

NOVEDADES EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA EPOC ESTABLE

Sumario

- INTRODUCCIÓN
- TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA EPOC
- ÁREAS DE ACUERDO DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA (GPC)
- AREAS DE INCERTIDUMBRE y DISCREPANCIAS EN LAS GPC
- ASPECTOS DE SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS
- IDEAS CLAVE

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad prevenible y tratable, que se caracteriza esencialmente por una limitación crónica al flujo aéreo poco reversible y asociada principalmente al humo del tabaco. Supone un problema de salud pública de gran magnitud, siendo la cuarta causa de muerte en el mundo. Se trata de una enfermedad muy prevalente, con un importantísimo consumo de recursos y con un aumento previsible de su incidencia en un futuro inmediato, ya que uno de los mayores problemas que se observa es el infradiagnóstico. Según datos del estudio EPI-SCAN, la prevalencia actual de la EPOC (definida por el criterio GOLD como un cociente $FEV_1/FVC < 0,70$ postbroncodilatación) en la población de 40-80 años es del 10,2% (15,1% en hombres y 5,7% en mujeres)¹.

Clasificación de la EPOC

Los objetivos de clasificar la EPOC son determinar su gravedad, el impacto en la salud del paciente, y el riesgo de futuros eventos (exacerbaciones, ingresos hospitalarios o muerte) para elegir la terapia más adecuada².

Tradicionalmente se ha utilizado la clasificación según el FEV_1 , expresado en porcentaje del valor teórico o de referencia, ya que es el indicador más útil del nivel de gravedad y el mejor indicador de la obstrucción al flujo aéreo. Sin embargo, guías recientes como la de GOLD 2011² y la Guía Española de la EPOC (GesEPOC)*¹ proponen nuevos sistemas de clasificación de la EPOC al considerar que no todos los pacientes con un mismo grado de obstrucción tienen la misma sintomatología ni el mismo pronóstico, ni necesitan el mismo tratamiento. Aspectos como los síntomas y la frecuencia de exacerbaciones deben ser tenidos en cuenta. Así, la guía GOLD 2011, además del grado de obstrucción (FEV_1), que clasifica la EPOC en los estadios GOLD 1, 2, 3 y 4 (obstrucción leve, moderada, grave y muy grave, respectivamente) tiene en cuenta los síntomas y el riesgo de exacerbaciones. A partir de estos tres parámetros, clasifica a los pacientes con EPOC en 4 grupos y recomienda un tratamiento escalonado diferente para cada grupo.

- A: GOLD 1-2, y/o 0-1 exacerbación/año y pocos síntomas (grados 0-1 en la escala de disnea modificada del Medical Research Council –mMRC-).
- B: GOLD 1-2, y/o 0-1 exacerbación/año y más síntomas (mMRC ≥ 2).
- C: GOLD 3-4, y/o ≥ 2 exacerbaciones/año y pocos síntomas (mMRC 0-1).
- D: GOLD 3-4 y/o ≥ 2 exacerbaciones/año y más síntomas (mMRC ≥ 2).

«El boletín INFAC es una publicación electrónica que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la promoción del uso racional del medicamento para obtener un mejor estado de salud de la población».

La frecuencia de exacerbaciones deben ser tenidos en cuenta. Así, la guía GOLD 2011, además del grado de obstrucción (FEV_1), que clasifica la EPOC en los estadios GOLD 1, 2, 3 y 4 (obstrucción leve, moderada, grave y muy grave, respectivamente) tiene en cuenta los síntomas y el riesgo de exacerbaciones. A partir de estos tres parámetros, clasifica a los pacientes con EPOC en 4 grupos y recomienda un tratamiento escalonado diferente para cada grupo.

* La Guía Española de la EPOC (GesEPOC) se enmarca dentro de un proyecto nacido por iniciativa de la SEPAR y en el que participan diversas sociedades científicas implicadas en la atención a pacientes con EPOC, el Foro Español de Pacientes y la Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS) de la Agencia Lain Entralgo para mejorar la calidad de la atención a estos pacientes. Cuenta también con numerosos laboratorios farmacéuticos como socios estratégicos y colaboradores.

Por su parte, la guía GesEPOC propone un nuevo enfoque basado en cuatro fenotipos clínicos, que determinarían un tratamiento diferenciado. Se define como fenotipo de la EPOC a «aquellos atributos de la enfermedad que, solos o combinados, describen las diferencias entre pacientes con EPOC, en relación con parámetros que tienen significado clínico (síntomas, exacerbaciones, respuesta al tratamiento, velocidad de progresión de la enfermedad, o muerte)». Los fenotipos clínicos según GesEPOC son:

- Tipo A: EPOC no agudizador con enfisema o bronquitis crónica.
- Tipo B: EPOC mixto con asma, tenga o no agudizaciones frecuentes.
- Tipo C: EPOC agudizador con enfisema.
- Tipo D: EPOC agudizador con bronquitis crónica.

Además, las guías resaltan la importancia de clasificar a los pacientes en función de la gravedad de la EPOC, basándose esencialmente en el índice BODE. Este índice está constituido por cuatro parámetros: B (índice de masa corporal –BMI–), O (Obstrucción bronquial, FEV₁), D (Disnea, escala MRC), y E (Ejercicio: distancia caminada en 6 minutos). La agrupación de estas 4 variables permite predecir el riesgo de muerte por cualquier causa y por causas respiratorias mejor que si se usa exclusivamente el FEV₁. En atención primaria, puede utilizarse como alternativa el índice BODEx, en el que se sustituye la prueba de ejercicio (E del índice de BODE) por el registro de las exacerbaciones graves¹.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA EPOC

Los objetivos de su tratamiento son: aliviar los síntomas y prevenir las agudizaciones, mejorar la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio, preservar la función pulmonar o reducir su deterioro, aumentar la supervivencia, prevenir, detectar y tratar precozmente las complicaciones y minimizar los efectos adversos de la medicación³. Los aspectos clave del tratamiento se señalan en el cuadro 1.

Cuadro 1. Aspectos clave del tratamiento

- Abandono del hábito tabáquico. Es la medida más eficaz y coste-efectiva.
- Tratamiento farmacológico de la EPOC estable.
- Tratamiento de las agudizaciones (ver INFAC 2011 vol 19, nº 10).
- Autocuidado y educación sanitaria (actividad física regular, nutrición, correcta técnica inhalatoria y reconocimiento y manejo de las agudizaciones).
- Vacunaciones en función de recomendaciones locales.
- Rehabilitación respiratoria.
- Oxigenoterapia cuando está indicada
- Tratamiento de las comorbilidades

En la EPOC, ningún tratamiento farmacológico ha demostrado de manera concluyente modificar la progresión de la enfermedad, pero sí puede aliviar los síntomas, reducir la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones y hospitalizaciones y mejorar la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida².

El tratamiento farmacológico ha de ser progresivo, adecuándose a la gravedad de la obstrucción y de los síntomas, así como a la respuesta del paciente a los diversos tratamientos⁴.

Los broncodilatadores inhalados son la base del tratamiento farmacológico de la EPOC. Los broncodilatadores reducen el atrapamiento aéreo, el grado de disnea y mejoran la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida incluso si no se observa mejora en la espirometría^{1,2}. Por tanto, su efectividad no se debe evaluar únicamente por la mejoría en el grado de obstrucción (FEV₁)⁵.

De hecho, aunque en los ensayos clínicos la eficacia de los tratamientos para la EPOC se ha evaluado teniendo en cuenta la mejoría del FEV₁, esta medida tiene una pobre correlación con la disnea y la respuesta al ejercicio y actualmente la Agencia Europea del Medicamento establece que deben medirse asimismo como variable principal otras variables orientadas al paciente (nº de reagudizaciones y/o síntomas, mejora de la tolerancia al ejercicio o mejora en escalas específicas de calidad de vida como el Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ))⁶.

ÁREAS DE ACUERDO DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA^{1,2,4,5,7}

- El tratamiento con **broncodilatadores de acción corta** (beta-2 agonistas de acción corta o bromuro de ipratropio) debería utilizarse a demanda para el alivio inmediato de los síntomas en los pacientes con EPOC, sea cual sea el nivel de gravedad.
- En pacientes con EPOC y síntomas permanentes, **los broncodilatadores de acción larga** (beta-2 agonistas de acción larga (LABA) o tiotropio) son más convenientes y más efectivos que los de acción corta ya que permiten un mejor control de los síntomas y mejoran la calidad de vida y la función pulmonar.
- En pacientes con exacerbaciones frecuentes y $FEV_1 < 50\%$ es adecuado utilizar los **beta-2 agonistas de acción larga (LABA) + corticoides inhalados (CI)**.
- La teofilina no debería utilizarse como tratamiento de primera línea debido a su limitada eficacia clínica y su estrecho margen terapéutico.
- Los corticoides inhalados en monoterapia no deben utilizarse en la EPOC.

¿Qué broncodilatador de acción larga es más adecuado?

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) no indican qué tipo de broncodilatador de acción larga es preferible cuando se inicia un tratamiento en monoterapia. Para hacer la selección, se considera buena práctica clínica basarse en criterios como las preferencias del paciente, la respuesta individual al fármaco y/o aspectos económicos.

• Tiotropio vs LABA

En los ensayos comparativos realizados, tiotropio obtiene mejoras en la función pulmonar frente a salmeterol y formoterol aunque las diferencias no son clínicamente relevantes⁷. La disnea, el estado de salud general y el uso de medicación de rescate son similares entre los pacientes tratados con tiotropio y salmeterol. En cuanto al riesgo de exacerbaciones existe evidencia que sugiere que tiotropio es superior a salmeterol en pacientes que han sufrido al menos una exacerbación que haya requerido hospitalización y/o tratamiento con glucocorticoides sistémicos y/o antibióticos durante el año anterior^{8,9,10}.

En cuanto a la comparación de tiotropio frente a ▲ indacaterol, actualmente la evidencia es insuficiente para hacer recomendaciones de uso de uno sobre otro^{7,10}.

▲ Indacaterol vs salmeterol/formoterol

El indacaterol, primer LABA de una sola administración diaria, mejora el FEV_1 en mayor medida que salmeterol o formoterol, pero no está claro que las diferencias estadísticamente significativas sean clínicamente relevantes. No se ha evidenciado la superioridad de ▲ indacaterol frente a otros LABA con respecto a la mejoría de la disnea, calidad de vida, riesgo de sufrir al menos una exacerbación o reducción del uso de medicación de rescate y actualmente no se puede considerar de elección frente a otros LABA^{8,11}.

¿Cuándo está justificado el uso de CI?

En pacientes que presentan frecuentes agudizaciones, el uso de CI asociado a los LABA produce una disminución significativa del número de agudizaciones y una mejoría de la calidad de vida frente a LABA en monoterapia, si bien no ha mostrado un efecto beneficioso sobre la mortalidad. Este efecto se ha observado en la mayoría de los estudios en pacientes con un FEV_1 inferior al 50%¹. Frente a tiotropio, sin embargo, no se ha evidenciado la superioridad de la combinación de LABA+CI en la reducción de exacerbaciones⁵.

Por otra parte, dados sus beneficios establecidos en asma, GesEPOC propone el uso de CI junto a LABA en los pacientes con fenotipo mixto, incluso en niveles de gravedad iniciales. No los recomienda en el fenotipo no agudizador con enfisema o bronquitis crónica¹.

Se recomiendan las asociaciones a dosis fijas de LABA+CI porque toda la evidencia se refiere a los inhaladores combinados. En cuanto al dispositivo de inhalación, en los estudios se utilizan los dispositivos de polvo seco. Sin embargo, hay acuerdo en que los pacientes pueden tener preferencias distintas, en función de su habilidad para el uso de los diversos inhaladores y no se considera adecuado especificar un dispositivo de inhalación concreto.

En cuanto a las dosis de los CI, las utilizadas en los ensayos y aprobadas en ficha técnica son dosis moderadas-altas pero no se conoce si dosis más bajas son también eficaces con menor toxicidad. Son necesarios ensayos clínicos que comparen los beneficios y riesgos de distintas dosis de CI^{2,5}.

Algunos autores han criticado el uso excesivo de CI, en su mayoría a dosis altas, en pacientes con EPOC (más del 80% de los pacientes en España en 2008)¹². En la Guía GesEPOC se considera que se debe reevaluar la necesidad de proseguir con estos fármacos en pacientes con EPOC leve-moderada, sin fenotipo mixto. Propone retirar los CI en pacientes estables, sin agudizaciones en el último año y fuera de las temporadas invernales, reduciendo progresivamente la dosis y con un seguimiento estrecho. En los pacientes con fenotipo mixto considera que se puede ensayar la reducción de dosis de CI hasta conseguir la mínima dosis eficaz, al igual que se realiza en el asma¹.

AREAS DE INCERTIDUMBRE y DISCREPANCIAS EN LAS GPC

Existen áreas de incertidumbre y diversas discrepancias en las GPC en cuanto al tratamiento de la EPOC estable, que se dan fundamentalmente debido a la ausencia de evidencias fuertes que apoyen las recomendaciones.

DOBLE BRONCODILATACIÓN

Una revisión sistemática Cochrane¹³ de 5 ensayos clínicos que comparan la combinación de LABA+LAMA (antimuscarínico de acción larga: tiotropio) frente a cada agente en monoterapia, sólo encuentra pequeñas diferencias estadísticamente significativas en la escala SGRQ y en el FEV₁, con la combinación frente a tiotropio solo, diferencias que no se consideran clínicamente relevantes según los parámetros que utiliza la guía NICE⁸. No se hallaron diferencias en otras variables como número de exacerbaciones, de hospitalizaciones o mortalidad. En general, la doble broncodilatación se recomienda en pacientes que persisten sintomáticos a pesar de la monoterapia si hay poco riesgo de exacerbaciones² o como alternativa a LABA+CI en caso de rechazo o intolerancia al corticoide inhalado^{2,5}.

Tampoco hay evidencia suficiente para hacer recomendaciones en cuanto a si es mejor la asociación LABA+LAMA frente a la combinación de LABA+CI. El único estudio hallado para responder a esta pregunta en la Guía GesEPOC no tenía la duración suficiente para comparar la eficacia o seguridad de ambas opciones^{1,7}.

TRIPLE TERAPIA

Aunque la triple terapia (LAMA+LABA+CI) es un tratamiento potencialmente eficaz, la evidencia es demasiado limitada como para recomendarla de rutina en todos los pacientes con FEV₁ < 50%^{5, 10, 14}. En general, se recomienda en EPOC grave o muy grave con mal control de síntomas y riesgo elevado de exacerbaciones^{1-2,5}.

LAMA (TIOTROPIO) + CI

No existen ensayos clínicos que comparen esta opción por lo que esta combinación no se suele recoger en las recomendaciones de las GPC. La guía GOLD afirma que esta ausencia de ensayos se debe más a la falta de interés de la industria farmacéutica que a dudas sobre la racionalidad de la asociación².

▲ ROFLUMILAST

El ▲ roflumilast es un antiinflamatorio inhibidor de la fosfodiesterasa-4 (PDE-4) que se administra por vía oral. Ha sido autorizado por la EMA restringiendo su uso al tratamiento de mantenimiento de pacientes con EPOC grave asociada a bronquitis crónica con un historial de exacerbaciones frecuentes y como terapia adicional al tratamiento broncodilatador. No tiene ensayos comparativos frente a corticoides inhalados o teofilina y los ensayos frente a placebo tienen numerosas limitaciones. La mejora del FEV₁ conseguida no es clínicamente relevante y en cuanto a la disminución de la tasa de exacerbaciones los datos no son consistentes más allá de los 8 meses. Tampoco hay ensayos en que se compare ▲ roflumilast añadido a la terapia doble o triple en pacientes con EPOC grave¹⁵.

El ▲ roflumilast tiene más efectos adversos que la terapia inhalada. Los efectos adversos gastrointestinales y cefaleas son frecuentes. Además de la ausencia de datos de seguridad a más de un año, presenta efectos adversos preocupantes como el incremento del riesgo de suicidio y la pérdida de peso, por lo que hay que monitorizar el peso en los pacientes tratados. No se recomienda el uso concomitante con teofilina.

Por todo ello, su lugar en terapéutica es muy incierto, y no se puede recomendar su uso¹⁵. Es sorprendente que en la guía GesEPOC¹ se proponga su uso en pacientes con fenotipo agudizador con bronquitis crónica a la vez que recoge la recomendación de la Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS) de la Agencia Lain Entralgo⁷ de que en pacientes con EPOC en fase estable en tratamiento de mantenimiento con broncodilatadores, la terapia adicional con ▲ roflumilast como alternativa a la terapia adicional con CI sólo se utilice en el contexto de ensayos de investigación.

USO DE MUCOLÍTICOS*

Su uso en la EPOC es controvertido. Se dispone de algunas revisiones sistemáticas con resultados positivos, pero los ensayos incluidos son pequeños y heterogéneos y sus resultados deben interpretarse con precaución⁴. Es posible que sean más eficaces en pacientes que no reciben CI^{1,2}. En general, las guías están de acuerdo en no recomendar su uso rutinario, salvo, quizá, en pacientes con esputo muy espeso y retirándolos si no hay mejoría clínica^{2,5}. La guía GesEPOC hace una recomendación débil de no utilizar de forma generalizada la acetilcisteína como tratamiento de mantenimiento y en cuanto a la carbocisteína, una recomendación débil a favor de usarla en EPOC estable y fenotipo D (agudizador con bronquitis crónica) en caso de contraindicación o intolerancia a los CI o roflumilast. Señalar que ninguna GPC contempla estos medicamentos en las exacerbaciones, sino como uso crónico.

USO DE ANTIBIÓTICOS PARA PREVENCIÓN DE LAS REAGUDIZACIONES EN LA EPOC

En los últimos años se han llevado a cabo ensayos clínicos con el objeto de conocer la eficacia de los antibióticos (macrólidos o quinolonas) en la fase estable de la EPOC para la prevención de las reagudizaciones con resultados positivos. Sin embargo, los datos de eficacia disponibles hasta el momento siguen siendo escasos y debido a las posibles repercusiones en relación con los efectos adversos y la aparición de resistencias antibióticas a nivel poblacional, estos tratamientos se consideran aún en fase de experimentación por lo que no se recomienda su utilización de forma profiláctica en la mayoría de los pacientes para la prevención de las reagudizaciones de la EPOC. Según GesEPOC, se podría valorar en el caso de pacientes muy seleccionados, dentro del fenotipo D (agudizador con bronquitis crónica), y en el ámbito de centros de referencia con seguimiento clínico, auditivo, de bioquímica hepática y microbiológico^{1,16}.

ENFOQUE DE TRATAMIENTO SEGÚN FENOTIPOS CLÍNICOS (GesEPOC)

Hasta la aparición de la Guía GesEPOC la orientación para el tratamiento no se ha dirigido a la presencia de «fenotipos» clínicos, sino, principalmente, a la presencia de obstrucción bronquial. Faltan ensayos clínicos específicamente diseñados para evaluar la eficacia de los tratamientos en los distintos fenotipos de la EPOC, por lo que las recomendaciones de dicha guía sobre tratamiento según fenotipos no están, de momento, respaldadas por un alto grado de evidencia¹⁷. Por ejemplo, los estudios en EPOC, por lo general excluyen a los pacientes asmáticos, siendo la positividad de la prueba broncodilatadora uno de los criterios mayores para el diagnóstico del fenotipo mixto⁷.

Algunas de las recomendaciones recogidas en la Guía GesEPOC son:

- El tratamiento del fenotipo no agudizador con enfisema o bronquitis crónica, se basa en el uso de broncodilatadores de larga duración. Los pacientes que no presentan agudizaciones no tienen indicación de tratamiento antiinflamatorio ni mucolítico.
- El tratamiento del fenotipo mixto con asma se basa en la utilización de broncodilatador de larga duración con CI. Se justifica el uso de los CI asociados a LABA como primera opción desde el primer nivel de gravedad. En casos de mayor gravedad se puede establecer la triple terapia.
- El tratamiento del fenotipo agudizador con enfisema se basa en broncodilatadores de acción larga a los que se pueden añadir los CI y la teofilina según el nivel de gravedad.
- El tratamiento del fenotipo agudizador con bronquitis crónica se basa en los broncodilatadores de acción larga a los que según la gravedad se pueden añadir CI, inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (▲roflumilast) o mucolíticos o, en casos especiales, antibióticos de forma preventiva.

ASPECTOS DE SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

- No se ha encontrado una asociación entre el uso de LABA y una pérdida acelerada de función pulmonar o aumento de la mortalidad en EPOC¹⁸.
- Una revisión de la FDA de 2010 concluye que los datos disponibles no apoyan la asociación entre el uso de tiotropio en el dispositivo Handihaler® y un aumento de eventos adversos cardiovasculares¹⁹. No obstante, hay dudas acerca de la seguridad de tiotropio en el dispositivo Respimat® ya que en dos revisiones sistemáticas se asoció con un aumento significativo de la mortalidad frente a placebo^{20,21}. A la espera de la publicación del ensayo comparativo actualmente en marcha entre las dos presentaciones, el dispositivo Handihaler® se considera más seguro.
- Cuando se indican CI, es importante tener en cuenta, además de otros efectos adversos ya conocidos, el posible aumento del riesgo de neumonía. Se ha descrito con fluticasona; sin embargo, un metaanálisis no encontró esta relación con la budesonida¹⁸.

* no financiados desde septiembre de 2012.

USO DE BETABLOQUEANTES EN EPOC

La EPOC frecuentemente coexiste con otras enfermedades que pueden tener un impacto significativo en el pronóstico. La enfermedad cardiovascular es probablemente la que con más frecuencia coexiste con la EPOC. En general, la presencia de comorbilidades no debe modificar el tratamiento de la EPOC, ni tampoco la presencia de EPOC debe alterar el tratamiento de otras comorbilidades².

En cuanto al uso de betabloqueantes en EPOC, en los últimos años diversos estudios han apoyado el uso de los betabloqueantes cardioselectivos en pacientes con EPOC y enfermedad cardiovascular (insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica) ante las evidencias de que no empeoran la función pulmonar, y que incluso pueden mejorar la mortalidad²².

IDEAS CLAVE

- Los broncodilatadores inhalados son la base del tratamiento farmacológico de la EPOC.
- Los beta-2 agonistas de acción larga asociados a corticoides inhalados están indicados en pacientes con exacerbaciones frecuentes y FEV1 < 50%.
- Se necesitan más estudios para avalar el uso de la doble broncodilatación y la triple terapia.
- Las evidencias son insuficientes para recomendar el uso crónico de roflumilast, mucolíticos y antibióticos en la prevención de exacerbaciones.
- El nuevo enfoque de tratamiento en función del fenotipo clínico no está actualmente respaldado por la evidencia.

Tratamientos inhalados en la EPOC

	Efectos adversos	Coste 30 días tto.
FORMOTEROL	Temblores, palpitaciones, taquicardia, hipopotasemia, cefalea	23-32 €
SALMETEROL		34-39 €
▲ INDACATEROL		50,13 €
TIOTROPIO	Boca seca, retención urinaria, incremento presión ocular, irritación faríngea El inhalador RESPIMAT podría aumentar la mortalidad.	52,76 €
FORMOTEROL/BUDESONIDA	Los de los LABA* y además: Candidiasis orofaríngea Neumonía (¿sólo para fluticasona?)	64,72 € (9/320)
SALMETEROL/FLUTICASONA		83,03 € (50/500)

* LABA: Broncodilatadores de acción larga.

Está comercializada la asociación de formoterol y beclometasona, pero sólo está aprobada su indicación en asma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de Trabajo de GesEPOC. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Arch Bronconeumol. 2012;48 (Suppl 1):2-58. Disponible en: http://www.archbronconeumol.org/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90141716&pident_usuario=0&pident_revista=6&fichero=6v48nSupl.1a90141716pdf001.pdf&ty=92&accion=L&origen=abn&web=www.archbronconeumol.org&lan=es
2. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. Disponible en: <http://www.goldcopd.org>
3. Méndez-Cabeza J, Molina J, Saugar AM. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. AMF. 2011;7(8):424-33.
4. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre atención integral al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y Sociedad Española de Medicina de Familia (semFYC); 2010. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_468_EPOC_AP_AE.pdf
5. National Clinical Guideline Centre (2010). Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. London: National Clinical Guideline Centre. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English>
6. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). European Medicines Agency. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/08/WC500130880.pdf
7. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Agencia Lain Entralgo; 2012. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS Nº 2011/6. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_512_EPOC_Lain_Entr_compl.pdf
8. Chronic obstructive pulmonary disease: evidence Update February 2012. Disponible en: <http://www.evidence.nhs.uk/evidence-update-5>
9. Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 9. Art. No.: CD009157. DOI: 10.1002/14651858.CD009157.pub2. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0048491/>
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tiotropiumbromid bei COPD. Abschlussbericht A05-18. 2012. Disponible en: https://www.iqwig.de/download/A05-18_Abschlussbericht_Tiotropiumbromid-bei-COPD.pdf
11. INDACATEROL. Informe de evaluación CENM Euskadi. Agosto 2010. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm02/es/contenidos/informacion/cevime_atencion_primaria/es_cevime/r01hRedirectCont/contenidos/informacion/cevime_nuevo_medimento/es_nme/adjuntos/indacaterol_informe.pdf
12. Izquierdo Alonso JL, Rodríguez Glez-Moro JM. Utilización excesiva de corticoides inhalados en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol. 2012;48(6):207-12. Disponible en: http://www10.gencat.net/catsalut/rsb/farmacia/efarma/arxiu/3_uso_excesivo_%20cortis_%20inhalados_EPOC_2012.pdf
13. Karner C, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 4. Art. No.: CD008989. DOI: 10.1002/14651858.CD008989.pub2. Disponible en: <http://openaccess.sgul.ac.uk/2674/1/CD008989.pdf>
14. Karner C, Cates CJ. The effect of adding inhaled corticosteroids to tiotropium and long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 9. Art. No.: CD009039. DOI: 10.1002/14651858.CD009039.pub2. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0015906/>
15. ROFLUMILAST. Informe de evaluación CENM Euskadi. Agosto 2011. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm02/es/contenidos/informacion/cevime_atencion_primaria/es_cevime/r01hRedirectCont/contenidos/informacion/cevime_nuevo_medimento/es_nme/adjuntos/roflumilast_informe.pdf
16. Actualización en el tratamiento de las infecciones respiratorias agudas. INFAC. 2011;19(10). Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm02/eu/contenidos/informacion/cevime_infac/eu_miez/adjuntos/infac_Vol_19_n_10.pdf
17. Miratvilles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. Arch Bronconeumol. 2012;48(7):247-57. Disponible en: http://www.archbronconeumol.org/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90141601&pident_usuario=0&pident_revista=6&fichero=6v48n07a90141601pdf001.pdf&ty=148&accion=L&origen=abn&web=www.archbronconeumol.org&lan=es
18. Seguridad de los tratamientos inhalados en asma y EPOC. INFAC. 2009;17(9). Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm02/eu/contenidos/informacion/cevime_infac/eu_miez/adjuntos/infac_v17_n9.pdf
19. Follow-Up to the October 2008 Updated Early Communication about an Ongoing Safety Review of Tiotropium (marketed as Spiriva HandiHaler). Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm197429.htm>
20. Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2011;342:d3215. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/342/bmj.d3215.pdf%2Bhtml>
21. Dong YH, Lina HH, Shau WY, Wu YC, Chang CH, Lai MS. Comparative safety of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. Thorax doi:10.1136/thoraxjnl-2012-201926. Disponible en: <http://thorax.bmj.com/content/early/2012/10/05/thoraxjnl-2012-201926>
22. Noth I, Schmith GA. Management of the patient with severe COPD and coronary artery disease. Uptodate 2012. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/management-of-the-patient-with-severe-copd-and-coronary-artery-disease?view=print>

Fecha de la revisión bibliográfica: septiembre de 2012

Se recuerda la importancia de notificar los efectos adversos a la Unidad de Farmacovigilancia
Teléfono 94 400 7070 · Fax 94 400 7103 · correo-e: farmacovigilancia@osakidetza.net

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu / Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: zure komarkako farmazialaria / el farmacéutico de su comarca o CEVIME / MIEZ - tel. 945 01 92 66 - E-mail: cevime-san@ej-gv.es

Idazkuntza Batzordea / Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Arrate Bengoa, Saioa Domingo, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Susana Fernández, Leire Gil, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Jesús Iturralde, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M^a José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Olloquiegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



Osakidetza



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO
OSASUN ETA KONTSUMO SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD
Y CONSUMO

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

ISSN: 1575054-X