mayores de 70 años que hayan sido vacunadas con esta. La EPOC confiere un riesgo elevado de enfermedad neumocócica invasiva y la mayoría de sus pacientes son de edad avanzada. Estos, son dos argumentos que sustentan la recomendación de esta vacuna. Por su eficacia, escaso coste y gran seguridad, se recomienda la vacunación antineumocócica sistemática en pacientes con EPOC, con una revacunación a partir de los 5 años de la primera administración en el caso de la vacuna polisacárida.

6) Tratamiento quirúrgico

Las opciones quirúrgicas para la EPOC grave incluyen la cirugía de reducción del volumen pulmonar, la reducción endoscópica del volumen pulmonar y el trasplante pulmonar (15).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

En estos últimos años una parte importante y destacable en los avances de experimentación de la EPOC está muy relacionada con su tratamiento farmacológico, de modo especial en las evidencias sobre la seguridad y eficacia de los broncodilatadores de acción larga (LABA) y los anticolinérgicos de acción larga (LAMA), tanto en monoterapia como en combinación (16).

También se ha cambiado a lo largo de las últimas décadas el uso de los corticoides inhalados (CI) para el tratamiento de la EPOC, donde se reconoce un uso excesivo de los mismos debido a la extrapolación de los magníficos resultados que se han obtenido en el asma, la atribución de los efectos positivos

a estos fármacos que muy posiblemente eran producidos por los LABA y por supuesto a la falta de otros tratamientos eficaces.

EPOC ESTABLE

Para el tratamiento farmacológico de EPOC estable disponemos de los siguientes grupos farmacológicos (17):

1. Broncodilatadores (BD). Este grupo farmacológico tiene un papel central y con preferencia deben administrarse por vía inhalada. Para una sintomatología persistente o estable se debe utilizar BD de larga duración que sean β_2 agonistas como salmeterol o indacaterol. También puede emplearse anticolinérgicos como el tiotropio (TIO). De hecho, el TIO se considera el broncodilatador de referencia pues mejora la calidad de la vida y la función pulmonar de los pacientes con EPOC, reduce la probabilidad de experimentar una exacerbación aguda, retrasa la disminución de la función pulmonar y posiblemente disminuyen la mortalidad (20).

2. Corticoides inhalados (CI). La adición de fármacos como la budesonida o fluticasona en pacientes sintomáticos puede disminuir la frecuencia de agudizaciones y mejorar la calidad de vida. También reducen las exacerbaciones en pacientes con EPOC grave. Sin embargo, pueden causar un aumento de efectos adversos tanto sistémicos como locales.

3. Inhibidores de la fosfodiesterasa. En EPOC grave o muy grave con fenotipo agudizador con bronquitis crónica, roflumilast añadido a BD y/o corticoides inhalados es eficaz para reducir la frecuencia de agudizaciones y ofrece una leve mejoría de la función pulmonar.

4. Metilxantinas. Tiene un efecto broncodilatador moderado, menos potente que otros BD. Al tener un estrecho margen terapéutico y efectos adversos frecuentes no es un tratamiento de primera elección.

5. Mucolíticos. Aquellos pacientes con fenotipo agudizador con bronquitis crónica pueden beneficiarse de estos agentes, pero no son de primera elección en el tratamiento.

6. Macrólidos. Los pacientes con fenotipo agudizador con bronquitis crónica que presentan 3 o más agudizaciones en el plazo de un año se recomienda utilizar azitromicina a dosis de 250-500 mg una vez al día 3 días por semana.

EPOC AGUDIZADA

Como agudización se entiende un empeoramiento agudo de los síntomas, es decir, un aumento de la tos, disnea y de la expectoración.

Dado que en la mayoría de los casos estas agudizaciones son debidas a infecciones ya sean bacterianas o víricas uno de los pilares fundamentales en estos casos va a ser el uso de antibióticos.

Además, se recomienda mantener el tratamiento habitual del paciente y optimizar el tratamiento broncodilatador de acción corta: el anticolinérgico como el bromuro de ipatropio con una pauta 2-4 inhalaciones cada 4-6 horas y/o β 2 de acción corta como el salbutamol con una pauta de 4 inhalaciones cada 4-6 horas.

Finalmente, también está indicado en estos casos la utilización de corticoides sistémicos dado que mejoran la función pulmonar en PaO₂ (presión parcial de oxígeno), disminuyen el tiempo de recuperación y reducen el riesgo recidiva precoz, acortando además el tiempo de hospitalización

Objetivos

El objetivo de este trabajo de fin de grado puede resumirse en dos claros puntos:

- 1- Realizar una búsqueda bibliográfica de los nuevos aspectos y áreas de abordaje para el tratamiento de la EPOC
- 2- Elaborar una propuesta personal sobre nuevas posibilidades para mejorar el tratamiento de la EPOC

Material y métodos

Para la elaboración de este trabajo fin de grado se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica, utilizando como herramienta principal la base de datos Pubmed.

La búsqueda se ha realizado siguiendo múltiples combinaciones de los términos importantes del tema en cuestión, tales como: "COPD", "inhalers", "new", "therapies".

Para reducir la numerosa cantidad de artículos que se derivaban de este tipo de búsqueda fue necesario acotar la búsqueda. Para ello se incluyeron diversos filtros entre los que se destacan la fecha de publicación, estudios en humanos y disponibilidad del texto completo para la universidad.

Además, se utilizaron las referencias que aparecían en los artículos más relevantes para buscar y seleccionar otros artículos que se escogieron una vez leído y revisado el resumen para profundizar en el tema.

Resultados y recomendación personal

RESULTADOS

La EPOC, como se ha comentado anteriormente, es una enfermedad muy compleja y heterogénea no solo porque está caracterizada por muchos fenotipos sino porque además está influenciado por diferencias genéticas en la susceptibilidad individual (18). Además, cabe destacar que hoy en día se plantea una estrategia de tratamiento individualizada, adaptada a un perfil clínico determinado y posteriormente estratificada al riesgo o gravedad de cada paciente. Al ser una afección de estas características será necesario que los profesionales de la salud tengan un espectro más amplio de terapias y se desarrollen otros aspectos (nuevas pautas, nuevos dispositivos, nuevas combinaciones...) que permitan un tratamiento más eficaz, seguro y cómodo para el paciente. A continuación, se recogen algunos de los focos de interés actuales:

1. Nuevos fármacos

1.1. Los LAMA: En los últimos años, se han desarrollado varios LAMA nuevos para tratar de superar algunos de los déficits asociados con TIO, anticipando que esto puede mejorar el cumplimiento y eventualmente resultados clínicos (19).

a) Acilidinio

El bromuro (BID) de acilidinio es un LAMA potente y selectivo, que se caracteriza por un inicio rápido y una acción de larga duración; también tiene un buen perfil de seguridad cardiovascular, que puede atribuirse a su tiempo de residencia reducido en los receptores M2 y su rápida hidrólisis en plasma (20).

Esto está ampliamente contrastado en estudios donde en comparación con el placebo, se detectaron cambios significativos desde el FEV1 basal quince minutos después de administrar la dosis, con un efecto máximo a las 2 horas cuando este fármaco ya no era detectable en el plasma (21). Esto lleva a pensar que podría tener una exposición sistémica reducida y por tanto una menor incidencia de efectos secundarios anticolinérgicos. En los estudios de registro,

la incidencia de eventos adversos anticolinérgicos fue baja y similar a la del placebo.

Otra ventaja de este fármaco sobre el TIO es que el BID de aclidinio alcanza niveles terapéuticos a los dos días mientras que el TIO necesita una semana. Sin embargo, una obvia desventaja es que se debe administrar dos veces al día. No obstante, la eficacia clínica del bromuro de aclidinio dos veces al día está claramente demostrada por los resultados de un gran número de ensayos controlados por placebo y de comparación activa (22,23).

En concreto, recientemente se realizó una revisión Cochrane de 12 ensayos controlados aleatorios doble ciego (24), con una duración de 4 a 52 semanas, en un total de 9.547 pacientes con EPOC estable, demostró que el BID de aclidinio mejoraba significativamente la calidad de vida disminuir el puntaje total del Cuestionario Respiratorio de St. George (SGRQ) en 2,34 unidades en comparación con el placebo (intervalo de confianza [IC] del 95%: 3,18 a 1,51), aumentó significativamente el FEV1 con una diferencia media de 0,09 L en comparación con placebo (IC del 95%: 0,08 a 0,10), y redujo el número de pacientes con exacerbaciones que requieren hospitalización (OR 0,64, IC del 95%: 0,46 a 0,88).

El bromuro de aclidinio también presenta posibles efectos antiinflamatorios y de remodelación de la vía aérea, como lo demuestran los estudios de modelos animales experimentales, que puede dar a este fármaco un valor añadido en el tratamiento terapéutico de la EPOC (25).

Está formulado como un polvo seco y se administra a través de un inhalador de nueva generación multidosis (Genuair) a una dosis aprobada de 440 ug con una pauta de dos veces al día.

b) Glicopirronio

El bromuro de glicopirronio (GBn) aunque nunca se aprobó para su administración sistémica, recientemente se ha desarrollado una formulación inhalada. En comparación con el TIO, mostró un inicio de acción más rápida y redujo significativamente el riesgo de exacerbaciones en un 31% en

comparación con el placebo (26). Además, el tratamiento con este fármaco mejoró la capacidad inspiratoria y el tiempo de resistencia al ejercicio en pacientes moderados-grave. Se administra a través de un novedoso inhalador de polvo seco (Breezhaler)

Recientemente, se han realizado ensayos clínicos (27) que han investigado una formulación nebulizada de GBn administrada por un nebulizador de alta eficacia, que actualmente está a la espera de la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) como terapia de mantenimiento en pacientes con EPOC. El dispositivo consiste en un novedoso sistema cerrado de nebulizador de malla vibratoria (SUN-101 / eFlow®), que será explicado posteriormente. Por tanto, GBn podría ser el primer LAMA nebulizado aprobado para su uso en pacientes con EPOC.

c) Umeclidinio

Con el bromuro de umeclidinio (Umec) se observaron mejoras clínicamente significativas e importantes en la función pulmonar durante un periodo de 24 horas, indicando de esta forma que su pauta de administración puede ser solo una al día (28). En un ensayo aleatorizado (29), controlado con placebo, este fármaco a dosis de 62,6 µg y 125 µg durante 12 semanas mejoró la función pulmonar, la disnea y el estado de salud. Además, fue bien tolerado en un amplio rango de dosis en numerosos pacientes sin efectos adversos clínicamente significativos. Una revisión reciente y un metaanálisis de Umec (30) en pacientes con EPOC de moderada a grave mostraron mejoras significativas en la función pulmonar, incluido el FEV1 mínimo, así como en las tasas de exacerbación de la EPOC, disnea y calidad de vida. Los efectos secundarios anticolinérgicos fueron poco comunes con Umec, con una eficacia similar a TIO (31).

Está formulado con un polvo seco y se administra a través de un inhalador novedoso (Ellipta).

1.2. Los LABA:

a) Olodaterol

Olodaterol es un LABA novedoso con efectos broncodilatadores dependientes de la dosis que duran hasta las 24 horas. En un estudio (32) de 48 semanas con pacientes con EPOC de moderada a muy grave se comparó olodaterol administrado una vez al día tanto con formoterol administrado dos veces al día como con el placebo. Olodaterol y formoterol mejoraron el FEV1 en comparación con el placebo, pero el olodaterol también mostró mejoras en los síntomas típicos de la enfermedad. Además, este fármaco, como el TIO, se ha investigado como una agente potencial que contrarresta el efecto perjudicial de la respuesta inmune Th-17 en el desarrollo de la EPOC (33).

En cuanto a la seguridad de olodaterol, según se evaluó en los ensayos realizados hasta el momento, demostró ser muy bueno. Se concluyó que tenía una tasa de efectos adversos, incluyendo los eventos cardíacos, comparable con placebo (34)

Se utiliza para tratamiento de la EPOC a una dosis de 5 µg con una pauta de una sola dosis al día con un inhalador de niebla suave (Respimat).

b) Abediterol

Los primeros ensayos clínicos (35) indican que el abediterol puede ser un broncodilatador muy potente, rápido y de acción prolongada. De hecho, se ha comprobado que provoca la broncodilatación a los cinco minutos de la administración, que es más rápido y más duradero que el salmeterol (50 µg dos veces al día). Su alto nivel de β2-selectividad puede explicar su perfil de seguridad cardiovascular y de tolerabilidad en comparación con el placebo (36).

2. Nuevas combinaciones

2.1. LAMA-LABA:

La combinación de este tipo ha demostrado efectos broncodilatadores sinérgicos, no solo porque un antagonista muscarínico puede reducir el efecto broncoconstrictor de la acetilcolina sino también porque los agonistas β_2 reducen la liberación de acetilcolina y amplifican de ese modo la broncodilatación provocada por la estimulación directa de los adrenoceptores β_2 en las células del músculo liso. Esto se ha estudiado en numerosos ensayos clínicos con dosis usadas en monoterapia donde se ha comprobado que la combinación LAMA-LABA de dosis fija puede ser más conveniente y conducir a una mejor adherencia de los pacientes.

Las combinaciones de LAMA-LABA se resumen a continuación:

a) Umeclidinio y vilanterol

La combinación de estos dos fármacos con una dosis única diaria mejoró la función pulmonar en comparación con vilanterol o TIO (37). En ensayos controlados aleatorizados recientes el uso de dicha combinación ha demostrado mejoras estadísticamente significativas en el FEV1 y el estado de salud en comparación con placebo y las monoterapias de umeclidinio y vilanterol (38). Además, esta combinación ha demostrado ser bien tolerada y segura. También cabe destacar que en estudios como Decramer et al. (39) y Maleki-Yazdi et al. (40) compararon umeclidinio y vilanterol con TIO. Ambos estudios informan una mejora significativa en la función pulmonar en comparación con el TIO y no se encontraron diferencias de seguridad entre los grupos.

b) Glicopirronio e indacaterol

En un ensayo publicado recientemente se comparó la combinación de glicopirronio/indacaterol con sus componentes individuales y TIO en el tratamiento de EPOC de moderada a grave. Los resultados del estudio revelaron

una mejor eficacia con la terapia de combinación inhalada en comparación con el glicopirronio o TIO solo (41). Esta combinación supuso el primer inhalador dual con una administración única diaria para ser utilizado en pacientes con EPOC. Existen más estudios y en la mayoría esta combinación fija mejora la función pulmonar y el estado de salud y redujo la disnea mejor que los monocomponentes individuales en pacientes con EPOC moderada a grave sin problemas aparentes de seguridad. También se ha estudiado que la combinación de dosis fija de indacaterol-glicopirronio reduce las exacerbaciones de la EPOC de moderada a grave mejor que el glicopirronio solo (42).

c) Tiotropio y olodaterol

Esta combinación ha demostrado sus efectos sobre una variedad de puntos finales clínicos relevantes, que incluyen la función pulmonar, los síntomas y la QoL (Cuestionario Respiratorio de St. George), siendo comparables con otros fármacos de dosis fijas (FDC) de LAMA / LABA. De hecho, recientemente se ha estudiado que TIO y olodaterol 5/5 µg mejoró significativamente el volumen espiratorio forzado en el área de 1 segundo (FEV1) bajo la curva de 0 a 3 horas, a través del estado de salud, del FEV1 y la disnea frente a los monocomponentes (43).

d) Aclidinio y formoterol

El FDC, aclidinio y formoterol 400/12 µg dos veces al día (BD), en el tratamiento de la EPOC se comparó con placebo y aclidinio y formoterol como monoterapias en dos estudios pivotaes, aleatorizados, controlados con placebo ACLIFORM y AUGMENT (44, 45). Los resultados de ambos estudios muestran una mejora significativa en el control de los síntomas de 24 h en comparación con las monoterapias de placebo y aclidinio y formoterol. Además, en el grupo de aclidinio y formoterol, la frecuencia de las exacerbaciones también se reduce en comparación con el placebo. También se realizó recientemente una revisión sistemática de la literatura y una comparación de tratamiento indirecto bayesiano (46) para evaluar la eficacia relativa y la seguridad de aclidinio / formoterol 400/12 µg BD frente a TIO 18 µg una vez al día para el tratamiento de pacientes adultos con EPOC moderada a severa y se concluyó que se espera que el aclidinio y

formoterol sea más eficaz que el TIO en términos de función pulmonar y control de los síntomas, al tiempo que proporciona un perfil de seguridad comparables.

e) Formoterol y Glicopirrolato

La combinación formoterol y glicopirrolato parece ser una opción de tratamiento segura y efectiva para la EPOC de moderada a grave en cuanto a la reducción de los síntomas, la mejora de la calidad de vida y la disminución de la frecuencia de las exacerbaciones (47).

2.2. LABA-ICS:

Esta combinación se ha estudiado ampliamente evidenciando que las acciones conjuntas de estos dos tipos de fármacos tienen efectos sinérgicos pues los ICS potencian los efectos de los LABA, ya que previenen la reducción de la expresión de los receptores β - adrenérgicos expresados en la superficie pulmonar mientras que los LABA presentan propiedades ahorradoras de esteroides, antiinflamatorias y antiproliferativas (48). Actualmente, se ha postulado que la inhalación simultánea de ambos fármacos a través de una sola respiración puede maximizar la deposición del fármaco en las vías inferiores, siendo más efectiva. De hecho, en los estudios se ha demostrado que esta terapia combinada es mejor con respecto a LAMA, LABA y ICS en monoterapia (49).

Algunas de las combinaciones son:

a) Vilanterol y fluticasona

El fuorato de vilanterol y fluticasona es una combinación de dosis fija que se administra una vez al día a través de un inhalador de polvo seco. En comparación con el propionato de fluticasona y salmeterol administrado dos veces al día, ha demostrado una tendencia de mejora en la FEV1, aunque sin una significación clínica en ensayos múltiples de 12 semanas (50). En cuanto a las exacerbaciones se comparó con el vilanterol en monoterapia, y la combinación demostró una reducción significativa de exacerbaciones en EPOC de moderada a grave. Los efectos adversos que presenta esta combinación son similares al inhalador de propionato de fluticasona y salmerterol, sin embargo, en

comparación con el vilanterol en monoterapia mostró un aumento en el riesgo de neumonía, fracturas y mortalidad (51).

b) Indacaterol y mometasona

La combinación de estos componentes se encuentra en las últimas etapas de desarrollo. Su seguridad, perfil de tolerabilidad y efecto sobre la función pulmonar comparados con placebo han mostrado resultados muy prometedores (52,53). Además, se han estudiado posibles interacciones farmacocinéticas y/o biofarmacéuticas entre indacaterol y furoato de mometasona cuando se administran en combinación (54) y se ha visto que la exposición sistémica es comparable con la de los compuestos por separado, descartando así posibles interacciones clínicamente relevantes.

c) Formoterol y ciclesonida

Esta combinación se ha propuesto en algunos estudios de investigación (55) como una alternativa prometedora pero su efectividad y conveniencia no ha sido evaluada.

d) Formoterol y fluticasona

La combinación de estos fármacos en un solo inhalador proporciona una potente actividad antiinflamatoria por parte del propionato de fluticasona y un rápido inicio de acción gracias a formoterol.

Recientemente los estudios (56) para el uso en pacientes con EPOC sugieren una mejora en las variables de la función pulmonar, las exacerbaciones y la disnea. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la eficacia y aumentó la frecuencia de neumonía.

2.3 La triple terapia. (LABA y LAMA + ICS):

En el estudio OPTIMAL se demostró que el grupo tratado con TIO y salmeterol con fluticasona, es decir, con lo que se conoce como triple terapia consiguió una mejoría significativa tanto en calidad de vida como en función pulmonar y además se redujo el número de hospitalizaciones por exacerbaciones. Además, en una revisión sistemática y de metaanálisis (57) utilizando los métodos

bayesianos, donde se reconoce que el TIO es el broncodilatador más eficaz no se encontraron pruebas claras de que la terapia triple sea significativamente más eficaz para mejorar el estado de salud del paciente y reducir los riesgos futuros, pero sí que se produjeron significativamente menos efectos adversos graves en el grupo de la triple terapia que en el grupo de monoterapia con TIO. También se destaca que en el grupo de triple terapia no se encontró neumonía, que es un posible efecto adverso crítico en pacientes que utilizan corticoides inhalados (CI) y tampoco que en este grupo fueran significativamente más propensos a experimentar candidiasis oral. Esto sugiere que, como la evidencia de la mayor eficacia de la triple terapia sobre la monoterapia es marginal, la ventaja principal de esta terapia sea la seguridad que esta aporta a los pacientes que padecen EPOC. No obstante, más recientemente gracias a los estudios TRINITY (58) y TRILOGY (59) se ha proporcionado evidencia sobre el beneficio de la triple terapia sobre la monoterapia de LAMA y la combinación ICS y LABA donde se destaca el uso para la prevención de exacerbaciones. Por tanto, la triple terapia es una de las líneas de investigación actuales en las que se debe profundizar tanto sobre su mayor eficacia respecto a otras terapias como para la creación de dispositivos que puedan administrar este tipo de terapia.

3. Nuevos dispositivos

Actualmente, la terapia de inhalación es la mejor opción para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La terapia local permite el uso de dosis más pequeñas y reducen los efectos secundarios sistémicos.

Por eso la administración eficiente de medicamentos inhalados es esencial para el éxito del tratamiento de la EPOC. El dispositivo inhalador no solo contribuye a la liberación y distribución del medicamento en el aparato respiratorio, sino que también afecta la adherencia del paciente (60). Estos factores han incrementado el interés científico por el desarrollo de nuevos inhaladores y la aparición de nuevos dispositivos ha crecido de manera exponencial en estos últimos años.

Existen múltiples factores que pueden influir en el depósito pulmonar de un fármaco que podríamos agrupar principalmente en dos apartados: los dependientes del dispositivo (tamaño de las partículas, mecanismo dispensador,

y facilidad de utilización y coordinación) y los dependientes del paciente (características de las vías aéreas, flujo inspiratorio del paciente y aclaramiento mucociliar). Las partículas de mayor tamaño ($> 10 \mu\text{m}$) quedaran retenidas en la orofaringe y grandes vías aéreas. Las partículas entre $5\text{-}10 \mu\text{m}$ se depositan en las vías aéreas centrales y las de $0,5\text{-}5 \mu\text{m}$ en las distales.

Actualmente hay disponible una amplia gama de dispositivos inhaladores, incluidos los inhaladores en cartucho presurizado (ICP), con o sin cámara de inhalación, los inhaladores de niebla fina, los inhaladores de polvo seco y los nebulizadores. Cada tipo de dispositivo tiene sus propias ventajas y desventajas. A continuación, se explicará brevemente las distintas facetas de los dispositivos más novedosos para el tratamiento de la EPOC:

3.1. Respimat

Respimat pertenece al grupo de los inhaladores de niebla fina (SMI, por sus siglas en inglés) que representan un nuevo desarrollo en la terapia broncodilatadora inhalada en la EPOC (61) Es un sistema que comparte características de un cartucho presurizado y un nebulizador. En el dispositivo el fármaco se encuentra en disolución en un cartucho y no necesita propelente, sino que se libera gracias a la energía generada por un resorte que lo comprime. Al girar la base el dispositivo se activa, liberándose la solución que al atravesar un filtro genera la niebla fina. Las partículas generadas son más pequeñas que los sistemas convencionales.

Las ventajas principales que presenta este dispositivo respecto a los demás sistemas convencionales es que la técnica de inhalación es más sencilla, pues se facilita la coordinación pulsación/inspiración que tantos problemas produce a los pacientes.

Además, no requiere agitar el dispositivo antes de realizar la administración, tiene un menor impacto orofaríngeo y mayor depósito a nivel pulmonar, tiene contador de dosis, requiere una dosis de fármaco menor y la inhalación requiere flujos inspiratorios bajos. No obstante, para algunos pacientes presenta dificultades en el proceso de carga de la dosis.

Actualmente, el único SMI en uso clínico para el tratamiento de la EPOC es precisamente el Inhalador Respimat® Soft Mist™ (FIGURA 1)

Las mejoras comentadas anteriormente se han conformado con estudios gammagráficos que, como resultado de estas características del dispositivo y del aerosol, la deposición orofaríngea se reduce y la deposición pulmonar con Respimat® SMI es varias veces mayor que con otros dispositivos. Esto permite, como se ha comentado en este mismo apartado, utilizar dosis más pequeñas de medicamento y aumentar la deposición pulmonar incluso en pacientes con EPOC con una técnica de inhalación deficiente (62).

Respimat actualmente está formulado para la administración de los siguientes fármacos: tiotropio (Spiriva®), olodaterol (Striverdi®) y la combinación de ambos (Spiolto®, Yanimo®).

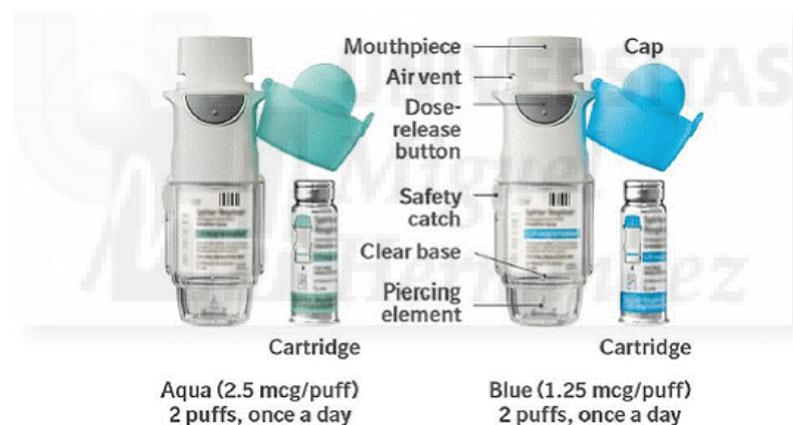


Figura 1 Respimat. Tomado de www.rxlist.com/spiriva-respimat-drug.htm.

3.2. Breezhaler

Este dispositivo es un inhalador de polvo seco los cuales liberan polvos micronizados, que están activados por el flujo inspiratorio del paciente. Se generan unas partículas de fármaco con tamaño comprendido entre 1-2 μm , mientras que los excipientes sólidos empleados en la dilución del principio activo tienen un mayor tamaño (20-25 μm), evitando de esta manera el paso a las vías aéreas inferiores.

Breezhaleer (FIGURA 2) dentro de los inhaladores de polvo seco se encuentra entre los que son de sistemas predosificadores unidos con una resistencia

interna al flujo alta, y que por tanto requieren un flujo inspiratorio superior a 90 L/min.

Utiliza un mecanismo rotacional, que contiene las siguientes partes:

- a) Capuchón que protege la boquilla de la base
- b) La base, que permite la liberación adecuada del fármaco en la cápsula y que contiene: una boquilla, un compartimento para la cápsula, un botón con piezas proyectoras laterales y púas en cada lado y un canal para la entrada de aire.

Breezhaler en la actualidad se utiliza para la administración de los siguientes fármacos: indacaterol (Hirobriz ®, Onbrez ®, Oslif ®), glicopirronio (Seebri ®, Enurev ®, Tovanor ®) y la combinación de ambos (Ultibro ®, Ulunar ®, Xoterna ®)



Figura 2 Breezhaler. Tomado de www.pfizerpro.co.uk

3.3. Genuair

Genuair (FIGURA 3), al igual que el dispositivo Breezhaler, es un inhalador de polvo seco. Sin embargo, dentro de este grupo se encuentra entre los dispositivos llamados de depósito, los cuales se caracterizan porque el fármaco se encuentra en un depósito situada en el interior del dispositivo y la emisión de cada dosis se efectúa por la acción de un dispositivo dosificador. Este dispositivo es recargable para un número máximo de 200 dosis, que es una ventaja diferencial del resto de dispositivos ya que es una carga considerablemente elevada. La carga de la dosis se realiza presionando un botón colocado en la parte superior.

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 menos protegidos de la humedad ambiental.

Genuair en la actualidad se utiliza para la administración de los siguientes fármacos: aclidinio (Eklira ®, Bretaris ®) y la combinación de formoterol y aclidinio (Dualkir ® y Brimica ®)



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 ultrafinas. 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[®]).

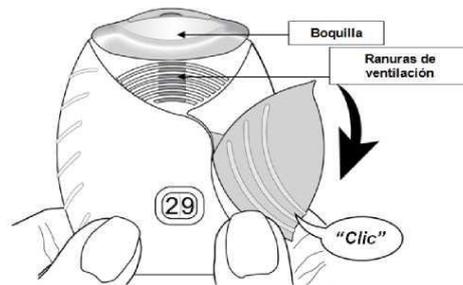


FIGURA 5 Tomado de <http://oppressus.info>

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.

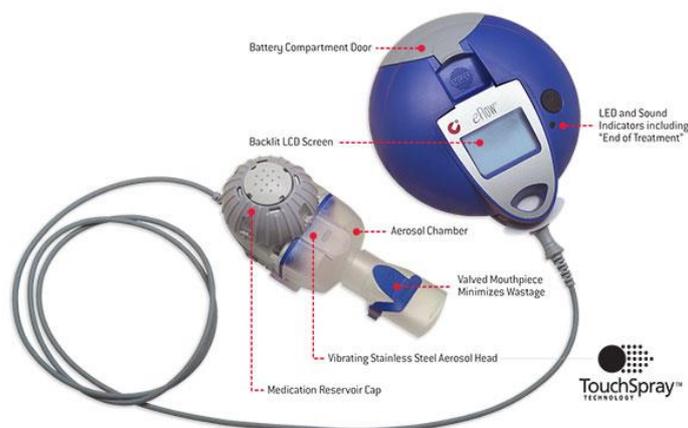


FIGURA 7 Tomado de: www.pari.com

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) Castelao 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