



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

**Universidad de Málaga**

Facultad de Medicina

Departamento de Farmacología y Pediatría

**TESIS DOCTORAL**

*“TECEPOC: EVALUACIÓN DE LA EFICACIA A  
LARGO PLAZO DE DOS INTERVENCIONES  
EDUCATIVAS SOBRE LAS TÉCNICAS DE  
INHALACIÓN EN PACIENTES CON ENFERMEDAD  
PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)”*

AUTORA: ELENA MARÍA PORCEL MARTÍN

Málaga, 2017



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: Elena María Porcel Martín

 <http://orcid.org/0000-0003-0819-499X>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)

# TESIS DOCTORAL

*“TECEPOC: EVALUACIÓN DE LA EFICACIA A  
LARGO PLAZO DE DOS INTERVENCIONES  
EDUCATIVAS SOBRE LAS TÉCNICAS DE  
INHALACIÓN EN PACIENTES CON ENFERMEDAD  
PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)”*

AUTORA: ELENA MARÍA PORCEL MARTÍN

**Directores: Dr. Francisco Martos Crespo  
Dra. M<sup>a</sup> del Pilar Barnestein Fonseca**



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

**Departamento de Farmacología y Pediatría  
Málaga, 2017**



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA Y PEDIATRÍA

Don Francisco Martos Crespo, Profesor Titular de Farmacología y Terapéutica Clínica, y Doña María del Pilar Barnestein Fonseca, Investigadora en la Unidad Docente Multiprofesional de Atención Familiar y Comunitaria.

CERTIFICAN:

Que el trabajo de investigación que presenta Doña Elena María Porcel Martín sobre “Estudio TECEPOC: Evaluación de la Eficacia a largo plazo de dos Intervenciones Educativas sobre las Técnicas de Inhalación en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)”, ha sido realizado bajo nuestra dirección y consideramos que tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido a superior juicio de la comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctor.

Y para que así conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expedimos y firmamos el presente Certificado en Málaga 2017.

Francisco Martos Crespo

Pilar Barnestein Fonseca



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero dar las gracias a los miembros de la Unidad Docente Multiprofesional de Atención Familiar y Comunitaria de Distrito Sanitario Málaga (SAS) por haber contado conmigo para participar en este proyecto de investigación.

A mis directores, D. <sup>a</sup> María del Pilar Barnestein Fonseca, por ser la persona que me ha guiado a lo largo de estos años de trabajo, por estar siempre disponible, por atender a mis momentos de agobio y buscar soluciones, por su templanza en la adversidad. Gracias por todo lo que he aprendido trabajando contigo. A D. Francisco Martos Crespo, gracias por su colaboración y consejos que me han permitido finalizar mi trabajo.

A D. <sup>a</sup> Francisca Leiva Fernández. Gracias por todo lo que me has enseñado desde que entre como residente de primer año. Gracias por tu paciencia infinita al corregir esos trabajos de investigación, que tanto me han ayudado a lo largo de este camino. Gracias por transmitirme tu pasión por la investigación. Y por supuesto, gracias porque siempre he encontrado abiertas las puertas de tu despacho para cualquier duda.

Al departamento de Farmacología y Terapéutica Clínica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga, por permitirme realizar mi proyecto de investigación.

A mis padres, porque SIEMPRE están a mi lado y puedo contar con ellos. Por apoyarme en este duro camino, animándome y buscando el lado positivo a todas las situaciones difíciles. Porque siempre están para recordarme que si el camino es duro, mejor será la recompensa y para darme un buen abrazo cuando eso no es suficiente.

A mi hermano Javi, por relativizar las cosas cuando yo lo veo negro, por recordarme continuamente la importancia de este proyecto y que tenía que acabarlo por muy duro que fuera. Por su madurez y por sus consejos, que sabe que me encantan.

Y por supuesto, a mi hermana Claudia, mi compañera de “fatigas”, mi amiga, mi cómplice en todo, y ¡cómo no iba a serlo en este proyecto! Gracias por trabajar codo con codo conmigo durante todo este tiempo, por ser mi apoyo cuando nos desanimábamos y por celebrar juntas cuando avanzábamos. Estoy muy orgullosa de ti.

A todos lo que han colaborado para que este trabajo salga adelante, gracias.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	23
1. DEFINICIÓN.....	26
2. EPIDEMIOLOGÍA.....	26
2.1 Mortalidad.....	27
2.2 Pronóstico.....	28
2.3. Prevalencia.....	32
2.4. Gasto sanitario.....	36
3. PATOGENESIS.....	37
3.1 Factores de riesgo.....	37
3.2 Fisiopatología.....	39
4. DIAGNÓSTICO.....	40
4.1 Manifestaciones clínicas de la EPOC.....	40
4.2 Antecedentes personales.....	43
4.3 Exploración física.....	44
4.4 Diagnóstico diferencial.....	46
4.5 Pruebas complementarias.....	47
4.5.1 Espirometría forzada <sup>50</sup> .....	47
4.5.2 Radiografía de tórax.....	51
4.5.3 Electrocardiograma.....	52
4.5.4 Análisis de sangre.....	52
4.5.5 Pulsioximetría.....	52
4.5.6 Pruebas diagnósticas adicionales <sup>61</sup> .....	52
4.5.7 Pruebas diagnósticas opcionales. Estudio de comorbilidades.....	55
5. CLASIFICACIÓN DE LA EPOC.....	56
5.1. Clasificación de la severidad según FEV <sub>1</sub> .....	56



5.2. Clasificación Multidimensional de la severidad: .....	57
5.2.1. Clasificación de la gravedad según la GesEPOC: .....	57
5.2.2 Valoración de la guía GOLD de la gravedad de la EPOC.....	58
5.3. Clasificación de la EPOC según fenotipos .....	60
6. TRATAMIENTO.....	62
6.1 Objetivos generales.....	62
6.2 Tratamiento no farmacológico.....	62
6.3 Tratamiento farmacológico.....	68
6.3.1 Broncodilatadores .....	68
6.3.2 Corticoides inhalados .....	74
6.3.3 Mucolíticos .....	78
6.3.4 Inhibidores de la fosfodiesterasa-4 <sup>31</sup> .....	78
6.3.5 Antioxidantes.....	79
6.3.6 Antibióticos en la fase estable de la enfermedad.....	79
6.3.7 Tratamiento sustitutivo con $\alpha$ -1-antitripsina .....	81
6.4 Escala de tratamiento farmacológico según fenotipo del paciente.....	82
6.5. ¿Cuándo iniciar tratamiento farmacológico?.....	83
6.6 Adherencia al tratamiento.....	84
6.7 Vía inhalada en el tratamiento EPOC.....	85
7. DISPOSITIVOS DE INHALACIÓN .....	89
7.1 Nebulizadores de pequeño volumen (SVN) .....	89
7.2 Inhaladores presurizados de dosis controladas o MDI .....	93
7.2.1 Tipos de MDI .....	93
7.2.2 Ventajas e inconvenientes de los dispositivos MDI.....	101
7.3 INHALADORES DE POLVO .....	104
7.3.1 Ventajas e inconvenientes de los inhaladores en polvo.....	104

7.3.2 Tipos de DPI.....	106
8. ELECCIÓN DEL DISPOSITIVO .....	122
9. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA REALIZACIÓN DE UNA TÉCNICA INCORRECTA.....	123
10. ERRORES EN LA TÉCNICA POR DISPOSITIVOS .....	126
11. MEDIDAS PARA REALIZAR UNA TÉCNICA INHALATORIA ADECUADA ...	130
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	137
<b>HIPÓTESIS</b> .....	141
<b>OBJETIVOS</b> .....	145
<b>METODOLOGÍA</b> .....	149
1. DISEÑO:.....	151
2. SUJETOS DE ESTUDIO .....	151
2.1 Descripción de la muestra .....	151
2.2 Método de muestreo .....	152
2.3 Asignación de sujetos .....	152
2.4 Cálculo del tamaño muestral .....	154
2.5 Ámbito .....	155
3. MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS.....	155
3.1 Fuente de información para la recogida de datos .....	155
3.2 Método de recogida .....	156
4. VARIABLES DEL ESTUDIO .....	157
4.1 Variable resultado principal.....	159
4.1.1 Realización correcta técnica de inhalación: Cualitativa .....	159
4.2 Variables resultado secundarias .....	160
4.2.1 Estado funcional .....	160
4.2.2 Calidad de vida .....	171



4.2.3 Seguimiento clínico .....	174
4.3 Variables independientes .....	175
4.3.1 Sociodemográficas.....	175
4.3.2 Antropométricas .....	176
4.3.3 Estado mental/cognitivo .....	177
4.3.4 Comorbilidades.....	179
4.3.5 Relacionadas con la EPOC .....	180
4.3.6 Técnica de inhalación .....	183
4.3.7 Dinámica familiar .....	184
4.3.8 Apoyo familiar.....	185
5. DESCRIPCIÓN Y DEFINICIÓN DE CADA INTERVENCIÓN .....	185
6. DESCRIPCIÓN DEL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES .....	188
7. ENTRADA Y GESTIÓN INFORMÁTICA DE LOS DATOS .....	194
8. ESTRATEGIA DE ANÁLISIS .....	194
8.1 Estadística descriptiva y comparación de los brazos del estudio .....	194
8.2 Efectos de las pérdidas .....	196
8.3 Eficacia de la intervención .....	196
8.4 Efecto de las preferencias .....	198
8.5 Análisis de los factores relacionados con técnica de inhalación .....	198
8.5.1 Análisis Bivariante .....	198
8.5.2 Análisis Multivariante .....	198
9. CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	199
10. LIMITACIONES Y DIFICULTADES DEL ESTUDIO .....	200
<b>RESULTADOS</b> .....	205
1. SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	207
2. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA AL INICIO DEL ESTUDIO .....	209

2.1 Variables relacionadas con el paciente. Perfil sociodemográfico .....	209
2.2 Variables relacionadas con el perfil cognitivo del paciente .....	211
2.3 Variables relacionadas con la enfermedad. Perfil clínico.....	211
2.4 Variables relacionadas con la técnica de inhalación .....	215
2.5 Variables relacionadas con el perfil familiar.....	220
2.6 Variables relacionadas con el perfil social .....	220
2.7 Variables relacionadas con el perfil funcional .....	220
2.8 Variables relacionadas con la calidad de vida .....	222
2.9 Variables relacionadas con el seguimiento clínico.....	223
2.10 Variables del descriptivo del estudio por brazos .....	223
3. COMPARACIÓN DE LOS GRUPOS Y BRAZOS AL INICIO DEL ESTUDIO .	225
4. EVALUACIÓN DE LAS PÉRDIDAS DURANTE EL SEGUIMIENTO .....	227
Asignación.....	228
Análisis.....	228
Seguimiento.....	228
Reclutamiento .....	228
5. EVOLUCION VARIABLE RESULTADO PRINCIPAL .....	229
5.1 Evolución de la Técnica de Inhalación por grupos .....	229
5.2 Evolución de la Técnica de Inhalación por brazos .....	230
5.3 Evolución de la Técnica de Inhalación por dispositivos .....	231
5.3.1 Evolución de la Técnica de Inhalación por brazos para dispositivo Handihaler® .....	231
5.3.2 Evolución de la Técnica de Inhalación por brazos para dispositivo Accuhaler® .....	232
5.3.3 Evolución de la Técnica de Inhalación por brazos para dispositivo Turbuhaler® .....	233

5.3.4 Evolución de la Técnica de Inhalación por brazos para dispositivo Cartucho presurizado.....	234
6. EVOLUCION DE LAS VARIABLES RESULTADO SECUNDARIAS .....	236
7. EFICACIA DE LA INTERVENCION.....	237
7.1 Eficacia de las intervenciones en el grupo Aleatorización .....	237
7.2 Eficacia de las intervenciones en el grupo Preferencias.....	238
8. EFECTO DE LAS PREFERENCIAS .....	239
9. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA CORRECTA TÉCNICA DE INHALACIÓN ....	240
9.1 Análisis bivariante .....	240
9.2 Modelo multivariante .....	240
<b>DISCUSIÓN</b> .....	243
1. FORTALEZA Y LIMITACIONES .....	245
2. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.....	252
3. COMPARACIÓN DE LOS BRAZOS Y GRUPOS AL INICIO DEL ESTUDIO .	265
4. EFICACIA DE LAS INTERVENCIONES EN LAS TÉCNICAS DE INHALACIÓN ....	266
5. LAS PREFERENCIAS.....	271
6. FACTORES RELACIONADOS CON LAS TÉCNICAS DE INHALACIÓN.....	273
7. VARIABLES RESULTADOS SECUNDARIAS .....	277
<b>CONCLUSIONES</b> .....	281
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	285
<b>ANEXOS</b> .....	317
Anexo 1. Consentimiento informado .....	319
Anexo 2. Hoja informativa sobre el proyecto.....	320
Anexo 3. Plantilla de pasos necesarios para correcta técnica de inhalación según SEPAR.....	322
Anexo 4. Índice de Disnea Basal (IDB) .....	325



Anexo 5. Escala de disnea mMRC .....	328
Anexo 6. EuroQoL-5D: Su estado de salud hoy .....	329
Anexo 7. Cuestionario respiratorio St. George (SGRQ) .....	331
Anexo 8. Cuestionario SeguiEpoc .....	337
Anexo 9. Mini mental Test .....	340
Anexo 10. Test de Apgar Familiar .....	341
Anexo 11. Test de Duke-UNC .....	342



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## **ABREVIATURAS**

**AAB:** Aumento Absoluto del Beneficio

**AAT:** Alfa-1-antitripsina

**AC:** Acción corta

**ALAT:** Asociación Latinoamericana del Tórax

**ANOVA:** Test de Análisis de Varianza

**AP:** Acción prolongada

**ARB:** Aumento Relativo del Beneficio

**ATS:** American Thoracic Society

**AVAC:** Años de Vida Ajustados por Calidad de Vida

**B2:** Agonistas beta 2 adrenérgicos

**BAA:** Brazo Aleatorización Intervención A

**BAB:** Brazo Aleatorización Intervención B

**BAC:** Brazo Aleatorización Control

**BIPAP:** Presión Positiva de dos Niveles en la Vía Aérea

**BODE:** Índice que Integra la Información de Índice de Masa Corporal (B, Bode Mass Index), FEV<sub>1</sub> (O, Airflow Obstruction), Disnea (D) y Capacidad de Ejercicio (E)

**BODEx:** Índice que Integra la Información de Índice de Masa Corporal (B, Bode Mass Index), FEV<sub>1</sub> (O, Airflow Obstruction), Disnea (D) y Exacerbaciones Graves

**BOLD:** proyecto Burden of Lung Disease

**BPA:** Brazo Preferencias Intervención A

**BPB:** Brazo Preferencias Intervención B



**BPC:** Buena Practica Clínica

**CAT:** COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) Assessment Test

**CDR:** Cuadernillo de Recogida de Datos

**CFC:** Clorofluorocarbono

**CI:** Corticoides Inhalados

**Cont.:** Continuación

**CO:** Corticoides Orales

**COPD:** Chronic Obstructive Pulmonary Disease

**CS:** Centro de Salud

**DM:** Diabetes Mellitus

**DPI:** Inhaladores de Polvo Seco (Dry Powder Inhaler)

**ENF:** Enfermedad

**EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

**ERS:** European Respiratory Society

**ESS:** Error Típico de la Media

**EVA:** Escala Visual Analógica

**FEF 25-75%:** Flujo Espiratorio Máximo entre 25-75%

**FEV<sub>1</sub>:** Volumen Espiratorio Forzado Durante el Primer Segundo

**FVC:** Capacidad Vital Forzada

**GesEPOC:** Guía Española de la EPOC

**GOLD:** Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

**GPC:** Guías de Práctica Clínica



**HFA:** Hidrofluoroalcano

**HTA:** Hipertensión Arterial

**IC:** Intervalo de Confianza

**ICF:** Importancia clínica del fallo

**ICH:** International Conference on Harmonisation

**IDB:** Índice de Disnea Basal

**Ig E:** Inmunoglobulina E

**IMC:** Índice de Masa Corporal

**Interv:** Intervención

**IPD4:** Inhibición Selectiva de la Fosfodiesterasa-4

**LABA:** Short –acting b-agonist

**LAMA:** Long –acting Muscarinic Antagonist

**LIN:** Límite Inferior de la Normalidad

**LOPD:** Ley Orgánica de Protección de Datos

**lpm:** Litros por Minuto

**M:** Mucolíticos

**MAP:** Médico Atención Primaria

**MDI:** Inhaladores Presurizados de Dosis Controlada (Metered Dose Inhaler)

**MmHg:** Milímetros de Mercurio

**MMRC:** Escala Modificada del Medical Research Council

**MMSE:** Mini Mental State Examination

**MMT:** Mini Mental Test



**Mod:** moderada

**N:** Número de sujetos

**NA:** No Aplicable

**NAC:** N-acetilcisteína

**NNT:** Numero Necesario a Tratar

**OCD:** Oxigenoterapia Crónica Domiciliaria

**OD:** Oxigenoterapia Domiciliaria

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**OR:** Odds Ratio

**OSTEOART:** Patología Osteoarticular

**p:** nivel de significación

**Paq/año:** Número de Paquetes por Año

**PaO2:** presión arterial de oxígeno

**PBD:** Prueba Broncodilatadora

**pMDI:** Inhaladores Presurizados de Dosis Controlada (Pressurized Metered Dose Inhaler)

**Probl:** problemas

**R.D.:** Real Decreto

**RR:** Riesgo Relativo

**SABA:** Short-acting b-agonists

**SAMA:** Short –acting Muscarinic Antagonist

**SAS:** Servicio Andaluz de Salud



**SEPAR:** Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

**SGRQ:** Cuestionario Respiratorio Saint George

**SPSS:** Programa Estadístico Statistical Package for the Social Sciences

**SVN:** Nebulizadores de Pequeño Volumen

**TBC:** Tuberculosis

**TSN:** Terapia sustitutiva con nicotina.

**UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos

**VC:** Volumen Corriente

**X:** Xantinas



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# ***INTRODUCCIÓN***



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) representa la tercera causa de mortalidad en el mundo, convirtiéndose en un importante problema de salud pública<sup>0,2</sup>. Muchos pacientes padecen esta enfermedad durante años y mueren prematuramente por la propia enfermedad o por sus complicaciones<sup>3</sup>. Se estima que la incidencia de esta patología continuará aumentando en las próximas décadas, debido sobre todo a dos factores: a los efectos relacionados con la exposición tabáquica acumulada en el tiempo, y al envejecimiento paulatino de la población<sup>4</sup>. Esta enfermedad se ha convertido en el centro de atención en todo el mundo, dada su alta prevalencia, morbilidad y mortalidad. Desde la perspectiva de los enfermos, la EPOC tiene un profundo efecto sobre la calidad de vida. Por todo esto, constituye un reto para los sistemas de Salud<sup>5</sup>.

Hasta 2006, las enfermedades respiratorias no se consideraban enfermedades prioritarias en los Programas Marco de Sanidad para la Unión Europea (UE). Ante la inminencia de la puesta en marcha del VII Programa Marco de la UE, las sociedades científicas neumológicas europeas han llevado a cabo una intensa labor de difusión sobre la realidad y la magnitud del problema de las enfermedades respiratorias. En concreto, en España, la SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica), mediante su Junta Directiva y el Comité de Relaciones Internacionales, llevó a cabo una campaña de concienciación dirigida a los eurodiputados españoles. Como resultado del conjunto de estas gestiones, en febrero de 2007 se anunció que el VII Programa Marco incorporaría las enfermedades respiratorias como una prioridad en la investigación biomédica europea por primera vez<sup>6</sup>.

Destacar también, a nivel internacional iniciativas, como la GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), promovida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los National Institutes of Health (NIH) de los EE.UU., que pretenden aportar unas guías de aplicación global para afrontar este problema sanitario de primer orden<sup>3,7</sup>.

## **1. DEFINICIÓN**

La GOLD publica en 2016 su nueva estrategia global para el diagnóstico, manejo y prevención de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y define esta última como una enfermedad tratable y prevenible, ocasionada fundamentalmente por una reacción inflamatoria de las vías aéreas y el pulmón a partículas y gases nocivos (fundamentalmente humo de tabaco). Su componente pulmonar se caracteriza por una limitación al flujo aéreo persistente y usualmente progresiva<sup>3</sup>. Pero aunque la EPOC afecta a los pulmones, también produce importantes consecuencias sistémicas<sup>8</sup>. Las exacerbaciones y comorbilidades son responsables del mayor o menor impacto individual de la enfermedad<sup>3</sup>.

Muchas definiciones de EPOC que se habían consensuado previamente, incluían los términos “enfisema” y “bronquitis crónica” que quedan excluidos en esta definición de la GOLD. Esto se debe a que “enfisema”, o destrucción de la superficie alveolar, es un término que describe únicamente una de las muchas anomalías estructurales que se presentan en la EPOC, pero no hace referencia a la clínica del paciente. Al igual que el concepto de “bronquitis crónica” se define como la presencia de tos y esputo durante al menos 3 meses 2 años consecutivos. Estos síntomas son frecuentes en pacientes con EPOC, puesto que a veces se relacionan con una limitación del flujo aéreo (característico de estos pacientes), sin embargo, también pueden existir en pacientes con espirometría normal<sup>3</sup>.

## **2. EPIDEMIOLOGÍA**

La epidemiología y la distribución de la EPOC en la población general es todavía una asignatura pendiente. Comparada con la ingente cantidad de evidencia poblacional que existe sobre la distribución del cáncer o las enfermedades cardiovasculares, la ausencia de datos epidemiológicos en las enfermedades respiratorias, en general, y de la EPOC en particular, explican en gran medida la desproporción histórica entre la magnitud del problema y su bajo impacto en la opinión pública, la reducida percepción de necesidad y urgencia para paliar el problema, y la escasa asignación de recursos para asistencia y de financiación para investigación<sup>6</sup>.



La carga poblacional de la EPOC puede evaluarse de muy diversas formas, entre las que se incluye la mortalidad, la prevalencia, la morbilidad, los costes sanitarios y la calidad de vida<sup>6</sup>.

## 2.1 Mortalidad

La mortalidad global, a los 4–7 años, en los pacientes diagnosticados de EPOC con una edad media de 65–70 años, oscila entre el 30–48% y depende sobre todo de la gravedad de la enfermedad en el momento del diagnóstico<sup>9</sup>. La OMS ha publicado un estudio de la Carga Mundial de Enfermedades (Global Burden of Disease Study-GBD-) 2010<sup>10</sup>, que actualiza las estimaciones mundiales de la EPOC y otras enfermedades respiratorias. En el ranking mundial de causas de muerte, cuatro de los diez primeros son enfermedades respiratorias. La EPOC subió del cuarto puesto en 1990 al tercero en 2010, justo por detrás de la cardiopatía isquémica y del accidente cerebrovascular<sup>0,10</sup>. Estos datos superan las predicciones realizadas por distintos autores, donde se estimó que la EPOC ocuparía el tercer puesto de mortalidad en 2020<sup>11,12</sup>. También podríamos incluir una proporción significativa (hasta 1 de cada 3) de las muertes en accidentes de tráfico (octava en esta clasificación) asociadas con la apnea del sueño<sup>13</sup>.

La OMS indica que en el 2030 la EPOC seguirá siendo la causa del 7.8% de todas las muertes relacionadas con el tabaco, sólo superada por el cáncer, con el 33%, y por las enfermedades cardiovasculares, con el 29%<sup>10</sup>.

En España mueren a causa de la EPOC más de 18000 personas al año, de las cuales una cuarta parte (más de 4500) son mujeres. Según los últimos datos publicados en 2009, en España, la EPOC constituye la quinta causa de muerte entre varones, con una tasa anual de 44 muertes por 100.000 habitantes, y la séptima para las mujeres, con una tasa anual de 14.2 muertes por 100.000 habitantes<sup>14</sup>. España se sitúa en un rango intermedio dentro de la Unión Europea, dónde encabezan las cifras de mortalidad algunos países del este y anglosajones.

Entre los 19 países europeos con datos disponibles, España se sitúa en la octava posición en cuanto a mortalidad por EPOC en varones, y de las más bajas en mujeres<sup>6,14</sup>. En contraste con la tendencia de las enfermedades cardiovasculares

(considerada la enfermedad crónica más común), las tasas de mortalidad de la EPOC han ido aumentando durante los últimos años<sup>5,15</sup>.

La principal causa de muerte es la evolución de la propia enfermedad. Entre el 50-80% de los pacientes con EPOC, en nuestro entorno, mueren por causa respiratoria, ya sea por agudización (30-50%) de la propia EPOC, por neoplasia de pulmón (8.5-27%) o por otras causas de origen respiratorio. En fases más iniciales de la enfermedad, las causas de muerte son en mayor proporción de origen no respiratorio, aunque la mayoría relacionadas con el consumo de tabaco, sobre todo neoplasias y enfermedades vasculares (cardiopatía isquémica y accidente vascular cerebral)<sup>9</sup>

## 2.2 Pronóstico

El pronóstico de esta enfermedad ha sido ampliamente estudiado y se ha relacionado con múltiples factores. La importancia de identificar un factor pronóstico radica en que se pueda actuar sobre él, bien mediante la prevención o bien mediante el manejo terapéutico. Por este motivo, los clasificamos en los propios del individuo y en modificables por intervenciones terapéuticas<sup>9</sup>.

Entre los primeros, la mayoría de los estudios han detectado un aumento del riesgo de morir por la propia edad, y aunque no haya un consenso claro entre todos los estudios<sup>16</sup>, al no ser la edad un factor modificable, identificarlo como factor pronóstico, probablemente tiene poca relevancia en la práctica clínica.

De la misma manera que la edad, el grado de alteración funcional, ha sido ampliamente estudiado y en la mayoría de los casos se ha relacionado con la mortalidad. Entre las variables de la función pulmonar que más influyen en el pronóstico encontramos:

- *Grado de obstrucción*: El riesgo relativo de morir por cada aumento de 1% en el FEV<sub>1</sub> (Volumen espiratorio forzado en el primer segundo) en los diferentes estudios, oscila entre 0.94-0.97%. El grupo de Anthonisen analizó el FEV<sub>1</sub> basal y postbroncodilatador, y aunque ambos podían predecir la supervivencia, el postbroncodilatador tenía mayor peso<sup>9</sup>.



- La *capacidad inspiratoria y la relación capacidad inspiratoria/capacidad pulmonar total*, han demostrado ser un factor pronóstico independiente para predecir la supervivencia en estos pacientes.
- La *hiperreactividad bronquial* parece ser un factor de mal pronóstico. Hospers et al<sup>17</sup>. siguieron durante 30 años a 2008 individuos a quienes habían realizado una prueba de provocación bronquial con histamina. La mortalidad en el grupo de pacientes con EPOC se relacionaba con el grado de hiperreactividad bronquial, de manera que el riesgo relativo de morir aumentaba a medida que se requería menor concentración de histamina para desencadenar una respuesta positiva en la prueba de provocación bronquial, respecto a aquellos en los que la prueba era negativa. En cualquier caso, es precisamente el grupo de pacientes con una prueba de histamina positiva el que más se podría beneficiar del tratamiento con corticoides inhalados y, por tanto, una intervención farmacológica sobre este grupo de pacientes podría mejorar su peor pronóstico.

La mortalidad también aumenta a medida que aumentan la severidad y la frecuencia de las agudizaciones.

El biomarcador más extendido para evaluar la inflamación sistémica que aparece en la EPOC es la PCR (Proteína C reactiva), que se encuentra aumentada en algunos de los pacientes con esta enfermedad, y ha demostrado ser un factor predictor independiente de mortalidad<sup>9</sup>.

Algunos estudios han evidenciado peor pronóstico de la enfermedad en aquellos pacientes que partía de un IMC (Índice de masa corporal) más bajo<sup>9,18</sup>. Schols et al.<sup>19</sup> detectaron que más que el peso, era la pérdida de masa muscular la que empeoraba el pronóstico de la enfermedad.

Cuestionarios como el St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), comentado en el apartado metodología, el cuestionario de problemas respiratorios o la escala de disnea de 5 puntos de Fletcher modificada han demostrado predecir la mortalidad<sup>9</sup>.



La tolerancia al ejercicio submáximo evaluada por la prueba de los 6 minutos de la marcha (6-MWT), ha demostrado tener poder de predicción de supervivencia, incluso mayor que los tradicionales marcadores de la gravedad de la enfermedad, como el FEV<sub>1</sub> o el IMC<sup>9,16</sup>.

Dado que son varios los parámetros que determinarían la supervivencia, algunos autores han trabajado para hallar un **índice que contenga la combinación de diferentes factores**, para una valoración multidimensional del paciente con EPOC<sup>9</sup>. Celli et al.<sup>20</sup> describieron el **índice BODE** que incluye:

- IMC (**B**, de “bode mass index”)
- Grado de obstrucción medido con el FEV<sub>1</sub>(**O**, de “air flow obstruction”)
- Grado de disnea medida con la escala de la Medical Research Council (mMRC) (**D**)
- Capacidad de ejercicio medida con la prueba de 6-MWT(**E**)

La ponderación del índice BODE oscila entre 0 y 10 puntos, de mayor a menor riesgo de mortalidad. Esta puntuación se agrupan en los siguientes cuartiles: Cuartil 1: 0-2 puntos; Cuartil 2: 3-4 puntos; Cuartil 3: 5-6 puntos; Cuartil 4: 7-10 puntos. Este índice aparece descrito en la **tabla 1**.

A igual puntuación en este índice entre varones y mujeres, la supervivencia en éstas es superior<sup>9,21</sup>.

Soler-Cataluña et al.<sup>22</sup> en un intento de simplificar el índice BODE, reemplazaron a la hora de calcular este índice, la prueba de 6-MWT (por su dificultad de obtenerla en la consulta de atención primaria) por la frecuencia de exacerbaciones y describieron el **índice BODEx** (Ex: exacerbaciones graves).El índice BODEx aparece descrito en la **tabla 2**<sup>9</sup>. Este índice se agrupa en los siguientes cuartiles: Cuartil 1: 0-2 puntos; Cuartil 2: 3-4 puntos; Cuartil 3: 5-6 puntos; Cuartil 4: 7-9 puntos.

El estudio COCOMICS<sup>23</sup> (COllaborative COhorts to assess Multicomponent Indices of COPD in Spain) concluye que ajustados por edad, los índices BODE y BODEx eran los índices que más fiabilidad pronóstica presentaban.

**Tabla 1. Índice BODE. Predictor de mortalidad**

	Variable	Puntos			
		0	1	2	3
<b>B</b>	<b>Índice Masa Corporal (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	>21	≤ 21		
<b>O</b>	<b>FEV<sub>1</sub> (% teórico)</b>	≥ 65	50-64	36-49	≤35
<b>D</b>	<b>Disnea (escala mMRC)</b>	0-1	2	3	4
<b>E</b>	<b>Distancia caminada 6 min (m)</b>	≥ 350	250-349	150-249	≤149

*Kg/m<sup>2</sup>: Kilogramos/metros cuadrados; mMRC: Escala de la Medical Research Council*

Puntuación en escala de BODE	Mortalidad global al año
0-2 puntos	20%
3-4 Puntos	30%
5-6 Puntos	40%
7 a 10 puntos	80%

**Tabla 2. Índice BODEx. Predictor de la mortalidad**

	Variable	Puntos			
		0	1	2	3
<b>B</b>	<b>Índice Masa Corporal (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	>21	≤ 21		
<b>O</b>	<b>FEV<sub>1</sub> (% teórico)</b>	≥ 65	50-64	36-49	≤35
<b>D</b>	<b>Disnea (escala mMRC)</b>	0-1	2	3	4
<b>Ex</b>	<b>Exacerbaciones graves</b>	0	1-2	≥3	

*Kg/m<sup>2</sup>: Kilogramos/metros cuadrados; FEV<sub>1</sub>: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; mMRC: Escala de la Medical Research Council*

## 2.3. Prevalencia

Hasta 2002, sólo se habían publicado 32 estudios de prevalencia de EPOC.<sup>5</sup> El **estudio epidemiológico IBERPOC**<sup>24,26</sup> se realizó en 1997, en 7 zonas geográficas (Burgos, Cáceres, Madrid, Manlleu, Oviedo, Sevilla y Vizcaya). Este estudio determinó que la prevalencia de EPOC en España era del 9,1% en sujetos entre 40–69 años, con una relación varón/mujer de 4:1 y con diferencias en función de las regiones estudiadas desde sólo 4.9% en Cáceres hasta un 18% en Manlleu (Barcelona)

Los criterios diagnósticos utilizados hace 20 años se basaban en los consensuados por la European Respiratory Society (ERS), no siendo los establecidos en las guías de la GOLD. Ante este hecho, se decide poner en marcha **el estudio EPI-SCAN**, publicado en 2009, el cual, utilizando los criterios GOLD<sup>3</sup> determina una prevalencia global de la EPOC en España, en una población comprendida entre 40 y 80 años, en 10.2% (2.185.764 personas), con una relación varón/mujer de 3:1. En fumadores de más de 30 paquetes/año y edad superior a 60 años, la prevalencia incluso puede superar el 40%<sup>4</sup>.

Ante la imposibilidad de comparar los datos de prevalencia obtenidos en ambos estudios, **Soriano et al.**<sup>26</sup>, llevan a cabo un trabajo, cuya finalidad es homogeneizar los criterios de ambos estudios, lo que permitiría comparar las prevalencias. Para ello, únicamente seleccionaron a los pacientes entre 40 y 69 años de ambos estudios, y aplicaron criterios diagnósticos espirométricos basados en la ERS y obtuvieron una prevalencia fue 4.5%. Según esto la prevalencia en España había disminuido un 50.4% en 10 años.

A continuación, realizaron otra determinación, e incluyendo solo a pacientes entre 40 y 69 años, aplicaron los criterios de la GOLD tanto en los pacientes del estudio IBERPOC como en los de EPI-SCAN, apreciándose también una disminución de la prevalencia de EPOC mayor del 50% de un estudio a otro. Estos resultados no eran los esperados, y no se justificaban por los cambios en el hábito tabáquico, ya que en España en 1999 fumaban 64.5% de la población y en 2007 un 54.2%, no es un descenso tan marcado como para poder relacionarlo con el descenso de la prevalencia. Ni tampoco se explica por el hecho de que en EPI-SCAN hubiera menos pacientes que refirieran disnea. Ante estos hallazgos, los autores concluyen que los resultados obtenidos pueden deberse a un sesgo de medición, puesto que se utilizaron espirómetros diferentes en ambos estudios. En IBERPOC se usó un



espirómetro de turbina, el cual, provoca un aumento de la resistencia interna, sobre todo al inicio de la espiración, lo que provocaría que se infravaloraran los volúmenes de FEV<sub>1</sub>. Esto condicionaría un mayor diagnóstico de EPOC en los pacientes del IBERPOC.

Ante esto vuelven a recalcular los datos considerando que la disminución del FEV<sub>1</sub>/FVC, como consecuencia del uso del espirómetro de turbina, es de un 6%, y obtuvieron prevalencias similares (9.2%) en IBERPOC y EPI-SCAN en el grupo de edad entre 40-69 años y utilizando criterios de la ERS.

Por otro lado, los autores explican, que se podría considerar como válido el descenso de la prevalencia de EPOC obtenida entre ambos estudios, si se considerara que la cohorte estudiada en IBERPOC sufriera las consecuencias de la Guerra Civil. El promedio del año de nacimiento de los pacientes de IBERPOC es 1942, años en que España sufre las duras consecuencias de la guerra que finalizó en 1939. Podríamos decir que se trataba de una cohorte menos saludable por el hambre y las infecciones frecuentes (sobre todo tuberculosis) que la que se estudió años posteriores en EPI-SCAN<sup>26</sup>.

Tanto el estudio IBERPOC como el EPI-SCAN concluyen que existen importantes **variaciones geográficas en la distribución de la EPOC**<sup>4,27</sup>, con una magnitud de entre el doble y el triple respecto al área de menor prevalencia. En un artículo publicado por Soriano et al.<sup>28</sup> se concluye que la variabilidad en la prevalencia por áreas es muy cambiante entre hombres y mujeres y que la exposición acumulada de tabaco medida por paquetes/año a nivel individual no puede explicar, por si sola, esta variabilidad, la cual, es interesante observar que aparece en un sistema de salud gratuito y universal. Indagar en las causas de esta heterogeneidad debe permitir, no sólo una distribución más racional de los recursos sanitarios, sino también la instauración de iniciativas educativas y correctivas para disminuir los efectos del tabaco y otros factores causantes de la EPOC. Probablemente, proyectos en curso como la primera auditoría clínica en EPOC que se va a realizar en España (AUDIPOC)<sup>29</sup> o el de la validación de los estándares de calidad asistencial de la EPOC (VESALIO)<sup>30</sup>, y otros estudios futuros, permitan determinar la distribución heterogénea de la EPOC y sus determinantes en España.

Aunque la EPOC ha sido típicamente diagnosticada en varones, la **prevalencia en las mujeres está creciendo** porque se ha producido un aumento en el número de

mujeres mayores de 50 años que fuman. Por primera vez en USA, en el año 2000, se detectaron cifras similares de mujeres y hombres que murieron por esta enfermedad, aunque la tasa de mortalidad sigue siendo inferior en la mujer<sup>31</sup>. Es probable que esta tendencia, pronto sea similar en otros países occidentales, ya que la esperanza de vida de la mujer es mayor, y por la incorporación masiva de la mujer al hábito tabáquico que ocurrió en la década 1960-1970<sup>5,14</sup>.

Además del estudio IBERPOC e EPI-SCAN en España se han realizado **otros estudios** con resultados similares, aunque a niveles locales. Destacar el llevado a cabo en la comarca catalana del Vallès<sup>32</sup>, con una muestra a partir del censo de adultos de 20-70 años, en el que la prevalencia de obstrucción del flujo aéreo, según los criterios de la British Thoracic Society ( $FEV_1 < 80\%$  y  $FEV_1/FVC < 0.7$ ), fue del 7.2% (10.4% varones y 4.1% mujeres), superior en personas de mayor edad y en fumadores y ex-fumadores. Con similares resultados de prevalencia se realizaron estudios locales en Valencia, Guipúzcoa, Castellón y Toledo<sup>4</sup>.

**A nivel internacional** destaca la encuesta realizada en el estudio Confronting COPD, realizado en Norteamérica y Europa, con el fin de cuantificar tanto la carga que actualmente impone esta enfermedad a la sociedad como su tratamiento<sup>33</sup>. Dentro de la iniciativa GOLD, surge en 2002 el proyecto Burden of Lung Disease (BOLD), que pretende entre otros objetivos, estimar la prevalencia internacional de la EPOC, así como medir la carga social y económica de esta enfermedad y determinar el grado en que las variaciones en factores de riesgo contribuyen a las variaciones en la prevalencia de la EPOC. Su finalidad a largo plazo consiste en utilizar la epidemiología como disciplina de salud pública y permitir a los Gobiernos tomar decisiones en política de salud sobre cómo proporcionar el cuidado adecuado para estos pacientes. El protocolo BOLD se ha completado en diciembre 2006 en los siguientes países: Alemania, Austria, Canadá, China, Filipinas, Islandia, Noruega, Polonia, Sudáfrica, Turquía y Estados Unidos. Se está llevando a cabo el trabajo de campo en Australia, India, los Países Bajos, el Reino Unido y Suecia<sup>34</sup>.

Se prevé que las cifras de prevalencia aumenten bien entrado el siglo XXI. A pesar de que hoy por hoy, hay más fumadores que en cualquier otro momento de la historia de la humanidad, realmente son los cambios demográficos asociados al envejecimiento que se produce en todo el mundo los que ocasionan el incremento de la EPOC, más rápido incluso que el de los fumadores<sup>6</sup>.

La **OMS**, en el documento de la actualización del “Global Burden of Disease 2010”, consideraba que en el mundo había 328.615.000 personas con EPOC 168 millones de hombres y 160 millones de mujeres<sup>10,35</sup>.

Sin embargo, a pesar de que la EPOC es una enfermedad muy prevalente, el **nivel de infradiagnóstico de la enfermedad es muy alto**. La cifra obtenida de personas que desconocían padecer la enfermedad en IBERPOC (78.2%) sólo ha decrecido levemente en el período de 10 años, hasta el estudio EPISCAN (73%)<sup>4</sup>. Sin embargo, el infradiagnóstico global del 73% es proporcionalmente mayor en mujeres (86%) que en hombres (67,6%)<sup>14</sup>. En aquellas enfermedades con un elevado infradiagnóstico puede ocurrir el llamado “fenómeno de iceberg”, metáfora en la que el número de casos conocidos de la enfermedad se ve descompensado por el peso de los que quedan por descubrir<sup>28</sup>. Se estima que uno de cada 5 fumadores mayores de 40 años padece EPOC sin estar diagnosticados y uno de cada 3 pacientes mayores de 40 años, diagnosticados de asma bronquial, en la actualidad, padecen EPOC<sup>36</sup>. En España, entre los 21,4 millones de españoles con una edad entre 40 y 80 años, existirían 2.185.764 personas con EPOC, correspondiente a 628.102 mujeres y 1.571.868 hombres, de los cuales, respectivamente, aún estarían sin diagnosticar 540.168 mujeres y 1.062.583 hombres<sup>0,14</sup>.

El fenómeno del iceberg a menudo frustra los intentos de evaluar la carga de la enfermedad en comparación con otras enfermedades crónicas. También dificulta determinar la necesidad de servicios de salud, así como la selección de casos representativos para el estudio y la inclusión en ensayos clínicos. Esto conduce a lo que se ha denominado “falacia clínica” que es una visión errónea de la naturaleza y causas de una enfermedad por los resultados del estudio de una minoría de pacientes que reciben tratamiento clínico. Sólo un enfoque poblacional puede superar la “falacia clínica” de nuestro conocimiento actual de la distribución y la historia natural de la EPOC<sup>28</sup>.

Numerosos estudios han concluido que individuos con EPOC moderada (30-50% de los pacientes con EPOC), permanecen sin diagnosticar hasta que su enfermedad evoluciona a severa, y que la mitad de ellos están sintomáticos, con disnea de esfuerzo<sup>37</sup>.

Estas cifras de infradiagnóstico se acompañan de datos de **infratratamiento**<sup>36</sup>, aunque éstos si hayan mejorado en la década transcurrida desde IBERPOC (81%) a EPISCAN (54%)<sup>4</sup>

## 2.4. Gasto sanitario

En el año 2004, se realizó un estudio basándose en la población incluida en el **estudio IBERPOC**, para estimar el coste de la EPOC. El gasto calculado de un paciente con EPOC grave fue de 413,52 € anual. Esto supone 3,6 veces el coste de la EPOC moderada (115 €) y más de 7 veces el coste de la EPOC leve (55,67 €). Hay que señalar que la mayor proporción del gasto (40-50%) se imputa a la asistencia hospitalaria en la atención a agudizaciones, seguido del tratamiento farmacológico (37%). El coste farmacológico habitual es casi 7 veces mayor que el de la oxigenoterapia. El mayor porcentaje de gasto del tratamiento farmacológico habitual lo generan los corticoides inhalados (26,6%), seguidos por los agonistas beta 2 adrenérgicos de acción larga (17,7%). En Atención Primaria ocupa el 8.5% de todas las consultas, con un impacto económico muy elevado. Junto a los trastornos cerebrovasculares, la EPOC es el proceso no quirúrgico cuya atención hospitalaria genera más costes<sup>38</sup>.

**Chapman et al.**<sup>5</sup> clasificaron en su análisis los costes de la EPOC en directos e indirectos. Dentro de los directos encontramos los costes de diagnóstico, tratamiento, prevención y rehabilitación de la enfermedad. No se incluyeron los costes de los servicios sociales utilizados por estos pacientes, debido a la falta de información sobre ellos. En los costes indirectos estudiaron los gastos relacionados con la morbilidad y la mortalidad que ocasiona esta enfermedad. Midieron el impacto que la enfermedad tenía en la producción nacional. El método más frecuentemente utilizado para este cálculo es transformar los días de trabajos perdidos, como consecuencia de la enfermedad, en unidades monetarias. Este método es muy criticado, principalmente porque no incluye a los enfermos que no están integrados en la vida laboral<sup>39</sup>. La EPOC se encuentra entre las enfermedades con más años de vida perdidos ajustados por discapacidad<sup>10</sup>.

Otra forma de describir los costes de la EPOC es **compararlos con los del asma**. El asma ha sido tradicionalmente más investigada que la EPOC, sin embargo,



la EPOC es más prevalente en la población adulta. Esto junto con la mayor frecuencia de hospitalizaciones, hace que el costo de la EPOC sea mayor<sup>5</sup>.

Tratar la EPOC cuesta 3000 millones €/año a la sanidad española (2.5% del presupuesto de Sanidad y 0.2% del producto interior bruto), por lo que supone una carga muy importante al sistema sanitario. En Andalucía, se ha estimado que los ingresos hospitalarios por EPOC suponen un coste mínimo de 27 millones de euros al año<sup>39</sup>. Del cálculo de estos costes se deduce que es preciso optimizar los recursos del seguimiento y del tratamiento de la EPOC. La EPOC grave es la que precisa mayor inversión económica, por lo que si se evita la progresión de la enfermedad disminuirá el coste. Es necesario realizar un diagnóstico temprano de la enfermedad para reducir su progresión<sup>38</sup>.

### **3. PATOGENESIS**

#### **3.1 Factores de riesgo**

La EPOC es el resultado de la relación entre susceptibilidad genética y exposición medioambiental<sup>31</sup>.

El **consumo de tabaco** es la principal causa relacionada con la EPOC. Los fumadores de cigarrillos, otros tipos de tabaco (pipa...) o marihuana tienen una prevalencia mayor de síntomas respiratorios, disfunción pulmonar, mayor caída anual del FEV<sub>1</sub> y mayor tasa de mortalidad por EPOC que los no fumadores<sup>3</sup>. Aunque tradicionalmente se consideró que sólo en 15-20% de los fumadores padecen EPOC, estudios posteriores han concluido que hasta el 50% de los fumadores de larga evolución la desarrollan<sup>5</sup>.

En España, según la Encuesta Nacional de Salud de 2012, fuman a diario el 24% de la población de 15 y más años, el 3,1% es fumador ocasional y el 19,6% se declara exfumador (ha dejado de fumar hace al menos un año). Por sexo, el porcentaje de fumadores diarios es del 27,9% en hombres y del 20,2% en mujeres. Desde 1993 a 2011 el porcentaje de población que consume tabaco a diario muestra un continuo descenso, casi a expensas de los hombres. Desde 2003 también se aprecia un declive en mujeres, aunque menos marcado. El hábito tabáquico en los jóvenes entre 15 y 24 años afecta al 21,7%, sin gran diferencia por sexo (22,5% de los



hombres frente al 21,0% de las mujeres). El 28,7% de las personas que fuman diariamente consumen entre 1 y 9 cigarrillos al día, el 35,8% entre 10 y 19, y el 35,5%, 20 o más cigarrillos diarios. La edad media de inicio del consumo de tabaco entre los fumadores diarios es de 17,2 años, ligeramente más tardía en mujeres que en hombres<sup>40</sup>.

Miratvilles et al. analizaron los factores de riesgo relacionados con la EPOC, basándose en la muestra poblacional utilizada en el estudio EPI-SCAN, y concluyeron que aumenta la prevalencia de esta enfermedad con la edad, la historia de consumo de tabaco y a **menor nivel educacional**. En su muestra, el 26% de los pacientes eran fumadores, el 30.9% exfumadores y el 43.1% de los pacientes nunca habían fumado. Dentro de los pacientes diagnosticados de EPOC, los no fumadores correspondían 23.1% y de éstos sólo el 35% se encuentra en un estadio II-IV de la enfermedad según la clasificación de la GOLD<sup>41</sup>. Los pacientes no fumadores con EPOC, eran más frecuentemente mujeres, tenían un deterioro más leve de la función pulmonar y de su estado de salud y presentaban menos síntomas respiratorios en comparación con los pacientes EPOC fumadores. La EPOC en no fumadores se asociaba más frecuentemente con otras enfermedades respiratorias<sup>42</sup>. El **status económico** también se relaciona con el riesgo de padecer EPOC<sup>31</sup>.

Otros factores, que podrían aumentar el riesgo de desarrollo de la enfermedad son el **tabaquismo materno**, **la polución**, el asma en la infancia o las **infecciones respiratorias durante la infancia** que se asocian de forma significativa con una disminución del FEV<sub>1</sub><sup>31</sup>. Un meta-análisis ha confirmado la relación entre el peso al nacer y el FEV<sub>1</sub> en la edad adulta.<sup>3,43</sup> Otro estudio realizado por Savanes et al. concluye que la función pulmonar y la susceptibilidad de padecer EPOC en el adulto está en parte determinado por los primeros años de vida. Los pacientes con más factores de riesgo durante la infancia presentaban un menor nivel de FEV<sub>1</sub> en la edad adulta<sup>44</sup>. El antecedente de tuberculosis, la polución, la exposición ocupacional a agentes inhalados y el ser fumador pasivo, se relaciona con el desarrollo de una obstrucción crónica del flujo respiratorio y el desarrollo de síntomas respiratorios crónicos. La **exposición ocupacional** es un factor de riesgo que se ha subestimado. Un análisis sobre más de 10000 adultos con edades entre 30-75 años estima que la proporción de EPOC atribuible a la exposición en el trabajo es de 19.2% y que el 31.1% de estos pacientes, no eran fumadores<sup>45</sup>.



Una causa **genética** de EPOC claramente establecida, es el déficit de  $\alpha_1$  antitripsina, presente en el 1-2% de los pacientes con esta enfermedad<sup>31</sup>. En los pacientes que presenten una limitación del flujo en la espirometría a una edad relativamente temprana (cuarta o quinta década de vida), y particularmente, en aquellos que presenten historia familiar de EPOC, se debe descartar un Déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina<sup>8</sup>.

La **edad**, es considerada como uno de los principales factores de riesgo de padecer EPOC<sup>14</sup>. Sin embargo, algunos autores consideran que la edad no es por si misma factor de riesgo, sino el reflejo de la suma de la exposición acumulada a factores de riesgo durante la vida.

Distintos estudios han sugerido que las mujeres son más susceptibles a los efectos del tabaco<sup>3</sup>. Así, un estudio realizado por Ancochea et al. analizando datos obtenidos en el estudio EPI-SCAN, nos muestra cómo de los 386 participantes con EPOC, las 114 mujeres (29.5%) eran más jóvenes, menos fumadoras y tenían menor exposición tabáquica. Por otro lado, el 55.3% de las mujeres con EPOC nunca habían fumado, siendo este porcentaje inferior al detectado por IBERPOC (75%)<sup>14</sup>. Se cree que la diferencia de la prevalencia de la enfermedad entre **sexos** parece relacionarse con los hábitos tabáquicos diferentes entre hombres y mujeres<sup>3</sup>, factores hormonales, diferencias en la morfología pulmonar o diferencias en las ocupaciones laborales<sup>5</sup>.

### 3.2 Fisiopatología

La principal característica de la EPOC es una limitación al flujo aéreo que no es completamente reversible<sup>31</sup>.

Los cambios patológicos en la EPOC se encuentran a nivel de la vía aérea, parénquima pulmonar, y los vasos pulmonares. Los cambios incluyen inflamación crónica, con aumento del número de células inflamatorias en diferentes partes del pulmón, y cambios estructurales por daño repetido y reparación<sup>3</sup>. Además de la inflamación, existe un desbalance entre proteinasas y antiproteiniasas en el pulmón, lo que implica un estrés oxidativo que también es muy importante en la patogénesis de la EPOC<sup>8</sup>. En general, la inflamación y los daños estructurales en las vías aéreas aumentan con la severidad de la enfermedad y persiste aunque cese el hábito tabáquico<sup>3</sup>.



Los diferentes mecanismos patógenos producen cambios patológicos, los cuáles, producen hiperproducción mucosa y disfunción ciliar, limitación del flujo aéreo e hiperinsuflación, anomalías en el intercambio gaseoso, hipertensión pulmonar, y efectos sistémicos<sup>8</sup>.

## **4. DIAGNÓSTICO**

La EPOC tiene un curso insidioso, pudiendo transcurrir décadas desde el inicio de la enfermedad hasta el inicio de la sintomatología. Esto provoca, como hemos comentado anteriormente, que exista un infradiagnóstico en la fase inicial de la enfermedad<sup>8</sup>. Otras causas por las que no se diagnostica la enfermedad, es que los médicos de atención primaria relacionen los síntomas, con la “tos del fumador” o se diagnostique al paciente de otras enfermedades como infecciones respiratorias o asma. Otros individuos no consultan en su centro de salud, porque ven sus síntomas como un problema de salud y no como una enfermedad<sup>36</sup>.

### **4.1 Manifestaciones clínicas de la EPOC**

La **disnea** es el síntoma cardinal de la EPOC. Es la causa más importante de incapacidad y ansiedad causadas por la enfermedad, por lo que suele ser el motivo por el cuál, el paciente busca atención médica.

Clásicamente, la disnea se define como la sensación subjetiva que los pacientes expresan como dificultad o esfuerzo aumentado para respirar, que es desagradable, y que puede ser percibida de forma desigual, especialmente en los pacientes mayores<sup>3</sup>. La disnea es crónica y progresiva. Al comienzo sólo aparece durante esfuerzos inusuales o con el ejercicio (subir escaleras, caminar cuesta arriba) y puede ser evitada con cambios en el comportamiento.

Conforme la función pulmonar se deteriora, el paciente va notando más limitación hasta que al final, la disnea está presente con cualquier actividad de la vida diaria o inclusive en el descanso, dejando al paciente postrado en el hogar. Cuando la progresión es lenta el paciente va adaptando su nivel de actividades al grado de

disnea, por lo que muchas veces no reconoce sus síntomas hasta que se encuentra ya muy limitado.

Para valorar la disnea existen varios instrumentos de medida. Uno de ellos, recomendado por su fácil registro, es la escala del Medical Research Council<sup>46</sup>, que hemos utilizado en nuestro estudio y explicaremos de forma extensa en el apartado metodología dentro de variables resultado secundarias. Esta escala aparece en la **tabla 3**.

**Tabla 3. Escala de disnea del Medical Research Council**

Grado	Dificultad respiratoria
0	Ausencia de disnea excepto al realizar ejercicio intenso.
1	Disnea al caminar deprisa o al subir una cuesta poco pronunciada.
2	Incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad, caminando en llano, debido a la dificultad respiratoria, o tener que parar a descansar al caminar en llano al propio paso.
3	Tener que parar a descansar al caminar unos 100 metros o a los pocos minutos de caminar en llano.
4	La disnea impide al paciente salir de casa o aparece en actividades con vestirse o desvestirse.

La tos crónica y la expectoración pueden preceder en muchos años a la aparición de la limitación del flujo aéreo, aunque también puede desarrollarse una limitación significativa al flujo aéreo sin tos crónica ni expectoración purulenta<sup>3</sup>.

Con frecuencia, la tos es el primer síntoma que se desarrolla y puede dominar el cuadro clínico<sup>47</sup> y es frecuentemente relacionada por el paciente con el consumo de tabaco o con la exposición ambiental. Inicialmente, la tos puede ser intermitente y de predominio matutino, pero a medida que avanza la enfermedad aparece cada día y a lo largo de todo el día, aunque raramente es exclusivamente nocturna. En algunos casos, la limitación significativa del flujo aéreo puede desarrollarse sin la presencia de tos.



En relación con las crisis de tos algunos pacientes presentan síncope tusígeno que se producen por un aumento rápido de la presión intratorácica durante la crisis. También por la tos pueden producirse fracturas costales que en ocasiones son asintomáticas.

El **esputo** suele ser mucoso y aparece en pequeñas cantidades después de los golpes de tos. Cuando existe una producción regular de esputo a lo largo de tres o más meses durante dos años consecutivos, sin ninguna otra enfermedad que lo explique, se considera que se cumplen los criterios de bronquitis crónica. Aunque la cantidad de esputo resulta difícil de evaluar, cuando ésta exceda los 60 ml debe hacer pensar en bronquiectasias subyacentes. La presencia de un esputo purulento refleja un aumento de los mediadores inflamatorios, y sobre todo cuando se ve también acompañada de un aumento de su volumen, puede ayudarnos a identificar el comienzo de una exacerbación.

Otras manifestaciones no específicas pero que nos ayudan a establecer el diagnóstico de EPOC es la presencia de **sibilancias y opresión torácica**. Las **sibilancias** que son audibles sin necesidad de auscultación, suelen ser producidas a nivel laríngeo. Otras veces, los sibilantes durante la inspiración o espiración se acompañan de ruidos patológicos a la auscultación.

La **opresión torácica** es de características musculares, ya que aumenta con la movilización de musculatura intercostal en la inspiración profunda y es poco localizada<sup>3</sup>.

Existen otras características que se relacionan con esta enfermedad, como son la aparición de frecuentes bronquitis en invierno, progresiva intolerancia al esfuerzo, despertares nocturnos, edemas en los tobillos, fatiga y hemoptisis.

El dolor torácico y la hemoptisis son síntomas infrecuentes en la EPOC, por lo que su aparición debe hacernos sospechar un diagnóstico alternativo, el cáncer de pulmón como primera posibilidad a descartar.

Los edemas en tobillos puede ser un signo del desarrollo de Cor Pulmonare o hipertensión pulmonar que es una de las complicaciones que aparece con la evolución de la enfermedad. Otras posibles complicaciones son la insuficiencia respiratoria

hipoxémica o hipercápnic, la pérdida de peso, las anomalías nutricionales y la anorexia<sup>3</sup>.

Según todo lo expuesto anteriormente, las manifestaciones clínicas de la EPOC son muy variables y el grado de limitación del flujo no se relaciona con la aparición de unos síntomas y otros<sup>39,48</sup>.

Además los pacientes con EPOC tienen un riesgo incrementado para la patología cardiovascular (infarto agudo de miocardio (IAM) y angina), osteoporosis y fracturas, infecciones respiratorias, depresión, diabetes mellitus, alteraciones del sueño, anemia y glaucoma<sup>49</sup>.

## 4.2 Antecedentes personales

Una buena anamnesis nos va a permitir identificar una serie de indicadores que no son diagnósticos por ellos mismos, pero que su presencia incrementa la probabilidad de un diagnóstico de EPOC.

Entre estos indicadores encontramos:

- **Exposición a factores de riesgo** como el tabaco o exposición medio ambiental u ocupacional a tóxicos (polvos y productos químicos)<sup>3</sup> La intensidad de la exposición al tabaco debe ser cuantificada por el índice de paquetes/año. En los casos de EPOC por inhalación de humo de combustión de biomasa en ambientes cerrados debe recogerse el tiempo de exposición de al menos 10 horas al día<sup>50</sup>.
- **Antecedentes médicos** de asma, alergia, sinusitis, pólipos nasales, infecciones respiratorias en la infancia u otras enfermedades pulmonares.
- **Historia familiar** de EPOC u otras enfermedades pulmonares<sup>8</sup>.
- Desarrollo en los últimos meses de **síntomas de EPOC**, puesto que es una enfermedad que se desarrolla en la edad adulta y la mayoría de los pacientes son conscientes de que comienzan a presentar mayor dificultad para respirar o aumento de la frecuencia o duración de los catarros invernales. Presencia de síntomas como son la tos, la expectoración y la disnea que constituyen la triada



clásica de las manifestaciones de la EPOC. Sin embargo, a pesar de conocer que comienzan a aparecer estos síntomas, es frecuente que se tarde varios años antes de consultar con el médico, por lo que es importante indagar sobre la presencia o no de esta clínica.

- **Historia de ingresos previos por enfermedades pulmonares** que en su momento pudieron no relacionarse con una agudización de EPOC puesto que no existía un diagnóstico de la enfermedad.
- **Presencia de comorbilidades** como patología cardíaca, osteoporosis, enfermedades musculoesqueléticas que puedan contribuir a una disminución de la actividad. Enfermedades que puedan influir en la vida del paciente, disminuyendo su actividad, impidiendo llevar a cabo su vida laboral, provocando síndrome ansioso depresivo, o disminución de su actividad sexual.
- **Soporte social y familiar del paciente.**
- **Posibilidad de disminuir los factores de riesgo**, especialmente suspender el hábito tabáquico<sup>3</sup>.

### 4.3 Exploración física

La exploración física raramente es diagnóstica de la EPOC. Los signos físicos de limitación al flujo aéreo no están presentes hasta fases avanzadas de la enfermedad y su detección tiene relativamente baja sensibilidad y especificidad<sup>3</sup>.

Algunos signos que aparecen en la exploración física en los pacientes con EPOC son la cianosis central, insuflación del tórax, espiración alargada, frecuencia respiratoria aumentada, y a la auscultación son audibles sibilancias, roncus en la espiración forzada y una disminución del murmullo vesicular generalizada. En pacientes graves además, se produce una pérdida de peso y de masa muscular, acropaquias, cianosis central, edemas periféricos y signos de sobrecarga ventricular derecha<sup>51</sup>.

Antes de repasar los signos respiratorios, no debemos dejar de recordar que hay una serie de signos vitales que deberían tener recogidos todos los pacientes



diagnosticados de EPOC, como son la frecuencia respiratoria y la valoración del estado nutricional (peso, talla e índice de masa corporal (IMC), ya que un IMC por debajo de  $21\text{Kg/m}^2$  es un signo de mal pronóstico en estos pacientes)<sup>50</sup>.

En la exploración debemos buscar los siguientes signos:

#### A la inspección:

- Cianosis central, que puede aparecer en situaciones de hipoxia. La hipercapnia produce hipersomnolia diurna.
- Anormalidades de la pared torácica, que aparecen cuando existe una importante hiperinsuflación, que empeora los mecanismos ventilatorios. Incluye la horizontalización de las costillas, el tórax en barril, los movimientos paradójicos toraco-abdominales y el uso de músculos respiratorios accesorios (escalenos y esternocleidomastoideos).
- La frecuencia respiratoria está aumentada y suele ser mayor de 20 respiraciones por minuto, existiendo una correlación entre la taquipnea y la gravedad. La respiración es rápida y superficial.
- Los pacientes respiran con los labios fruncidos, para poder vaciar mejor los pulmones, y adoptan posturas inusuales para aliviar la disnea (inclinarse hacia delante con los brazos extendidos y las palmas de las manos apoyadas).
- Los edemas de miembros inferiores pueden ser un signo de cor pulmonale o hipertensión pulmonar.

#### A la palpación y percusión del tórax:

- Sonidos timpánicos debidos a hiperinsuflación o bullas.
- La hiperinsuflación pulmonar dificulta la palpación del ápex cardiaco e incrementa la posibilidad de palpar el hígado aunque no esté agrandado.

#### A la auscultación:

- Disminución del murmullo vesicular.
- Espiración alargada, sibilancias y roncus dispersos.



- Crepitantes inspiratorios.
- Desdoblamiento del segundo tono y soplos de insuficiencia pulmonar y tricuspídea.

#### 4.4 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la EPOC<sup>3</sup> debe realizarse con:

- Asma bronquial: Se caracteriza por iniciarse a edades tempranas, con síntomas variables que suelen ser más intensos durante la noche y primeras horas de la mañana. Son frecuentes síntomas alérgicos (rinitis, eccema...). La limitación al flujo aéreo es reversible.
- Insuficiencia cardíaca. Se diferencia de la EPOC, en la presencia de crepitantes a la auscultación, existe cardiomegalia en la radiografía de tórax, y no existe limitación al flujo en la espirometría.
- Bronquiectasias: Es frecuente un volumen importante de esputo purulento. Se aprecian dilataciones bronquiales en la radiografía de tórax o en la tomografía computarizada.
- Tuberculosis: En la radiografía se aprecian infiltrados. Su diagnóstico definitivo es microbiológico. Debemos sospecharlo si el paciente vive en zonas de alta prevalencia de esta enfermedad.
- Bronquiololitis obliterante: Suele comenzar a edades más tempranas que la EPOC y en pacientes no fumadores. Se relaciona con historia previa de artritis reumatoide. En la tomografía computarizada se observan áreas hipodensas compatibles con bronquiolitis.
- Panbronquiolitis difusa: Aparece sobre todo en varones no fumadores. Casi todos tienen sinusitis crónica. En la radiografía o en la tomografía computarizada aparecen opacidades nodulares difusas centrolobulares.

## 4.5 Pruebas complementarias

### 4.5.1 Espirometría forzada<sup>50</sup>

La utilidad de la espirometría para el cribado de la EPOC en la población general ha sido muy debatida. Tanto el FEV<sub>1</sub> como el FVC (Capacidad vital forzada) predicen la mortalidad por cualquier causa independiente del tabaco. Además, detectar anomalías en la función pulmonar identifica a un subgrupo de fumadores con mayor riesgo de padecer cáncer de pulmón. Estos han sido los argumentos en los que se basaban los defensores de utilizar la espirometría como herramienta de screening en la población general. Sin embargo, no hay datos de que la espirometría como cribado sea más efectiva en las decisiones de gestión o en la mejora de los resultados en los pacientes con EPOC identificados antes del desarrollo de los síntomas. Por lo tanto, la GOLD aboga por la búsqueda activa de nuevos casos, pero no por el screening con espirometría<sup>3</sup>. En esta misma línea, el American College of Physicians concluye<sup>43</sup> que la espirometría en pacientes con síntomas, sobre todo disnea, se debe utilizar para el diagnóstico de la obstrucción de flujo aéreo, pero no debe ser utilizada para screening de la obstrucción al flujo en pacientes asintomáticos.

Soriano et al<sup>36</sup>. dividen a la población que puede beneficiarse de realización de espirometría en 3 grupos:

- Aquellos en los que realizaríamos una **prevención primaria**, es decir, conseguir una modificación o reducción en los principales factores de riesgo de la EPOC (sobre todo incidir en el abandono del tabaco). Se pretende además de tener una perspectiva clínica, que consiste en diagnosticar y establecer el grado de enfermedad en el paciente sospechoso, tener una visión de salud pública, basada en la conveniencia de identificar a aquellos pacientes con riesgo de desarrollar una EPOC. En la actualidad, la espirometría como método de screening sólo ha sido investigada en pacientes que presentan factores de riesgo familiares con un déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina, fumadores y trabajadores con exposición laboral a tóxicos. Con excepción de la marihuana y el combustible de biomasa, en países desarrollados, es difícil que la espirometría se pueda probar con éxito en otro tipo de exposiciones. En este estadio de la enfermedad, como hemos comentado anteriormente, no todos los autores están de acuerdo de la idoneidad de la realización de espirometría, puesto que es una fase que se define por la ausencia de lesión en el tejido pulmonar.



Aunque podrían existir algún grado de estrechamiento de la vía aérea, este podría permanecer indetectable durante años, incluso aunque se realizaran espirometrías periódicas<sup>36,52</sup>.

- Un segundo grupo en el que se encuentran pacientes en los que realizamos **diagnóstico precoz de la EPOC** (fase preclínica de la enfermedad), bien por espirometría, aunque se encuentren asintomáticos, o por sospecha clínica porque comienza a presentar algún síntoma (**prevención secundaria**). Es muy importante diagnosticar la enfermedad en este estadio, porque no hacerlo supondría un aumento de la morbimortalidad. El diagnóstico nos permite tratar los factores de riesgo y evitar un desarrollo acelerado de la enfermedad<sup>36</sup>. En la mayoría de los estudios realizados se detecta que entre un 30-50% de los casos en los que la EPOC se diagnostica en una fase temprana, el desarrollo será menos severo<sup>53</sup>. La mayoría de los pacientes a los que se diagnostica una EPOC dentro de una campaña o estudio poblacional presenta al menos un síntoma respiratorio, como, por ejemplo, tos, producción de esputo, sibilancias o disnea. Aunque no todos los pacientes con estos síntomas van a desarrollar la enfermedad, sí que es cierto que nos pueden ayudar a definir a una población de alto riesgo sobre la que podemos actuar de una forma preventiva<sup>54</sup>.
- Y el último grupo, en el que se incluirían pacientes con **EPOC claramente desarrollada**, y que nuestro objetivo es la **prevención terciaria**, es decir, intentar frenar la evolución de la enfermedad, disminuir el número de exacerbaciones y reducir la morbilidad. Utilizaremos la espirometría anual para el control de la evolución de la enfermedad<sup>36</sup>. Un estudio realizado por Anthonisen et al.<sup>55</sup>, en el que se siguieron a 6000 paciente con EPOC leve-moderada durante 5 años. Concluyó que los pacientes que dejaban de fumar, al año, presentaba una pequeña mejora de la función pulmonar (FEV<sub>1</sub> mejoraba en 57 ml), disminuyendo la tasa de declive de la función pulmonar en los 4 años siguientes de estudio. Los individuos que continuaban fumando, tenían una disminución de 63 ml del FEV<sub>1</sub> por año. Tras 11 años, el 77% de la muestra de este estudio continuaban vivos, y se volvieron a estudiar. La diferencia en el descenso de la función pulmonar entre fumadores y exfumadores persistía, promediando un descenso de 30 ml del FEV<sub>1</sub> por año en exfumadores y en 60 ml en fumadores<sup>36</sup>.

Sin embargo, la recomendación más extendida actualmente para la detección precoz de EPOC es la de realizar una prueba de función pulmonar en todo paciente fumador o exfumador con síntomas e incluso en fumadores activos asintomáticos, mayores de 40 años, con un elevado consumo de tabaco acumulado (fumar más de 20 cig/día durante 10 años). Numerosas guías nacionales e internacionales incluyen esta recomendación de búsqueda activa de casos, basándose en la creciente evidencia de que la intervención precoz en pacientes con EPOC en estadios leves iniciales, puede ser beneficiosa e incluso mejorar las tasas de abandono tabáquico mediante la realización de la prueba<sup>3,35</sup>.

La BOLD amplía la opción de utilizar el pico de flujo (PEF) para el cribado de la EPOC. Propone medir el PEF a todos los pacientes, sin broncodilatación y dentro del contexto de cualquier sistema de salud, considerando que es un paso hacia adelante, barato y cómodo para mejorar la detección de casos de EPOC, y sus autores recomiendan la medición y registro del PEF como un signo vital estándar al igual que la presión arterial y el peso, aunque su efectividad real, particularmente en el ámbito de la atención primaria y sin control de calidad, aún debe demostrarse<sup>56</sup>.

Hasta que haya más evidencia, GesEPOC<sup>0</sup> sigue recomendando la aplicación del cuestionario COPD-PS y la realización de espirometrías en adultos mayores de 35 años (la GOLD<sup>3</sup> en mayores de 40 años), fumadores o ex fumadores con síntomas respiratorios (detección de casos).

Para poder establecer el diagnóstico de EPOC, según las principales guías clínicas, es imprescindible la realización de una espirometría forzada en la fase estable de la enfermedad, sin embargo, en la vida real, sólo el 30-50% de los casos nuevos son confirmados por este método<sup>3,8,54</sup>. El estudio IDENTEPOC, muestra que el 26.5% de los pacientes EPOC incluidos en el estudio carecían de espirometría que permitiera confirmar el diagnóstico y establecer la gravedad del proceso. Sólo en el 29.3% de los casos se verificó un diagnóstico correcto de EPOC y hasta el 38.6% de los pacientes se diagnosticaron según criterios no espirométricos (clínicos y radiológicos) en los centros de salud de nuestro país. La escasa implantación de la espirometría en Atención Primaria (sólo el 49% de las consultas), junto con la falta de formación en la realización e interpretación de la técnica podrían justificar estos hallazgos<sup>57</sup>.

La espirometría es una prueba sencilla, fácil de realizar y reproducible. Es la forma más objetiva de medir la limitación al flujo aéreo, y determinar así la estrategia

de tratamiento<sup>3,46,58</sup>. Si bien, no recoge el impacto total de la enfermedad sobre la salud del paciente, es sin lugar a dudas, el patrón de oro, tanto para el diagnóstico como para monitorizar la evolución de la enfermedad. La exploración de la función pulmonar en la EPOC también nos permite cuantificar su gravedad, estimar el pronóstico, monitorizar la respuesta al tratamiento y valorar la gravedad de los episodios de exacerbación<sup>54</sup>.

El pico de flujo espiratorio no puede ser usado como forma fiable de diagnóstico de esta enfermedad, puesto que a pesar de tener una buena sensibilidad como test diagnóstico, presenta una baja especificidad. Sin embargo, el FEV<sub>1</sub> postbroncodilatador, expresado como porcentaje del valor de referencia, es el que mejor refleja la gravedad y el grado de obstrucción de la EPOC<sup>3</sup>.

Entre las indicaciones de la espirometría encontramos:

- Valoración del paciente con disnea.
- Establecimiento precoz del diagnóstico.
- Diagnóstico diferencial entre asma y EPOC.
- Estadiación del grado de severidad.
- Progresión de la afectación funcional.
- Identificación de pacientes con deterioro funcional muy acelerado.

Al realizar la espirometría se deben cumplir unos criterios de calidad estandarizados, que explicaremos en el apartado de metodología, sino, la espirometría se convierte en la causa de diagnósticos erróneos, visitas innecesarias al neumólogo, indicación incorrecta de pruebas complementarias, y tratamientos mal indicados y/o innecesarios<sup>39</sup>.

En los estudios poblacionales realizados, al menos un 40% de los datos podrían ser censurados por no realizarse una técnica correcta<sup>36</sup>. El estudio PLATINO<sup>59</sup>, relaciona esta mala técnica con una edad superior a 70 años, un estadio avanzado de la enfermedad según la clasificación GOLD, el sexo femenino y un bajo nivel educativo.

Varios estudios concluyen que, en la asistencia ambulatoria, el coste de la espirometría se vio superado ampliamente por el de los análisis sanguíneos, electrocardiograma y radiografía de tórax. Se realizaron 5 veces más análisis sanguíneos, 2.5 veces más electrocardiograma y radiografías de tórax que espirometrías. Estos datos muestran que el seguimiento de los pacientes con EPOC se desvía de las prácticas recomendadas, con infrutilización de la espirometría y sobreutilización de otros recursos.

La espirometría es la prueba que mejor perfila el pronóstico de la EPOC, por lo que su adecuada utilización puede ser un indicador de correcto seguimiento de la EPOC. La infrutilización de la espirometría se ha evidenciado en el infradiagnóstico de la enfermedad<sup>38</sup>.

Es imprescindible la realización de una prueba con broncodilatadores tras inhalación de 400 microgramos de un agonista beta 2 adrenérgico o 160 microgramos de un anticolinérgico o la combinación de ambos, en la que se demuestre una reversibilidad menor del 12% y 200 ml en el FEV<sub>1</sub>, respecto al prebroncodilatador, para un correcto diagnóstico diferencial frente al asma. El FEV<sub>1</sub> debe ser medido a los 15-20 minutos de dar el broncodilatador de acción corta o a los 30-45 minutos después de la combinación<sup>3</sup>.

#### **4.5.2 Radiografía de tórax**

No es útil para llevar a cabo el diagnóstico de EPOC, ya que no existen signos radiológicos específicos de la EPOC, pero se debe solicitar esta prueba en la valoración inicial de todo paciente con EPOC, ya que nos permite hacer diagnóstico diferencial con enfermedades de clínica similar y graves consecuencias (neumonía, tuberculosis, masas y nódulos pulmonares) y establecer la presencia de algunas comorbilidades; respiratorias (fibrosis pulmonar, bronquiectasias...), cardíacas (insuficiencia cardíaca) o esquelética (cifoscoliosis).

Durante el seguimiento de la EPOC es interesante realizar radiografía en caso de exacerbaciones agudas y ante cambios sintomáticos bruscos.

### 4.5.3 Electrocardiograma

Obligado en el diagnóstico inicial de la EPOC nos sirve para descartar posible disnea de origen cardiológico y para valorar la existencia de insuficiencia cardiaca derecha secundaria a la EPOC (Cor Pulmonale), aunque es poco sensible para esta función.

### 4.5.4 Análisis de sangre

Se solicitan hemograma, bioquímica y hormonas tiroideas. En la valoración inicial permite detectar poliglobulia presente en pacientes con hipoxemia crónica y valorar el estado nutricional. También aportarán datos que servirán para el diagnóstico diferencial inicial para descartar otras causas de astenia o disnea<sup>3</sup>. Hay una inflamación sistémica que se caracteriza por un aumento en sangre de la cifra de leucocitos, citoquinas proinflamatorias y proteína C reactiva<sup>60</sup>.

### 4.5.5 Pulsioximetría

No sustituye a la gasometría, aunque su amplia distribución en todos los niveles de atención sanitaria la hace accesible y cómoda como aproximación a los valores gasométricos con los que guarda una relación cuantificable. Su medida y registro inicial en situación basal permiten orientar la realización de gasometrías y facilitar la evaluación de las exacerbaciones. Sirve para valorar la necesidad de oxigenoterapia. Debe medirse en pacientes con  $FEV_1 < 35\%$ , signos clínicos de insuficiencia respiratoria o saturaciones de oxígeno en sangre arterial  $< 92\%$ .

### 4.5.6 Pruebas diagnósticas adicionales<sup>61</sup>

- **Estudio de volúmenes pulmonares estáticos.** Las pruebas específicas de medición de volúmenes pulmonares estáticos se den solicitar en EPOC grave ( $FEV_1 < 50\%$ ) y siempre que la espirometría forzada revele una disminución de la FVC (capacidad vital forzada). Este hallazgo indica la posible existencia de hiperinsuflación pulmonar y atrapamiento aéreo que se objetiva mediante un aumento del volumen residual (VR) y del consciente VR/TLC (capacidad



pulmonar total). Las pruebas más utilizadas para la medición de volúmenes estáticos son el test de dilución de helio y la pletismografía pulmonar.

- **Test de difusión de CO (DLCO).** Es una prueba que nos aproxima al estado del intercambio de gases. Aporta información acerca de la cuantía del lecho capilar que permanece en contacto con los alveolos ventilados. En los pacientes con EPOC, permite determinar la existencia de enfisema, por la reducción del valor de la DLCO debido a la destrucción de los tabiques alveolares. Es la mejor prueba para el diagnóstico precoz del enfisema, el que mejor se correlaciona con la severidad del mismo, su pronóstico y la respuesta al tratamiento.
- **Determinación de  $\alpha_1$ -antitripsina en suero.** Aunque algunos expertos recomiendan su determinación sistemática en todos los pacientes con EPOC, se suele reservar para los casos en que está plenamente justificada, en casos de EPOC en pacientes jóvenes menores de 40-45 años y en los que hay antecedentes familiares de enfisema grave. La OMS recomienda la realización a todos los pacientes EPOC de área con alta prevalencia de déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina. La enfermedad se desarrolla plenamente en pacientes homocigóticos.
- **Gasometría:** Nos permite detectar presencia de insuficiencia respiratoria parcial ( $\text{Pa O}_2 < 60 \text{ mmHg}$  con  $\text{PCO}_2$  normal) o global ( $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$  y  $\text{PCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$ ), y debe solicitarse en todos los pacientes con EPOC grave ( $\text{FEV}_1 < 50\%$ ) y en aquellos pacientes con EPOC moderada que presentes valores de saturación menores del 92%. Nos permite establecer la indicación de oxigenoterapia continua domiciliaria.
- **Cultivos de esputos.** Están indicados en pacientes con exacerbaciones repetidas en los que se sospeche una alta carga bacteriana y la posibilidad de presencia de infección por *Pseudomonas Aeruginosa*.
- **Medición de la capacidad para realizar ejercicio.** Es un parámetro fundamental que nos orienta sobre la calidad de vida del paciente, su progresión y su pronóstico. La tolerancia al ejercicio máximo es un buen predictor de supervivencia en pacientes con EPOC. El test más validado y utilizado hoy en día es la medida de la distancia caminada durante seis minutos. Además de otorgarnos una medida objetiva cuantificable en el transcurso del tiempo, nos

permite detectar las desaturaciones de oxígeno durante el ejercicio y la capacidad de recuperación del paciente tras la realización de la prueba.

- **Medición de calidad de vida relacionada con la EPOC.** Se realiza mediante cuestionarios, que pueden medir dimensiones generales (función física, cognitiva, social, psicológica, bienestar general) y específicas (disnea, capacidad de ejercicio). Destacan:

- Dos cuestionarios en versión española (*St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)*<sup>62</sup> y *Chronic Respiratory Disease Questionnaire*) que son útiles en trabajos de investigación, aunque su aplicabilidad en la práctica clínica es limitada.
- El CAT (*COPD Assessment Test*) es un cuestionario específico de calidad de vida para EPOC<sup>63,64</sup>. Ha demostrado evidencia de validez para discriminar la gravedad de los pacientes, por lo que la GOLD aconseja su uso con este fin<sup>0,65</sup>. No es una herramienta de diagnóstico. Evalúa no sólo la disnea sino otros síntomas respiratorios, como presencia e intensidad de la tos o de las flemas; también existen ítems sobre capacidad de ejercicio, afectación del sueño o actividades de la vida diaria, hasta un total de 8 ítems que son ponderados entre 0 (mejor) y 5 (peor), y que permiten obtener una puntuación global entre 0 y 40. La GOLD recomienda utilizar 10 unidades como punto de corte de gravedad para intensificar tratamiento. El CAT es un cuestionario estandarizado, breve y sencillo, potencialmente útil para ser incorporado en la práctica clínica habitual<sup>46</sup>.
- El mMRC (modified Medical Research Council)<sup>46</sup>, es una escala de disnea que se desarrollará en el apartado metodología dentro de las variables resultados secundarias. La disnea se correlaciona mejor con la calidad de vida en los pacientes con EPOC que los parámetros funcionales objetivos<sup>65</sup>. Este test es más sencillo de usar que el CAT<sup>46</sup>. Es un test aconsejado por la GOLD, junto al CAT, para valorar la gravedad de los pacientes.<sup>0</sup>



- **Clinical COPD Questionnaire (CCQ)**<sup>64</sup> es un cuestionario autoadministrado especialmente diseñado para medir el control clínico de los pacientes con EPOC<sup>46,66</sup>.

#### 4.5.7 Pruebas diagnósticas opcionales. Estudio de comorbilidades

- **Ecocardiografía.** Indicado si se sospecha hipertensión pulmonar significativa y para el estudio de comorbilidad cardiaca.
- **Pruebas de sueño. Poligrafía respiratoria y polisomnografía:** Se indicará su realización cuando se sospeche la coexistencia de Síndrome de apnea-hipoapnea del sueño y se evidencia poliglobulia y/o signos de insuficiencia cardiaca derecha no justificada por el grado de afectación pulmonar.
- **Densitometría.** Permite detectar osteoporosis, una de las comorbilidades presentes en los pacientes con EPOC.
- **Tomografía computarizada de tórax.** No debe realizarse de forma rutinaria, sólo se solicitará en aquellos pacientes donde el diagnóstico de EPOC ofrezca dudas. La tomografía computarizada puede ayudar al diagnóstico diferencial<sup>3</sup>. Uno de los usos más importantes del TAC es valorar el grado de enfisema que presenta el paciente, lo que se asocia con peor estado de salud y mayor mortalidad<sup>67,68</sup>.
- **Estudio de función muscular respiratoria.** No se recomienda ni para el diagnóstico ni para la evaluación de la progresión de la enfermedad. Sólo indicada si se sospecha disfunción muscular respiratoria, parálisis diafragmática, o si el grado de disnea es desproporcionado respecto al FEV<sub>1</sub><sup>3</sup>.

## 5. CLASIFICACIÓN DE LA EPOC

### 5.1. Clasificación de la severidad según FEV<sub>1</sub>

Basándose en el FEV<sub>1</sub> postbroncodilatación, la SEPAR<sup>50</sup> (**tabla 4**) y la GOLD<sup>3</sup> (**tabla 5**) clasifican la gravedad de la EPOC en leve, moderada, grave y muy grave, aunque se ha visto que no existe una clara relación inversa entre el FEV<sub>1</sub> y el grado de disnea<sup>18</sup>.

**Tabla 4. Clasificación de la gravedad de la EPOC según la SEPAR**

Gravedad	FEV <sub>1</sub> postbroncodilatación
Leve	FEV <sub>1</sub> ≥ 80%
Moderada	50% ≤ FEV <sub>1</sub> < 80%
Grave	30% ≤ FEV <sub>1</sub> < 50%
Muy grave	FEV <sub>1</sub> < 30% o < 50% con insuficiencia respiratoria crónica

FEV<sub>1</sub>: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo

**Tabla 5. Clasificación de la gravedad de la EPOC según la GOLD**

Estadio	Gravedad	FEV <sub>1</sub> postbroncodilatación
ESTADIO I	Leve	FEV <sub>1</sub> ≥ 80%
ESTADIO II	Moderada	50% ≤ FEV <sub>1</sub> < 80%
ESTADIO III	Grave	30% ≤ FEV <sub>1</sub> < 50%
ESTADIO IV	Muy grave	FEV <sub>1</sub> < 30%

FEV<sub>1</sub>: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo

De los pacientes estudiados en el estudio EPI-SCAN, el 56.4% de los pacientes clasificaron como EPOC leve, el 38.3% moderada, el 4.6% grave y el 0.5% muy grave<sup>41</sup>.

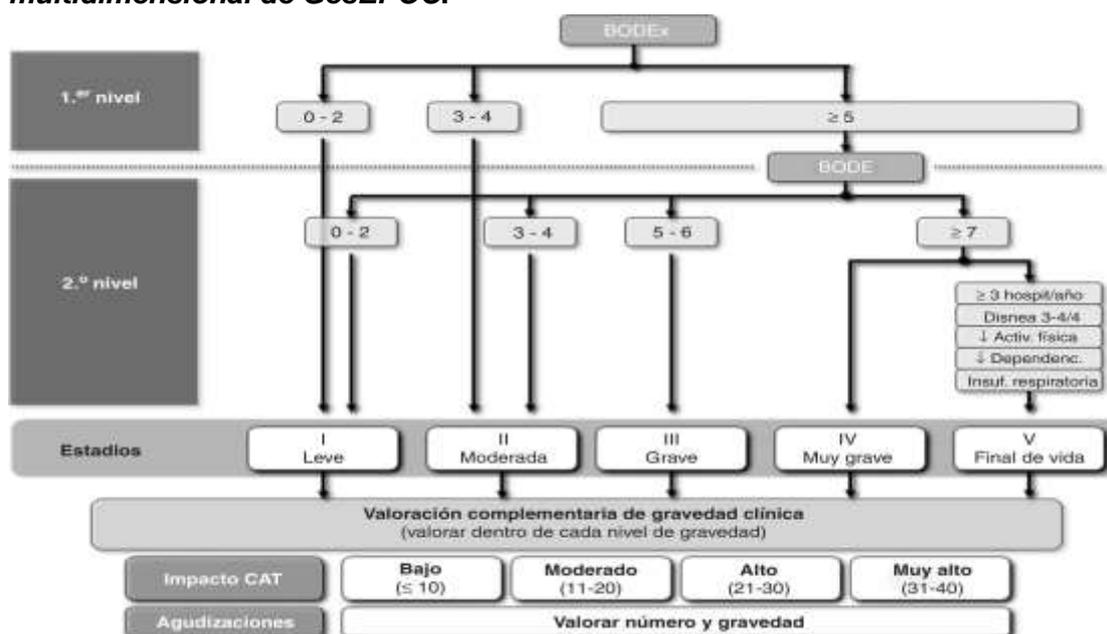
## 5.2. Clasificación Multidimensional de la severidad:

En los últimos tiempos, la sensación de que las características de la enfermedad y su gravedad estaban mostrando una visión incompleta, ha planteado el desarrollo de diversos estudios, como el estudio ECLIPSE<sup>48</sup> (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints), a nivel internacional, que pretendían mostrar de manera más completa el comportamiento de determinados parámetros clínicos de la enfermedad. Los resultados obtenidos en relación a síntomas, respuesta al ejercicio, calidad de vida, prevalencia de comorbilidades o exacerbaciones han impulsado el debate sobre la posibilidad de nuevas estrategias de valoración de la gravedad de la enfermedad y distintas formas de presentación o fenotipos<sup>68</sup>. La estadiación de la gravedad de la enfermedad basada exclusivamente en criterios de funcionalidad, medida a través de resultados del FEV<sub>1</sub>, se revela insuficiente para permitir el manejo eficaz de la enfermedad, puesto que su relación con la mortalidad y la sintomatología del paciente es relativamente pobre<sup>69</sup>.

### 5.2.1. Clasificación de la gravedad según la GesEPOC:

La GesEPOC<sup>0</sup> clasifica de gravedad de la EPOC en cinco niveles (*figura 1*), cuyo determinante principal de gravedad es el índice BODE (ya comentado previamente como predictor de la mortalidad, *tabla 1*) y sus distintos cuartiles.

**Figura1. Clasificación de la EPOC en niveles de gravedad. Clasificación multidimensional de GesEPOC.**



Fuente: Guía Española GesEPOC<sup>58</sup>

En ausencia de información sobre la distancia recorrida en la prueba de los 6 min marcha, recomienda utilizar el índice BODEx (descrito en **tabla 2**) como alternativa, pero únicamente en los niveles I y II (EPOC leve o moderada). Todos los pacientes con un índice BODEx mayor de 5, debería realizar la prueba de ejercicio para precisar su nivel de gravedad.

La GesEPOC propone un quinto nivel de gravedad, destinado a identificar a los pacientes con elevado riesgo de muerte o ya al final de su vida. Esto pacientes deben tener un Índice BODE $\geq$ 7 puntos y uno de los siguientes criterios:

- Tres o más hospitalizaciones al año
- Disnea 3 o 4 de la escala mMRC, a pesar de tratamiento óptimo
- Sedentarismo o baja actividad física
- Elevada dependencia para las actividades diarias
- Insuficiencia respiratoria crónica

### **5.2.2 Valoración de la guía GOLD de la gravedad de la EPOC**

La GOLD<sup>3</sup> recomienda una valoración multidisciplinar que incluye no sólo la función pulmonar para orientar la gravedad del paciente, sino la cuantificación de los síntomas (por ejemplo, escalas de disnea), el estado nutricional, capacidad de ejercicio... Para ello propone su clasificación en función de los siguientes parámetros:

- 1. Función pulmonar medida por el FEV<sub>1</sub> (*tabla 4*)**
- 2. Control clínico por nivel de disnea medido según mMRC** (Modified British Medical Research Council), **y CAT** (COPD Assessment Test). mMRC sólo evalúa la discapacidad producida por la disnea. CAT tiene una cobertura más amplia<sup>46</sup> en medir el impacto de la EPOC en la vida diaria y en la salud del paciente:

-mMRC grado 1-2 y CAT<10.

-mMRC grado 3-4 y CAT>10.

El estudio realizado por Rieger-Reyes et al<sup>46</sup> mostró que era necesaria la utilización de ambos cuestionarios (mMRC y CAT) puesto que en sus resultados encontraron que el uso de un método de evaluación u



otro, altera, en un porcentaje significativo de pacientes (25%), su asignación a una u otra categoría de gravedad de la EPOC, según la nueva guía GOLD.

Estos métodos de evaluación, por tanto, no deben considerarse como equivalentes, sino como complementarios, y del uso de uno u otro se obtienen estrategias de tratamiento diferentes para un paciente individual<sup>46</sup>.

En la revisión GOLD de 2013<sup>66</sup> se amplía la evaluación de los pacientes afectados por EPOC con la inclusión del Clinical COPD Questionnaire (CCQ). Sin embargo, asevera que se necesitan más estudios para validar la capacidad discriminativa y las implicaciones prácticas del CCQ, por lo que se mantiene la misma propuesta de evaluación combinada que en la GOLD 2011<sup>46</sup>.

### 3. Número de exacerbaciones moderadas/graves en el último año:

- 0-1 exacerbaciones
- 2 o más exacerbaciones

Relacionando estas tres variables, se establecen cuatro grupos que aparecen representados en la **tabla 6**<sup>3,46</sup>.

**Tabla 6. Valoración de la gravedad de la EPOC según la guía GOLD**

	Funcionalmente (FEV <sub>1</sub> )	Clínica (mMRC y CAT)	Exacerbaciones (último año)
<b>Grupo A</b>	No graves (FEV <sub>1</sub> >50%)	Leves/Moderados (mMRC 1-2/ CAT<10)	Pocas (<2)
<b>Grupo B</b>	No graves (FEV <sub>1</sub> >50%)	Mayor (mMRC 3-4/CAT>10)	Pocas (<2)
<b>Grupo C</b>	Graves (FEV <sub>1</sub> <50%)	Leves/Moderados (mMRC 1-2/ CAT<10)	Frecuentes
<b>Grupo D</b>	Graves (FEV <sub>1</sub> <50%)	Mayor (mMRC 3-4/CAT>10)	Frecuentes

FEV<sub>1</sub>: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; mMRC: Escala de la Medical Research Council; CAT: COPD Assessment Test.

### 5.3. Clasificación de la EPOC según fenotipos

Un grupo de expertos definen, en la Guía Española de la EPOC (GesEPOC)<sup>0</sup>, fenotipo como “aquellos atributos de la enfermedad que solos o combinados describen las diferencias entre individuos con EPOC, en relación a parámetros que tienen significado clínico (síntomas, agudizaciones, respuesta al tratamiento, velocidad de progresión de la enfermedad o muerte)”. Por tanto, el fenotipo, debería ser capaz de clasificar a los pacientes en subgrupos y que permitan determinar la terapia más adecuada para lograr mejores resultados clínicos<sup>70,71</sup>.

La GesEPOC<sup>0</sup> realizó una propuesta de clasificación de la EPOC en base de 4 fenotipos: No agudizador con enfisema o bronquitis crónica (EPOC tipo A), mixto EPOC-asma (EPOC tipo B), agudizador con enfisema (EPOC tipo C) y agudizador con bronquitis crónica (EPOC tipo D). En la actualización de la Guía GesEPOC publicada en 2014, se decide suprimir la letra que acompaña a los fenotipos clínicos, para evitar confusión con la nomenclatura utilizadas por otras guías. De la misma forma, al fenotipo no agudizador con enfisema o bronquitis crónica, se le ha cambiado la denominación a fenotipo no agudizador.

- **Definición fenotipo agudizador:** Dos o más agudizaciones moderadas o graves al año. Es importante diferenciar entre nueva agudización y fracaso terapéutico de la agudización previa.
- **Definición de fenotipo mixto EPOC-asma:** Para clasificar a un paciente en este grupo debe cumplir dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores:

CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
Prueba broncodilatadores muy positiva (aumento FEV <sub>1</sub> >15% o 400 ml)	Prueba broncodilatadora positiva en al menos 2 ocasiones
Eosinofilia en esputo	Cifras aumentadas de Ig E total
Antecedente personales de asma	Antecedentes personales de atopia

- **Definición del fenotipo enfisema:** Paciente EPOC con diagnóstico clínico, radiológico o funcional de enfisema que presenta disnea e intolerancia al ejercicio como síntoma predominante. Tendencia a un IMC bajo<sup>0</sup>. Del análisis de la cohorte del estudio COPD-Gene<sup>72</sup> sabemos que el fenotipo enfisema se asocia a una mayor mortalidad, si bien se va a caracterizar por una menor asociación a tener agudizaciones que el fenotipo bronquitis crónica, salvo en las formas más graves, con una afectación de más del 30%<sup>0</sup>.
- **Definición del fenotipo bronquitis crónica:** Presencia de tos productiva o expectoración durante más de 3 meses al año y durante más de 2 años consecutivos. Mayor frecuencia de agudizaciones. Un número significativo tendrá bronquiectasias<sup>0</sup>. La importancia de identificar el fenotipo bronquitis crónica radica en el hecho de que sabemos que la hipersecreción bronquial en la EPOC se asocia a una mayor inflamación en la vía aérea y a un mayor riesgo de infección respiratoria. Así, estudios recientes demuestran que la presencia de microorganismos en las vías respiratorias inferiores induce a una inflamación de bajo grado que favorece presentar agudizaciones y un mayor deterioro de la función pulmonar y, por tanto, deberá ser considerada como una infección crónica y no como una mera colonización<sup>73</sup>. Además, la presencia de carga bacteriana en las vías aéreas en fase estable se asocia a una mayor gravedad de la obstrucción<sup>74</sup>. En pacientes con bronquitis crónica y agudizaciones repetidas debe valorarse la presencia de bronquiectasias, ya que su presencia va a tener un impacto negativo en la supervivencia<sup>75</sup>. GesEPOC<sup>0</sup> reconoce la necesidad de identificar bronquiectasias e infección bronquial crónica en pacientes agudizadores con bronquitis crónica, y expone que quizás en un futuro, tal y como defienden algunos autores<sup>73,76</sup>, se puedan considerar fenotipos clínicos con relevancia clínica propia (fenotipo EPOC-bronquiectasias y fenotipo clínico infeccioso)

La identificación de estos fenotipos clínicos no solo nos puede ayudar a determinar un tratamiento diferenciado, sino a identificar grupos de pacientes con diferente mortalidad a medio y largo plazo<sup>77,78</sup>. Pueden existir casos de difícil clasificación, que compartan características de más de un fenotipo. En ellos tendremos en cuenta para la clasificación el problema más importante para el paciente<sup>0</sup>.

## **6. TRATAMIENTO**

### **6.1 Objetivos generales**

Los objetivos generales del tratamiento de la EPOC pretenden reducir los síntomas crónicos de la enfermedad, disminuir la frecuencia y gravedad de las agudizaciones,<sup>0</sup> prevenir la progresión de la enfermedad, mejorar la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida, prevenir y tratar las complicaciones y reducir la mortalidad.<sup>39,79</sup> Se deben alcanzar tanto los beneficios a corto plazo (control de la enfermedad), como los objetivos a medio y largo plazo (reducción del riesgo)

El tratamiento debe ser integral, progresivo y escalonado en función de la gravedad. Dentro de un mismo nivel de gravedad, se determinará la intensidad del tratamiento, por los síntomas, la frecuencia e intensidad de las agudizaciones y el deterioro de la actividad de vida medida por el cuestionario CAT<sup>0</sup> (la GOLD indica que una puntuación mayor de 10 puntos en este cuestionario nos orienta a intensificar el tratamiento)<sup>3</sup>. El tratamiento integral de la enfermedad incluye aspectos farmacológicos y no farmacológicos cuya importancia es equiparable<sup>39</sup>.

### **6.2 Tratamiento no farmacológico**

#### **1. El abandono del tabaco**

En el Informe de Enero de 2014 del Sistema Nacional de Salud se implanta como uno de los objetivos para reducir la incidencia de EPOC, el establecer programas de deshabituación tabáquica para la población en los Centros de Salud, marcándose como meta que disminuya la prevalencia de fumadores en un 25% del total en el año 2016<sup>35</sup>. La ATS refiere que aquellos pacientes que dejan de fumar a los 30, 40 o 50 años de edad, aumentan su esperanza de vida, respecto a los que no abandonan el tabaco, en 10, 9 y 6 años respectivamente<sup>2</sup>.

Dentro de los métodos de deshabituación tabáquica abarcamos desde la intervención mínima que es la realización de un consejo firme, serio, breve y personalizado (con la que se consiguen tasas de abstinencia del 5-10%)<sup>36</sup> hasta la oferta de tratamiento farmacológico<sup>39</sup>. La SEPAR ha publicado recientemente las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del tabaquismo en paciente

EPOC<sup>80</sup>, siguiendo diferentes pautas según el tiempo de diagnóstico de la enfermedad.

Es importante conocer que los pacientes diagnosticados de EPOC están más motivados para dejar de fumar. El porcentaje de abstinencia en este grupo de fumadores es mayor que en los fumadores con espirometría normal. Por ello, es necesario plantear una estrategia de deshabituación en todos los pacientes con EPOC desde el momento del diagnóstico<sup>81</sup>. También hay que tener en cuenta, que el ingreso en un hospital es un factor añadido que motiva al paciente a dejar de fumar. Los trabajos publicados sobre programas de deshabituación en pacientes ingresados demuestran mayor porcentaje de éxitos en comparación con grupos controles, siempre que se mantenga un seguimiento del paciente tras el alta hospitalaria<sup>82</sup>.

## 2. Adecuada nutrición

La pérdida de peso contribuye a una disminución de la tolerancia al esfuerzo y al empeoramiento de la calidad de vida, siendo un indicador pronóstico de morbimortalidad demostrado<sup>2,8</sup>. La obesidad, cada vez más frecuente en estos pacientes, también tiene importantes efectos negativos, como la limitación al ejercicio, produce restricción respiratoria y agrava la disnea<sup>0</sup>. Es recomendable realizar una evaluación del estado nutricional en la EPOC al diagnóstico y durante el seguimiento. Se recomienda la medida del IMC como parámetro de mayor utilidad<sup>39</sup>.

## 3. Actividad física regular

La reducción de la actividad física comienza temprano en la historia de la enfermedad, incluso cuando los sujetos no están todavía diagnosticados de EPOC. La inactividad es más pronunciada en sujetos con síntomas leves de disnea, con niveles más bajos de capacidad de difusión del CO y con menor capacidad de ejercicio. Parece que hasta en la EPOC leve se reduce la actividad física diaria, lo que indica una intervención temprana y la inclusión de los pacientes en programas de rehabilitación en fases más precoces<sup>0</sup>. El descenso en la capacidad de ejercicio se produce independientemente del cambio en el FEV<sub>1</sub><sup>16</sup>.

Existe una asociación entre el ejercicio y una reducción de las agudizaciones, de la misma forma que en los sujetos menos activos físicamente existe un mayor riesgo de hospitalización<sup>0</sup>. La GOLD expone que todos los pacientes con disnea

cuando caminan a su paso, en llano, llevan a cabo rehabilitación, mejorando su tolerancia al ejercicio, mejorando su calidad de vida y reduciendo los síntomas de disnea y fatiga<sup>3,66</sup>.

#### 4. Sueño saludable

El sueño en los pacientes EPOC se relaciona con las desaturaciones. Las desaturaciones durante el sueño pueden llegar a ser mayores que durante el ejercicio. El síndrome de apnea obstructiva del sueño es igual de prevalente en pacientes EPOC que en la población general, sin embargo, las desaturaciones durante el sueño son más importantes cuando coexisten ambas patologías<sup>8</sup>.

#### 5. La evaluación y tratamiento de las comorbilidades

Los pacientes con EPOC, frecuentemente presentan otras comorbilidades. Por ello se debe llevar a cabo una valoración multidisciplinar de los pacientes con EPOC, incluyéndolos desde el diagnóstico en un plan de cuidados de enfermería que mejoren su capacitación y autonomía en el manejo efectivo del régimen terapéutico y fomenten la prevención de complicaciones<sup>35</sup>.

Distintos estudios observacionales sugieren que la mortalidad en los pacientes con EPOC puede verse reducida por el tratamiento recibido para su patología no respiratoria (IECAs, estatinas)<sup>2</sup>.

#### 6. Valoración necesidad oxigenoterapia crónica

Varios estudios ponen de manifiesto que el uso apropiado de la oxigenoterapia domiciliar es muy bajo en nuestro medio. Granados et al<sup>83</sup> pusieron de manifiesto que el uso apropiado de la oxigenoterapia domiciliar es inferior a un tercio de los pacientes que siguen este tratamiento. El uso apropiado se puede considerar como tal únicamente si se dan simultáneamente los criterios correctos de indicación (insuficiencia respiratoria grave), el abandono del tabaco, la corrección de la hipoxemia y el cumplimiento de más de 15 horas al día<sup>35</sup>.

La oxigenoterapia crónica es la única medida terapéutica junto con la abstinencia tabáquica que ha demostrado mejorar la supervivencia de los pacientes

con EPOC. Dos estudios clásicos de la década de los 80<sup>84,85</sup> y ratificados por una revisión Cochrane<sup>86</sup>, demostraron que la terapia de oxígeno mejoraba las expectativas de vida, la tolerancia al ejercicio, el sueño y el rendimiento cognitivo de los pacientes con hipoxemia crónica. Los resultados de estos estudios marcaron las directrices actuales de la oxigenoterapia como tratamiento de la EPOC<sup>8,9</sup>. Al revertir la hipoxia debemos tomar precauciones para evitar las retenciones de dióxido de carbono.

La valoración de los niveles de oxígeno en sangre arterial es el método idóneo para determinar la necesidad de oxigenoterapia, puesto que también aporta datos sobre el equilibrio ácido-base. La PaO<sub>2</sub> (Presión arterial de oxígeno) debe mantenerse por encima de 55 mmHg. La saturación de oxígeno obtenida por pulxiosimetría puede orientarnos hacia la tendencia de los niveles de oxígeno. El objetivo es mantener la saturación de oxígeno por encima de 90% tanto en reposo, en el sueño y en el ejercicio<sup>8</sup>.

#### 7. Ventilación mecánica no invasiva (VMNI) domiciliaria<sup>87</sup>

Los trabajos realizados hasta la fecha no han demostrado que la VMNI ofrezca ventajas relevantes frente a la oxigenoterapia crónica domiciliaria en la mayor parte de los pacientes con EPOC. Sin embargo, un subgrupo de estos pacientes, como son los que presentan hipercapnia severa, pobre tolerancia al oxígeno, hipoventilación nocturna marcada, o exacerbaciones recurrentes podrían beneficiarse de VMNI domiciliaria.

No obstante, no existen unos criterios claramente definidos para seleccionar a dichos pacientes. Se tendrán en cuenta diferentes criterios clínicos:

- Síntomas de hipoventilación nocturna: Disnea, cefalea matutina, somnolencia, respiración irregular durante el sueño.
- Criterios fisiológicos (uno de ellos):
  - PaCO<sub>2</sub> (Presión arterial de dióxido de carbono) > 55 mmHg
  - PaCO<sub>2</sub> de 50 a 54 mmHg y desaturaciones nocturnas (Saturación de oxígeno < 88% durante más de 5 minutos)
  - PaCO<sub>2</sub> de 50 a 54 mmHg e ingresos reiterados (> 2 en un año) por insuficiencia respiratoria hipercápica.



El objetivo de este tratamiento sería mejorar la supervivencia, reducir el número de días de ingreso en el hospital y mejorar las condiciones sociales y como consecuencia, la calidad de vida a través de la normalización de los gases arteriales, de la calidad del sueño y de la tolerancia al ejercicio.

Respecto al equipamiento y organización, la situación actual difiere de la ideal. Es necesaria una colaboración estrecha entre el equipo médico hospitalario que indica la ventilación, la empresa suministradora, atención primaria, enfermería, el paciente y la familia del mismo.

#### 8. Rehabilitación pulmonar

En la Actualización de la Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud del 2014 se introduce como novedad, el objetivo de, implantar programas de rehabilitación respiratoria en Atención Primaria<sup>35</sup>. Se describe la rehabilitación pulmonar como un programa multidisciplinar de cuidados de pacientes con enfermedad pulmonar crónica, que se adapta de forma individual al paciente y que pretende optimizar su condición física, social y su autonomía<sup>8,88</sup>.

Aunque el entrenamiento de la musculatura periférica continua siendo el principal componente de la rehabilitación, la inclusión de un entrenamiento muscular respiratorio específico y la intervención nutricional se han incorporado de manera sistemática en los programas de rehabilitación respiratoria. Pacientes con EPOC avanzada y/o intolerancia al entrenamiento convencional, pueden contemplar otras estrategias terapéuticas dentro del programa de rehabilitación, como la estimulación eléctrica neuromuscular o la vibración mecánica<sup>0</sup>.

La rehabilitación respiratoria en fase estable ha demostrado mejorar determinados parámetros relacionados con la supervivencia, sobre todo en relación a la calidad de vida, disnea, tolerancia al ejercicio y por lo tanto también en el índice BODE, aunque sin encontrar grandes cambios en la medición de la función pulmonar<sup>8</sup>.

No hay estudios contundentes que demuestren que la rehabilitación respiratoria en fase estable, mejore la supervivencia, probablemente porque los estudios realizados para este fin tienen un tamaño muestral insuficiente y por una falta de continuidad en estos programas, de manera que el efecto se pierde si este deja de realizarse. Los programas de rehabilitación respiratoria después de una reagudización

podrían tener un efecto beneficioso en la mortalidad<sup>89</sup>. Puhan et al.<sup>90</sup> en un metaanálisis en el que incluyeron 6 estudios con un total de 230 pacientes después de una agudización de su enfermedad, hallaron una disminución de la mortalidad en aquellos que habían entrado en un programa de rehabilitación, con un riesgo relativo extrapolado de 0.45 (IC del 95% 0.22-0.91)<sup>9</sup>

Se debe indicar este programa de rehabilitación a pacientes con EPOC que presenten disnea u otros síntomas respiratorios, disminución de la tolerancia al ejercicio, o restricción de las actividades de la vida diaria por los efectos de su enfermedad. No existen criterios de inclusión en rehabilitación por las cifras obtenidas en la medición de la función pulmonar<sup>8</sup>.

#### 9. La vacunación

La **vacunación antigripal** reduce la mortalidad y el número de agudizaciones durante los periodos epidémicos, por lo que debe recomendarse en todos los pacientes EPOC<sup>31</sup>. Se realizará anualmente, con las cepas recomendadas por la OMS, la mejor época entre octubre y noviembre, con dosis única.

También se recomienda la **vacunación antineumocócica** en mayores de 65 años para evitar la enfermedad neumocócica invasiva y se ha visto ser eficaz en la prevención de las neumonías adquiridas en la comunidad, en pacientes menores de 65 años con FEV<sub>1</sub><40%. La vacunación se repetirá cada 5 años<sup>39</sup>.

#### 10. Cirugía de reducción de volumen

Los pacientes con enfisema de predominio en lóbulos superiores y baja capacidad de ejercicio tras un programa de rehabilitación presentan menor mortalidad, mayor posibilidad de mejorar su capacidad de ejercicio y mayor probabilidad de mejorar los síntomas si son sometidos a cirugía de reducción de volumen, cuando se comparan con recibir solamente tratamiento médico<sup>68</sup>.

#### 11. Trasplante pulmonar<sup>31</sup>

Se planteara en aquellos pacientes cuya enfermedad se encuentra ya en Estadio IV de la GOLD y con una calidad de vida inaceptablemente baja.

## 6.3 Tratamiento farmacológico

La medicación para la EPOC actualmente disponible, puede, reducir o abolir los síntomas, aumentar la capacidad para el ejercicio, disminuir el número y la severidad de las agudizaciones y mejorar el estado de salud.

### 6.3.1 Broncodilatadores

Los 3 broncodilatadores más usados en la clínica son: agonistas beta 2 adrenérgicos, anticolinérgicos y metilxantinas. En la **tabla 7** presentamos una clasificación de ellos.

**Tabla 7. Principales broncodilatadores**

	TIPOS	PRINCIPIO ACTIVO
<b>B2-ADRENÉRGICO</b>	SABA (Acción corta)	Salbutamol
		Terbutalina
	LABA (Larga acción)	Salmeterol
		Formoterol
		Indacaterol
		Olodaterol
Vilanterol		
<b>ANTICOLINÉRGICOS</b>	SAMA (Acción corta)	Bromuro de Ipratropio
	LAMA (Larga acción)	Bromuro de Aclidinio
		Bromuro de Tiotropio
		Bromuro de Glicopirronio
Bromuro de Umeclidinio		
<b>METILXANTINAS</b>		Teofilina

*SABA: Short acting beta agonists; LABA: Long acting beta agonists; SAMA: Short acting muscarinic antagonist; LAMA: Long acting muscarinic antagonist.*

A pesar de actuar a distintos niveles dentro de las células, la principal consecuencia de la broncodilatación es la relajación del músculo liso de las vías respiratorias, lo que favorece el vaciado pulmonar durante la respiración.

El grado de broncodilatación atribuible al uso de cada fármaco es difícil de medir puesto que está influenciada por factores fisiológicos, metodológicos, por el grado de obstrucción del que se parte, la variabilidad diaria en el tono broncoconstrictor, la dosis y la clase de terapia inhaladora, el tipo de inhalador usado, la técnica en la espirometría postbroncodilatadora, la variabilidad intraindividual de la técnica y en el nivel de lavado de otros fármacos usados por el paciente, que se realice previo al estudio<sup>91</sup>.

Los cambios en el FEV<sub>1</sub> tras el tratamiento broncodilatador son pequeños, sin embargo, con frecuencia se producen importantes cambios en los volúmenes pulmonares con una disminución del volumen residual, lo que contribuye a una disminución de la sensación de disnea. La proporción de pacientes en los que se produce este efecto, aumenta con la severidad de la obstrucción del flujo<sup>91,92</sup>.

Dentro de los **broncodilatadores de acción corta** existen los SAMA (Short acting muscarinic antagonist) que son los anticolinérgicos como el Bromuro de Ipratropio, y los SABA (Short acting beta agonistas) que son agonistas beta 2 adrenérgicos como el Salbutamol y la Terbutalina<sup>0</sup>. Los agonistas beta 2 adrenérgicos de acción corta generalmente tienen un inicio de acción más rápido y menor duración del efecto que los anticolinérgico de acción corta, por ello sirven para el control rápido de los síntomas y son de elección para tratamiento de los síntomas a demanda, independientemente del nivel de gravedad del paciente. El Bromuro de Ipratropio presenta un inicio más lento de su efecto comparado con los SABA, pero una mayor duración de su acción<sup>79</sup>.

Los **broncodilatadores larga duración** son los LAMA (Long acting muscarinic antagonist) que son anticolinérgicos como el Bromuro de Tiotropio, Bromuro de Aclidinio, Bromuro de Glicopirronio y Bromuro de Umeclidinio, y los LABA (Long acting beta agonistas) que son agonistas beta 2 adrenérgicos como el Salmeterol, Formoterol, Indacaterol, Vilanterol y Olodaterol. Salmeterol y Formoterol tienen un efecto de aproximadamente unas 12 horas, mientras que Indacaterol, Tiotropio y Olodaterol de 24 horas. En cuanto al inicio de acción, es rápido en Indacaterol y

Formoterol y más lento en Salmeterol y Tiotropio<sup>0</sup>. El Vilanterol es un LABA cuyo uso fue aprobado en mayo 2013, aunque su uso es en combinación con otros fármacos<sup>93</sup>. Los LAMA y LABA se consideran el tratamiento de base en pacientes con síntomas permanentes que precisen tratamiento de forma regular. Permiten un mayor control de los síntomas, mejoran la calidad de vida (medida por el St.George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)), la función pulmonar y la tolerancia al ejercicio y disminuyen el número de agudizaciones<sup>0,79</sup>. Los fármacos que se añaden a los broncodilatadores de larga duración dependen del fenotipo del paciente.

## AGONISTAS BETA 2 ADRENÉRGICOS

Los **agonistas beta 2 adrenérgicos de acción corta** pueden aumentar de forma aguda la tolerancia al ejercicio y los de acción prolongada mejoran el estado de salud (posiblemente en mayor grado que los anticolinérgicos de acción corta), reducen los síntomas, disminuyen el uso de medicación de rescate y aumentan el tiempo entre agudizaciones comparado con placebo<sup>92</sup>. La GOLD aconseja el uso de broncodilatadores de acción larga, antes que los de corta<sup>66</sup>.

En cuanto al tratamiento con **agonistas beta 2 adrenérgico de acción larga (LABA)**, no mostró diferencias en la frecuencia de exacerbaciones al compararse con LAMA<sup>0</sup>.

El Indacaterol es un nuevo fármaco (agonistas de acción larga), que mejora el nivel de broncodilatación, y presenta un perfil seguro de uso<sup>92</sup>. Un estudio reciente concluyó que la dosis de indacaterol de 150 µg se mostró más eficaz en mejorar la función pulmonar, la disnea y la calidad de vida en pacientes con FEV<sub>1</sub>>50% y que no estaban tomando corticoides inhalados, mientras que la dosis mayor de 300 µg fue más eficaz que la de 150 µg en pacientes más graves (FEV<sub>1</sub><50%) y/o con medicación concomitante con corticoides inhalados<sup>94</sup>.

Aunque no hay buenos estudios comparando los distintos agonista beta 2 adrenérgicos de acción prolongada, parece que sus efectos son similares<sup>8</sup>.



Los agonistas beta 2 adrenérgicos como principales efectos adversos producen temblor, calambres musculares, taquicardia, hipertensión arterial, vasodilatación periférica, cefalea, irritación orofaríngea y dispepsia<sup>95</sup>.

## ANTICOLINÉRGICOS

Entre los anticolinérgicos más usados destacan el Bromuro de Ipratropio y de Tiotropio.

**Tiotropio** mejora el estado de salud, disminuye el número de agudizaciones y hospitalizaciones y se necesita menos dosis de medicación de rescate, (en pacientes con  $FEV_1 < 40\%$ ), si se compara tanto con placebo como con Ipratropio<sup>96</sup>. Si comparamos Tiotropio (anticolinérgico de acción prolongada) con Salmeterol ( $\beta$ -agonista de acción prolongada) se muestra que Salmeterol es más eficaz en la prevención de agudización en paciente EPOC con historia de al menos una reagudización al año. No disponemos de estudios entre Tiotropio e Indacaterol en la prevención de las agudizaciones<sup>0</sup>.

El estudio UPLIFT<sup>91,97</sup>, evaluó la supervivencia de los pacientes con EPOC en tratamiento con **Bromuro de Ipratropio** versus placebo y realizó seguimiento a largo plazo. A los 4 años, en que se tenía información de más del 95% de los sujetos, había una mejor supervivencia y un menor deterioro del  $FEV_1$  del grupo con Ipratropio respecto al grupo control. En cambio, la diferencia de mortalidad entre los dos grupos no llegó a la significación estadística.

El bromuro de Aclidinio y el Bromuro de Glicopirronio han sido los dos últimos fármacos para el tratamiento de la EPOC comercializados en España (primera mitad del 2013). Ambos son anticolinérgicos de larga duración con escaso efecto sistémico<sup>98,99</sup>.

El **Bromuro de Aclidinio** mostró mejorías del  $FEV_1$  y en la calidad de vida del paciente medida con el Cuestionario de St. George Respiratory Questionnaire<sup>100</sup>. Maltais et al<sup>101</sup> compararon Aclidinio con Tiotropio y observaron que ambos fármacos, con la misma magnitud, mejoraban de forma significativa el tiempo de tolerancia al ejercicio<sup>102</sup>. Posteriormente, se realiza otro estudio comparando ambos fármacos entre



sí y con placebo, en el que se concluye que los dos fármacos mejoran de forma significativa la función pulmonar sobre el placebo, aunque la mejoría fue significativamente superior para Aclidinio frente a Tiotropio<sup>103</sup>.

El los estudios publicados sobre el **Bromuro de Glicopirronio** se observa una mejora en el FEV<sub>1</sub>, en la puntuación del test de St´George (calidad de vida)<sup>104</sup> y en la tolerancia al ejercicio, así como una reducción del riesgo de agudización moderada grave en un 34% frente a placebo. Las diferencias entre Glicopirronio y placebo y entre Tiotropio y placebo fueron comparables para todos los parámetros de evaluación<sup>105,106</sup>. Otra característica del Glicopirronio es su rápido inicio de acción comparado con el resto de LAMA. Se ha sugerido que esta superior rapidez de acción sería capaz de mejorar los síntomas matutinos y la actividad de los pacientes durante las mañanas. La importancia clínica de estas diferencias debe ser demostrada en estudios específicamente diseñados para este fin.

El **Bromuro de Umeclidinio** es un nuevo broncodilatador inhalado de acción larga anticolinérgico, autorizado para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas de la EPOC. Ha demostrado mejorar de forma significativa la función pulmonar frente a placebo, pero no ha demostrado reducir el número de exacerbaciones, ni mejorar la calidad de vida, ni reducir el empleo de la medicación de rescate. No se dispone de estudios comparativos de eficacia y seguridad frente a tiotropio ni frente a otros broncodilatadores. A la vista de las escasas evidencias disponibles de eficacia y seguridad, el Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos (CADIME), considera no valorable por información insuficiente el uso de este fármaco en el tratamiento de la EPOC<sup>107</sup>.

En resumen, Aclidinio y Glicopirronio constituyen dos alternativas válidas en el tratamiento broncodilatador de primera línea en la EPOC. Presentan ciertas diferencias menores entre sí y en relación con Tiotropio, pero ninguna de estas diferencias es suficiente para recomendar con mayor fuerza un LAMA frente a otro<sup>0</sup>.

Los efectos adversos de los anticolinérgicos inhalados son la sequedad bucal, irritación faríngea, incremento de la presión ocular y el prostatismo (retención aguda de orina)<sup>108</sup>. Aunque no se ha podido confirmar se han relacionado con efectos adversos cardiovasculares<sup>109</sup>, excepto Tiotropio<sup>97,108</sup>.

## METILXANTINAS

Las **teofilinas** son broncodilatadores débiles que podrían tener propiedades antiinflamatorias con efecto aditivo a los broncodilatadores habituales. Tienen un índice terapéutico estrecho y complejo, lo que dificulta su uso<sup>8</sup>. Se consideran segunda línea de tratamiento, en pacientes con gravedad estadio IV o V.

Entre sus acciones destaca: aumenta el rendimiento de la musculatura respiratoria, disminuye el atrapamiento aéreo, mejora el aclaramiento mucociliar y disminuye las agudizaciones. También han demostrado tener efectos antiinflamatorios en la EPOC en combinación con los corticoides inhalados<sup>0</sup>.

## COMBINACIONES DE BRONCODILATADORES

La **combinación de dos broncodilatadores de acción corta**, así como la **combinación de agonista beta 2 adrenérgico de acción prolongada y teofilina**, producen un mayor cambio espirométrico que cada uno de forma aislada.

La **combinación de agonista beta 2 adrenérgico con anticolinérgicos** aumenta la broncodilatación en pacientes EPOC<sup>91</sup>. Existen diferentes estudios de estas combinaciones:

- La combinación de un agonista beta 2 adrenérgico de acción prolongada e lpratropio (anticolinérgico acción corta), disminuye el número de exacerbaciones en mayor medida que cada fármaco de forma aislada<sup>8</sup>.
- La combinación de un agonista beta 2 adrenérgico de acción corta (Salbutamol) e lpratropio produce un aumento de 23.4% del FEV<sub>1</sub> tras su administración<sup>91</sup>.
- Los estudios INTRUST 1 y 2 compararon la eficacia y seguridad de la combinación de Indacaterol (agonista beta 2 adrenérgico de acción prolongada) y Tiotropio (anticolinérgico de acción prolongada) con tiotropio en monoterapia, y se concluye que al usar la combinación se produce una mayor mejora de la función pulmonar sin aumentar los efectos adversos.



- El Centro Andaluz de Documentación e información de Medicamentos (CADIME) considera que la asociación de Umeclidinio (anticolinérgico de acción prolongada) con Vilanterol (agonista beta 2 adrenérgico de acción prolongada) no supone un avance terapéutico en el tratamiento de la EPOC, ya que no se disponen de estudios comparativos frente a otras asociaciones LABA/LAMA y se desconoce su perfil de seguridad a largo plazo. Entre los efectos adversos de esta asociación se han descrito arritmias como fibrilación auricular y taquicardia y un mayor riesgo de eventos vasculares<sup>110</sup>.
- La doble terapia broncodilatadora combinando LABA y LAMA se utilizaría si en monoterapia persisten los síntomas o existe una limitación evidente al ejercicio. La ventaja frente a la monoterapia es que disminuye la necesidad de medicación de rescate y existe una mejoría de los síntomas y la calidad de vida.<sup>0</sup> Un estudio realizado por Wedzicha, en el que compararon la combinación Indacaterol/Glicopirronio frente a Glicopirronio, se demuestra por primera vez que la doble broncodilatación es superior al efecto de un LAMA en la prevención de agudizaciones en la EPOC<sup>111</sup>.

Estos resultados apoyan la recomendación de combinar diversos broncodilatadores de larga duración de diferente mecanismo de acción en pacientes sintomáticos, a pesar de realizar una monoterapia adecuada<sup>112</sup>.

### 6.3.2 Corticoides inhalados

Los glucocorticoides actúan en diferentes puntos de la cascada antiinflamatoria, aunque sus efectos en EPOC son más modestos que en el asma bronquial<sup>8</sup>.

Los corticoides inhalados en la EPOC estable pueden producir un pequeño aumento del FEV<sub>1</sub> postbroncodilatación y una pequeña disminución en la reactividad bronquial. Un estudio prospectivo a 3 años, muestra que los corticoides inhalados en el EPOC severo no producen cambios en el FEV<sub>1</sub>. En pacientes con enfermedad avanzada (FEV<sub>1</sub><50%), hay evidencias de que disminuyen el número de exacerbaciones al año y el grado de deterioro del estado de salud<sup>8</sup>.

El principal determinante del beneficio de su uso, es la presencia de agudizaciones repetidas y no el grado de obstrucción al flujo aéreo<sup>0</sup>.

La GOLD desaconseja el uso de corticoides en monoterapia, tanto vía oral como inhalada. Los corticoides inhalados en monoterapia son menos efectivos que al combinarlos con agonistas beta 2 adrenérgicos de acción prolongada<sup>66</sup>.

Los esteroides inhalados producen como efectos adversos, hematomas en la piel, candidiasis orofaríngeas, efectos oculares y osteoporosis<sup>95</sup>.

## COMBINACIONES DE CORTICOIDES INHALADOS Y LABA

Al combinar los fármacos de los distintos grupos (agonistas beta 2, adrenérgicos de acción prolongada y corticoides inhalados) se obtienen mejores resultados, como mejoría de la función pulmonar y disminución de los síntomas<sup>8</sup>. En pacientes con  $FEV_1 < 50\%$  presentan mejor estado de salud y menos exacerbaciones al combinar estos fármacos<sup>0,8</sup>.

Así por ejemplo, el estudio TORCH<sup>113</sup> evaluó el tratamiento de **Salmeterol y Propionato de Fluticasona** en pacientes con EPOC y un seguimiento a 3 años, demostró una reducción en la caída de la función pulmonar en el grupo tratado con 2 fármacos respecto al grupo placebo, y aunque había una tendencia en el grupo con la combinación a mejorar la supervivencia, esta no llegó a la significación estadística ( $p=0.052$ )

Otro estudio comparando estos mismos fármacos<sup>114</sup> objetivó resultados similares en ambos fármacos respecto al efecto postbroncodilatador, puntuación en el cuestionario de St George (disminución de 3 puntos) y reducción de la frecuencia de las agudizaciones en torno a 14-25%.

El estudio INSPIRE<sup>115</sup> comparó en pacientes con EPOC y seguidos durante dos años el tratamiento con **Bromuro Tiotropio respecto a Salmeterol/Propionato de Fluticasona** y aunque el estudio no fue diseñado específicamente para evaluar diferencias de mortalidad y por tanto los resultados deben ser interpretados con cautela, mostró una pequeña diferencia, estadísticamente significativa de la

supervivencia a favor de los tratados con Salmeterol/Propionato de Fluticasona. Sin embargo, demostraron similar resultado en la prevención de agudizaciones.

Dos estudios pilotos realizados para la aprobación del uso de **Vilanterol/Fluticasona**, demuestran una reducción de la tasa media anual de exacerbaciones moderadas graves del 27% en los pacientes tratados con esta combinación con respecto a los pacientes tratados solo con **Vilanterol**<sup>93,116,117</sup>. No se han realizado estudios comparativos de esta combinación frente a la combinación autorizada de Propionato de Fluticasona/Salmeterol.

La asociación de agonistas beta 2 adrenérgicos y corticoides ha sido relacionada con aumento del riesgo de neumonía<sup>118,119</sup>, riesgo que no se observa cuando el corticoide es la Budesonida, aunque se desconoce el motivo<sup>120</sup>.

## **COMBINACIÓN CORTICOIDES INHALADOS, LABA Y LAMA**

Se han realizado estudios sobre la asociación de corticoides inhalados, agonistas beta 2 adrenérgicos de acción prolongada (LABA) y tiotropio (LAMA)<sup>121-123</sup>.

Actualmente se aconseja el uso de esta triple terapia en pacientes con fenotipo EPOC-asma con gravedad III-IV. En este grupo de pacientes esta terapia ha demostrado una mejora en la función pulmonar, en la calidad de vida, en el número de agudizaciones y en el tiempo hasta la primera agudización.

Se precisan más estudio sobre su eficacia y seguridad a largo plazo<sup>46</sup>.

En la **tabla 8** se resumen los principales efectos de los distintos grupos farmacológicos en el tratamiento de la EPOC.

**Tabla 8. Medicación inhalada de la que disponemos en relación con sus beneficios**

<b>Efectos</b>	<b>Principio activo</b>
Mejoran disnea	Agonistas beta 2 adrenérgicos de acción corta
	Anticolinérgicos de acción corta
	Agonistas beta 2 adrenérgicos de acción larga
	Anticolinérgicos de acción larga
Mejoran calidad de vida	Agonistas beta 2 adrenérgicos de acción larga
	Anticolinérgicos de acción larga
	Combinación LABA y corticoides inhalados
	Combinación LABA y LAMA
Mejoran la capacidad de ejercicio	Agonistas beta 2 adrenérgicos de acción corta
	Anticolinérgicos de acción corta
	Anticolinérgicos de acción larga
	Agonistas beta 2 adrenérgicos de acción larga
	Combinación LABA y corticoides inhalados
Reducen el número de exacerbaciones	Anticolinérgicos de acción larga
	Agonistas beta 2 adrenérgicos de acción larga
	Combinación LABA y corticoides inhalados
Tendencia a disminuir la pérdida de función pulmonar con la edad	Anticolinérgicos de acción larga
	Combinación LABA y corticoides inhalados
	Combinación LABA y LAMA
Tendencia a mejorar la supervivencia	Anticolinérgico de acción larga
	Agonistas beta 2 adrenérgicos de acción larga
	Combinación LABA y corticoides inhalados

### 6.3.3 Mucolíticos

Los estudios se han realizado con muestras escasas y heterogéneas<sup>0</sup>. El único efecto que se ha observado es una disminución del 21% en las exacerbaciones con los mucolíticos. En general, un paciente de cada siete evitaría al menos una agudización si se tratara durante 10 meses<sup>124,125</sup>. Este efecto parece ser mayor en pacientes que únicamente se encuentran en tratamiento con broncodilatadores de acción corta<sup>126</sup>, y no se ha observado este efecto en pacientes en tratamiento con corticoides inhalados<sup>127</sup>.

La **Carbocisteína** se considera tratamiento de segunda línea en pacientes grado III o IV, con agudizaciones frecuentes, a pesar de tratamiento broncodilatador adecuado.

Un estudio en el que se comparó Carbocisteína versus placebo midió una disminución en el número de exacerbaciones, un retraso en el empeoramiento de los síntomas, y una mejora en la calidad de vida.

Otro ensayo clínico con **N-Acetilcisteína** mostró una disminución en el número de exacerbaciones, pero en aquellos pacientes no tratados con corticoides inhalados<sup>0</sup>.

Se puede concluir que los mucolíticos se deben considerar especialmente en pacientes que no son candidatos a otras terapias, como los corticoides inhalados<sup>0,125</sup>.

### 6.3.4 Inhibidores de la fosfodiesterasa-4<sup>31</sup>

Un inhibidor de la fosfodiesterasa-4 es el **Roflumilast**, administrado vía oral. Aumenta el FEV<sub>1</sub> postbroncodilatación en 48 ml y se asoció con una disminución del 17% de las exacerbaciones en pacientes con EPOC estadio 3-4 de la GOLD, pero no se identificaron mejorías en la calidad de vida o en la inflamación sistémica de estos pacientes<sup>128</sup>. No se observaron diferencias al asociar este fármaco con Salmeterol o Tiotropio<sup>129</sup>.

Un estudio reciente en pacientes con fenotipo exacerbador frecuente con bronquitis crónica, ha demostrado que el tratamiento con Roflumilast fue eficaz en convertir los exacerbadores frecuentes en infrecuentes y evitar que los infrecuentes

sufrieran agudizaciones con mayor frecuencia. Este efecto fue independiente de la administración concomitante de LABA o corticoides inhalados<sup>130</sup>.

Es segura su combinación con corticoides inhalados, sin embargo, no se recomienda su asociación con teofilinas.

Entre sus efectos adversos destacan pérdida de peso, náuseas, dolor de cabeza, diarrea o pérdida de apetitos que suelen aparecer al inicio del tratamiento y desaparecen trascurridas unas 4 semanas del inicio de este<sup>0</sup>.

### **6.3.5 Antioxidantes**

Se han realizado distintos estudios del papel de la **vitamina D** en el desarrollo de la EPOC. Se realizó un estudio donde se observó que en pacientes con déficit de vitamina D presentaban una variante genética en los genes codificadores de la vitamina D, y que existía una correlación entre los niveles de vitamina D y el riesgo de padecer EPOC. Existe un daño en la función de los macrófagos que puede estar en relación con el desarrollo de EPOC, y que mejora con suplementos de vitamina D. Aunque se ha visto que los suplementos de vitamina D no reducen las exacerbaciones, estudios realizados a un subgrupo con niveles muy bajos de vitamina D (<10ng/mL), sí tuvieron un efecto positivo en la reducción de exacerbaciones al administrar vitamina D<sup>31,131, 132</sup>.

### **6.3.6 Antibióticos en la fase estable de la enfermedad**

Una de las cuestiones más de actualidad es si el tratamiento con antibióticos en la fase estable de la enfermedad es útil.

Hasta los años 70, el uso de antibióticos en la EPOC estable se llevaba a cabo de forma empírica. Se realizó una revisión sistemática de ensayos publicados hasta los años 80, donde se concluye que existe un efecto beneficioso significativo en la reducción de agudizaciones, aunque de escasa magnitud.

En la última década se han realizado 2 tipos de estudios; con macrólidos y con quinolonas vía oral<sup>0</sup>.

En los estudios con **macrólidos**, destaca uno que comparó el uso de Eritromicina con placebo que mostró una reducción de las exacerbaciones en un 35% y eran más cortas (13 vs 9 días) en el grupo macrólido<sup>133</sup>.

Otro estudio en el que se usó Azitromicina en la fase estable de 1577 pacientes, se comprobó que las agudizaciones disminuían en un 27% y mejoraba la calidad de vida entre 2-8 unidades en el Cuestionario de St George's, pero producían disminución en la audición más frecuentemente que en el grupo placebo<sup>134</sup>.

Como conclusión, el uso de macrólidos nos aporta su acción antiinflamatoria y su uso prolongado a dosis bajas, disminuye el número de agudizaciones, aunque se ha visto que aumentan las resistencias a macrólidos y aumentan los problemas auditivos en pacientes tratados con Azitromicina.

Los estudios con **quinolonas**, pretenden lograr una máxima erradicación bacteriana, ya que han demostrado erradicación de las bacterias en el esputo de pacientes con EPOC grave, infección bronquial y agudizaciones frecuentes<sup>0</sup>. Un estudio que evaluó el uso de Moxifloxacino, en pacientes con esputo purulento, 5 días cada 8 semanas durante un año, mostró una disminución de un 19% de las agudizaciones sin aumento de las resistencias al fármaco, aunque deben confirmarse estos datos con otros estudios<sup>135</sup>.

Los tratamientos con antibióticos vía oral en fase estable, están indicados en casos muy seleccionados, es decir, pacientes con gravedad IV y agudizaciones frecuentes a pesar de un tratamiento correcto de su EPOC y que el año previo requirieron múltiples tratamientos con antibióticos o ingresos hospitalarios.

Es posible que las exacerbaciones infecciosas de la bronquitis crónica pudieran ser tratadas más eficazmente por medio del uso combinado de antibióticos vía sistémica y en aerosol<sup>136,137</sup>. Sin embargo, pocos estudios han evaluado el efecto de los antibióticos nebulizados en la EPOC. El estudio de Dal Negro et al<sup>138</sup>, investiga el efecto de la **tobramicina inhalada** en pacientes con EPOC severa colonizados por *Pseudomonas Aeruginosa* multirresistentes. En este estudio efectuado sobre un grupo de 13 pacientes, sin la presencia de grupo control, con un FEV<sub>1</sub> medio < 35% del

predicho, los pacientes recibieron un tratamiento con 300 mg de tobramicina inhalada 2 veces al día durante 14 días. Tras las 2 semanas de tratamiento se consiguió una reducción significativa de los valores de mediadores inflamatorios. Durante el período de seguimiento de 6 meses, se consiguió la erradicación de *P. Aeruginosa* en 2 pacientes y también una reducción de la densidad bacteriológica; las exacerbaciones agudas severas se redujeron en un 42%. Concluye el estudio afirmando que la acción antibacteriana y antiinflamatoria de la solución de tobramicina inhalada puede derivar en una reducción de los ingresos hospitalarios por parte de estos pacientes.

En otro estudio, Steinfert et al<sup>139</sup> evalúan de forma prospectiva durante 18 meses el efecto de la **colistina nebulizada** en 18 pacientes (14 con bronquiectasias y 4 EPOC severas) infectados crónicamente por bacterias gramnegativas multirresistentes. Los resultados muestran una disminución en el declinar tanto del FEV<sub>1</sub> como en la FVC, así como una mejoría en los test que evalúan su calidad de vida. No encuentra efectos adversos reseñables y tampoco aparición de aislados microbiológicos resistentes a la colimicina. Concluyen que la colistina en aerosol en este grupo de pacientes afectados de bronquiectasias o EPOC con infecciones recurrentes por microorganismos gramnegativos, es segura y puede enlentecer el declinar de la función pulmonar y mejorar su calidad de vida.

Existen diversos ensayos en fases 1 y 2 con formulaciones para uso inhalado **de levofloxacino y ciprofloxacino** en pacientes con EPOC para evaluar su seguridad, tolerancia y farmacocinética, así como su efecto en la prevención de las exacerbaciones agudas en estos pacientes<sup>140,141</sup>.

### **6.3.7 Tratamiento sustitutivo con $\alpha$ -1-antitripsina**

Sólo indicado en pacientes con enfisema pulmonar y déficit de  $\alpha$ -1-antritripsina grave y fenotipo homocigótico PiZZ o variantes raras deficitarias<sup>0</sup>.



## 6.4 Escala de tratamiento farmacológico según fenotipo del paciente

GesEPOC<sup>0</sup> ha elaborado una escala de tratamiento en función del fenotipo del paciente:

- Tratamiento fenotipo no agudizador:

Se inicia tratamiento con broncodilatadores de acción corta (SAMA o SABA), a demanda. Si persisten síntomas, existe un uso frecuente de la medicación a demanda o hay una limitación al ejercicio, se iniciará un tratamiento de base con broncodilatadores de larga duración. Los broncodilatadores de corta duración se usarán entonces como medicación de rescate.

Si no existe mejoría del paciente se procedería a utilizar una doble terapia broncodilatadora, en la que se añadiría un broncodilatador de acción prolongada diferente al que se usa en monoterapia.

En pacientes con gravedad IV o V se asocian teofilinas y en aquellos en los que este indicado, un tratamiento sustitutivo con  $\alpha$ -1-antitripsina.

- Tratamiento fenotipo EPOC-Asma:

Dado que estos pacientes presentan mayor grado de inflamación eosinófila bronquial, tendrán una mejor respuesta a corticoides inhalados, por lo que la primera opción de tratamiento consistirá:

- Gravedad I o II: Combinación broncodilatadores de larga duración y corticoides inhalados.
- Gravedad III o IV: Doble terapia broncodilatadora con LAMA y LABA junto a corticoides inhalados.
- En los casos más graves podemos añadir teofilinas o Roflumilast (si existe tos con expectoración crónica).

En estos pacientes se puede ensayar disminuir la dosis de corticoides inhalados hasta conseguir la mínima dosis eficaz, pero no conviene suspender corticoides inhalados y dejar tratamiento sólo con broncodilatadores de larga duración.

- Tratamiento fenotipo agudizador con enfisema:

El esquema de tratamiento sería igual que para el tipo B (EPOC-asma), con la única diferencia de que en este grupo no usaríamos los inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (roflumilast).

- Tratamiento fenotipo agudizador con bronquitis crónica:

- Gravedad I: Tratamiento de base con broncodilatador de acción larga.
- Gravedad II: Tratamiento con doble terapia broncodilatadora (LAMA y LABA) o combinar un broncodilatador de larga duración LABA con un antiinflamatorio (corticoide inhalado o roflumilast). La combinación de LAMA con corticoides inhalados no se usa por falta de evidencia.
- Gravedad III: Valorar añadir al anterior carbocisteína.
- Gravedad IV: Valorar añadir teofilinas y/o antibióticos.

## 6.5. ¿Cuándo iniciar tratamiento farmacológico?

Otra cuestión importante es si iniciar la farmacoterapia en estadios precoces de la enfermedad. Los estudios realizados utilizando combinación de agonista beta 2 adrenérgico y Tiotropio muestran que los efectos de la farmacoterapia son iguales de beneficiosos en pacientes con estadio 2 de la GOLD o más avanzados<sup>142-144</sup>. Aunque no existen estudios, y por tanto no tenemos evidencias claras, sobre los efectos de la farmacoterapia en las fases iniciales de la enfermedad, hay autores que aconsejan iniciar el tratamiento, incluso en el estadio 1 de la GOLD en pacientes con síntomas<sup>145</sup>, puesto que el descenso de FEV<sub>1</sub>, y por lo tanto la progresión de la enfermedad, es mayor en estadios precoces<sup>97,114,146</sup>.

Todo esto, junto al hecho de que las comorbilidades aparecen en todos los estadios de la enfermedad, no sólo en las fases más avanzadas, hace pensar que el inicio del tratamiento precoz es beneficioso<sup>146,147</sup>.

Aunque se sabe que ningún tratamiento puede prevenir la implacable progresión de la enfermedad<sup>146</sup>, distintas publicaciones muestran los potenciales beneficios de un tratamiento precoz con broncodilatadores de larga acción. Entre los beneficios de un tratamiento precoz e intensivo encontramos una mejora de la función pulmonar, disminución de la frecuencia de las exacerbaciones, mejora de la calidad de vida y disminución de la mortalidad<sup>31,142,143,148,149</sup>.

## 6.6 Adherencia al tratamiento

Dadas las ventajas de un correcto tratamiento en los pacientes EPOC, es importante saber, que estos pacientes presentan una baja adherencia al tratamiento broncodilatador. Diferentes estudios han demostrado que entre un 40-60% de los pacientes con EPOC y asma no usan los inhaladores tal y como se le prescriben<sup>150-154</sup>. Siendo la mala adherencia mayor en pacientes EPOC que asmáticos, probablemente debido, a que cómo se trata de una patología con una limitación del flujo pobremente reversible, no van a obtener el beneficio del tratamiento de forma inmediata<sup>152</sup>. Y esto es muy importante, puesto que en un estudio realizado por Vestbo et al<sup>155</sup>, encontraron que los pacientes EPOC con mala adherencia, tenían hasta el doble de tasa de mortalidad, así como mayor número de exacerbaciones y hospitalizaciones. Por otro lado, los pacientes con buena adherencia se ha relacionado con una mejor calidad de vida (medida por el St. George Respiratory Questionnaire (SRGQ))<sup>152,156</sup>. Los factores que influyen son múltiples y pueden categorizarse en tres grupos:

- **Asociados a la enfermedad y al régimen terapéutico:** El cumplimiento disminuye con la complejidad del tratamiento y con la frecuencia de tomas<sup>148,152,157</sup>, por lo que el uso de combinaciones de fármacos en un solo inhalador mejora el cumplimiento, sobre todo en tratamientos a largo plazo<sup>158</sup>. También está influenciado por finalidad del tratamiento (preventivo o para el control de síntomas), inicio del efecto, coste,... La mala técnica de inhalación, hace que el paciente no aprecie una mejora en sus síntomas lo que le lleva al abandono del tratamiento<sup>159</sup>, es una causa frecuente de mal cumplimiento no intencionado<sup>148,157</sup>. Se ha comprobado que el revisar periódicamente la técnica de inhalación con los pacientes contribuye a una mejor adherencia<sup>160</sup>. Otros factores que influyen son la comprensión que tenga el paciente de su enfermedad y de la necesidad de tratamiento y la severidad de los síntomas<sup>150</sup>.



- **Factores sociodemográficos:** Restrepo et al. consideran que existen diferentes factores sociodemográficos como la edad, el estado civil y el sexo que influyen en la adherencia. La adherencia será menor en pacientes solteros, jóvenes y varones<sup>161</sup>.
- **Relacionados con las creencias, expectativas, percepciones y alteraciones psicológicas del paciente:** El bajo cumplimiento con los corticoides inhalados pueden estar relacionados con el miedo a tomarlos. Existe una correlación entre un mal cumplimiento y la presencia de alteraciones psicológicas, fundamentalmente la depresión<sup>148,157</sup>. Se ha demostrado también mejor cumplimiento en pacientes que creen menos en los remedios naturales<sup>150</sup>.
- **Asociados con la relación médico-paciente:** La apropiada relación entre ambos protagonistas es el método más poderoso de cambio de comportamiento. La satisfacción del paciente, producto de una buena comunicación y empatía, incrementa la probabilidad de adherencia<sup>148,152,157</sup>.

La educación del paciente debe ser considerada como una prioridad importante del tratamiento, para conseguir una buena adherencia<sup>148-157,161</sup>. Este hecho se apoya en los resultados de un estudio realizado por VanderSchaaf et al. en el que observaron que aquellos pacientes que no recordaban haber recibido formación en el uso de sus inhaladores, presentaban una peor adherencia al tratamiento<sup>150</sup>.

## 6.7 Vía inhalada en el tratamiento EPOC

Para obtener una mayor eficacia de estos tratamientos, la vía inhalada es la de elección para la administración de la mayoría de los fármacos comentados anteriormente<sup>157,162</sup>. Esto es debido a que por esta vía tiene una serie de ventajas sobre la vía sistémica para el tratamiento de enfermedades locales: pueden administrarse dosis elevadas de fármaco que serán rápidamente absorbidas a través del epitelio de las vías aéreas, produciendo un rápido inicio de acción y minimizándose los efectos secundarios sistémicos<sup>163</sup>.

El sistema respiratorio está especialmente diseñado, tanto anatómicamente como funcionalmente, para que el aire llegue a los territorios más distales en las mejores condiciones de limpieza. Los pelos de la nariz, las turbinas caloríficas de las fosas

nasales, las cuerdas vocales, los cilios del epitelio bronquial, los reflejos del estornudo y de la tos, etc...contribuyen a realizar esta labor de la forma más adecuada. Y lo logran en la mayoría de las ocasiones. Este sistema tan eficaz, diseñado para evitar que ciertas partículas penetren en el pulmón, es a la vez utilizado para depositar intencionadamente fármacos en las vías aéreas. Debemos, pues, sortear los sistemas de defensa, y que, con el flujo inspiratorio, se depositen en los pulmones aquellas moléculas que contribuirán a la mejoría de nuestras enfermedades.

Los laboratorios estudian continuamente nuevos dispositivos de inhalación que permitan un mayor depósito del fármaco en el pulmón. Para lograr que un fármaco aerosolizado sea efectivo debe conseguirse que una cantidad adecuada del mismo sea capaz de depositarse más allá de la región orofaríngea. El lugar dónde se produzca el depósito (vías aéreas centrales o periféricas) y la distribución uniforme o no uniforme del fármaco inhalado también juega un importante papel en su efectividad. Si un fármaco aerosolizado se deposita en una dosis subóptima o en una región del pulmón no afecta por la patología a tratar, la efectividad del tratamiento se verá comprometida.

Los receptores para los fármacos agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  (Salbutamol, Terbutalina) y para los fármacos antagonistas de los receptores muscarínicos M3 (Bromuro de Ipratropio) no se distribuyen de manera uniforme por el pulmón. Más del 90% de los receptores  $\beta_2$  se localizan en alta densidad en la pared alveolar, y concretamente los receptores  $\beta_2$ , en el epitelio de la vía aérea comprometida entre los bronquios principales y los bronquios terminales. Los receptores M3 se encuentran en alta densidad en las glándulas submucosas y ganglios del pulmón, y en menor proporción en el musculo liso de las vías aéreas, en los nervios que inervan a los bronquios y en la pared alveolar. La localización de estos receptores en el pulmón sugiere que el Bromuro de Ipratropio debería depositarse en las vías aéreas de conducción para alcanzar mayor efectividad, mientras que el Salbutamol debería hacerlo de manera más periférica (en las medianas y pequeñas vías aéreas). En el caso de los corticoides inhalados, el tratamiento para ser más beneficioso cuanto más se disperse el fármaco por los pulmones, ya que las células inflamatorias tales como eosinófilos, linfocitos y macrófagos se encuentran presentes a lo largo de las vías respiratorias y los alveolos<sup>163</sup>.

Para conseguir esta distribución de los fármacos en la vía aérea, disponemos de los aerosoles, que se introdujeron en la práctica clínica desde los años sesenta del pasado siglo<sup>157,162</sup>.

Se entiende por aerosol la suspensión de partículas microscópicas de sólidos o líquidos en el aire o en otro gas. Se debe diferenciar de los MDI o Inhaladores Presurizados de dosis controladas y de los DPI o Inhaladores de polvo seco (Dry powder inhaler) que son dispensadores del aerosol. Todos los dispositivos de inhalación generan un aerosol<sup>157</sup>.

El efecto de las terapias en aerosol depende tanto de la dosis depositada como de su distribución. Los factores que afectan al depósito de fármacos aerosolizados son<sup>157,163</sup>:

- Tamaño y forma de las partículas

El tamaño se define mediante lo que se denomina diámetro de la masa media aerodinámica (DMMA) o diámetro de una partícula de masa igual a la mediana de las partículas de una población, es decir, aquel diámetro de la partícula en el que el 50% de la masa del aerosol se encuentra por encima del mismo y el otro 50% por debajo. De modo general puede considerarse que las partículas con DMMA mayor de 10  $\mu\text{m}$  se depositan en la orofaringe, las de 5-10  $\mu\text{m}$  en las vías aéreas centrales, las de 2-5  $\mu\text{m}$  en las pequeñas vías aéreas y las de 0.5-2  $\mu\text{m}$  en los alveolos. Por lo tanto para el tratamiento respiratorio tópico interesa emplear partículas con DMMA comprendido entre 0.5-5  $\mu\text{m}$ . Es lo que se denomina fracción respirable de un aerosol.

- Velocidad del aire y patrón respiratorio

En las cuatro primeras generaciones de la vía aérea, para cualquier tamaño de partícula, el depósito aumenta según lo hace el flujo inspiratorio. Sin embargo, lo contrario sucede en las últimas generaciones de la vía aérea, en donde el depósito de partículas es inversamente proporcional a este flujo. Esto es debido a que el incremento de flujo inspiratorio disminuye el tiempo de permanencia de las partículas en la vía aérea. Es por este motivo por el que una frecuencia respiratoria excesiva, aumenta la turbulencia y la velocidad del flujo,



aumentando el depósito de partículas en la tráquea y bronquios. Y, a mayor volumen inhalado y mayor tiempo de apnea se deposita una cantidad mayor de aerosol en las regiones periféricas del pulmón<sup>164</sup>.

- Geometría y características de las vías aéreas

La impactación de las partículas es mayor en las bifurcaciones bronquiales y en las vías aéreas con diámetros reducidos. La obstrucción en determinadas zonas bronquiales favorece el desplazamiento del aerosol hacia zonas no obstruidas. También influye en el depósito el grado de humedad local bronquial.

- Grado de humedad

Las partículas de fármacos de los aerosoles absorben e exhalan la humedad según el medio en el que se encuentran, por lo que pueden aumentar o disminuyen su tamaño al entrar en la vía aérea, con la consiguiente modificación del patrón de depósito respecto a lo esperado inicialmente.

- Mecanismos de aclaramiento mucociliar

El aumento de moco, el movimiento ciliar, la presencia local de células de defensa, entre otros agentes, pueden modular la llegada final de las partículas a sus receptores.

- Mecanismo dispensador y técnica de inhalación

Entre los factores dependientes del dispositivo intervienen: las características del equipo que genera el aerosol (cartucho presurizado, polvo, nebulizadores), los artilugios acompañantes (cámara de inhalación y espaciadores), el tamaño de las partículas generadas y su estabilidad, la capacidad para formar grupos (especialmente en aerosoles en polvo) y las sustancias acompañantes del fármaco. Y entre las relacionadas con la técnica

de inhalación, la correcta (o incorrecta) ejecución de las maniobras de inhalación propias del dispositivo.

## 7. DISPOSITIVOS DE INHALACIÓN

Los dispositivos empleados en la actualidad para la administración de fármacos inhalados pueden ser de tres tipos: nebulizadores, inhaladores con cartucho presurizado e inhaladores de polvo. En los últimos años, para cada una de estas tres categorías, se han desarrollado gran variedad de nuevos dispositivos, cada uno con sus propias particularidades, ventajas y desventajas<sup>165</sup>.

### 7.1 Nebulizadores de pequeño volumen (SVN)

Los nebulizadores permiten administrar dosis elevadas de fármacos en pacientes sin capacidad de coordinación o de cooperación y permiten la administración de varias sustancias mezcladas en una misma solución.

El flujo inspiratorio mínimo necesario para que el aerosol producido por un nebulizador alcance los pulmones es de 6-8 l/min. Sin embargo, se producen elevadas pérdidas de fármaco al quedar retenida gran parte de la medicación en el nebulizador en forma de espacio muerto o al perderse en el aire ambiente durante la espiración. Se ha estimado que tan solo el 10% de la dosis colocada inicialmente en el nebulizador va a depositarse eficazmente en los pulmones. Las gotas grandes van a quedar depositadas en la orofaringe, mientras que las demasiado pequeñas penetran en los pulmones y vuelven a ser expulsadas durante la espiración<sup>163</sup>.

En el año 2001, la European Respiratory Society<sup>166</sup> publicó una guía sobre el uso de nebulizadores, **recomendándolos en las siguientes situaciones**: pacientes que requieren dosis altas de broncodilatadores; en enfermos que precisan inhalar fármacos que sólo existen en esa presentación, como la DNasa o antibióticos en aerosol, y en pacientes incapaces de utilizar otros dispositivos de inhalación (como los inhaladores de cartucho presurizado o de polvo seco)<sup>164</sup>.

Existen **tres tipos** de nebulizadores<sup>157</sup>:

### 1. Los neumáticos o Jet (*Imagen 1*)

Convierten un líquido en pequeñas gotas en su mayoría dentro del rango de las partículas respirables (1-5  $\mu\text{m}$ ), mediante la fuerza con que incide un gas presurizado sobre el líquido. El tamaño de las partículas depende de la solución (densidad, viscosidad y tensión superficial) así como de la velocidad y el flujo del gas.

La fracción ineficaz del fármaco (volumen residual) del nebulizador o volumen de solución que permanece en el nebulizador y tubuladuras al fin de la nebulización es variable (0.2-4 ml). Se minimiza usando nebulizadores de forma cónica, agitando el nebulizador periódicamente durante la inhalación, así como utilizando un volumen de llenado de entre 4 a 5 ml. Resultan poco eficientes para nebulizar suspensiones.

El patrón respiratorio influye en la cantidad de aerosol que se deposita en el tracto respiratorio inferior. Se recomienda un patrón lento, a volumen corriente, intercalando inspiraciones profundas y evitando la hiperventilación. Se debe evitar la respiración nasal, así como la fuga del aerosol y su impacto en la cara y ojos.

#### ***Imagen 1. Nebulizador tipo jet***



Tomada de:

<http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-el-paciente-asmatiko-farmacia-comunitaria-90157056>

## 2. Los ultrasónicos (*Imagen 2*)

Utilizan un cristal piezoeléctrico para convertir la energía eléctrica en ondas ultrasónicas de alta frecuencia (<1 MHz) que pasan a través de la solución generando un aerosol en su superficie. Suministra partículas de 1 a 6  $\mu\text{m}$ . Tienen tendencia a presentar alteraciones eléctricas o mecánicas, y son ineficientes para nebulizar suspensiones.

### ***Imagen 2. Nebulizador tipo ultrasónico***



Tomado de:

<http://www.alloveroconfort.com.ar/catalogue/nebulizadores-3262/nebulizador-ultrasonico-aspennu400-3359.html>

## 3. Los de malla vibrante (*Imagen 3*)

De más reciente aparición, también utilizan energía eléctrica y pueden nebulizar suspensiones y soluciones. Entre sus ventajas destaca que, en comparación con los anteriores, proporcionan una mayor cantidad de fármaco nebulizado (con un menor volumen restante de este); aportan un mayor depósito pulmonar del aerosol, y son portátiles. Son más caros que los neumáticos (jet) y de precio similar a los ultrasónicos. Se utilizan para suministrar para suministrar diversos fármacos, entre otros, antibióticos (tobramicina, colistina y aztreonam), fármacos para la hipertensión pulmonar (iloprost) y proteínas ( $\alpha$ -1 y antiproteasa dornasa).

### **Imagen 3. Nebulizador tipo malla vibrante.**



Tomado de:

<https://www.omronhealthcare.la/uploads/attachment/173623dd2c7a44f70eb6f46572c08feb69fa271c310308-NE-U22LA-sell-sheet-r5-pdf.pdf>

Entre las **ventajas** de los nebulizadores encontramos<sup>157,164,168</sup>:

- No requieren coordinación.
- No requieren pausa respiratoria.
- Útiles en pacientes con problemas de comprensión o dificultad de manejo.
- Permiten admitir diferentes tipos de fármacos a dosis altas y sus mezclas, así como modificar la concentración.
- Son compatibles con ventilación mecánica.
- Son sistemas de elección en crisis graves y situaciones de broncoespasmo grave por lo que son útiles en urgencias.

Aunque su uso también tiene algunos **inconvenientes**, como son<sup>157,164,168</sup>:

- Requieren tiempos de tratamiento prolongados.
- Requiere manipulación de los medicamentos, por lo que puede existir el riesgo de infradosificación, sobredosificación o contaminación.
- Son fuentes potenciales de producir infecciones en las vías respiratorias, especialmente si el mantenimiento es inadecuado.

## 7.2 Inhaladores presurizados de dosis controladas o MDI

Los inhaladores con cartucho presurizado o MDI fueron los primeros dispositivos portátiles multidosis en desarrollarse, Francia 1858, y todavía hoy son los más prescritos<sup>169</sup>. Aunque durante estos 60 años, han presentado un importante desarrollo tecnológico, estos inhaladores, conservan sus componentes iniciales.

Son dispositivos que emiten una dosis fija de fármaco en cada pulsación. Se componen de un cartucho presurizado y una carcasa externa sobre la que descansa la válvula del cartucho. En su interior el fármaco está disuelto o en suspensión en el propelente. Éste, al ser expuesto a la presión atmosférica, se transforma de líquido en gas produciendo el aerosol. Una pieza clave en este sistema es la válvula dosificadora, pieza que permite liberar en cada pulsación una dosis controlada y reproducible del fármaco<sup>157,163</sup>.

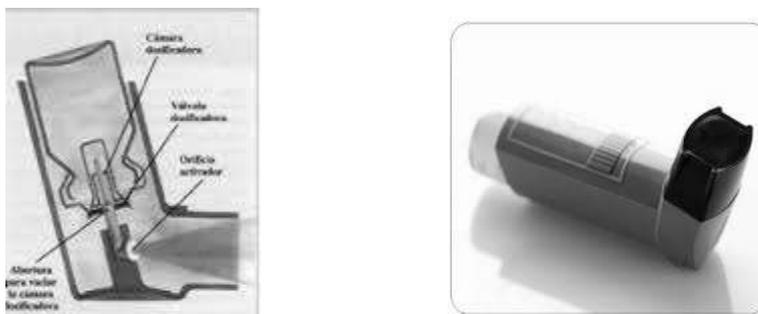
### 7.2.1 Tipos de MDI

Existen distintos tipos de MDI<sup>157,163</sup> :

- **Dispositivos inhaladores presurizados de dosis medida convencionales o pMDI (pressurized metered dose inhaler)**

Las partículas del fármaco se encuentran en suspensión junto al propelente. Se activan por un dispositivo mecánico del inhalador, normalmente un botón que debe ser pulsado por el paciente tras iniciar la inspiración. Este dispositivo aparece en la **Imagen 4**.

#### **Imagen 4. Cartucho presurizado de dosis medidas convencionales**



Tomado de:

<http://respira.com.mx/articulo.php?c=5&s=31&x=109&a=414>

<http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-el-paciente-asmatico-farmacia-comunitaria-90157056>

En la **tabla 9** vemos los dispositivos comercializados en cartucho presurizado.

**Tabla 9. Dispositivos utilizados en EPOC mediante cartucho presurizado**

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS	MARCA COMERCIAL
Salbutamol	100 µg/pulsación aerosol	Ventolin <sup>®</sup> , Ventoaldo <sup>®</sup> , Salbutamol Aldo Union <sup>®</sup> , Salbutamol Sandoz <sup>®</sup>
Salmeterol	25 µg/pulsación aerosol	Betamican <sup>®</sup> , Beglan <sup>®</sup> , Inaspir, Serevent <sup>®</sup>
Bambuterol	12 µg/pulsación aerosol	Broncoral Neo <sup>®</sup> , Foradil Neo <sup>®</sup>
Bromuro de Ipratropio	20 µg/pulsación aerosol	Atrovent <sup>®</sup>
Beclometasona	50 µg/pulsación aerosol	Beclo Asma <sup>®</sup> , Beclotide <sup>®</sup>
	250 µg/pulsación aerosol	Beclo Asma <sup>®</sup> , Becloforte <sup>®</sup>
Budesonida	50 µg/pulsación aerosol	Budesonida Aldo Union <sup>®</sup> , Budesonida Pulmictan <sup>®</sup> , Olfex Bucal <sup>®</sup>
	200 µg/pulsación aerosol	Budesonida Aldo Union <sup>®</sup> , Budesonida Pulmictan <sup>®</sup> , Olfex Bucal <sup>®</sup> , Ribujet <sup>®</sup>
Ciclesonida	160 µg/pulsación aerosol	Alvesco <sup>®</sup>
Fluticasona	50 µg/pulsación aerosol	Flixotide <sup>®</sup> , Flusonal <sup>®</sup> , Inalacor <sup>®</sup> , Trialona <sup>®</sup>
	250 µg/pulsación aerosol	
Beclometasona/Formoterol	100/6 µg/pulsación aerosol	Foster <sup>®</sup>
Salmeterol/Fluticasona	25/50 µg/pulsación aerosol	Anasma <sup>®</sup> , Brisair <sup>®</sup> , Inaladuo <sup>®</sup> , Plusvent <sup>®</sup> , Seretide <sup>®</sup>
	25/125 µg/pulsación aerosol	
	25/250 µg/pulsación aerosol	
Beclometasona/Salbutamol	100/50 µg/pulsación aerosol	Butosol <sup>®</sup>

- **Técnica inhalatoria del cartucho presurizado convencional (pMDI)<sup>157,170</sup>:**
  1. Quitar la tapa de la boquilla.
  2. Agitar el inhalador durante varios segundos (esto no será necesario en otros tipos de MDI)
  3. Mantener el inhalador vertical (boquilla en la parte inferior)
  4. Vaciar los pulmones (expiración profunda)
  5. Colocar la boquilla entre los labios y los dientes, evitando que la lengua obstruya la salida de la boquilla.
  6. Pulsar el pMDI una vez y justo después de iniciar una inspiración lenta y muy profunda.
  7. Continuar inspirando lentamente hasta llenar los pulmones (esta maniobra debe durar al menos 5 segundos)
  8. Aguantar la respiración diez segundos o tanto como sea posible.
  9. Retirar el inhalador de la boca y espirar lentamente.
  10. Si no debe realizar una nueva inhalación tapar el dispositivo.
- **Dispositivos inhaladores presurizados de dosis medida de partículas ultrafinas (Modulite<sup>®</sup>)**

El aspecto externo es similar al grupo anterior, pero el fármaco se encuentra en solución y no en suspensión, lo que obvia la necesidad de agitarlos antes de utilizarlos<sup>171,172</sup>. Este dispositivo aparece en la **Imagen 5**.

**Imagen 5. Modulite<sup>®</sup>**



Tomado de: <http://es.euroclinix.net/cleuil-modulite.html>

Además, el orificio de salida de la válvula es de un menor tamaño que el de los dispositivos pMDI convencionales. Este hecho proporciona un aerosol con dos características diferenciales: unas partículas más finas, que alcanzan y se depositan en las pequeñas vías aéreas<sup>173</sup>, y una nube de aerosol con una velocidad de emisión lenta que facilita la coordinación de la inhalación, disminuye el impacto orofaríngeo, disminuye el posible efecto frío-freon (circunstancia por la que el paciente puede detener la inspiración al notar el aerosol frío en su boca) y mejora el depósito pulmonar. Estos hechos hacen que la coordinación no sea tan importante para los dispositivos que emiten partículas extrafinas como lo es para otros MDI<sup>174</sup>.

Otra ventaja es que las partículas ultrafinas hacen que el fármaco se distribuya por todas las vías aéreas, con una buena penetrancia en las vías aéreas más pequeñas<sup>174,175</sup>.

En la **tabla 10** se recoge la medicación usada por este dispositivo:

**Tabla 10. Medicación utilizada por dispositivo Modulite®**

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS	MARCA COMERCIAL
Beclometasona	50 µg/dosis	Modulite®
	100 µg/dosis	
	200 µg/dosis	
	250 µg/dosis	

- **Técnica inhalatoria del cartucho presurizado de dosis medida de partículas extrafinas<sup>157,170</sup>:**

1. Quitar la tapa de la boquilla (no necesita agitarse)
2. Mantener el inhalador vertical (boquilla en la parte inferior)
3. Vaciar los pulmones (espiración profunda)
4. Colocar la boquilla entre los labios y los dientes, evitando que la lengua obstruya la salida de la boquilla.

5. Pulsar el pMDI una vez y justo después de iniciar una inspiración lenta y muy profunda.
6. Continuar inspirando lentamente hasta llenar los pulmones (esta maniobra debe durar al menos 5 segundos)
7. Aguantar la respiración diez segundos o tanto como sea posible.
8. Retirar el inhalador de la boca y espirar lentamente.
9. Si no debe realizar una nueva inhalación tapar el dispositivo.

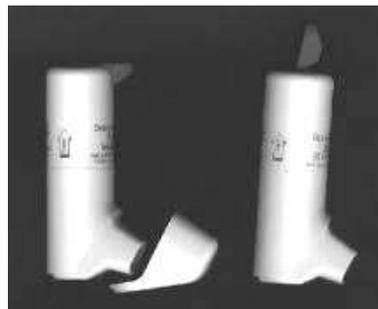
- **Dispositivos inhaladores presurizados de dosis medida de autodisparo (Autohaler® y Easybreath®)**

Tienen un diseño similar a los pMDI convencionales, pero se disparan automáticamente con la inspiración, obviando la necesidad de coordinación entre la inspiración y la pulsación. En la **Imagen 6** aparece el dispositivo Autohaler® y en la **Imagen 7** el dispositivo Easybreath®.

**Imagen 6. Dispositivo Autohaler®**



**Imagen 7. Dispositivo Easybreath®**



Tomado de:

<http://www.admit-online.info/es/aparatos-de-inhalacion/caracteristicas-de-los-dispositivos-disponibles/accionados-por-aire-mdi/autohaler/>

[http://www.cedimcat.info/index.php?option=com\\_content&view=article&id=234:uso-correcto-de-los-inhaladores&catid=42&Itemid=472&lang=es](http://www.cedimcat.info/index.php?option=com_content&view=article&id=234:uso-correcto-de-los-inhaladores&catid=42&Itemid=472&lang=es)

Proporcionan un mayor depósito pulmonar de fármaco respecto a los pMDI convencionales. El inconveniente de estos dispositivos es que requieren de un flujo inspiratorio suficiente para activarse (el flujo mínimo necesario se considera 30 L/min)

En un análisis clave de la base de datos DIN-LINK de consultas de medicina general del Reino Unido, en el que se comparó la evolución de 7412 pacientes con el empleo de MDI tradicionales frente a los activados por la respiración parecieron mejorar los resultados; los pacientes que utilizaron los MDI activados por la respiración recibieron un 25% menos de prescripciones de agonistas beta 2 adrenérgicos de acción corta y hasta un 44% menos de antibióticos que los pacientes que utilizaron los MDI tradicionales<sup>176</sup>.

En la **tabla 11** se recogen los medicamentos usados por estos dispositivos:

**Tabla 11. Medicación utilizada por dispositivos Autohaler® y Easybreath®**

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS	MARCA COMERCIAL
Salbutamol	100 µg/dosis	Airomir Autohaler®
Beclometasona	500 µg/dosis	Autobec Autohaler®
Budesonida	200 µg/dosis	Easybreath®

• **Procedimiento para el manejo de Autohaler® y Easybreath®<sup>177</sup>**

1. Colocar el cartucho en posición vertical, en forma de L, con la boquilla hacia abajo, sujetándolo por la parte inferior con el dedo pulgar y por la superior con el dedo índice.
2. Retirar la tapa del inhalador.
3. Agitar el inhalador para conseguir una dispersión adecuada del medicamento propelente.
4. Subir el gatillo.
5. Exhalar todo el contenido pulmonar.

6. Colocar la boquilla entre los labios, inspirar lentamente por la boca. Una vez iniciada la inspiración el dispositivo se dispara automáticamente y se seguirá inspirando lentamente hasta llenar totalmente los pulmones.
7. Retirar el inhalador de la boca y aguantar la respiración durante 10 segundos.
8. Exhalar fuera del dispositivo y tapar el cartucho.

- **Inhaladores de niebla fina (Respimat Soft Mist®)**

Este dispositivo que se comercializó en 2007 comparte características con los pMDI y con nebulizadores, por lo que algunos autores lo consideran un grupo independiente de aerosol, SMI (Soft Mist Inhalers)<sup>165,167</sup> En la **Imagen 8** aparece este dispositivo.

**Imagen 8. Dispositivo Respimat Soft Mist®**



Tomado de: <http://newdrugapprovals.org/2014/09/26/fda-approves-spiriva-respimat-tiotropium-for-the-maintenance-treatment-of-copd/>.

Se caracteriza por automatizar la solución de medicamento mediante la energía mecánica generada por un resorte que lo comprime. La solución liberada atraviesa un filtro con 1000 orificios (uniblock), que divide y reconduce el aerosol al exterior en 2 columnas enfrentadas, que ocasiona la colisión de ambas corrientes generando una fina nube de aerosol (por ello el nombre de “inhaladores suave niebla”)<sup>157</sup> El hecho de que esta niebla se produzca en 1.5 segundos, en lugar de en menos de 0.5 segundos, como ocurre en la mayoría de los otros inhaladores, permite mayor flexibilidad en la coordinación, es decir, entre la pulsación y la inspiración<sup>178</sup>. Además, el hecho de que cree una nube de aerosol, provoca una disminución del depósito de fármaco a nivel de orofaringe y aumenta el depósito a nivel pulmonar, por lo que consigue, administrando la mitad de dosis de fármaco, el mismo efecto terapéutico que a dosis completas con pMDI<sup>165</sup>.

En la **tabla 12** se recoge la medicación utilizada por el dispositivo Respimat®.

**Tabla 12. Medicación utilizada por el dispositivo Respimat®**

<b>PRINCIPIO ACTIVO</b>	<b>DOSIS</b>	<b>MARCA COMERCIAL</b>
Bromuro de tiotropio	2.5 µg/dosis	Spiriva Respimat®
Olodaterol	2.5 µg/dosis	Striverdi Respimat®
Tiotropio/Olodaterol	2.5 µg/2.5 µg/dosis	Spiolto Respimat®

Para el manejo de este dispositivo debemos realizar los siguientes pasos<sup>157</sup>:

- Para la carga del dispositivo:

1. Con la tapa cerrada, presionar el cierre de seguridad y retirar la base transparente.
2. Sacar el cartucho de la caja. Empujar el extremo estrecho del cartucho dentro del inhalador hasta que haga clic. El cartucho debe empujarse suavemente contra una superficie firme para asegurar que se ha introducido completamente. No sacar el cartucho una vez introducido en el inhalador.
3. Colocar nuevamente la base transparente.
4. Sujetar el inhalador en posición vertical, con la tapa cerrada. Girar la base en la dirección de las flechas rojas hasta que haga clic (media vuelta) con la boquilla en la parte superior.
5. Abrir completamente la tapa.
6. Presionar el botón de liberación de dosis. Repetir esta operación 4-6 veces hasta observar que se genera la nube de aerosol. El dispositivo está listo para ser utilizado.

- Para la utilización del dispositivo:
  1. Sujetar el inhalador en posición vertical, con la tapa cerrada. Girar la base en la dirección de las flechas rojas hasta que haga clic (media vuelta) con la boquilla en la parte superior.
  2. Abrir la tapa de la boquilla.
  3. Vaciar los pulmones.
  4. Cerrar los labios alrededor del final de la boquilla sin cubrir las válvulas de aire y evitado que la lengua no obstruya la salida de la boquilla.
  5. Inspirar lentamente hasta que los pulmones estén llenos mientras se presiona el botón de liberación de dosis.
  6. Aguantar la respiración 10 segundos o tanto como sea posible.
  7. Si no debe realizar una nueva inspiración tapar el dispositivo.

### 7.2.2 Ventajas e inconvenientes de los dispositivos MDI

Independientemente de las ventajas e inconvenientes que presentan específicamente cada uno de los tipos de inhaladores con cartucho presurizado<sup>157</sup>, en general, podemos decir que los MDI tienen una serie de:

#### **Ventajas:**

- Su *tamaño*, que les hace muy manejables.
- La exactitud y la velocidad de la *dosificación*.
- La capacidad de acoplarlos a *cámaras espaciadoras*.
- El hecho de *no precisar flujos altos* para ser inhalados.
- Su *coste* en general reducido<sup>158,163</sup>.
- La mayoría son bastantes *resistentes a la humedad*, por lo que pueden ser almacenados en el baño<sup>178</sup>.

### Inconvenientes:

- La *dificultad para la sincronización activación-inhalación*<sup>158,163</sup>. Una manera de evitar la falta de coordinación entre el paciente y el dispositivo son las cámaras de inhalación o aerocámaras, las cuales se explicaran más adelante.
- La *baja dosis que alcanza los pulmones* que se ha estimado en aproximadamente el 10-20% de la dosis emitida<sup>179</sup>.
- La *elevada velocidad de salida y el gran tamaño de las partículas* generadas ocasionan que más de la mitad impacte contra la región orofaríngea.
- La posible *variación en la dosis liberada* en cada pulsación si el dispositivo no se agita correctamente<sup>163</sup>.
- El hecho de ser *sensibles a temperaturas extremas*, lo que puede llevar a un incorrecto funcionamiento del sistema de liberación del fármaco o a la inactivación de éste<sup>178</sup>.
- Estos dispositivos *no cuentan con contabilizador de dosis*, por lo que el paciente no sabe si el dispositivo se le va a terminar pronto.
- Deben ser *limpiados periódicamente* con un paño húmedo, y cuando se van a usar por primera vez o no se han usado en una semana, conviene disparar un par de dosis al aire<sup>170</sup>.
- Contienen *gases propelentes*. Hasta hace unos años, el **propelente** empleado era el clorofluorocarbono (CFC), pero debido a su efecto nocivo sobre la capa de ozono, ha sido sustituido por el **hidrofluoroalcano (HFA)**: siguiendo las directrices del tratado de Montreal (1987) instauradas en el 2011<sup>157,158,180</sup>. Los HFA pasan a su estado gaseoso a una temperatura superior que los CFC, lo que reduce el efecto freón-frío. Otro beneficio de la utilización de HFA, es que esto ha permitido la reducción del tamaño de las gotas del aerosol y, por tanto, mejorar el depósito pulmonar del fármaco<sup>163</sup> y disminuye el depósito orofaríngeo, por lo que

existe menor irritación de la cavidad bucal<sup>170</sup>. Con los inhaladores que utilizan CFC hasta el 80% de la dosis puede no alcanzar el pulmón, cifra que se reduce hasta un 60% en los que utilizan HFA. Un inconveniente de los nuevos inhaladores con HFA, es que algunos pacientes acostumbrados al uso de los antiguos, no notan el impacto en la orofaringe del contenido, por lo que no son conscientes de haber utilizado la dosis<sup>171</sup>.

#### - **Cámaras de inhalación o aerocámaras**

Una manera de evitar la falta de coordinación entre el paciente y el dispositivo son las cámaras de inhalación o aerocámaras, que se acoplan a la boquilla del pMDI.

El aerosol pasa al interior de la cámara, la cual consta de una válvula unidireccional en el lado de la boca que evita que el paciente tenga que sincronizar la pulsación o disparo del inhalador con la inspiración<sup>157,158</sup>. Cuando el aerosol se introduce en la cámara las partículas demasiado grandes chocan contra las paredes quedando retenidas en ella, mientras que las partículas más pequeñas permanecen en suspensión dentro de la cámara hasta que son inhaladas por el paciente.

Además, el espacio que proporciona la cámara entre pMDI y la boca del paciente permite que el aerosol reduzca su velocidad, disminuyendo el choque contra la orofaringe. De este modo se reducen los efectos adversos locales (candidiasis oral, disfonía)<sup>170</sup>, el efecto freón-frío y aumenta el depósito pulmonar del fármaco.

Se ha comprobado que los pMDI administrados con cámara de inhalación, son tan eficaces como los nebulizadores en el tratamiento de las exacerbaciones de asma y EPOC<sup>163,174,181</sup>. Aunque es incuestionable el progreso de la terapia inhalada con los dispositivos en polvo, el uso de los espaciadores sigue siendo una alternativa con buena relación coste-efectividad y muy útil en aquellos pacientes incapaces de lograr un flujo inspiratorio suficiente.

Como consecuencia de los problemas electrostáticos, sólo debe usarse una dosis en cada inhalación, y los espaciadores deben lavarse con detergente y dejarse secar.



Como limitaciones de su uso destacar que su tamaño las hace poco manejables, no todas son universales (no se adaptan a todos los cartuchos presurizados) y reducen la percepción de la inhalación, lo que puede empeorar el cumplimiento<sup>157,170,174</sup>. Sadowski et al<sup>182</sup>. realizaron un estudio observacional, donde concluyeron que los pacientes de edad avanzada, aceptaban peor el uso de pMDIs con cámara espaciadora comparado con pMDI o DPI aislados.

## 7.3 INHALADORES DE POLVO

Los internacionalmente conocidos como inhaladores de polvo seco (DPI, Dry Powder inhaler) aparecieron en Londres en 1864<sup>169</sup>, y se caracterizan porque que generan un aerosol en polvo. El fármaco se encuentra en un depósito o en cápsulas, agregado habitualmente a lactosa, formando un conglomerado que se rompe al pulsar el botón del dispositivo. Los fragmentos, con las turbulencias producidas por la inspiración, se desagrega<sup>157,170</sup>, impactando las partículas de lactosa en la orofaringe, por su mayor tamaño (20-25  $\mu\text{m}$ ), y penetrando las del fármaco, por su menor tamaño (1-2  $\mu\text{m}$ ), en las vías inferiores<sup>157</sup>.

### 7.3.1 Ventajas e inconvenientes de los inhaladores en polvo

Entre sus **ventajas** destacamos:

- Fueron desarrollados con el objetivo de *eliminar las dificultades de coordinación* propias de los pMDI<sup>165,183,184</sup>.
- Son pequeños, portátiles.
- No contienen gases propelentes por lo que son más respetuosos con el medio ambiente.
- Muchos de ellos disponen de un *indicador de dosis* restantes<sup>158,163</sup>.
- Se activan con la inspiración<sup>158,163</sup>.

El hecho de activarse con la inspiración, paliando el problema de la coordinación disparo-inspiración<sup>162,185</sup>, ha ocasionado un importante incremento en su utilización, siendo los dispositivos preferidos por pacientes (cuando el acceso a la

medicación está subvencionado) y profesionales sanitarios españoles<sup>162</sup>. Muchos adultos encuentran los DPI más fácil de usar que lo pMDI<sup>186</sup>.

Como principales **inconvenientes** cabe destacar:

- El paciente **percibe en menor medida** la introducción del fármaco en la vía aérea, lo cual puede perjudicar el cumplimiento del tratamiento.
- Su **precio**, en general, es más elevado que el de los pMDI tradicionales.
- Deben conservarse en un ambiente seco, ya que la **humedad** favorece la formación de aglomerados de polvo que pueden obstruir el sistema de inhalación<sup>157,163</sup> y además, inactiva el fármaco, por lo que aunque las cápsulas sean difíciles de extraer de la tableta, no se pueden almacenar en otro recipiente para facilitar el acceso<sup>178</sup>.
- La **dosis** de fármaco administrada es **menos exacta** y reproducible que en los pMDI.
- **No** pueden utilizarse en pacientes con **ventilación mecánica** ni en pacientes **traqueostomizados**<sup>157,163,170,187</sup>.
- **No** se administra con **cámara espaciadora**<sup>185</sup>.
- Requieren de una **inspiración voluntaria y con flujos más altos**, que los pMDI, para su activación, debido a que existe una resistencia interna en el dispositivo; los DPI de baja resistencia (Aerolizer<sup>®</sup>, Spinhaler<sup>®</sup>, Breezhaler<sup>®</sup>) requieren un flujo inspiratorio más rápido, superior a 90 l/min; los de resistencia media (Accuhaler/Diskus<sup>®</sup>, Diskhaler<sup>®</sup>, Genuair/Novolizer<sup>®</sup>, NEXThaler<sup>®</sup>) de entre 60-90 l/min; los de alta resistencia (Easyhaler<sup>®</sup>, Handihaler<sup>®</sup>, Turbuhaler<sup>®</sup>) el flujo necesario es inferior a 50 l/min. Cuanto mayor es la resistencia, menor será el flujo mínimo, y viceversa, tal y como demuestran los estudios realizados con el Turbuhaler<sup>®157,163,165,170,187-189</sup>.
- Todos los DPI tienen una **emisión de dosis dependiente del flujo**, y algunos DPI son más propensos a ello que otros, por lo que su uso puede ser inadecuado en EPOC muy severos<sup>165,174,190-192</sup>. IN-Check-Dial, es un dispositivo que nos permite medir la capacidad inspiratoria del paciente (pico inspiratorio de flujo), lo que nos permitiría conocer si la prescripción de un DPI es



adecuada, o si un dispositivo pMDI sería una mejor alternativa. Es importante que tengamos presentes que durante las agudizaciones de la enfermedad, estos pacientes presentan una disminución de su flujo inspiratorio, por lo que puede ser necesario si el paciente tiene como tratamiento de base un DPI, sustituirlo durante el periodo de agudización, por un pMDI con cámara espaciadora o nebulizadores<sup>191</sup>.

El empleo de un bajo flujo inspiratorio, la humedad y los cambios en la temperatura son factores que han demostrado empeorar el depósito pulmonar del fármaco en los DPI, ya que impiden que se produzca la desagregación suficiente como para producir partículas del tamaño necesario<sup>159,174</sup>.

En general todos los DPI con una resistencia alta proporcionan un depósito pulmonar superior al de los que tienen una resistencia baja. No existe un consenso, entre los diferentes estudios, en cuál es el DPI preferido por los pacientes<sup>159</sup>. Se ha demostrado que si la técnica inhalatoria es adecuada, no existe diferencia entre la administración de un determinado fármaco mediante pMDI o DPI<sup>157,163,165</sup>.

### 7.3.2 Tipos de DPI

Existen dos modelos de DPI<sup>157</sup>.- Sistemas unidosis y sistemas multidosis.

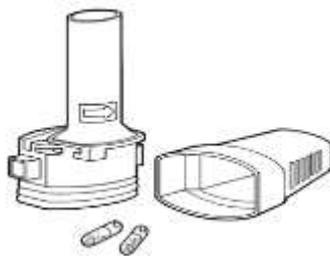
#### - **Sistemas unidosis:**

El medicamento se encuentra en el interior de una cápsula de gelatina dura que se introduce manualmente en el depósito del dispositivo. La emisión de la dosis de inhalación es más lenta que la de los sistemas multidosis, por lo que es importante que la maniobra inspiratoria sea más profunda o que el paciente realice dos maniobras inspiratorias, para asegurar el vaciado de la cápsula<sup>170,193</sup>. Dentro de este grupo se encuentran Aerolizer<sup>®</sup>, Breezhaler<sup>®</sup>, Handihaler<sup>®</sup><sup>157,170</sup>.

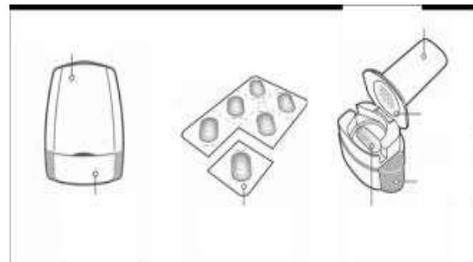
## A. Aerolizer® y Breezhaler®

El dispositivo Aerolizer® (*Imagen 9*), y el Breezhaler® (*Imagen 10*) están formados por un inhalador y un capuchón protector. El inhalador a su vez está constituido por una base y una boquilla inhaladora, unidas por una bisagra. El Aerolizer® se abre mediante un giro hacia la derecha de la boquilla inhaladora, el Breezhaler® es hacia atrás; manteniendo la base del dispositivo sujeta firmemente. Al abrir el inhalador, queda en el interior de la base un orificio donde se deposita la cápsula de inhalación. Al apretar los botones perforadores se produce la punción de la cápsula, que permitirá la inhalación del polvo que contiene al inspirar de forma adecuada a través de la boquilla inhaladora<sup>157</sup>.

**Imagen 9. Dispositivo Aerolizer**



**Imagen 10. Dispositivo Breezhaler**



Tomada de:

<https://aaac.duhs.duke.edu/patient-resources/how-use-asthma-devices/aerolizer>

<http://m.vademecum.es/mobile/prospecto-sebri+breezhaler+polvo+para+inhalacion+en+capsulas+44+mcg-12778003#main>

Para una correcta utilización de los dispositivos Aerolizer y Breezhaler se deben seguir los siguientes pasos<sup>157</sup>:

1. Quitar la tapa protectora del dispositivo. Abrir el dispositivo, sujetando firmemente la base y girando la boquilla inhaladora (hacia la derecha en el dispositivo Aerolizer® y hacia atrás en el Breezhaler®)
2. Colocar la cápsula de inhalación en el orificio correspondiente dentro de la base del inhalador.



3. Cerrar el dispositivo sujetando firmemente la base y girando la boquilla inhaladora (hacia la izquierda en el dispositivo Aerolizer® y hacia delante en el Breezhaler®) Manteniendo el dispositivo con la boquilla inhaladora hacia arriba, presionar a fondo los botones perforadores a ambos lados, a fin de perforar la cápsula.
4. Espirar profundamente, manteniendo el inhalador alejado de la boca.
5. Introducir la boquilla inhaladora en la boca y cerrar los labios fuertemente alrededor de ella y evitando que la lengua obstruya la boquilla.
6. Inhalar desde el principio con el máximo esfuerzo inspiratorio tan profundo y fuerte como pueda hasta llenar los pulmones.
7. Retirar el inhalador de la boca sin exhalar dentro de él.
8. Mantener la respiración durante unos 10 segundos o tanto como sea posible cuando se complete la inhalación.
9. Repetir la maniobra inhalatoria.
10. Abrir el inhalador para retirar la cápsula. Si la cápsula todavía tuviera polvo, repetir los pasos 6-9 una vez más para asegurar el vaciamiento de la cápsula.
11. Sacar la cápsula utilizada y tirarla.
12. Cerrar el inhalador

El paciente debe proceder periódicamente a limpiar tanto el interior de la boquilla inhaladora como el orificio destinado a la cápsula del polvillo residual que pudiera quedar, utilizando un paño seco y limpio o un cepillo blando y limpio.

En la **tabla 13** se recogen los dispositivos usados mediante el sistema Aerolizer® y Breezhaler®.

**Tabla 13. Medicamentos utilizados en la EPOC mediante sistema Aerolizer® y Breezhaler®.**

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS	MARCA COMERCIAL
Formoterol	12 µg/capsula	Broncoral Aerolizer®, Foradil Aerolizer®, Formoterol Aldo Union®, Formoterol Stada®, Neblik®.
Indacaterol	150 µg/capsula	Hirobriz Breezhaler®, Onbrez Breezhaler®, Oslif Breezhaler®.
	300 µg/capsula	
Bromuro de Glicopirronio	44 µg/capsula	Seebri Breezhaler®.

### B. Handihaler®<sup>157</sup>

Handihaler® (*Imagen 11*) es un inhalador con un diseño compacto de líneas redondeadas. Consta de 3 piezas unidas por un sistema de bisagra, incorpora una tapa al dispositivo, que es necesario desplazar lateralmente para colocar la cápsula. Una vez cargada es necesario volver a encajar la boquilla para después perforarla con un pulsador lateral. Este sistema dispone de una ventana transparente que permite comprobar la correcta colocación de la cápsula.

#### **Imagen 11. Dispositivo Handihaler®**



Tomada de: <https://www.coflugo.org/desarrollo.asp?ids=120>

El dispositivo Handihaler<sup>®</sup> está destinado exclusivamente a la administración de Bromuro de Tiotropio (Spiriva<sup>®</sup>). **Tabla 14.**

**Tabla 14. Medicamento utilizado mediante dispositivo Handihaler<sup>®</sup>**

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS	MARCA COMERCIAL
Bromuro de Tiotropio	18 µg/cápsula	Spiriva <sup>®</sup>

Para una correcta utilización del dispositivo Handihaler<sup>®</sup> se deben seguir los mismos pasos que para los dispositivos Aerolizer<sup>®</sup> y Breezhaler<sup>®</sup>.

- **Sistemas multidosis:**

Se caracterizan por el hecho de tener el principio activo en reservorio o estar precargado en el propio dispositivo. Los primeros disponen de un contenedor del fármaco y un sistema dosificador que administra, para cada inhalación, la cantidad necesaria del medicamento. En los segundos, la dosis del fármaco está cargada en unos alveolos que, al accionar el dispositivo, son agujereados o destapados, para poder liberar el medicamento durante la maniobra de inhalación. Disponen de contador de dosis restantes para facilitar su uso. Dentro de los sistemas multidosis se encuentran: Diskhaler<sup>®</sup>, Accuhaler<sup>®</sup> (o Diskus<sup>®</sup> fuera de España), Turbuhaler<sup>®</sup>, Genuair<sup>®</sup>, Easyhaler<sup>®</sup>, NEXThaler<sup>®</sup>, Ellipta<sup>®</sup>, Novolizer<sup>®</sup>, Spiromax<sup>®157,170</sup>.

**A. Accuhaler<sup>®157</sup>**

Accuhaler<sup>®</sup> (**Imagen 12**) es un dispositivo con 60 dosis dispuestas en un blíster enrollado dentro del inhalador. Se abre girando la carcasa externa que deja al descubierto la boquilla y una palanca. Al pulsar esta, se desliza el obturador de la boquilla y se destapa la dosis. Tras la inhalación, basta con volver a girar, en sentido contrario, la carcasa externa (sin subir la palanca). Dispone de una pequeña ventana que indica el número de dosis restantes, las 5 últimas sobre fondo rojo.

### Imagen 12. Dispositivo Accuhaler®



Tomado de:

<http://www.forumclinic.org/es/enfermedad-pulmonar-obstructiva-cr%C3%B3nica/informaci%C3%B3n/terapia-inhalada-una-terapia-globalizada>

En la **tabla 15** se incluyen los medicamentos indicados en EPOC, administrados mediante este dispositivo.

**Tabla 15. Medicamentos usados mediante dispositivo Accuhaler®**

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS	MARCA COMERCIAL
Salmeterol	50 µg/dosis	Beglan®, Betamican®, Inaspir®, Serevent®
Fluticasona	100 µg/dosis	Flixotide®, Flusonal®, Inalacor®, Trialona®
	500 µg/dosis	
Salmeterol/Fluticasona	50/100 µg/dosis	Anasma®, Brisair®, Inaladuo®, Plusvent®, Seretide®
	50/250 µg/dosis	
	50/500 µg/dosis	

Para una correcta utilización del dispositivo Accuhaler® se deben seguir los siguientes pasos<sup>157,170</sup>:

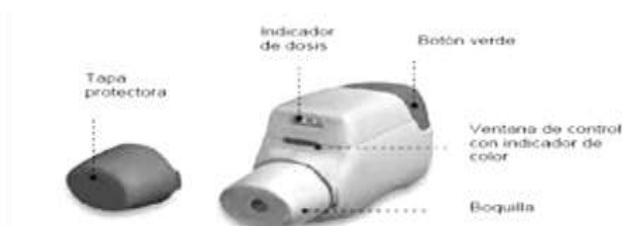
1. Desplazar la tapa de la pieza bucal/abrir el dispensador.
2. Cargar el dispositivo.
3. Vaciar los pulmones, lejos de la boquilla.

4. Colocar la pieza bucal en la boca, cerrando los labios alrededor y evitando que la lengua la obstruya.
5. Inhalar desde el principio con el máximo esfuerzo inspiratorio tan profundo y fuerte como pueda hasta llenar los pulmones.
6. Retirar el dispositivo de la boca sin exhalar dentro de él.
7. Aguantar la respiración 10 segundos o tanto como sea posible cuando se complete la inhalación.
8. Espirar lentamente.
9. Cerrar el dispositivo.

#### B. Genuair<sup>®157</sup>

El Genuair<sup>®</sup> (**Imagen 13**) se utiliza para la dispensación de Bromuro de Aclidinio. Incorpora diversos sistemas de seguridad, entre estos un mecanismo para evitar la repetición de las dosis de forma inadecuada, un sistema de bloqueo al final de la última dosis para evitar el uso de un inhalador vacío y es desechable. El dispositivo presenta un contador de dosis, que se puede consultar fácilmente mirando a través de una ventana. El inhalador presenta otra tapa que al quitarla, gracias a las superficies onduladas, deja al descubierto la boquilla inhaladora. La carga de la dosis del dispositivo Genuair<sup>®</sup> se realiza mediante la pulsación a fondo del botón verde. Existe una segunda ventana de control de dosis que puede tener dos colores: rojo y verde. Cuando el color es rojo el aparato no está preparado para la inhalación, y habría que pulsar el botón azul; si el color es verde, el aparato está preparado para la inhalación.

**Imagen 13. Dispositivo Genuair<sup>®</sup>**



Tomada de:

<http://m.vademecum.es/mobile/prospecto-bretaris+genuair+polvo+para+inhal.+375+mcg%2Finhal.-12781002#main>

En la **tabla 16** se recoge la medicación usada en dispositivo Genuair®:

**Tabla 16. Medicación usada en dispositivo Genuair®**

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS	MARCA COMERCIAL
Bromuro de Aclidinio	322 µg/dosis	Bretaris Genuair®, Eklira Genuair®
Bromuro Aclidinio/Formoterol	340 µg/12 µg /dosis	Duaklir Genuair®

La técnica correcta para usar Genuair® consiste en los siguientes pasos:

1. Retirar el tapón protector mediante presión de las superficies rugosas, dejando a la vista la boquilla del inhalador.
2. Presionar el botón verde a fondo hasta oír un sonoro doble clic, momento en el que el color de la ventana de control pasará de rojo a verde, indicando que se ha cargado adecuadamente la dosis. Soltar el botón cargador.
3. Espirar profundamente, manteniendo el inhalador alejado de la boca.
4. Introducir la boquilla del inhalador en la boca, cerrando los labios firmemente, sin llegar a obstruir con la lengua la boquilla.
5. Inhalar desde el principio, con el máximo esfuerzo inspiratorio tan profundo y fuerte como pueda hasta llenar los pulmones.
6. Retirar el dispositivo de la boca sin exhalar dentro de él.
7. Mantener el aire inspirado durante 10 segundos o tanto como sea posible cuando se complete la inhalación.
8. Espirar el aire lentamente.

### C. Novolizer®

El Novolizer® se utiliza para la dispensación de budesonida. El dispositivo (*Imagen 14*) cuenta con una tapa deslizante, que se puede desplazar y levantar al presionar las superficies onduladas. Al levantar la tapa, queda un espacio en su interior para introducir el cartucho. Este cartucho presenta un contador de dosis, que una vez introducido dentro del Novolizer® se puede consultar fácilmente mirando a través de la ventana del contador de dosis. El inhalador presenta otra tapa que al quitar gracias a las superficies onduladas deja al descubierto la boquilla inhaladora. La carga de la dosis del dispositivo Novolizer® se realiza mediante la pulsación a fondo del botón azul. Existe una segunda ventana de control de dosis que puede tener dos colores: rojo y verde. Cuando el color es rojo el aparato no está preparado para la inhalación, y habría que pulsar el botón azul; si el color es verde, el aparato está preparado para la inhalación.

**Imagen 14. Dispositivo Novolizer®**



Tomado de:

[http://www.novolizer.com/wms/novolizer\\_es](http://www.novolizer.com/wms/novolizer_es)

En la **tabla 17** se recogen los medicamentos usados mediante dispositivo Novolizer®:

**Tabla 17. Medicamentos usados mediante dispositivo Novolizer®**

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS	MARCA COMERCIAL
Budesonida	200 µg/dosis	Novopulm Novolizer®
	400 µg/dosis	

Para la utilización correcta del dispositivo Novolizer® se realizan los siguientes pasos:

1. Retirar el tapón protector mediante presión de las superficies rugosas (H), dejando a la vista la boquilla del inhalador.
2. Presionar el botón azul a fondo hasta oír un sonoro doble clic, momento en el que el color de la ventana de control pasara de rojo a verde, indicando que se ha cargado adecuadamente la dosis.
3. Continuar los mismos pasos del 3-8 como el dispositivo Genuair®.

#### D. Turbuhaler®

Turbuhaler® (**Imagen 15**) recibe este nombre por las turbulencias que se producen en el flujo inspiratorio al pasar por el conducto helicoidal situado en la boquilla. Dispone de un contenedor de fármaco que lo suministra a un sistema de enrasadores que a su vez lo transportan a la zona de inhalación. En la base del dispositivo aparece una rosca, cuyo giro a derecha y posteriormente a izquierda hace que gire a su vez un disco rotatorio dosificador, cargándose la dosis adecuada. Junto a la base de la boquilla hay una pequeña ventana que indica las 20 últimas dosis, que están marcadas en rojo<sup>157</sup>.

#### **Imagen 15. Dispositivo Turbuhaler®**



Tomada de:

[http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol40\\_2\\_06/far09206.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol40_2_06/far09206.htm)

En la **tabla 18** se muestran los medicamentos que se administran mediante dispositivo Turbuhaler®.

**Tabla 18. Medicamentos administrados mediante dispositivo Turbuhaler®**

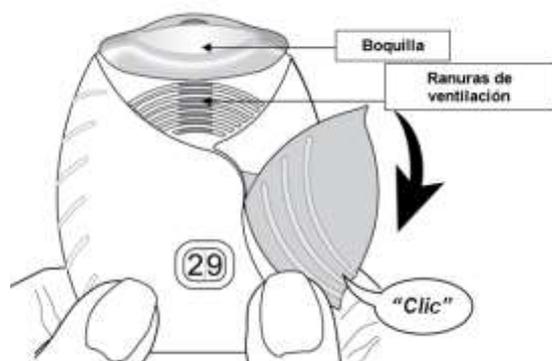
PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS	MARCA COMERCIAL
Terbutalina	50 µg/dosis	Terbasmin®
Budesonida	100 µg/dosis	Pulmicort®
	200 µg/dosis	
	400 µg/dosis	
Budesonida/Formoterol	80/4.5 µg/dosis	Rilast Forte®, Symbicort Forte®
	160/4.5 µg/dosis	
	320/9 µg/dosis	

Para el correcto uso e Turbuhaler® se deben seguir los mismos pasos que para el dispositivo Accuhaler®.

### E. Ellipta

Es un dispositivo muy sencillo (**Imagen 16**). No necesita agitarse antes de la inhalación, la dosis se carga abriendo la tapa, al deslizar la tapa hacia abajo hace un “clic” que nos indica que la dosis está cargada y lista para inhalar, se confirma que se ha cargado bien comprobando que el indicador de dosis ha disminuido una unidad. Si no se oye el “clic” no se ha cargado bien, y puede que el inhalador no esté bien. Si la tapa del inhalador se abre y se cierra, se perderá la dosis. La dosis perdida quedará retenida de forma segura dentro del inhalador, pero no estará disponible para ser inhalada. No es posible administrarse una dosis adicional o una dosis doble mediante una inhalación.

**Imagen 16. Dispositivo Ellipta®**



Tomada de:

[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR -  
\\_Product\\_Information/human/002673/WC500157633.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002673/WC500157633.pdf)

En la **tabla 19** se recoge la medicación disponible en este dispositivo.

**Tabla 19. Medicación disponible en dispositivo Ellipta®**

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS	MARCA COMERCIAL
Umeclidinio/Vilanterol	62.5 µg/25µg/dosis	Anoro Ellipta®
Fluticasona/Vilanterol	92 µg/22µg/dosis	Relvar Ellipta®
	184 µg/22µg/dosis	

Para la correcta utilización de este dispositivo se deben realizar los siguientes pasos<sup>157</sup>:

1. Abrir la tapa completamente (sólo así estará la dosis disponible)
2. Realizar una espiración profunda, lejos del dispositivo.
3. Colocar la pieza bucal en la boca, cerrando los labios alrededor y evitando que la lengua la obstruya.
4. Inhalar desde el principio con el máximo esfuerzo inspiratorio tan profundo y fuerte como pueda hasta llenar los pulmones.

5. Retirar el dispositivo de la boca sin exhalar dentro de él.
6. Aguantar la respiración 10 segundos o tanto como sea posible cuando se complete la inhalación.
7. Cerrar el dispositivo totalmente (sólo así disminuirá la dosis del contador de dosis)

#### F. Nexthaler®

Es el primer dispositivo multidosis de polvo con partículas extrafinas. Tiene un diseño muy compacto (**Imagen 17**). La técnica de inhalación es muy sencilla, basta con abrirlo y la dosis está preparada para la inhalación. Cuando se ha utilizado correctamente se oye un clic. Si se cierra el dispositivo sin inhalar el fármaco, la dosis vuelve al reservorio sin perderse. Abrir la tapa, inhalar y cerrar, activa secuencialmente el mecanismo del contador de dosis.

El número de dosis del contador no disminuye si el paciente no ha inhalado antes de cerrar la tapa.

#### **Imagen 17. Dispositivo Nexthaler®**



Tomada de:

<http://www.nexthaler.es/persapernedipiu-utilizzo.html>

En la **tabla 20** se recoge la medicación disponible en este dispositivo.

**Tabla 20. Medicación disponible en dispositivo Nexthaler®**

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS	MARCA COMERCIAL
Beclometasona/Formoterol	100 µg/6 µg/dosis	Nexthaler®

Para la correcta utilización de este dispositivo se deben realizar los siguientes pasos<sup>157</sup>:

1. Abrir la tapa completamente (sólo así estará la dosis disponible)
2. Realizar una espiración profunda, lejos del dispositivo.
3. Colocar la pieza bucal en la boca, cerrando los labios alrededor y evitando que la lengua la obstruya.
4. Inhalar desde el principio con el máximo esfuerzo inspiratorio tan profundo y fuerte como pueda hasta llenar los pulmones.
5. Retirar el dispositivo de la boca sin exhalar dentro de él.
6. Aguantar la respiración 10 segundos o tanto como sea posible cuando se complete la inhalación.
7. Cerrar el dispositivo totalmente (sólo así disminuirá la dosis del contador de dosis)

### G. Spiromax®

Spiromax® es un inhalador impulsado por el flujo inspiratorio de la respiración, lo que significa que los principios activos se liberan en las vías respiratorias cuando el paciente inhala a través de la boquilla. Se ha visto que los pacientes con asma moderada y grave podían generar un caudal inspiratorio suficiente para que Spiromax administrará la dosis terapéutica (necesita un flujo mínimo de 40-60 L/min)

El diseño de este dispositivo (**Imagen 18**) consta de un depósito de polvo seco. El aire de la bomba ejerce presión uniforme al polvo con el fármaco del depósito. Las entradas tangenciales crean un ciclón en el separador. Las partículas finas del fármaco se depositan en el pulmón, mientras que las partículas más grandes de lactosa, se depositan en la boca y la garganta.

**Imagen 18. Dispositivo Spiromax®**



Tomada de:

<http://es.slideshare.net/pgramos/dispositivo-spiromax-en-busca-del-inhalador-ideal>.

En la **tabla 21** se recoge la medicación disponible en este dispositivo.

**Tabla 21. Medicación disponible en dispositivo Spiromax®**

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS	MARCA COMERCIAL
Budesonida/Formoterol	160 µg/4.5 µg/dosis	Duoresp Spiromax®,
	320 µg/9 µg/dosis	Biresp Spiromax®.

Para la correcta utilización de este dispositivo se deben realizar tres pasos sencillos<sup>157</sup>:

1. **Abrir:** Sujetar el Spiromax® de manera que la tapa de la boquilla quede abajo y abrir la tapa de la boquilla replegándola hacia abajo hasta que se abra del todo cuando se oiga un clic.
2. **Respirar:** Colocar la boquilla entre los dientes con los labios cerrados alrededor de la boquilla. No morder la boquilla del inhalador. Inspirar con fuerza y profundamente a través de la boquilla. Retirar Spiromax® de la boca y retener la respiración 10 segundos o todo el tiempo que puedan los pacientes sin sentirse incómodos.
3. **Cerrar:** Espirar suavemente y cerrar la tapa de la boquilla.

## H. Easyhaler<sup>®194</sup>

El diseño de este dispositivo (**Imagen 19**) recuerda a un pMDI. El depósito de polvo se encuentra en el cuerpo del inhalador. Para cargar el dispositivo debe accionar la parte superior (de diferente color que resto del dispositivo) del inhalador que, cuando tiene el protector de la boquilla colocado, impide que por error se active. En uno de los laterales hay una ventana que indica el número de dosis restantes; cuando quedan 20 dosis, los números aparecen en color rojo.

### **Imagen 19. Dispositivo Easyhaler<sup>®</sup>**



Tomada de:

<http://www.ics.gencat.cat/3clics/main.php?page=GuiaPage&idGuia=267&lang=CAS>

En la **tabla 22** se recoge la medicación disponible en este dispositivo.

**Tabla 22. Medicación disponible en dispositivo Easyhaler<sup>®</sup>**

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS	MARCA COMERCIAL
Budesonida	100 µg/dosis	Budesonida Easyhaler <sup>®</sup>
	200 µg/dosis	

Para la correcta utilización de este dispositivo se deben realizar los siguientes pasos<sup>157</sup>:

1. Quitar la tapa de la pieza bucal.
2. Cargar el dispositivo apretando hacia abajo el botón de diferente color.
3. Realizar una espiración profunda, lejos del dispositivo.

4. Colocar la pieza bucal en la boca, cerrando los labios alrededor y evitando que la lengua la obstruya.
5. Inhalar desde el principio con el máximo esfuerzo inspiratorio tan profundo y fuerte como pueda hasta llenar los pulmones.
6. Retirar el dispositivo de la boca sin exhalar dentro de él.
7. Aguantar la respiración 10 segundos o tanto como sea posible cuando se complete la inhalación.
8. Cerrar el dispositivo.

#### - **Nuevos DPIs**

En la actualidad se está desarrollando una nueva generación de DPIs, son DPIs “activos”, es decir, llevan incorporados una batería, que reduce la necesidad de que el paciente genere un alto flujo inspiratorio. Debido a que el flujo de aerosol es generado por una fuente de energía del propio dispositivo, la dosis administrada es precisa, reproducible e independiente del flujo inhalatorio del paciente. Estudios in vitro demuestran que la fracción respirable del aerosol alcanza el 70% de la dosis administrada. Como aspecto negativo de estos nuevos dispositivos, encontramos que son más caros que los DPI hasta ahora desarrollados<sup>165,195</sup>.

## **8. ELECCIÓN DEL DISPOSITIVO**

Los médicos deben elegir, de entre esta variedad de inhaladores, el adecuado para cada paciente. Es frecuente que elijan el dispositivo según la edad, situación clínica del paciente, sin tener en cuenta las preferencias ni habilidades en el manejo de los dispositivos de éste<sup>162,178</sup>. No obstante, se considera que los aspectos más importantes, para la elección de un dispositivo, son la preferencia del paciente y la comprobación del educador de la correcta técnica de inhalación por parte del paciente<sup>162</sup>. Aunque algunos estudios sugieren que los nuevos dispositivos presentan avances que reducen los errores en la técnica de inhalación y mejoran la clínica del paciente, en otros muchos estudios se demostró que la eficacia de una amplia gama de dispositivos es similar cuando se efectúan correctamente todas las

maniobras<sup>151,196,197</sup>. Por ello, una decisión a la hora de la prescripción podría pasar por ver primero qué dispositivo es capaz de utilizar el paciente y posteriormente, qué fármaco está disponible en ese formato y su coste<sup>3,184</sup>, y cuando exista más de una posibilidad, la elección debe basarse en las preferencias del paciente o de su cuidador<sup>3,158,165</sup>.

Dentro de todos estos tipos de inhaladores, nuestro trabajo se centrará en cuatro tipos; dispositivos inhaladores presurizados de dosis medida convencionales, Handihaler<sup>®</sup> (DPI unidosis), Accuhaler<sup>®</sup> y Turbuhaler<sup>®</sup> (DPI multidosis)

Nos basamos en estos dispositivos porque son los más utilizados en nuestro medio<sup>198</sup>, posiblemente al ser considerados por muchos profesionales como los más eficientes (coste-efectivo)<sup>162</sup> y porque son menos incómodos de usar que los nebulizadores por los pacientes en fase estable de la enfermedad.<sup>158</sup> Además, el número de pacientes que utilizan otros tipos de dispositivos es muy pequeño para la realización de un correcto análisis estadístico. A pesar de su uso frecuente, y de la creencia de algunos sanitarios de que la terapia inhalada es muy simple, en diversos estudios se ha observado que entre el 50-85% de los pacientes no utilizan correctamente la técnica<sup>12,151,185,196,199</sup>, lo que pone en peligro la eficacia clínica del tratamiento<sup>157,198</sup>.

## **9. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA REALIZACIÓN DE UNA TÉCNICA INCORRECTA**

En la bibliografía encontramos diversos factores para la realización de una técnica inhalatoria incorrecta:

- A pesar de que las características técnicas de los dispositivos ha mejorado con el tiempo, muchos inhaladores **son complicados de usar** y algunos, tal y cómo hemos visto, requieren más de ocho pasos para efectuar una maniobra correcta<sup>196,199</sup>.
- Cada dispositivo precisa para su uso adecuado de unas habilidades específicas por parte del paciente, una coordinación o de un mínimo de capacidad pulmonar<sup>151</sup>. Una de las soluciones para mejorar la técnica

- inhalatoria, podría pasar por diseñar, en un futuro, nuevos inhaladores más sencillos de usar<sup>151,170</sup>.
- El envejecimiento puede producir un deterioro significativo de las capacidades del paciente, lo que puede influir en el cumplimiento y uso de la medicación inhalada<sup>151,200-202</sup>. Son pocas las publicaciones que han relacionado la medicación inhalada y el envejecimiento<sup>12,165,192,198,203</sup>, aunque parece que no es la edad el motivo del mal uso de los inhaladores, sino el **deterioro cognitivo, la incoordinación motora** (enfermedad Parkinson, enfermedad cerebrovascular, enfermedad reumatológica...) **y la disminución del flujo inspiratorio** que va apareciendo con la edad. Las normativas y publicaciones existentes<sup>200,201</sup>, recomiendan consultar y adecuar el dispositivo a las necesidades y características individuales de cada paciente, pero no establecen de forma clara qué actitud hay que adoptar ante las limitaciones producidas por el envejecimiento ni cuáles son los sistemas más adecuados en esta situación<sup>204,205</sup>.
  - Un estudio realizado por Melani et al<sup>198</sup>. muestra como causa de realización de una mala técnica el tener un **bajo nivel educativo**.
  - Pueden existir **barreras culturales o religiosas**. En algunas poblaciones, el uso de inhaladores se ve como una falta de educación, lo que no ocurre con los fármacos vía oral. Algunos inhaladores pueden contener alcohol, lo que impide su uso a pacientes con determinadas creencias religiosas<sup>151,206</sup>.
  - En este mismo estudio, se mostró que existía una relación entre aquellos pacientes que referían **no encontrar beneficio con el tratamiento prescrito** y la realización de una técnica con errores<sup>198</sup>.
  - El uso de **múltiples tipos de inhaladores** en un mismo paciente promueve la confusión, y por lo tanto, los errores en su uso. En consecuencia es preferible la utilización de combinaciones, en lugar de usar los fármacos por separado<sup>157,207</sup>, que no sólo influirá en la realización correcta de la técnica inhalatoria, sino también en la adherencia al tratamiento, tal y como fue comentado anteriormente.
  - El **inadecuado conocimiento de las técnicas de inhalación por parte de los profesionales sanitarios**, se relaciona directamente con el mal uso de los

mismos por parte de los pacientes<sup>158,196</sup>. Diversos estudios han demostrado que el nivel de conocimiento sobre dispositivos y técnicas de inhalación de las personas dedicadas al cuidado del asma y de la EPOC es deficiente, sólo entre el 15-69% de ellos pueden demostrarte una correcta técnica de inhalación<sup>151,157,178,208</sup>. Se sabe, que este desconocimiento, no parece haber mejorado recientemente, a pesar de los esfuerzos docentes realizados por las sociedades científicas y grupos de trabajo por mejorarlo.

En una reciente encuesta cumplimentada por 1.514 médicos españoles (estudio OPTIM-Test), de diferentes especialidades, se constató que hasta el 86% de los entrevistados mostró un insuficiente nivel de conocimientos sobre la terapia inhalada<sup>162,208</sup>. Dada la gravedad de las deficiencias observadas, los miembros del Comité Científico de dicho estudio, formado por un grupo multidisciplinar de médicos sensibilizados en el tema, promovieron un proyecto docente para la mejora del conocimiento sobre terapia inhalada y los inhaladores, entre los profesionales sanitarios españoles, el Proyecto Terapia Inhalada.

Como muestra de que el problema sigue siendo actual, esta iniciativa coincidió casual y temporalmente con la reciente publicación del conceso de la European Respiratory Society y la International Society for Aerosols in Medicine (ERS/ISAM Task Force Report)<sup>209</sup> en las que se actualiza el conocimiento global sobre el tema. Entre otras acciones del Proyecto Terapia Inhalada, se elaboró una monografía específica<sup>210</sup> sobre el tema “Terapia inhalada. Teoría y Práctica”, se realizó el estudio OPTIM-Test, y se diseñaron una serie de reuniones de formación y debate, en grupos reducidos de profesionales de diferentes especialidades, distribuidos por toda la geografía española, durante los años 2011 y 2012. Entre los objetivos de estas reuniones, el más importante, sin duda, difundir las 39 recomendaciones clínicas prácticas sobre inhaladores y su técnica de empleo, consensuadas por un grupo de expertos, ajenos a la redacción de la monografía anteriormente mencionada, y publicadas por Plaza et al<sup>162</sup>.

- Se ha demostrado que la **cantidad y la calidad de la instrucción** recibida influyen sobre la técnica de inhalación<sup>158,192,196,198</sup>.

## 10. ERRORES EN LA TÉCNICA POR DISPOSITIVOS

Cada dispositivo tiene una técnica de inhalación diferente, por lo que se pueden observar errores específicos para cada uno de los dispositivos<sup>184,211</sup>. En la bibliografía los errores más frecuentemente encontrados son:

### CARTUCHO PRESURIZADO

- No quitar la tapa del dispositivo<sup>170,198</sup>.
- No agitar el dispositivo o agitarlo mal antes de su uso<sup>157,170,178</sup>. No colocar de forma vertical el dispositivo antes del disparo<sup>170,178</sup>.
- Inhalar a capacidad pulmonar total, sin espiración hasta volumen residual antes de la inhalación<sup>157,170,174</sup>.
- No coordinación entre el disparo del inhalador y el inicio de la inspiración<sup>157,178,202</sup>. Este error puede tener una gran variedad de niveles de gravedad con consecuencias clínicas diferentes<sup>196</sup>. Es uno de los errores más frecuentemente observados, y se ha observado que en pacientes asmático la incoordinación reduce el depósito pulmonar del fármaco a un 7.2% (frente al 22.8% cuando se realiza correctamente la técnica)<sup>170,174</sup>.
- Realizar varias pulsaciones en una misma respiración<sup>157,174</sup>.
- Inhalar por la nariz<sup>174</sup>.
- Flujo inspiratorio demasiado rápido<sup>157,178</sup>. Este fue el error más común cometido por los pacientes que utilizan MDI en un estudio realizado por Al-Showair et al<sup>212</sup>. La inhalación debe ser lenta y profunda para reducir el depósito del fármaco en la boca y favorecer su sedimentación en las vías aéreas bajas<sup>170,174</sup>. En un estudio realizado, se concluyó que, al realizar una inhalación lenta no es esencial coordinar la liberación de la dosis de un MDI con el inicio de la inhalación, siempre que esta sea lenta y se inicie antes de la emisión de la dosis. Dado que la capacidad vital inspiratoria suele ser de unos 2.5 litros, si la maniobra de inhalación dura cinco segundos, el flujo inhalatorio será de 30L/min. Así, puede ser práctico enseñar a los pacientes a inhalar durante cinco segundos cuando usan el MDI<sup>174</sup>.



- Detener bruscamente la inhalación (efecto frío-freón)<sup>157,170,174</sup>
- No realizar un período de apnea tras la inspiración profunda o realizarla muy breve<sup>157,170,174,178</sup>. Si no realizamos la apnea, algunas pequeñas partículas pueden ser expulsadas de nuevo al no dar tiempo a que se depositen<sup>170</sup>.

## DPI

- No retirar la tapa en Turbuhaler<sup>®</sup>, o no retirar adecuadamente la cubierta en Accuhaler<sup>®</sup>, para que quede expuesta la boquilla<sup>151</sup>.
- No colocar el dispositivo en posición adecuada durante (boquilla hacia arriba), durante y tras la carga de la dosis, con el riesgo de fuga y pérdida del polvo<sup>151,157,196,213,214</sup>. Este hecho es especialmente importante en Turbuhaler<sup>®</sup> que permanecer en posición vertical mientras se carga la dosis<sup>192,196</sup>.
- No saber abrir el blíster, no perforar la cápsula o no cerrar la boquilla hasta que se escuche el clic tras introducir la cápsula, es decir, no cargar correctamente el dispositivo<sup>157,170</sup>.
- No soltar el botón tras pulsarlo para romper la cápsula<sup>170</sup>.
- Sacudir el dispositivo tras cargarlo, pero antes de la inhalación<sup>151</sup>.
- No vaciar todo el aire antes de la inspiración, lo que podría dificultar un adecuado flujo inhalatorio crucial para movilizar el fármaco y que éste llegue a los pulmones<sup>196</sup>.
- Exhalar a través de la boquilla del inhalador<sup>151,157,170,213,214</sup>. Esto es muy importante su ocurre antes de realizar la inhalación ya que en ese caso se puede difuminar la dosis por las paredes del dispositivo o el exceso de humedad puede apelmazar las partículas y no podrán ser dispersadas de manera adecuado desde el dispositivo a los pulmones. Este error se ha observado sobre todo en pacientes que utilizan Accuhaler<sup>®</sup> o Turbuhaler<sup>®</sup> y necesitan realizar una segunda inhalación, y la realizan de forma sucesiva sin retirar el dispositivo de la boca<sup>158,196</sup>. En el caso de Handihaler<sup>®</sup>, la inhalación sobre el dispositivo se hace tras la primera inhalación, porque los pacientes no



- se quitan el dispositivo de la boca para hacer el vaciado de éste. Al ya haber inhalado la dosis cargada, humedecer el dispositivo es menos importante<sup>196</sup>.
- Inhalar con la boca abierta, es decir, no sellar la boquilla con los labios<sup>151,213,214</sup>, lo que supone que la dosis de fármaco se pierda<sup>196</sup>.
  - Inhalar por la nariz en lugar de por la boca<sup>151</sup>.
  - No generar el mínimo flujo necesario o no poder mantenerlo<sup>151,157,213,214</sup>. La llegada del fármaco a los pulmones tiende a reducirse con flujos inhalatorios débiles o lentos, por eso es ideal que la inhalación se realice con la máxima fuerza posible al inicio. Si no se alcanza una inhalación rápida al inicio, se produce una emisión de partículas demasiado grandes para ser depositadas en los pulmones, por lo que sólo se depositan en la boca<sup>174,191</sup>. Muchos pacientes no saben que la inhalación debe empezar de manera inmediata, y en aquellos que aceleran gradualmente el flujo inhalatorio hasta llegar a una velocidad máxima debe realizarse un nuevo entrenamiento en el uso del dispositivo<sup>174</sup>. En pacientes con EPOC, se ha observado que son capaces de utilizar los DPIs con al menos un mínimo flujo inspiratorio, aunque quizás no con el óptimo<sup>196</sup>.
  - No mantener la respiración tras la inspiración es uno de los errores más comunes en estos dispositivos. Este error puede disminuir la cantidad de fármaco depositado, sobre todo en las vías más periféricas<sup>164,170,196</sup>.
  - No cerrar el dispositivo de forma adecuada<sup>151,157</sup>.
  - No saber cuándo el dispositivo se encuentra vacío<sup>151</sup>.

Más allá de la cuantificación de los errores cometidos, es importante describir la importancia que estos tienen clínicamente. Varios autores hacen hincapié en los que se denomina la importancia clínica del fallo (ICF). Es importante distinguir entre un error crítico cuyo resultado es que el fármaco no llegue a los pulmones y los que no lo son, cuyo resultado es una reducción en la cantidad de fármaco que se deposita en los pulmones, en comparación al esperado de una buena técnica de inhalación<sup>158,192,196,198</sup>.

En los pMDI, el error crítico más frecuentemente encontrado, hasta en un 30% de los pacientes, está en relación con la **coordinación entre el disparo y la inspiración**<sup>170,198</sup>. Es el error crítico más difícil de evitar, incluso en pacientes que han recibido educación sobre el uso de inhaladores<sup>202</sup>. Algunos autores sólo

consideran este error como crítico cuando el disparo se realice tras finalizar la inspiración o durante la espiración. Si se pulsa el dispositivo antes del inicio de la inspiración (0.5 segundos antes de iniciarla) o en la segunda mitad de la inspiración, se considerará un error, puesto que disminuirá el depósito del fármaco en los pulmones, pero no será un error crítico<sup>198</sup>. El hecho de disparar antes del inicio de la inspiración disminuye el depósito pulmonar del fármaco en un 34%, mientras que disparar en la segunda mitad de la inspiración lo reduce en un 41%<sup>170</sup>. Algunos autores describen también como errores críticos **respirar demasiado rápido**, **detener la inspiración** inmediatamente después de realizar el disparo, realizar **más de un disparo** en una única inspiración y **no mantener la inspiración** antes de iniciar la espiración<sup>170</sup>.

Dentro de los DPI se consideran errores críticos el **no cargar correctamente el dispositivo o exhalar en él**. Así por ejemplo, en Handihaler<sup>®</sup>, hay pacientes que no aprietan el botón tras meter la cápsula en el dispositivo o lo dejan pulsado mientras se realiza la inhalación<sup>192,196</sup>. Para Turbuhaler<sup>®</sup>, no realizan el giro correcto de la rosca para cargar la dosis o no lo mantienen en posición vertical. En Accuhaler<sup>®</sup> se ha observado que algunos pacientes activan la palanca tras iniciar la inhalación, y no antes que sería lo correcto, y otros colocan la boquilla hacia abajo tras haber activado la palanca y antes de realizar la inhalación. Estos fallos suponen la imposibilidad de tomar la dosis de fármaco prescrita<sup>170,192,196</sup>. Un **flujo inhalatorio insuficiente** puede suponer desde un error con una repercusión clínica leve en la que se ve reducida la deposición de fármaco en los pulmones, hasta un error crítico, por ejemplo, cuando en el Handihaler<sup>®</sup> no se escucha vibrar la cápsula<sup>159,196,198</sup>. Otro error crítico sería sellar los labios alrededor de la boquilla del inhalador<sup>192</sup>.

Como se comentó anteriormente, algunos estudios muestran los DPI como los dispositivos preferidos tanto para los profesionales sanitarios como para los pacientes. Sin embargo, no siempre los DPI son utilizados más eficientemente que los pMDI. En un reciente estudio<sup>198</sup> realizado a 1664 adultos, se observa que cometen errores críticos en su técnica inhalatoria el 12% de los pacientes que usan pMDI, el 35% de los que utilizan Accuhaler<sup>®</sup> y el 44% de los que usan Turbuhaler<sup>®</sup>. Otros estudios muestran frecuencias comparables de errores críticos<sup>170</sup>.

El cometer estos errores a la hora de realizar la técnica inhalatoria hace que se administre menor cantidad de fármaco, lo que se traduce en menor efecto del

tratamiento<sup>170,198</sup>: más síntomas<sup>159</sup>, un aumento del número de asistencias en urgencias, más uso de antibióticos y pautas de corticoides orales y aumento del riesgo de ingreso hospitalario<sup>198</sup>. Todo esto, conlleva además de un deterioro del estado de salud del paciente, un alto coste económico<sup>151</sup>. Se ha visto, que los pacientes asmáticos que usan incorrectamente sus inhaladores tienden a tener un asma menos estable que los que usan los dispositivos de forma correcta<sup>174</sup>. Dado la importancia de estas consecuencias, es importante conseguir que los pacientes realicen una técnica inhalatoria correcta.

## **11. MEDIDAS PARA REALIZAR UNA TÉCNICA INHALATORIA ADECUADA**

### **- Elegir el inhalador más apropiado para el paciente**

Cuando prescribimos un inhalador no debemos sólo tener en cuenta el **coste y el principio activo** que más beneficia al paciente según la medicación que toma y sus comorbilidades, sino también elegir el inhalador en función de las **preferencias del paciente**, y comprobar cuál le resulta más fácil usarlo en función de sus **habilidades**<sup>159,215</sup>. Un estudio realizado por Price et al<sup>176</sup> en pacientes asmáticos concluye que la elección de un dispositivo preferido por el paciente (por su facilidad de uso) puede ser útil para optimizar el control real de la enfermedad. Se observó que los pacientes que utilizaron el dispositivo preferido Easy-Breath® alcanzaron un control del asma superior al conseguido con un MDI, y ello condujo a un menor número de consultas al médico general<sup>174</sup>. Otros estudios también evidenciaron que se relacionaba el hecho de que los pacientes expresaran sus preferencias por un inhalador particular con la mayor facilidad al enseñar la técnica de inhalación, aumentando la probabilidad de un uso correcto de los inhaladores<sup>151,216,217</sup>.

Al elegir un inhalador también es importante medir el **pico de flujo inspiratorio** usando el dispositivo In-Check. Como se ha comentado anteriormente, pacientes con un flujo inspiratorio bajo, pueden no realizar la inspiración suficientemente fuerte como para que el fármaco alcance las vías respiratorias bajas, por lo que la técnica será incorrecta. El pico de flujo nos orientará, sobre cuál es el dispositivo más apropiado para el paciente<sup>218</sup>.

- **Comprobar cada vez que sea posible la técnica inhalatoria del paciente.**

Para ello la forma más eficaz es pedirle al paciente que nos haga una **demonstración** de cómo usa el inhalador<sup>215</sup>. En la práctica, cuando se emplea un broncodilatador inhalado, si no se obtiene el alivio sintomático esperado, lo habitual es inhalar otra dosis, lo que se interpreta como un signo de que el control de la enfermedad del paciente se está deteriorando o de que debe verificarse su técnica de indicador de que es necesario revisar la técnica de inhalación del paciente y, si es necesario, cambiar de inhalador a otro que pueda usar con mayor facilidad<sup>174</sup>.

Se ha documentado que la técnica inhalatoria va empeorando con el paso del tiempo, por lo que una **comprobación y corrección periódica** se hace imprescindible para mantener una correcta técnica y por lo tanto conseguir que el efecto de los fármacos se mantenga a pesar del paso de los meses<sup>3,12,156,159,219</sup>. Otro efecto positivo de esta revisión periódica es que mejora la adherencia al tratamiento<sup>156,170</sup>. Aproximadamente, la mitad de los pacientes que aprenden como usar sus inhaladores de manera correcta, no mantendrán esta técnica correcta con el paso del tiempo<sup>12,202,219</sup>, siendo especialmente susceptibles las personas de mayor edad<sup>170</sup>.

El deterioro de la técnica es mayor en aquellos pacientes que partieron de una técnica más deficiente, lo que demuestra la importancia del siguiente punto<sup>159</sup>.

- **Llevar a cabo una buena instrucción sobre la técnica inhalatoria**<sup>215</sup>

Para adquirir la destreza en el uso de esta medicación los profesionales sanitarios y los pacientes deben ser educados y entrenados adecuadamente. Ésta es la medida más eficaz<sup>198,202</sup>. Sin embargo, se ha comprobado que sólo una baja proporción de pacientes recibe educación sobre el uso de sus inhaladores<sup>151,152,217,220,221</sup>. Debemos conseguir que el paciente tenga la convicción de que sin el correcto uso de los inhaladores el resultado clínico será insuficiente<sup>158</sup>. Se ha observado, que los pacientes asmáticos que consideran que los inhaladores son una parte fundamental del tratamiento, realizan una mejor técnica inhalatoria<sup>151</sup>.

Se ha observado que el **entrenamiento repercute positivamente** en el uso de los inhaladores sea cual sea el dispositivo utilizado, disminuyendo la importancia clínica de los fallos,<sup>198,220,222</sup> e incluso en el estudio ICEPOC se observa que

desaparecen todos los errores críticos tras el entrenamiento<sup>196</sup>. Además, se ha visto una relación entre la instrucción periódica y la adherencia en el tratamiento, probablemente al potenciar la motivación del paciente<sup>152,156</sup> y con una mejora en la calidad de vida (medida por el cuestionario de St. George Respiratory Questionnaire)<sup>152</sup>.

En la literatura se describen **distintas formas de entrenamiento**: entregar un folleto, explicación verbal, explicación verbal junto a demostración y en los últimos años están apareciendo nuevas estrategias para educar a los pacientes basadas en las nuevas tecnologías: programas interactivos de ordenador, medios audiovisuales...<sup>151,170</sup> Sin embargo, se ha mostrado **más eficiente el entrenamiento con monitor** que la información sólo verbal o escrita (folleto con instrucciones). El monitor además de una explicación verbal realiza una demostración de la técnica<sup>152,196,213,217</sup>, por lo que se ha considerado a éste, como una herramienta de gran utilidad para el entrenamiento de la técnica<sup>202,223</sup>. Un estudio realizado por Quinet et al. que incluía pacientes mayores de 65 años en tratamiento con DPI, mostró que el 60% de ellos realizaba una técnica correcta, tras recibir instrucciones con un monitor, tres días consecutivos<sup>185</sup>. Otro estudio realizado por Hardwell et al<sup>202</sup>. en pacientes asmáticos en tratamiento con pMDI, muestra cómo tras un entrenamiento del paciente por una enfermera, se reduce el número de pacientes que no realizan bien su técnica de 85.6% al 61%<sup>158,178</sup>.

Sin embargo, se ha visto que la instrucción verbal, mejora la técnica, pero sólo temporalmente, los pacientes vuelven rápidamente a realizar una pobre técnica inhalatoria<sup>156,224</sup>. Asumir que simplemente con la lectura de las instrucciones del dispositivo el paciente o su cuidador serán capaces de realizar una técnica idónea no parece justificado<sup>158,178</sup>. Sólo el **entrenamiento regular**, con ejemplos prácticos, ha demostrado en estudios previos, ser una estrategia eficiente para reducir los errores en la técnica inhalatoria<sup>158,165,170,219,225</sup>.

En un estudio realizado por Melani et al. sólo el 67% de los pacientes habían recibido algún tipo de educación respecto al correcto uso de los inhaladores, y de ellos sólo el 34% habían recibido una demostración práctica del uso de los dispositivos<sup>198</sup>.

Este entrenamiento se ha visto efectivo tanto cuando se realiza de forma **individual como en pequeños grupos**. Un estudio realizado por Bösch et al. demostró la eficacia de una intervención grupal en la EPOC<sup>226</sup>.

Un entrenamiento de **menos de 15 minutos** es suficiente para enseñar la técnica<sup>170</sup>, y se ha visto que sólo con 2.5 min podemos llevar a cabo entrenamientos para mejorarla<sup>151,196</sup>.

Algunos estudios han demostrado una mejoría más llamativa al mejorar la técnica inhalatoria en pacientes con **peor estado funcional**, por lo que en la práctica clínica podría estar indicado priorizar nuestras actividades educativas en los pacientes que se encuentran peor<sup>18</sup>.

La OMS en un documento sobre el asma severo, aconseja que en casos de mal control de la enfermedad en estos pacientes, se les debe ofrecer la posibilidad de chequear su técnica con un instructor con el que interactuar<sup>227</sup>.

El instructor pueden ser diferentes profesionales sanitarios. En un estudio realizado por Melani et al. se observa, que la mayoría de los pacientes que reciben instrucciones sobre el uso de sus inhaladores, la reciben por parte de su neumólogo (58%), enfermera (18%) o por el farmacéutico (3%)<sup>198</sup> Wieshammer concluye a este respecto que no existe una diferencia estadísticamente significativa al comparar la probabilidad de realizar una mala técnica después de un entrenamiento por el **neumólogo o con otro personal sanitario**<sup>192</sup>.

La instrucción debe realizarse en un lugar tranquilo, en la que el entrenador se colocará delante del paciente y explicará la técnica, utilizando un placebo<sup>178,223</sup>. Posteriormente el paciente realizará la técnica también con un placebo. El entrenador corregirá los errores. Este proceso se realizará tantas veces como sea necesario para conseguir una técnica adecuada. Es importante concretar con el paciente una segunda visita para revisar la técnica y resolver las posibles dudas que le surjan, y asegurarnos de que el paciente se siente bien con el dispositivo que le hemos indicado<sup>158,196</sup>.

El medio idóneo para realizar esta intervención es atención primaria, puesto que tiene la ventaja de poder valorar al paciente de forma periódica, y con un acceso más fácil para éste<sup>178</sup>. Deberíamos ser los médicos y, sobre todo el personal de enfermería quienes adiestráramos a los pacientes en el uso correcto de los

dispositivos, pero habitualmente esto resulta complicado debido a la gran presión asistencial que soportamos, a la escasa disponibilidad de tiempo y, quizás, a una deficiente formación específica<sup>18</sup>. El no disponer de mecanismos placebos también podemos considerarlo como una limitación frecuente<sup>178</sup>.

En la actualidad, todas las guías de práctica clínica de asma y EPOC, dedican una especial atención a la actividad de educar y adiestrar adecuadamente sobre el uso de los inhaladores a los pacientes, considerándolo como una **parte esencial del tratamiento no farmacológico** de estas patologías<sup>211,222,228</sup>, lo que es un ejemplo más de la importancia de la instrucción. La ERS y la ISAM (International Society for Aerosols in Medicine) han desarrollado un consenso para los neumólogos que incluye recomendaciones sobre el uso correcto de los inhaladores<sup>162</sup>. Un artículo publicado recientemente en la European Respiratory Society Journal<sup>229</sup>, pone de manifiesto la importancia de poner en marcha programas de educación y la importancia de que estos sean regulados desde las políticas de sanidad<sup>88</sup>.

- **Adecuado conocimiento de la terapia inhalada por parte de los profesionales sanitarios.**

Al ser los profesionales sanitarios los responsables de la educación de sus pacientes, obliga a que los médicos y enfermeras habitualmente implicados en la gestión clínica de los enfermos respiratorios estén familiarizados con los pormenores de la terapia inhalada y de los dispositivos inhalatorios<sup>162</sup>. Sin embargo, diversos estudios han demostrado que los médicos y enfermeras que prescriben o supervisan este tipo de tratamiento tienen pobres conocimientos y habilidades en el manejo de los dispositivos<sup>165</sup>. Plaza et al. tras realizar un estudio sobre terapia inhalada en EPOC, insisten en sus conclusiones en la necesidad de **educar a los médicos**, entrenamiento de los entrenadores, en el manejo de los dispositivos de inhalación, incidiendo en la necesidad de incluir esta formación tanto dentro de los estudios universitarios, como en la especialización durante la residencia. Muestran como estas medidas deben aplicarse en especial a los médicos de atención primaria e internistas que son los que muestran peores cifras de conocimiento de las técnicas inhalatorias en su estudio, si lo comparamos con los neumólogos y alergólogos<sup>208</sup>. Otro estudio que apoya esta hipótesis fue realizado por Lee-Wong et al.<sup>230</sup> y concluyen que sólo el 5% de los médicos internos residentes realizan una técnica inhalatoria adecuada, aunque son muy positivos al demostrar en su estudio que tras una única sesión de

entrenamiento con estos médicos, se observa una importante mejora en el correcto uso de los dispositivos.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



# ***JUSTIFICACIÓN***



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



Dado que la EPOC representa la tercera causa de mortalidad en el mundo, y se estima que la incidencia de esta patología continuará aumentando en las próximas décadas, se entiende que en los últimos años se hayan realizado importantes esfuerzos para profundizar en el estudio de esta patología; factores de riesgo, clínica, diagnóstico y en la optimización de su tratamiento.

La administración de fármacos por vía inhalatoria ha revolucionado el tratamiento de los pacientes con enfermedades respiratorias. Estos fármacos ofrecen ventajas en relación a la terapia sistémica, incluyendo una rápida llegada al órgano diana y la reducción de los efectos adversos.

La efectividad de los fármacos inhalados puede estar influenciada por muchos factores entre ellos la edad, sexo, nivel educativo, duración de la enfermedad, tipo de inhalador usado, una correcta técnica de inhalación o la utilización de varios dispositivos.

El uso incorrecto de los inhaladores es un problema significativo en EPOC debido a que el resultado es una disminución del efecto terapéutico de los fármacos que deriva en un peor control de los síntomas y por lo tanto en un control no efectivo de la enfermedad. Como resultado, los pacientes reciben un tratamiento que, sin una apropiada educación sanitaria o entrenamiento en una correcta técnica de inhalación, resulta en un efecto terapéutico menor que el óptimo.

En diversos estudios se ha observado que más del 85% de los pacientes no utiliza los inhaladores correctamente. Este hecho nos llevó a realizar un ensayo (TECEPOC I) en el que se estudió como la aplicación de dos intervenciones educativas; intervención A (información escrita) e intervención B (información escrita + demostración de la técnica por un monitor entrenado), a un grupo de pacientes con EPOC con tratamiento inhalado, mejoraba la técnica inhalatoria. Se concluyó que la intervención B conseguía aumentar entre un 43% (en el grupo de Preferencias) y un 35% (en el grupo aleatorizado) el número de personas que hacen una técnica de inhalación correcta con respecto a la intervención A, es decir, por cada 2 o 3 pacientes que entrenábamos con monitor en la realización correcta de la técnica, conseguíamos que uno la aprendiera y la realizara bien.

Se ha observado que la instrucción de la técnica de inhalación se va olvidando con el tiempo y que para que sea realmente efectiva debe ser recordada periódicamente. Esto unido a la cronicidad de la EPOC, y al hecho de que estos datos del estudio TECEPOC I, fueron valorados a corto plazo (3 meses), nos ha llevado a realizar un nuevo estudio (TECEPOC II), en el que podamos analizar si la mejora en la técnica inhalatoria observada en los pacientes tras realizar estas dos intervenciones educativas, persiste a más largo plazo (1 año) y, para definir mejor los factores asociados con la técnica de inhalación y la periodicidad con la que habría que hacer los recordatorios a los pacientes.

# ***HIPÓTESIS***



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

En el estudio TECEPOC se observó, que la aplicación de dos intervenciones educativas sobre las técnicas de inhalación en pacientes con EPOC, mejoraba la realización de éstas de manera significativa. Sin embargo, este estudio evaluó esta mejora sólo a corto plazo (3 meses). A la vista de los resultados es prioritario evaluar si esta mejora en la técnica de inhalación objetivada a corto plazo, persistiría a largo plazo (1 año).

### **Hipótesis operativa:**

La aplicación de dos intervenciones educativas (información escrita + demostración de la técnica por un monitor entrenado, o sólo información escrita), a un grupo de pacientes con EPOC con tratamiento inhalado, incrementará, en al menos un 25%, los pacientes que realizan una técnica de inhalación correcta a largo plazo (1 año).

### **Hipótesis estadísticas:**

#### **Hipótesis nula**

La utilización de dichas intervenciones para mejorar la técnica de inhalación en pacientes con EPOC, no incrementará el porcentaje de pacientes que realizan la técnica correctamente.

#### **Hipótesis alternativa**

Se producirá un incremento, de al menos un 25 %, en el porcentaje de pacientes, que realizan la técnica inhalatoria correctamente, en los grupos intervención respecto al grupo control.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# ***OBJETIVOS***



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



## **Objetivo principal:**

Evaluar la eficacia de dos intervenciones educativas para mejorar la técnica de inhalación en pacientes con EPOC a largo plazo.

## **Objetivos secundarios:**

- Analizar la evolución del porcentaje de pacientes que realizan una buena técnica inhalatoria, en general y según el tipo de dispositivo inhalatorio utilizado a lo largo del periodo de seguimiento del estudio.
- Analizar la relación entre la corrección de la técnica inhalatoria realizada y la situación clínico-funcional del paciente.
- Evaluar los factores asociados con una buena técnica de inhalación.
- Comparar el porcentaje de mejora de la técnica inhalatoria achacable a las preferencias de los pacientes por una u otra de las diferentes intervenciones del estudio.
- Comparar la eficacia de las intervenciones educativas a corto y largo plazo.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# ***METODOLOGÍA***



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



## 1. DISEÑO:

Ensayo clínico de preferencia parcialmente aleatorizado o diseño de cohorte comprensivo<sup>231,232</sup>.

Se trata de dividir a los sujetos en dos grupos: los que tienen preferencia por un tipo de intervención y los que no la tienen. El grupo de los que tienen una preferencia por una de las intervenciones no se aleatoriza y los sujetos se asignan directamente a la intervención deseada, mientras que el grupo de los que no tienen una preferencia, se aleatorizan para ser asignados a una u otra intervención. Además al grupo aleatorizado se le suma un brazo control que nos permitirá discernir posibles factores de confusión.

## 2. SUJETOS DE ESTUDIO

### 2.1 Descripción de la muestra

465 pacientes diagnosticados de EPOC, que reciben tratamiento inhalado y que se seleccionaron por muestreo consecutivo en diferentes centros de salud de la provincia de Málaga. Los criterios de selección fueron:

#### A. Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de EPOC en su historia clínica.
- Recibir la atención sanitaria en los centros de salud de la provincia de Málaga participantes en nuestro estudio.
- Tener prescrito tratamiento inhalado con Handihaler<sup>®</sup>, Accuhaler<sup>®</sup>, Turbuhaler<sup>®</sup> o cartucho presurizado.
- Aceptar participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado (**Anexo 1**). Con este documento se garantiza al paciente el principio de beneficencia de la investigación y de no maleficencia ya que no supondrá riesgos excesivos.

## B. Criterios de exclusión:

- Diagnóstico de otros procesos respiratorios no incluidos en la definición de EPOC.
- Tener problemas cognitivos que impidan responder de forma adecuada a los cuestionarios del estudio.

## 2.2 Método de muestreo

Los sujetos de estudio se seleccionaron a partir de los registros del proceso EPOC facilitados por el Distrito Sanitario correspondiente, elaborados a partir de la Historia Digital (DIRAYA)

De esta forma se hizo una preselección de aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión. Posteriormente, se contactó con ellos vía telefónica para explicarles brevemente la intención del proyecto y, si les interesaba, se les citó en el Centro de Salud correspondiente para explicarles de forma más detallada el proyecto, proporcionándoles una hoja informativa sobre el mismo (**Anexo 2**), e invitándoles a participar. Una vez obtenido el consentimiento informado se les realizó la visita 0 o visita de inclusión que es común para todos los participantes en el estudio.

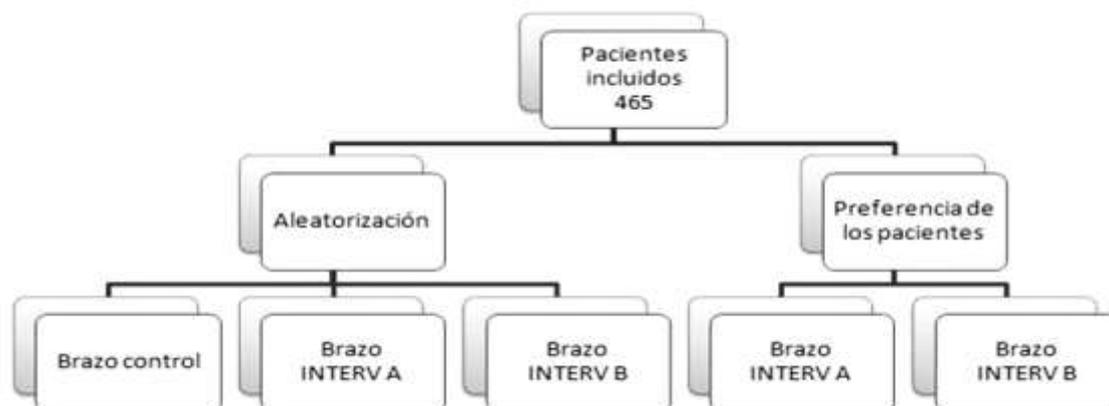
## 2.3 Asignación de sujetos

Durante esta primera visita (Visita 0), los pacientes fueron asignados a su grupo correspondiente. Este ensayo consta de 2 grupos de pacientes: Aleatorización y Preferencia.

En primer lugar explicamos a los pacientes detalladamente los distintos grupos en los que se dividía el estudio, y las dos intervenciones que se iban a realizar. A continuación, preguntábamos al paciente si tenía preferencia por alguna de las dos intervenciones. Si mostraba preferencias, el paciente se incluía dentro del grupo de preferencias en el brazo de la intervención que hubiese elegido. De no ser así, se asignaba aleatoriamente a uno de los brazos dentro del grupo de aleatorización.

De esta forma la muestra queda dividida como se presenta en la **figura 2**.

**Figura 2. Esquema de los grupos y brazos del estudio**



- **Grupo Aleatorización:** pacientes que no expresaban una preferencia clara por ninguna de las intervenciones. Este grupo se divide en tres brazos aleatorizados:

- Brazo Control
- Brazo Intervención A
- Brazo Intervención B

Para la aleatorización se utilizó la técnica de aleatorización por bloques. Se establecieron bloques de 6 y 3 pacientes entre los que se distribuyeron de forma balanceada los tres brazos del grupo. Una vez confeccionados los bloques, se distribuyeron mediante tablas de números aleatorios y se confeccionó la lista definitiva de asignación del ensayo. Dado que los pacientes procedieron de nueve centros de salud, se garantizó de esta forma la existencia de sujetos de intervención educativa de los dos tipos y control en todos los centros.

- **Grupo Preferencias:** pacientes que expresaban una preferencia clara por alguna de las intervenciones. Este grupo se divide en dos brazos, uno por cada intervención propuesta y se fue rellenando conforme los pacientes iban eligiendo:

- Brazo Intervención A
- Brazo Intervención B

## 2.4 Cálculo del tamaño muestral

Para el cálculo del tamaño muestral<sup>233</sup> se consideró como objetivo mínimo detectar, una diferencia en el porcentaje de realización correcta de la técnica inhalatoria entre los tres grupos, del 25%. Conociendo que el porcentaje de realización correcta de la técnica inhalatoria es de un 24% en otros estudios en pacientes con EPOC<sup>234</sup>. Se aceptó un nivel de confianza del 95% (error  $\alpha$  0,05) –  $Z\alpha$  es 1.96 y  $Z\beta$  0.80 – y se pretende dar una potencia al estudio del 80%. Además, necesitamos conocer  $p_1$  y  $p_2$  (respectivamente, 0.24 y 0.49) La  $p_1$  se obtiene del porcentaje de realización de una correcta técnica de inhalación en otros estudios en pacientes con EPOC y la  $p_2$  se calcula sumando a la  $p_1$  la diferencia que queremos encontrar entre los tres grupos ( $0.24 + 0.25 = 0.49$ ) De esta forma, nuestra muestra debe ser de 58 pacientes por brazo del estudio. Nuestro estudio tiene 5 brazos, con lo cual necesitaríamos 290 sujetos.

$$n = \frac{\left[ z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Donde:

- $n$  = Sujetos necesarios en cada una de las muestras.
- $Z\alpha$  = Valor Z correspondiente al riesgo deseado según la seguridad.
- $Z\beta$  = Valor Z correspondiente al riesgo deseado según el poder.
- $p_1$  = Valor de la proporción en el grupo de referencia.
- $p_2$  = Valor de la proporción en el grupo intervención.
- $p$  = Media de las dos proporciones  $p_1$  y  $p_2$ .

En todos los estudios, y en particular en los estudios de seguimiento, es preciso estimar las posible pérdidas de pacientes por razones diversas (pérdida información, abandono, no respuesta,...) por lo que se debe incrementar el tamaño muestral respecto a dichas pérdidas. Para el cálculo de tamaño muestral ajustado tuvimos en cuenta un porcentaje esperado de pérdidas del 40%.

Muestra ajustada a las pérdidas =  $n (1/1-R)$

n = Número de sujetos sin pérdidas.

R = Proporción esperada de pérdidas.

En total 480 pacientes, tamaño muestral suficiente para detectar una diferencia en el porcentaje de realización correcta de la técnica inhalatoria entre los tres grupos del 25%, con una potencia del 80% y un nivel de confianza del 95%, asumiendo un porcentaje esperado de pérdidas del 40%.

## 2.5 Ámbito

Nueve centros de salud del Distrito Sanitario de Málaga y del Área Sanitaria Málaga Este-Axarquía. Los centros de salud fueron: CS Vélez-Sur, CS Miraflores, CS Trinidad Jesús Cautivo, CS Ciudad Jardín, CS Rincón de la Victoria, CS Delicias, CS Cruz de Humilladero, CS Carranque y CS Tiro Pichón.

## 3. MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS

### 3.1 Fuente de información para la recogida de datos

Las principales fuentes de información que hemos utilizado en esta investigación han sido:

- Listados de pacientes incluidos en el proceso asistencial de EPOC en Diraya (Historia de Salud del Ciudadano en el sistema sanitario de Andalucía) obtenidos por el Distrito Sanitario de Málaga, de los centros de salud de Trinidad Jesús Cautivo, Ciudad Jardín, Rincón de la Victoria, Delicias, Cruz de Humilladero, Carranque y Tiro Pichón y Área Sanitaria Málaga Este-Axarquía, del centro de salud de Vélez-Sur. A través de estos listados conseguimos los teléfonos de los pacientes para su localización.
- Historias clínicas informatizadas de cada paciente en Diraya.



- Entrevistas personales con cada paciente en donde se recogen las variables del estudio. Para esta recogida, se utilizarán distintos cuestionarios que se explicarán a lo largo de este apartado, y será el propio entrevistador el encargado de realizar las preguntas de estos cuestionarios al paciente.

### 3.2 Método de recogida

Para acceder a la información necesaria para llevar a cabo el estudio, nos pusimos en contacto con los responsables del Distrito Sanitario Málaga y Área Sanitaria Málaga Este-Axarquía. Tras conseguir los permisos correspondientes, y los listados de pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, comenzamos a visitar de forma sucesiva a los directores de los Centros de Salud que participaron en el estudio para explicarles en qué consistía el estudio y, para que informaran al personal sanitario y administrativo de la realización del proyecto en su centro de salud, por si algún paciente solicitaba información al respecto. Los centros de salud ingresaron en el estudio de forma escalonada entre enero del 2010 y septiembre de 2011.

Tras realizar el muestreo, procedimos a la citación de los pacientes mediante llamada telefónica, en la que se les informaba de las características del estudio en cuanto a voluntariedad en la participación, confidencialidad de los datos y objetivos del mismo. Si accedían a participar, se les citaba para la visita 0 de inclusión, en la que se les informaba con más detalle de todo el proyecto para que firmaran el consentimiento informado y se incluyeran definitivamente en el estudio. En esta visita se procedía a la asignación en el grupo correspondiente, como se ha descrito anteriormente. Las entrevistas personales, que se iniciaron en marzo de 2010 y finalizaron en diciembre del 2011, tuvieron lugar en sus respectivos Centros de Salud, por entrevistador único, previamente entrenado.

Para la recogida de datos de cada paciente se utilizaron cuadernillos personalizados donde se recogieron todas las variables del estudio. También se podía detallar en cada cuadernillo los errores cometidos en la ejecución de las técnicas de inhalación y las mejoras tras el entrenamiento.

## 4. VARIABLES DEL ESTUDIO

**Tabla 23. Resumen de las variables del estudio**

<b>4.1 VARIABLE RESULTADO PRINCIPAL</b>	
4.1.1 Realización correcta técnica inhalación	
<b>4.2 VARIABLES RESULTADOS SECUNDARIAS</b>	
4.2.1 Estado funcional.	Espirometría forzada
	Pico flujo inhalatorio
	Índice de disnea basal (IDB)
	Escala mMRC
4.2.2 Calidad de vida.	Test EuroQol-5D
	Cuestionario Respiratorio St. George
4.2.3 Seguimiento clínico	Cuestionario SeguiEPOC
<b>4.3 VARIABLES INDEPENDIENTES</b>	
4.3.1. Sociodemográficas	Edad
	Sexo
	Nivel educativo
	Estado civil
4.3.2. Antropométricas	Peso
	Talla
	IMC
4.3.3. Estado mental/cognitivo	Mini Mental Test
4.3.4. Comorbilidades	Otras enfermedades

*EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; mMRC: Escala de la Medical Research Council; CS: Centro de Salud; UCI: Unidad de Cuidados intensivos; MAP: Médico Atención Primaria.*

**Tabla 23 Cont. Resumen de las variables del estudio**

<b>4.3 VARIABLES INDEPENDIENTES</b>	
4.3.5. Relacionadas con la EPOC	Hábito tabáquico
	Criterios diagnósticos de EPOC
	Tiempo de diagnóstico
	Número agudizaciones EPOC
	Número de consultas a urgencias CS
	Número de Consultas urgencias hospital
	Número días de ingreso en urgencias hospital
	Número de días de ingreso en planta
	Número de ingresos en UCI
	Número días ingreso en UCI
	Número días de baja laboral
	Número visitas al neumólogo
	Número total visitas a su MAP
	Número visitas a su MAP por EPOC
Medicación prescrita	
4.3.6. Técnica de Inhalación	Número dispositivos
	Tipos de dispositivos
	Instrucción técnica de inhalación
	Tiempo de la instrucción
	Persona que instruyó
	Método de instrucción
4.3.7. Dinámica familiar	Test Apgar familiar
4.3.8. Apoyo social	Test DUKE-UNC

*EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; mMRC: Escala de la Medical Research Council; CS: Centro de Salud; UCI: Unidad de Cuidados intensivos; MAP: Médico Atención Primaria.*

## 4.1 Variable resultado principal

### 4.1.1 Realización correcta técnica de inhalación: Cualitativa.

Valorado mediante plantilla de pasos necesarios para una correcta técnica de inhalación especialmente diseñada para el estudio y basada en las recomendaciones SEPAR<sup>157</sup>. **(Anexo 3)**

La ficha de la técnica de inhalación consta de:

- Se recogen todos los pasos necesarios para una correcta técnica de inhalación para cada uno de los dispositivos estudiados (Handihaler<sup>®</sup>, Accuhaler<sup>®</sup>, Turbuhaler<sup>®</sup> y cartucho presurizado). Existen casillas para que el paciente realice varios intentos de la técnica de inhalación. Se marcará con una cruz aquellos pasos de la técnica de inhalación que el paciente no realice de forma correcta.
- Se han marcado con asterisco (\*) los errores denominados críticos y que comprometen de forma clara la acción del inhalador. Estos errores son corregidos como parte de la intervención del grupo B, pero, en los grupos control e intervención A, serán corregidos y considerados como mecanismo de rescate.

Los resultados de la demostración de la técnica de inhalación son:

- **No: Técnica incorrecta:** La técnica inhalatoria se considera incorrecta cuando existe al menos un error en la realización de los distintos pasos que se describen en la plantilla.
- **Si: Técnica correcta:** La técnica inhalatoria se considera correcta cuando no existe ningún error en la realización de los distintos pasos que se describen en la plantilla.

**Mecanismo de rescate:** Se considera mecanismo de rescate de la técnica de inhalación cualquier situación dentro de los grupos control e intervención A que conduzca al investigador a reconducir la técnica del paciente debido a que éste cometa fallos considerados como críticos, es decir, fallos que comprometen de forma clara la acción del inhalador. Estos errores son corregidos como parte de la

intervención B, por lo que en este grupo no se considerará como mecanismo de rescate.

**Número de incidencia:** Si llevamos a cabo un mecanismo de rescate, debemos rellenar una hoja de incidencia, quedando registrado en el cuaderno de recogida de datos del paciente, el número de incidencia para tenerlo en cuenta en el análisis de los datos.

## 4.2 Variables resultado secundarias

### 4.2.1 Estado funcional

**Espirometría forzada:** Cuantitativa continua.

La espirometría forzada es aquella en que, tras una inspiración máxima, se le pide al paciente que realice una espiración de todo el aire, en el menor tiempo posible<sup>235</sup>.

La espirometría nos permite medir flujos y volúmenes, principalmente el volumen de aire exhalado de forma forzada desde el punto de máxima inspiración, o **capacidad vital forzada (FVC)**, y el volumen exhalado durante el primer segundo de dicha maniobra, o **volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>)**. Posteriormente se deberá calcular la relación entre estas dos medidas (**FEV<sub>1</sub>/FVC**). Todos estos parámetros son evaluados comparándolos con unos valores teóricos de referencia basados en estudios poblacionales teniendo en cuenta la edad, altura, sexo y raza.

También, nos permite medir el **flujo espiratorio forzado entre 25 y el 75% (FEF25-75%)**, que expresa la relación entre el volumen espirado entre el 25 y el 75% de la FVC y el tiempo que se tarda en hacerlo. Su alteración suele expresar patología de las pequeñas vías aéreas.

La medida más sensible de limitación al flujo aéreo es el **cociente FEV<sub>1</sub>/FVC postbroncodilatador**, que se considera indicativo de obstrucción cuando es menor del 70%. Se realiza la espirometría pocos minutos después de la administración de una dosis adecuada de un broncodilatador de acción corta por vía inhalada con el objetivo de minimizar lo más posible la variabilidad. El cociente FEV<sub>1</sub>/FVC es, por

tanto, un signo precoz de limitación al flujo aéreo, que puede estar afectado cuando el FEV<sub>1</sub> se encuentra todavía dentro de los valores de referencia<sup>54</sup>.

No obstante, el uso de este cociente puede ser problemático en personas mayores, ya que va declinando con la edad, lo que puede dar lugar a falsos diagnósticos de EPOC, especialmente en ancianos. Por este motivo, en los pacientes mayores de 60 años, que puedan ser comparados a una población sana de su misma edad, se puede utilizar el límite inferior de la normalidad para evitar el sobrediagnóstico.

En el otro extremo, en las fases avanzadas de la enfermedad, puede pasar exactamente lo contrario, pues debido al atrapamiento aéreo puede producirse una disminución del FVC que lleve aparejado el que se mantenga normal la relación FEV<sub>1</sub>/FVC, que no debe ser erróneamente interpretado como una restricción<sup>50</sup>.

Además, el FEV<sub>1</sub> tiene otras aplicaciones, como por ejemplo, valorar la respuesta al tratamiento, predice el estado de salud del paciente, la utilización de recursos sanitarios, la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones y la mortalidad. Es asimismo fundamental en el seguimiento de la progresión de la enfermedad, aunque se ha visto de poca utilidad en valorar la evolución funcional a corto plazo. Tampoco es un buen predictor de la supervivencia en los pacientes más graves<sup>18</sup>.

Existen medidores portátiles y de escaso mantenimiento, que permiten el cálculo del **FEV<sub>6</sub> y del cociente FEV<sub>1</sub>/FEV<sub>6</sub>**. Este cociente puede usarse como una alternativa válida al FEV<sub>1</sub>/FVC en el diagnóstico de obstrucción de las vías aéreas, especialmente en entornos de difícil acceso a la espirometría convencional. El límite de normalidad FEV<sub>1</sub>/FEV<sub>6</sub>, aunque no completamente validado, se establece según estudios disponibles en el 73%<sup>38</sup>.

La realización de la espirometría precisa de un espacio adecuado y personal sanitario con un conocimiento de los medios técnicos y de la dinámica de la prueba que al ser esfuerzo-dependiente necesita de la colaboración activa del explorado. Éste debe dejar de tomar las dosis previas de broncodilatadores que tuviera pautado antes de realizarla. Para obtener unos resultados correctos se deben tener en cuenta una serie de consideraciones (presentada en la **tabla 24**), tanto en la preparación, como en la realización y en la evaluación de los resultados<sup>3</sup>. A diferencia de las pruebas de

laboratorio y de los test clínicos, la espirometría es una herramienta que requiere de un tiempo mínimo para su interpretación (entre 2-10 minutos)

**Tabla 24. Consideraciones al realizar una espirometría<sup>3</sup>**

<b>PREPARACIÓN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Los espirómetros precisan calibración de forma sistemática.</li> <li>* Deben proporcionar una copia permanente que permita la detección de errores técnicos o un sistema automático para identificar las pruebas que no son satisfactorias y las razones por las que ello se produce.</li> <li>* Es preciso entrenamiento del técnico que realiza la prueba para que sean realizadas correctamente.</li> <li>* El paciente debe realizar el máximo esfuerzo para evitar errores.</li> </ul>
<b>EJECUCIÓN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Deberán ser realizadas usando las técnicas que cumplan las normas publicadas.</li> <li>* Las curvas volumen espiratorio/tiempo deberán ser suaves y libres de irregularidades.</li> <li>* El registro deberá ser lo suficientemente largo para que el volumen alcance una meseta, lo cual puede tomar más de 15 segundos en un enfermo grave.</li> <li>* La FVC y el FEV<sub>1</sub> deberán ser los mayores de cualquiera de las 3 curvas técnicamente satisfactorias, y los valores del FVC y FEV<sub>1</sub> en estas tres curvas no deben variar más de un 5% o 100ml.</li> <li>* El cociente FEV<sub>1</sub>/FVC debe ser tomado de la curva técnicamente aceptable con la mayor suma del FEV<sub>1</sub> y FVC.</li> </ul>
<b>EVALUACIÓN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Las medidas obtenidas deben ser evaluadas comparando sus resultados con los valores de referencia basados en la edad, altura, sexo y raza.</li> <li>* La presencia de un FEV<sub>1</sub> postbroncodilatación &lt; 80% del teórico junto con un cociente FEV<sub>1</sub>/FVC &lt; 0,70 confirma la presencia de una limitación al flujo aéreo.</li> </ul>

FVC: Capacidad vital forzada; FEV<sub>1</sub>: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo

A pesar de ser una prueba segura y no invasiva, existen una serie de circunstancias en las que no estaría indicada su realización. En la **tabla 25** se muestran las contraindicaciones para la realización de la espirometría.

**Tabla 25. Contraindicaciones de la espirometría**

<b>ABSOLUTAS</b>	<b>RELATIVAS</b>
Neumotórax reciente	Traqueotomía
Angina inestable	Patología orofaríngea grave
Desprendimiento de retina reciente	Hemiplejía o parálisis facial
Cirugía torácica, abdominal u ocular reciente	Deterioro mental o físico grave
Hemoptisis	No comprensión de la maniobra

Entre las complicaciones que nos podemos encontrar a la hora de realizar esta técnica encontramos: accesos de tos, broncoespasmo, dolor torácico, aumento de presión intracraneal, neumotórax y síncope.

Existen una serie de recomendaciones previas a la realización de una espirometría:

1. No fumar, al menos en las 24 horas previas.
2. Evitar la comida abundante (2-3 horas antes)
3. Abstenerse de bebidas estimulantes (café, té, cola, etc.)
4. No haber realizado ejercicio vigoroso (al menos 30 minutos antes)
5. No llevar ropas ajustadas que dificulten la respiración.
6. No haber tomado broncodilatadores (avisar en caso imprescindible): considerar la duración de cada fármaco:
  - a. Agonistas beta 2 adrenérgicos de acción corta: 6 horas de duración.



- b. Agonistas beta 2 adrenérgicos de acción prolongada: 12 horas de duración.
- c. Anticolinérgicos: Entre 6-24 horas de duración.
- d. Teofilina retardada: Entre 36-48 horas de duración.

Para considerarse la maniobra correcta se deben cumplir los siguientes pasos:

- Colocar las pinzas nasales.
- Realizar una maniobra inspiratoria máxima, lenta y progresiva, no de manera forzada.
- Colocar la boquilla (indeformable) en el interior de la boca, con los labios alrededor.
- Realizar una maniobra espiratoria máxima, de forma rápida y forzada, hasta completar el vaciado de los pulmones.
- Realizar una maniobra inspiratoria máxima, también de forma rápida y con esfuerzo máximo. (Esta maniobra sólo será necesaria en el caso de querer disponer de inspirometría)
- Repetir las instrucciones las veces que sean necesarias y conseguir un mínimo de tres maniobras (con un máximo de 8 intentos) que sean técnicamente satisfactorias, dos de ellas reproducibles.
- Comprobar la corrección de los trazados y obtener los registros.

Los criterios de aceptación de una maniobra, tomados de las recomendaciones ATS y ERS, son los siguientes:

- Los trazados no deben contener artefactos.
- Debería incluirse el trazado de los 0.25 segundos iniciales anteriores a la espiración, para poder evaluar la calidad de la maniobra.
- No debe producirse amputación en el final de la espiración.

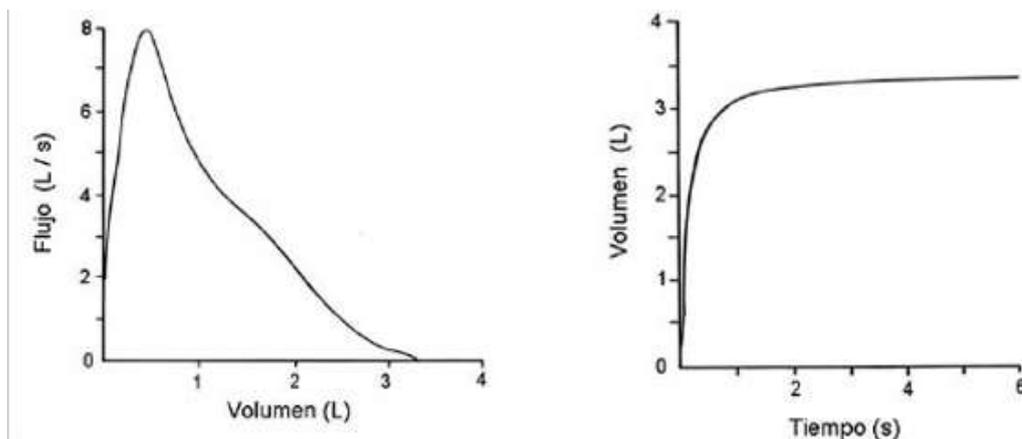
- Inicio de maniobra mediante extrapolación retrógrada. El volumen extrapolado deberá ser menor del 5% FVC o 150 ml.
- Tiempo de espiración preferiblemente superior a 6 segundos.
- Final de la maniobra cuando el cambio de volumen en un segundo no supera los 25 ml.

Los criterios de reproducibilidad de una maniobra son los siguientes:

- Variabilidad en la FVC y el  $FEV_{1} < 200$  ml o el 5%, al menos en dos de las maniobras.

Para la representación gráfica se realiza una extrapolación retrógrada para el inicio de la maniobra y las curvas flujo/volumen y volumen/tiempo de una maniobra correcta (**figura 3**) Los resultados de la espirometría deben expresarse en forma numérica y gráfica.

**Figura 3. Curva volumen/tiempo**



La espirometría nos informa del grado de EPOC; el cual, lo definimos por el tipo de patrón y por la severidad de la enfermedad:

- **Tipo de patrón:** La espirometría nos aporta los diferentes patrones espirométricos, los cuales se describen en la **tabla 26**.

**Tabla 26. Patrones espirométricos de la EPOC**

Patrón espirométrico	FVC	FEV <sub>1</sub>	FEV <sub>1</sub> /FVC
Obstructivo	Normal	Disminuido	Disminuido
Restrictivo	Disminuido	Disminuido	Normal
Mixto	Disminuido	Disminuido	Disminuido

*FVC: Capacidad vital forzada; FEV<sub>1</sub> Volumen espiratorio en el primer segundo.*

El **patrón ventilatorio obstructivo** se define como la reducción desproporcionada del flujo aéreo máximo respecto al volumen máximo pulmonar que puede ser movilizado en el pulmón. Esta reducción se traduce en un estrechamiento de la vía aérea en la espiración y, por tanto, un obstáculo y limitación al flujo aéreo. Las causas más importantes son por aumento de la resistencia de la vía aérea (bronquitis crónica o asma), por disminución de la retracción elástica del pulmón (enfisema) o compresión externa de las vías aéreas (tumores); menos frecuentemente refleja debilidad de los músculos respiratorios.

Siempre se observará la morfología de la curva espirométrica, sobre todo en los casos en los que los parámetros espirométricos son normales, pero se sospeche obstrucción o ésta sea incipiente.

El punto de corte establecido para el diagnóstico de obstrucción o límite inferior es 70 del FEV<sub>1</sub>/FVC, con una sensibilidad del 82% y una especificidad del 98%, aunque a partir de los 60 años este punto de corte puede sobreestimar el diagnóstico. Debe tenerse precaución con la interpretación de un FEV<sub>1</sub>/FVC inferior al límite bajo considerado normal, pero con valores de FEV<sub>1</sub> y VC (volumen corriente) por encima de los predichos. Esta situación, puede observarse en sujetos sanos y no en sujetos con obstrucción. Por otro lado, se sabe que en las obstrucciones de carácter leve o moderado se obtienen valores similares de FVC y VC, a diferencia de las obstrucciones graves, donde la FVC es muy inferior a la VC debido al fenómeno de atrapamiento aéreo y la compresión dinámica de la vía aérea. En esta situación el cociente FEV<sub>1</sub>/FVC es inferior al FEV<sub>1</sub>/VC y subestima el valor real de obstrucción proporcionado por este último.

El **patrón ventilatorio no obstructivo** puede ser inferido por la espirometría cuando la FVC está disminuida y el cociente  $FEV_1/FVC$  es normal o está aumentado. Esta combinación no indica necesariamente una enfermedad pulmonar restrictiva, sino enfermedad de la caja torácica, de los músculos respiratorios o de los nervios que intervienen en la disminución del volumen pulmonar. En cualquier caso, una alteración ventilatoria no obstructiva indica una disminución del volumen pulmonar ventilable. Para hablar de patrón ventilatorio restrictivo debe confirmarse la reducción de la capacidad pulmonar total o CPT mediante pletismografía cuando la patología reside en el pulmón, o de las presiones respiratorias máximas estáticas en boca cuando reside en músculos o en nervios.

El **patrón mixto** puede encontrarse en enfermedades que comparten características de los dos patrones anteriores. Debe sospecharse cuando la FVC y el  $FEV_1$  están reducidos y, en menor grado, el  $FEV_1/FVC$ . Las causas que producen este patrón son diversas: por concurrencia de enfermedades diferentes, por afectación de la vía aérea pequeña en enfermedades intersticiales o en enfermedades granulomatosas crónicas, bronquiectasias, fibrosis quística, silicosis o insuficiencia cardíaca congestiva.

- **Severidad:** Nos basamos en la clasificación de la SEPAR<sup>47</sup> presentada en la **tabla 27**:

**Tabla 27. Clasificación severidad EPOC según la SEPAR**

SEVERIDAD	$FEV_1$
Leve	$FEV_1 \geq 80\%$
Moderada	$FEV_1 \geq 50\%$ y $< 80\%$
Grave	$FEV_1 \geq 30\%$ y $< 50\%$ .
Muy grave	$FEV_1 < 30\%$ o $< 50\%$ con insuficiencia respiratoria crónica.

*FEV<sub>1</sub>: Volumen espiratorio en el primer segundo.*

### **Pico flujo inhalatorio: Cuantitativa.**

Cada dispositivo de inhalación necesita un pico de flujo inhalatorio mínimo para que el paciente sea capaz de movilizar las partículas del aerosol y de llevarlas hasta los pulmones. Los valores de flujo inspiratorio que se requieren para los diferentes dispositivos son los siguientes<sup>157</sup>:

- Accuhaler®: 60-90 lpm.
- Turbuhaler®: 50-60 lpm.
- Handihaler®: <50 lpm.

Se utilizó el dispositivo “In check oral” para medir este flujo inhalatorio. Para ello, en la boquilla del aparato se colocó una boquilla de cartón, de un solo uso y se midió:

- Como lo hace normalmente con sus aerosoles: se pidió al paciente que aspirara como lo hace cuando se toma el inhalador y se anotó esta medida en el apartado correspondiente.
- Inspiración máxima: se pidió al paciente que aspirara con todas sus fuerzas y se anotó el valor en el apartado correspondiente.
- Diferencia significativa: se anotó si la diferencia entre ambas inspiraciones es o no significativa para la movilización de las partículas del aerosol. Existe un valor mínimo y otro óptimo para la movilización de partículas para cada uno de los dispositivos de inhalación.

Podemos encontrarnos con las siguientes situaciones:

1. El valor de la primera inspiración es bajo (por debajo del mínimo) y el de la segunda es adecuado (Mínimo u óptimo): se considera diferencia significativa.
2. El valor de la primera inspiración es mínimo y el segundo es óptimo: se considera diferencia significativa.
3. Ambos valores son mínimos u óptimos: se considera diferencia no significativa.

4. Ambos valores son bajos: se considera diferencia no significativa.

Si existe diferencia entre ambos valores y esta significa una mejoría para la movilización de las partículas del aerosol, se le explica al paciente y se le invita a hacer la inhalación más profunda con objeto de mejorar el rendimiento terapéutico del tratamiento.

**Necesidad de mecanismo de rescate:** si la situación antes mencionada ocurre en el caso del grupo control o intervención A, se anota como afirmativo en la necesidad de mecanismo de rescate. En el caso de la intervención B forma parte del entrenamiento necesario para una óptima técnica de inhalación por lo tanto no es necesario.

**Número de incidencia:** Cuando es necesario el mecanismo de rescate se anota como incidencia y se rellena la hoja correspondiente anotando en el cuadernillo de recogida de datos el número de ésta.

### **Índice de Disnea Basal (IDB)**<sup>236</sup>: Cualitativa.

También conocido como Índice de Disnea Basal de Mahler. Es una escala multidimensional indirecta. Contiene tres subescalas basadas en tres componentes de la disnea: magnitud de la tarea, incapacidad funcional y magnitud del esfuerzo **(Anexo4)**.

Referida a la magnitud de la tarea grado 0 significa disnea en reposo y el estadio máximo 4, significa que el paciente siente disnea en actividades extraordinarias como cargar pesos muy grandes, pesos ligeros cuesta arriba, o correr. No hay dificultad respiratoria con las tareas ordinarias.

Referida a la incapacidad funcional, el estadio 0 significa alteración muy grave. La persona es incapaz de trabajar y ha abandonado la mayoría de las actividades habituales debido a la falta de aire. El estadio 4, la persona no tiene ninguna alteración, es capaz de realizar las actividades habituales y trabajar sin notar falta de aire.

En la magnitud del esfuerzo, el grado 0 la persona no puede realizar ningún esfuerzo ya que le falta aire en reposo, sentado o descansando. En el grado 4, la

persona puede realizar extraordinarios esfuerzos. Sólo le falta aire ante el mayor esfuerzo imaginable.

Cada uno de los apartados se valora en cinco grados, del 0 (deterioro muy severo) al 4 (muy poca disnea), y la suma total da una puntuación que oscila entre 0 y 12. Cuanto más baja es la puntuación, mayor es la intensidad de la disnea.

En los tres apartados, también se distinguen 3 ítems: “W” que es grado incierto (donde el paciente está deteriorado debido a la dificultad respiratoria, pero no se puede especificar en qué grado, los detalles son insuficientes para poder clasificar por categoría el deterioro), “X” que es desconocido (información no disponible respecto al deterioro), y finalmente “Y” que significa deterioro debido a razones diferentes a la dificultad respiratoria (por ejemplo, problemas musculares, esqueléticos o dolores torácicos). Su realización no lleva más de 3 o 4 minutos.

### **Escala mMRC (Modified Medical Research Council)**<sup>236</sup>: Cualitativa.

Esta escala inicialmente propuesta por la sociedad británica a comienzos de la década de los sesenta, constaba de 5 niveles. A mayor grado, menor tolerancia a la actividad debido a la disnea. Con la misma interpretación, pero variando la graduación de 0 a 4 se emplea con mayor frecuencia en la actualidad. (**Anexo 5**)

Los grados son:

- Grado 0: Sin disnea, excepto con ejercicios extenuantes.
- Grado 1: Disnea al caminar rápido o subir una pendiente.
- Grado 2: Camina más lento que sus pares o tiene que detenerse por disnea al caminar a su propio paso en plano.
- Grado 3: Se detiene por disnea al caminar 100m o a los pocos minutos de caminar en plano.
- Grado 4: Tiene demasiada disnea como para salir de su casa o la tiene al vestirse o desvestirse.



Es de fácil realización, lo que sin duda ha permitido su introducción en el manejo de una enfermedad de elevada prevalencia como la EPOC. No obstante, su simplicidad, derivada de su unidimensionalidad, y corta graduación comportan cierta rigidez temporal, de modo que resulta difícil obtener cambios tras una intervención terapéutica.

Este cuestionario se correlaciona bien con otras medidas de salud<sup>237</sup> y es un predictor de la mortalidad en estos pacientes<sup>238</sup>.

#### 4.2.2 Calidad de vida

**EuroQol-(5D)**<sup>239</sup>: Variable cualitativa/cuantitativa.

Es un cuestionario genérico (**Anexo 6**), breve y de sencilla aplicación, fue desarrollado por un equipo multidisciplinario de investigadores de 5 países del norte de Europa. Un grupo de investigadores españoles se unió al proyecto en 1992. Se realizó una traducción-retrotraducción del cuestionario original inglés por parte de individuos bilingües y se discutieron y consensuaron los ítems por parte del equipo investigador y los traductores. En un estudio piloto realizado con 20 personas en nuestro país, se observó que la comprensión del cuestionario traducido era satisfactoria pero precisaba ser administrado por un entrevistador para mejorar su cumplimentación. En su formato actual, el EuroQol-5D, está compuesto por cuatro partes:

La primera parte (el sistema descriptivo) contiene una descripción del propio estado de salud en 5 dimensiones (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión). Estas dimensiones se presentan siempre en el mismo orden e incluyen cada una de ellas tres niveles de gravedad (sin problemas, con algunos problemas y muchos problemas o problemas graves). El individuo debe marcar el nivel de problemas, dentro de cada dimensión, que mejor describe su estado de salud “en el día de hoy”. De este modo, se define el estado de salud del individuo como la combinación del nivel de problemas descrito en cada una de las 5 dimensiones, utilizando un número de 5 dígitos, que corresponde a un estado de salud. Por tanto, este sistema descriptivo permite la definición de 243 (3<sup>5</sup>) estados de salud distintos.

La segunda parte del EuroQol-5D consiste en una escala visual analógica (EVA), vertical y milimetrada de 20 cm de longitud, en forma de termómetro, cuyos extremos aparecen etiquetados con “peor estado de salud imaginable” y “mejor estado de salud imaginable”, con puntuaciones de 0 y 100 respectivamente. El individuo debe dibujar una línea desde el punto más bajo de la escala (0) hasta el punto que, en su opinión, indique lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de hoy. El valor asignado a la EVA puede ser utilizado como indicador cuantitativo del estado general de salud de un individuo o un grupo de individuos, permitiendo así la comparación intra e interindividual<sup>239,240</sup>.

Se han obtenido una tarifa de valores sociales para los estados de salud del EuroQol-5D para población general. La utilización de valores de preferencia (tarifa social) es fundamental en estudios relacionados con la asignación de recursos sanitarios<sup>239</sup>. La parte descriptiva y la valoración en la EVA pueden ser usadas como un perfil descriptivo por dimensiones o para representar el estado de salud de un paciente o un grupo de pacientes, al permitir la comparación entre grupos de población en un momento del tiempo o en único grupo de población en distintos momentos. La descripción del estado de salud se convierte en un índice de salud con la utilización de la tarifa social de valores para los estados de salud. Este valor es especialmente útil en los estudios de coste-efectividad, coste-utilidad o en análisis de decisiones clínicas. El valor puede ser utilizado de forma directa, como indicador del resultado de las intervenciones sanitarias, o junto con los años de vida formando como indicador el AVAC (los años de vida ajustados por la Calidad de Vida). El AVAC permite relacionar múltiples programas e intervenciones sanitarias con resultados muy distintos. Si además se calculan los costes de las intervenciones se podría conocer la relación coste-utilidad y utilizarlo para la asignación de recursos sanitarios<sup>239,240</sup>. Las propiedades psicométricas del EuroQol-5D han sido probadas en numerosos estudios<sup>241-246</sup>. Tanto en población general como en grupos de pacientes con diversas patologías. La fiabilidad test-retest es alta para las 5 dimensiones del EuroQol-5D (0,70-0,86)<sup>244</sup>. El coeficiente de correlación para la EVA varía según los estudios entre 0,70 y 0,86<sup>243,245</sup>.

La validez se ha demostrado por comparación con otros cuestionarios genéricos utilizados en patologías crónicas como el SF-36 o el SF-12. Se demostró una correlación estadísticamente significativa positiva entre el EuroQol-5D y el SF-12

( $r=0.41$  para la escala mental y  $r=0.55$  para la escala física)<sup>247</sup>. Por otra parte, Coast et al. han aportado evidencias de sensibilidad al cambio<sup>248</sup>.

EL EuroQol-5D puede ser administrado en diversas condiciones: por correo, autoadministrado o en entrevista. El tiempo medio de administración es de 2-3 minutos.

Entre sus inconvenientes destaca el hecho que, en muestras de población general, se ha comprobado la existencia de un efecto techo relativamente importante en el sistema descriptivo del EuroQol-5D-3L. Esto significa que una parte importante de estas poblaciones puntúan el máximo en este cuestionario. Este hallazgo es, por otra parte, normal dado que es esperable que en muestras representativas de la población general, la mayor parte de los individuos tenga buena salud<sup>240</sup>.

### **Cuestionario respiratorio de St. George (SGRQ)**<sup>62</sup> Cuantitativa discreta

El cuestionario respiratorio St. George (**Anexo 7**) fue diseñado para cuantificar el impacto de la enfermedad de las vías aéreas respiratorias en el estado de salud y el bienestar percibido por los pacientes respiratorios y ser, al mismo tiempo, suficientemente sensible para reflejar los cambios en la actividad de la enfermedad. Ha sido diseñado para permitir la comparación de medidas de salud entre poblaciones de pacientes y cuantificar cambios en el estado de salud después de un tratamiento.

La consistencia interna no presentó diferencias entre los cuestionarios autoadministrados y los administrados mediante entrevista, siendo este segundo caso el que llevamos a cabo en nuestro estudio.

El cuestionario consta de un total de 50 ítems (76 niveles) repartidos en tres dimensiones: Síntomas, Actividad e Impacto. Los ítems de la dimensión de Síntomas se refieren a la frecuencia y gravedad de los síntomas respiratorios. La dimensión de Actividad contiene ítems que se refieren a la limitación de la actividad debida a la disnea. La dimensión de Impacto contiene los ítems referidos a las alteraciones psicológicas y de funcionamiento social producidas por la enfermedad respiratoria. Los ítems están formulados de 2 formas diferentes: en forma de pregunta con 5 opciones de respuesta como máximo, de las cuales se debe elegir sólo una; o en forma de frases con dos opciones, "sí/no"<sup>249</sup>.

Los ítems del cuestionario tienen asignados pesos que se obtuvieron en 6 países: Inglaterra, Finlandia, Holanda, Italia, Tailandia y USA. La edad, el sexo, los factores demográficos o los relacionados con la enfermedad presentaron una influencia mínima en los pesos, por lo que demostraron ser adecuados para un amplio rango de pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)<sup>250</sup>

Para calcular las puntuaciones, se puede calcular una puntuación para cada una de las escalas del cuestionario y también una puntuación global. Para ello se suman los pesos correspondientes a los ítems contestados positivamente de cada escala se multiplica por 100 y se divide por la suma de los pesos de todos los ítems de la correspondiente escala. El rango de posibles puntuaciones va de 0 (no alteración de la calidad de vida) a 100 (máxima alteración de la calidad de vida)<sup>251</sup>

Para la cumplimentación del test seguimos las instrucciones facilitadas por los autores de la versión española del SGRQ<sup>251</sup>. Esta guía se escribió con el fin de contestar las dudas que algunos pacientes pueden presentar. Cubre en detalle algunas de las cuestiones suscitadas en la experiencia de los autores del cuestionario después de haberlo administrado a centenares de pacientes. Ha sido diseñada para que se lea y use conjuntamente con la guía de administración del SGRQ.

### 4.2.3 Seguimiento clínico

#### **Cuestionario SeguiEPOC**<sup>252</sup>: Cuantitativa discreta

Cada pregunta se valora mediante una escala analógica visual de 10 puntos de recorrido con un ancla inicial que marcaba el valor “0” (indicador de la ausencia de afectación de la actividad/percepción preguntada como consecuencia del proceso EPOC), y un ancla final que se puntuaba como “10” (indicador de la imposibilidad de realizar la actividad o la máxima repercusión en la percepción preguntada como consecuencia del proceso EPOC). (**Anexo 8**)

Además de una escala total que va de 0 (ausencia de afectación) a 10 (afectación total). Los ítems del cuestionario pueden agruparse en tres subescalas o factores (que también toman valores entre el 0 y el 10):



- **Factor 1:** impacto de la disnea en actividades cotidianas que requieren un cierto esfuerzo (subir escaleras, caminar, tener relaciones sexuales...) Corresponde a las preguntas: 1, 2, 6, 7, 9, 10, 11, 13 y 14.
- **Factor 2:** impacto de la disnea en relación al autocuidado (ducha) o para mantener una conversación (habla), es decir, actividades que requieren un esfuerzo menor que las anteriores. Corresponde a las preguntas: 3 y 4.
- **Factor 3:** al que encontramos dificultad para ponerle nombre, y que desde un punto de vista estadístico es más inestable que los anteriores (según la modalidad de análisis unas veces está más relacionado con preguntas sobre expectoración, otras sobre repercusiones de la tos) Corresponde a las preguntas: 5, 8 y 15.

Para calcular las puntuaciones, se suman cada uno de los ítems y se realiza una media aritmética.

## 4.3 Variables independientes

### 4.3.1 Sociodemográficas

**Edad:** cuantitativa discreta. Es la edad del paciente en el momento de la recogida de los datos (periodo comprendido entre 2010-2012) Se mide en años.

**Sexo:** cualitativa. Correspondiente al sexo de cada paciente:

1. H (hombre)
2. M (mujer)

**Nivel educativo:** cualitativa. Nivel de estudios adquirido por el paciente. Esta variable se obtiene de la información que nos aporta el paciente. Los posibles valores de variable son:

1. Sin estudios.
2. Sabe leer y escribir.
3. Estudios primarios.
4. Estudios secundarios.

5. Estudios superiores.

6. Otros.

**Estado civil:** cualitativa. Igualmente la información se toma de lo que nos aporta el paciente. Los valores que puede tomar esta variable se describen a continuación:

1. Soltero.
2. Casado/pareja.
3. Separado.
4. Viudo.

#### 4.3.2 Antropométricas

**Peso:** cuantitativa continua. Se expresa el peso del paciente en Kilogramos medidos con la báscula en las consultas de cada centro de salud. Las básculas están calibradas. Se pesan sin zapatos y con ropa ligera.

**Talla:** cuantitativa continua. Variable que está expresada en metros. El paciente se talla en la Visita 0 de inclusión con el tallímetro disponible en las consultas de cada centro de salud. El paciente debe estar descalzo, el cuerpo estirado y la cabeza erguida.

**Índice de masa corporal (IMC):** cuantitativa continua. El IMC se clasifica en diferentes clases que se recogen en la **tabla 28**. Se obtiene de la fórmula:

$$\text{IMC} = \text{peso en Kg} / (\text{talla})^2 \text{ (expresado en metros).}$$

**Tabla 28. Clasificación del IMC.**

CLASIFICACIÓN	IMC
Normopeso	18.5-24.9
Sobrepeso	25-29.9
Obesidad Tipo I	30-34.9
Obesidad Tipo II	35-39.9
Obesidad Tipo III	≥ 40

### 4.3.3 Estado mental/cognitivo

**Estado mental/cognitivo:** Cuantitativa. Valorado por el Mini Mental State Examination (MMSE)<sup>253</sup>:

El MMSE es un test de screening. Dentro de las escalas cognitivas conductuales para confirmar y cuantificar el estado mental de una persona es una de las más utilizadas (**Anexo 9**).

Es un test que tiene alta dependencia del lenguaje y consta de varios ítems relacionados con la atención. Se puede efectuar en 5-10 minutos según el entrenamiento de la persona que lo efectúa. Evalúa la orientación, el registro de información, la atención y el cálculo, el recuerdo, el lenguaje y la construcción.

Cada ítem tiene una puntuación, llegando a un total de 30 puntos:

- 27 o más puntos se considera normal.
- 24 o menos sospecha patológica: en la práctica diaria un score menor de 24 sugiere demencia, entre 23 y 21 una demencia leve, entre 20-11 una demencia moderada y menor de 10 de una demencia severa.
- 25-26 no tiene ninguna indicación.

Excluimos las preguntas que no puedan ser contestadas por analfabetismo o por imposibilidad física para cumplir un ítem (ej.: ceguera) Entonces calculamos la puntuación total corregida: la obtenida por regla de tres después de corregir la puntuación total. Por ejemplo, si el paciente es ciego y no puede acceder a 4 de los 30 puntos posibles, la puntuación final se calculará sobre los 26 puntos posibles. Imaginemos que la puntuación total ha sido 20, aplicando la corrección obtenemos una puntuación  $(30 \times 20 / 26) = 23.07$  (redondearemos al número entero más próximo, el 23).

Para poder efectuar el MMSE es necesario que el paciente se encuentre vigil y lúcido. Es necesario realizar el test en un ambiente confortable, sin ruidos ni interrupciones. Antes de comenzar preguntar al paciente si tiene algún problema de memoria.



El MMSE tiene baja sensibilidad para el diagnóstico de deterioro cognitivo leve, la demencia frontal-subcortical y el déficit focal cognitivo.

Las áreas que evalúa son:

1. Orientación (tiempo) (5 puntos): preguntar día de la semana (1), fecha (1), mes (1), año (1) y estación del año (1) Se puede considerar la fecha con  $\pm$  2 días.
2. Orientación (lugar) (5 puntos): preguntar sobre el lugar de la entrevista (1), centro de salud (1), ciudad (1), provincia (1), país (1)
3. Registro de tres palabras (3 puntos): pedir al paciente que escuche con atención porque le va a decir tres palabras que debe repetir después (por cada palabra repetida correcta se otorga 1 punto). Avisar al mismo tiempo, que deberá repetir las palabras más tarde. Peseta (1 punto), caballo (1 punto) y manzana (1 punto) Repita las palabras hasta que el paciente diga las tres.
4. Atención y cálculo (5 puntos): Serie de 5. Pedir al paciente que reste de 3 en 3 a partir de 30 hasta que usted lo detenga. Por cada respuesta correcta se otorga 1 punto. Otra variante no equivalente a la serie de 5 es pedir al paciente que deletree la palabra MUNDO de atrás hacia delante. Por cada letra correcta se recibe 1 punto.
5. RECALL de 3 palabras (3 puntos): pedir al paciente que repita los objetos nombrados anteriormente. Por cada repetición correcta se da un punto.
6. Nominación (2 puntos): Mostrar un lápiz y un reloj, el paciente debe nombrarlos, se otorga 1 punto por cada respuesta correcta.
7. Repetición (1 punto): pida al paciente que repita la siguiente oración: "En un trigal había 5 perros".
8. Comprensión (3 puntos): indique al paciente una orden simple. Por ejemplo: toma un papel con su mano derecha (1 punto), dóblelo por la mitad (1 punto) y póngalo en el suelo (1 punto). Por cada acción correcta el paciente recibe 1 punto.





9. Lectura (1 punto): Pida al paciente que lea la siguiente orden (escrita previamente), y la obedezca, no debe decirlo en voz alta (debe explicar este ítem del test sólo una vez) “Cierre los ojos”.
10. Escritura (1 punto): pida al paciente que escriba una oración, debe tener sujeto, y predicado. Se acepta como válido el sujeto tácito. La oración debe tener un sentido.
11. Dibujo (1 punto): debe copiar un dibujo simple (dos pentágonos cruzados, el cruce tiene 4 lados) Se considera correcto si las dos figuras tienen 5 lados y el cruce tiene 4 lados.

#### 4.3.4 Comorbilidades

**Otras enfermedades:** cualitativa. Esta información se obtiene a través de su historia clínica. Son las enfermedades que presenta el paciente que se estudia y se describen en la **tabla 29**.

**Tabla 29. Otras enfermedades que presentan nuestros pacientes**

Nombre de la variable	Escala de medida
Cor Pulmonale	1: Sí; 0:No
Diabetes Mellitus	1: Sí; 0:No
Diabetes Mellitus con afectación de un órgano diana	1: Sí; 0:No
Hipertensión arterial	1: Sí; 0:No
Cardiopatía isquémica	1: Sí; 0:No
Insuficiencia cardíaca	1: Sí; 0:No
Enfermedad vascular periférica	1: Sí; 0:No
Enfermedad cerebrovascular	1: Sí; 0:No
Enfermedad cerebro vascular con hemiplejia residual	1: Sí; 0:No

**Tabla 29 Cont. Otras enfermedades que presentan nuestros pacientes**

Nombre de la variable	Escala de medida
Demencia	1: Sí; 0:No
Enfermedad reumática	1: Sí; 0:No
Depresión	1: Sí; 0:No
Úlcera péptica	1: Sí; 0:No
Enfermedad hepática	1: Sí; 0:No
Insuficiencia renal	1: Sí; 0:No
Enfermedad neoplásica	1: Sí; 0:No
Patología osteoarticular	1: Sí; 0:No
Otros trastornos psicológicos	1: Sí; 0:No
Otras comorbilidades (especificar)	1: Sí; 0:No

#### 4.3.5 Relacionadas con la EPOC

**Hábito tabáquico:** cualitativa. De nuevo esta variable se obtiene de la información aportada por el paciente. Se detalla de la siguiente forma:

1. Nunca ha fumado.
2. Fuma actualmente: se concreta:
  - a. Número de años que lleva fumando: cuantitativa discreta.
  - b. Número de cigarrillos al día: cuantitativa discreta.
  - c. Número de paquetes/año (paq/año): cuantitativa discreta. Es la forma de medir la cantidad que una persona ha fumado durante un largo período de tiempo. Se calcula multiplicando el número de paquetes de cigarrillos fumados por día por el número de años en que la persona



ha fumado. Por ejemplo, un paquete por año es igual a fumar un paquete por día durante un año, o dos paquetes por día durante medio año.

3. Exfumador: se concreta:

- a. Número de años que lleva sin fumar: cuantitativa discreta.
- b. Número de años que ha estado fumando: cuantitativa discreta.
- c. Número de cigarrillos que fumaba al día: cuantitativa discreta.

**Criterios diagnósticos de EPOC:** cualitativa. Se recoge la información de la historia clínica del paciente y se detalla si el diagnóstico ha sido según criterios clínicos, espirométricos o ambos.

**Tiempo de diagnóstico:** cuantitativa discreta. A través de la historia clínica se obtiene la información de los años que lleva el paciente diagnosticado de EPOC.

**Agudizaciones EPOC:** Cuantitativa. Se recoge el número de agudizaciones que se han presentado en el último año. Se obtienen los datos por la información que viene detallada en la historia clínica y de la entrevista con el paciente.

**Número de consultas en urgencias en el Centro de Salud:** Cuantitativa. Se recoge el número de veces que el paciente ha acudido a urgencias del centro de salud por un problema derivado de su EPOC en el último año. Se obtienen los datos por la información que viene detallada en su historia clínica y de la entrevista con el paciente.

**Número de consultas en urgencias hospitalarias:** Cuantitativa. Se recoge el número de veces que ha acudido el paciente a urgencias hospitalarias por un problema derivado de su EPOC en el último año. Se obtienen los datos por la información que viene detallada en su historia clínica y de la entrevista con el paciente.

**Número de días ingresado en urgencias de hospital:** Cuantitativa. Se recoge el número de días que el paciente ha estado ingresado el paciente en urgencias hospitalarias por problemas relacionados con la EPOC en el último año. Se recogen los datos por la información que viene detallada en su historia clínica y de la entrevista con el paciente.



**Número de días de ingreso en planta:** Cuantitativa. Se recoge el número de días que el paciente ha estado ingresado en planta por problemas relacionados con la EPOC en el último año. Se recogen los datos por la información de que viene detallada en su historia clínica y de la entrevista del paciente.

**Número de ingresos en la UCI:** Cuantitativa. Se recoge el número de veces que ha estado ingresado el paciente en la UCI en el último año. Se recogen los datos por la información que viene detallada en su historia clínica y de la entrevista con el paciente.

**Número de días de ingreso en la UCI:** Cuantitativa. En caso de haber tenido que ser ingresado en UCI especificar el número de días que tuvo que permanecer en ella en el último año. Se recogen los datos por información que viene detallada en su historia clínica y de la entrevista con el paciente.

**Número de días de baja laboral:** Cuantitativa. Se recoge el número de días que el paciente ha tenido que estar de baja por algún problema relacionado con su EPOC en el último año. Se recogen los datos por la información que viene detallada en su historia clínica y de la entrevista con el paciente.

**Número de visitas al especialista (neumólogo):** Cuantitativa. Se recoge el número de veces que el paciente ha acudido al neumólogo en el último año. Se obtienen los datos por la información recogida en su historia clínica y de la entrevista con el paciente.

**Número de visitas a su médico en el último año:** cuantitativa. Se recoge el número de veces que el paciente ha acudido a su médico, tanto por síntomas relacionados con la EPOC como por otros motivos. Se obtiene los datos por la información que viene detallada en su historia clínica.

**Número de visitas a su médico en el último año por motivo de su EPOC:** cuantitativa. Se recoge el número de veces que el paciente ha acudido a su médico en el último año por cualquier motivo relacionado con su EPOC. Se obtienen los datos por la información detallada en su historia clínica.

**Medicación prescrita:** cualitativa. Se recoge toda la medicación que tiene prescrita el paciente para la EPOC y se confirma con la que viene reflejada en su historia clínica. Se anotaron:

- Marca comercial del fármaco prescrito, así como los principios activos que lo componen.
- Dosis pautadas por su médico: que tenía reflejada en la historia clínica (dosis prescritas)
- Dosis administradas: número de dosis que el paciente refiere que consume al día.

Toda esta información se recogía en cada visita presencial y además, se detallaba si durante el tiempo transcurrido entre una visita y la siguiente se había producido algún cambio en pautas o en fármacos, así como el tipo de cambio registrado.

#### 4.3.6 Técnica de inhalación

**Número de dispositivos:** Cuantitativa. Se recoge el número de dispositivos que el paciente está utilizando en el momento de la visita.

**Tipos de dispositivos:** Cualitativa. Se clasifican los tipos de dispositivos que utiliza el paciente en:

- Handihaler®
- Accuhaler®
- Turbuhaler®
- Cartucho presurizado
- Otros. Y especificar cuál.

**Instrucción de la técnica de inhalación:** Cualitativa. El paciente nos indica si ha recibido algún tipo de instrucción en la técnica de inhalación.

**Tiempo de instrucción:** Cuantitativa discreta. Es el tiempo que hace que el paciente ha recibido cualquier tipo de instrucción sobre la técnica de inhalación. Se recoge en meses.



**Persona que instruyó:** Cualitativa. El paciente nos informa si la instrucción sobre la técnica de inhalación vino dada por:

- Su médico de atención primaria.
- Neumólogo.
- Enfermería del centro de salud.
- Enfermería de neumología.
- Farmacéutico.
- Otra persona.

**Método de instrucción:** Cualitativa. Puede ser a través de demostración con dispositivo, explicación sin dispositivo y folleto explicativo.

#### 4.3.7 Dinámica familiar

**Test Apgar familiar**<sup>254</sup>: Cualitativa.

El Test del Apgar Familiar (**Anexo 10**), está validado en nuestro medio y mide los componentes del funcionalismo familiar referidos a la adaptabilidad, cooperación, desarrollo, afectividad y capacidad resolutive.

Está constituido por 5 preguntas que agiliza su utilización. Cada pregunta se puntúa de 0 a 2 puntos, según la respuesta (casi nunca, 0; a veces, 1 o casi siempre, 2) considerándose:

- Buena función familiar (7-10 puntos)
- Disfunción moderada (4-6 puntos)
- Disfunción grave (< 4 puntos)

#### 4.3.8 Apoyo familiar

**Test DUKE-UNC**<sup>255</sup>: Cualitativa ordinal.

Escala de Duke-UNC-11 (**Anexo 11**) es un cuestionario diseñado en 1982, que tiene las ventajas de ser lo suficientemente reducido como para completarse en varios minutos y de estar validado en nuestro medio. Consta de 11 ítems que recogen valores referidos al apoyo confidencial (posibilidad para contar con personas para comunicarse) y afectivo (demostraciones de amor, cariño y empatía) Las respuestas son tipo Likert con 5 opciones: siempre, muchas veces, algunas veces, pocas veces o nunca, que puntúan de 5 a 1 respectivamente.

El apoyo confidencial se valora a través de 5 ítems que se corresponden con las preguntas 2, 3, 5, 9 y 11 del cuestionario, con una puntuación máxima de 25. Se considera buen apoyo confidencial si se obtiene más de 15 puntos en este apartado.

Para valorar el apoyo afectivo contamos con 6 ítems que se corresponden con las preguntas 1, 4, 6, 7, 8 y 10 del test, con una puntuación máxima de 30. Si la puntuación es mayor de 18, se considera que existe un buen apoyo afectivo.

El apoyo social es un parámetro resumen de los otros dos, considerándose apoyo social bueno si se obtiene una puntuación mayor de 33.

Los criterios de aplicación del cuestionario son: situación clínicamente estable, con ausencia de agudización en las últimas 2 semanas.

## **5. DESCRIPCIÓN Y DEFINICIÓN DE CADA INTERVENCIÓN**

Para nuestro estudio, diseñamos dos intervenciones educativas, las cuales han sido descritas en la bibliografía como eficaces para que el paciente adquiera una correcta técnica inhalatoria.

La literatura describe la instrucción periódica de la técnica como factor fundamental para que ésta sea correcta; sin embargo, es muy importante la motivación que tenga el paciente por manejar su tratamiento que debe ser mantenido de por vida.

Hemos diseñado un ensayo clínico de preferencias parcialmente aleatorizado, que nos permitirá por un lado evaluar la eficacia de las intervenciones que hemos

diseñado, y por otro, cuantificar la influencia de la motivación del paciente en la realización correcta de la técnica inhalatoria.

Las entrevistas fueron llevadas a cabo por un profesional entrenado en el manejo de la técnica inhalatoria. Las dos intervenciones educativas que proponemos para mejorar la técnica de inhalación de los pacientes con EPOC son: Folleto informativo (Intervención A) e información escrita más instrucción por monitor (Intervención B)

Como hemos comentado anteriormente, los pacientes del estudio se dividían en tres brazos. En función del brazo al que pertenezcan, se llevará a cabo una actuación diferente en la visita en relación a la técnica de inhalación.

#### - **INTERVENCIÓN A: FOLLETO INFORMATIVO**

Diseñamos un folleto explicativo sobre la técnica de inhalación de los dispositivos más utilizados en nuestro medio: Handihaler<sup>®</sup>, Accuhaler<sup>®</sup>, Turbuhaler<sup>®</sup> y cartucho presurizado. (**Anexo 11**)

Se trata de un folleto diseñado especialmente para este estudio, en el que se detalla cada uno de los pasos, para llevar a cabo una correcta técnica inhalatoria. Cada uno de los pasos se encuentran ilustrados por fotografías para conseguir una mejor comprensión.

A los pacientes que pertenecen a este brazo, se les solicitaba que nos demostraran como utilizaban los inhaladores en su casa. Para ello, les proporcionamos dispositivos placebo, tantos como tipos de inhaladores utilizaban. El entrevistador anota los fallos cometidos en la plantilla del cuaderno de recogida de datos.

A continuación, el entrevistador le entregaba un folleto al paciente, animándole a que lo leyera, e identificara las diferencias entre lo que él había hecho y los pasos que describía el folleto.

En las visitas siguientes se le preguntaba si había leído el folleto y si había encontrado alguna diferencia con respecto a la técnica realizada. El paciente realiza una nueva demostración de la técnica en cada visita, anotándose los fallos cometidos.

- **INTERVENCIÓN B: INFORMACIÓN ESCRITA MÁS INSTRUCCIÓN POR MONITOR**

A los pacientes de este grupo se les entregó el mismo folleto informativo descrito en la intervención A y además se les entrenó sobre la correcta técnica de inhalación por un monitor.

Realizamos el entrenamiento en varios pasos:

1. Se les solicitaba a los pacientes que nos mostraran como utilizaban los inhaladores en su casa. Para ello, les proporcionamos dispositivos placebo, tantos como tipos de inhaladores utilizaban. El entrevistador anota los fallos cometidos en la plantilla del cuaderno de recogida de datos.
2. El monitor demostraba la técnica inhalatoria correcta al paciente con un dispositivo placebo, paso a paso y explicándole el por qué y la importancia de cada uno de ellos. El monitor puede ayudarse con el folleto explicativo como información complementaria a su demostración.
3. A continuación, el monitor les preguntaba sobre las diferencias entre la demostración y su técnica. De esta forma se invita al paciente a detectar sus propios errores de forma consciente lo que ayuda en el proceso de asimilación y aprendizaje.
4. El paciente pregunta las dudas que tenga, y vuelve a realizar la técnica.

Estos pasos se repetirán tantas veces como sea necesario hasta la realización correcta de la técnica, o hasta que estuvieran cansados.

En las visitas siguientes, se revisó la técnica de inhalación y se corrigieron los errores o aclararon las dudas como se explicó previamente. En estas visitas se intenta que el paciente identifique sus errores, y si no podían, se les recordaba la técnica inhalatoria correcta. Se llevaban a cabo tantas demostraciones como fueran necesarias.



## - GRUPO CONTROL

En este grupo, los pacientes nos realizan la demostración de su técnica inhalatoria. Anotaremos los errores cometidos. No se entregaba el folleto explicativo ni se realizaba corrección de la técnica.

En todos los brazos, en caso de que el paciente realizara un error crítico cuando nos muestra la técnica, el monitor corregía este error. Se dejaba recogido como incidencia tanto en el paciente que pertenece al brazo control como al brazo Intervención A, para tenerlo en cuenta en el análisis de datos.

## 6. DESCRIPCIÓN DEL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

El seguimiento fue el mismo para todos los grupos. Se realizaron 5 visitas en un año; las tres primeras durante los tres primeros meses, se analizaron en el estudio TECEPOC I. Todas en su conjunto se analizarán en el presente estudio.

La visita 0 o de inclusión fue la misma para todos los pacientes que intervenían en el estudio. En esta visita, tras firmar el consentimiento informado, los pacientes eran asignados a los grupos y brazos correspondientes.

Una vez asignados, de forma común en todos los grupos, se recogieron los siguientes datos:

- Datos antropométricos y sociodemográficos de los pacientes.
- Datos relativos a la enfermedad: Espirometría para ver el estado clínico, tiempo de diagnóstico, criterios o tratamiento farmacológico.
- Calidad de vida: cuestionarios EuroQol-5D y Cuestionario Respiratorio de St George.
- Índice de Disnea Basal y escala mMRC.
- Variables que se han relacionado directamente con la correcta utilización de los dispositivos de inhalación:

- Minimental test que detecta incapacidad para una correcta manipulación.
- Pico de flujo inhalatorio que nos informa de la capacidad de movilizar y hacer llegar el fármaco a los pulmones en concentraciones adecuadas.
- Instrucción sobre la técnica de inhalación, cuánto tiempo hace que le enseñaron y quién lo hizo.

- Cuestionarios Duke-UNC, SeguiEpic, y test de APGAR familiar.
- Demostración de técnica de Inhalación: se pidió a los pacientes que nos mostraran su técnica de inhalación para detectar los posibles errores en ella, que se registraron en una plantilla especialmente diseñada para el estudio.

Tras esta parte común a todos los brazos, las visitas serán diferentes según al brazo al que se asignara al paciente.

## **BRAZO CONTROL**

- Visita 0 o de inclusión:

Se realizó la parte común antes mencionada, y tras anotar los errores de la técnica de inhalación realizada por el paciente, sólo se corrigió aquellos errores considerados como críticos, indicados en la plantilla por un asterisco (\*) Tras llevar a cabo este mecanismo de rescate, se anotó la incidencia en el cuadernillo de recogida de datos y se rellenó la hoja correspondiente.

- Visita 1, un mes tras inclusión:

Se registraron cambios en la variable resultado principal, en la variable resultado secundaria pico flujo, y en las variables independientes: hábito tabáquico, agudizaciones, utilización de recursos sanitarios (visitas al centro de salud, urgencias, etc.) y tratamiento (anotando tipo y motivo del cambio) A continuación, se les volvió a pedir que realizaran una demostración de la técnica de inhalación. Sólo en el caso de crítico se corrigió y anotó como mecanismo detectar un error de rescate.

- Visita 2, tres meses tras inclusión:

Se realizó una visita completa, midiendo todas las variables del estudio, igual a la realizada en la visita de inclusión o visita 0. Se les volvió a pedir que realizaran una demostración de la técnica de inhalación, y si fue necesario se realizó mecanismo de rescate y se rellenó la hoja de incidencia.

- Visita 3, seis meses tras inclusión:

Mismo procedimiento que en la visita 1. Se registraron cambios en la variable resultado principal, en la variable resultado secundaria pico flujo, y en las variables independientes: hábito tabáquico, agudizaciones, utilización de recursos sanitarios (visitas al centro de salud, urgencias, etc...) y tratamiento (anotando tipo y motivo del cambio) A continuación, se les volvió a pedir que realizaran una demostración de la técnica de inhalación. Sólo en el caso de detectar un error crítico se corrigió y anotó como mecanismo de rescate.

- Visita 4, doce meses tras inclusión:

Igual a las visitas 0 y 2. Se realizó una visita completa, midiendo todas las variables del estudio. Se les volvió a pedir que realizaran una demostración de la técnica de inhalación, y si fue necesario se realizó mecanismo de rescate y se rellenó la hoja de incidencia.

## **BRAZO INTERVENCIÓN A**

- Visita 0 o de inclusión:

Tras anotar los errores de la técnica de inhalación realizada por el paciente, se le entregó el folleto explicativo, especialmente diseñado para el estudio, para que lo leyera para la siguiente visita. Sólo se corrigieron aquellos errores considerados como críticos (indicados en la plantilla por un asterisco (\*)) Tras llevar a cabo este mecanismo de rescate, se anotó la incidencia en el cuadernillo de recogida de datos y se rellenó la hoja correspondiente.

- Visita 1, un mes tras inclusión:

Se registraron cambios en la variable resultado principal, animando al paciente a consultar el folleto entregado en la visita 0. Se anotaron también, cambios en la variable resultado secundaria pico flujo, y en las variables independientes: hábito tabáquico, agudizaciones, utilización de recursos sanitarios (visitas al centro de salud, urgencias, etc...) y tratamiento (anotando tipo y motivo del cambio) A continuación, se les volvió a pedir que realizaran una demostración de la técnica de inhalación. Sólo en el caso de detectar un error crítico se corrigió y anotó como mecanismo de rescate.

- Visita 2, tres meses tras inclusión:

Se realizó una visita completa, midiendo todas las variables del estudio, igual a la realizada en la visita de inclusión o visita 0. Se les volvió a pedir que realizaran una demostración de la técnica de inhalación, y si fue necesario se realizó mecanismo de rescate y se rellenó la hoja de incidencia. Se animó al paciente a consultar el folleto entregado en la visita 0.

- Visita 3, seis meses tras inclusión:

Mismo procedimiento que en la visita 1. Se registraron cambios en la variable resultado principal, animando al paciente a consultar el folleto entregado en la visita 0. Se anotaron también, cambios en la variable resultado secundaria pico flujo, y en las variables independientes: hábito tabáquico, agudizaciones, utilización de recursos sanitarios (visitas al centro de salud, urgencias, etc...) y tratamiento (anotando tipo y motivo del cambio) A continuación, se les volvió a pedir que realizaran una demostración de la técnica de inhalación. Sólo en el caso de detectar un error crítico se corrigió y anotó como mecanismo de rescate.

- Visita 4, doce meses tras inclusión:

Igual a la visita 0 y 2. Se realizó una visita completa, midiendo todas las variables del estudio. Se les volvió a pedir que realizaran una demostración de la técnica de inhalación, y si fue necesario se realizó mecanismo de rescate y se rellenó la hoja de incidencia. Se animó al paciente a consultar el folleto entregado en la visita 0.



## BRAZO INTERVENCIÓN B

- Visita 0 o de inclusión:

Tras anotar los errores de la técnica de inhalación, se procedió a entrenar al paciente en la realización correcta de la técnica mediante demostración por monitor con placebo, tal y como viene recogido previamente en el apartado 5 “Descripción y definición de cada intervención. Intervención B”.

- Visita 1, un mes tras inclusión:

Se registraron cambios en la variable resultado principal, en la variable resultado secundaria pico flujo, y en las variables independientes: hábito tabáquico, agudizaciones, utilización de recursos sanitarios (visitas al centro de salud, urgencias, etc...) y tratamiento (anotando tipo y motivo del cambio) A continuación, se les volvió a pedir que realizaran la técnica de inhalación. Tras anotar los errores de la técnica, se procedió a entrenar al paciente en la realización correcta de la técnica mediante demostración por monitor con placebo.

- Visita 2, tres meses tras inclusión:

Se realizó una visita completa, midiendo todas las variables del estudio, igual a la realizada en la visita de inclusión o visita 0. Se les volvió a pedir que realizaran una demostración de la técnica de inhalación. Tras anotar los errores de la técnica, se procedió a entrenar al paciente en la realización correcta de la técnica mediante demostración por monitor con placebo.

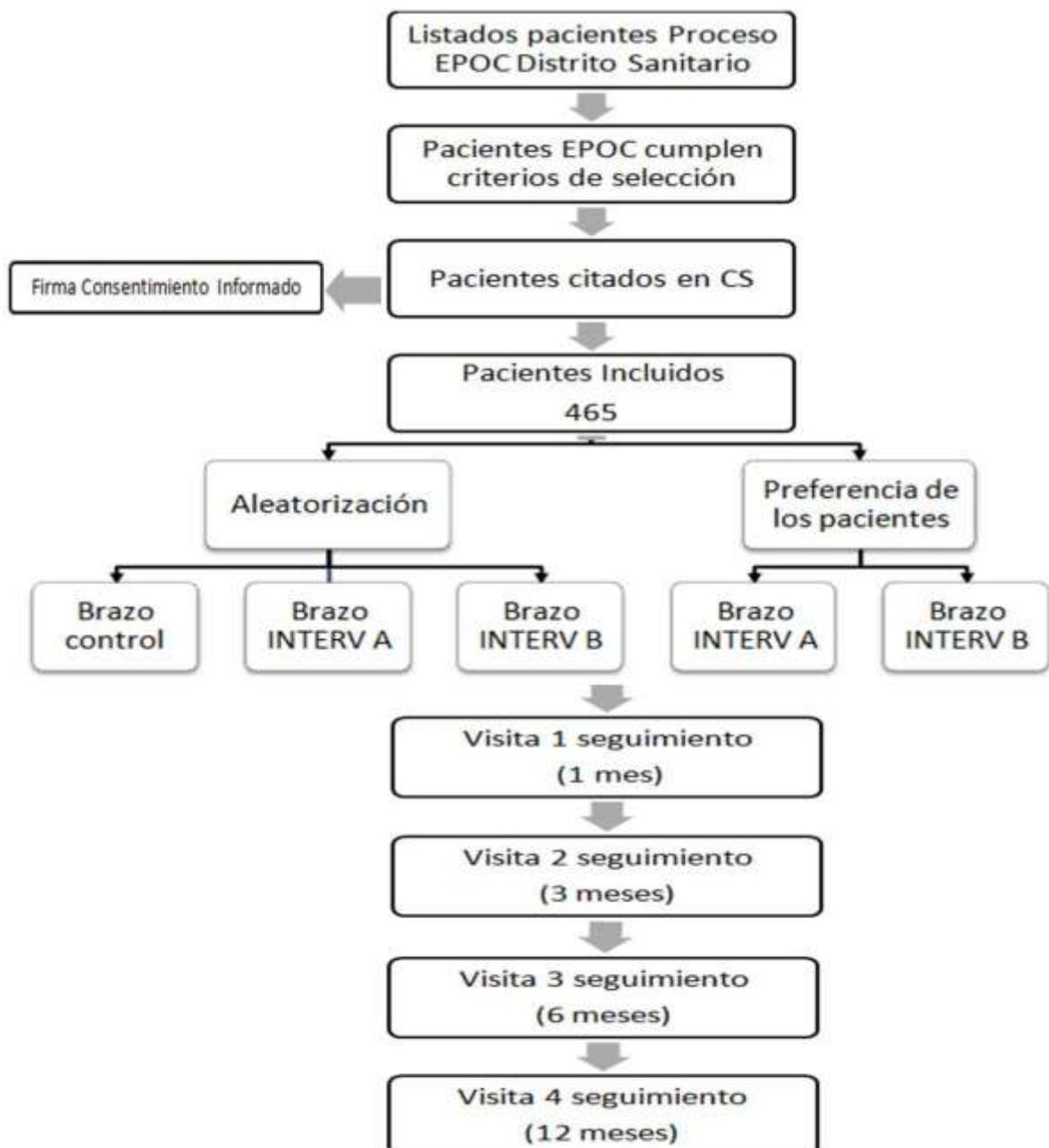
- Visita 3, seis meses tras inclusión:

Mismo procedimiento que en la visita 1. Se registraron cambios en la variable resultado principal, en la variable resultado secundaria pico flujo, y en las variables independientes: hábito tabáquico, agudizaciones, utilización de recursos sanitarios (visitas al centro de salud, urgencias, etc...) y tratamiento (anotando tipo y motivo del cambio) A continuación, se les volvió a pedir que realizaran una demostración de la técnica de inhalación. Tras anotar los errores de la técnica, se procedió a entrenar al paciente en la realización correcta de la técnica mediante demostración con placebo, tal y como viene recogido previamente.

• Visita 4, doce meses tras inclusión:

Igual a la visita 0 y 2. Se realizó una visita completa, midiendo todas las variables del estudio. Se les volvió a pedir que realizaran una demostración de la técnica de inhalación. Tras anotar los errores de la técnica, se procedía a entrenar al paciente en la realización correcta de la técnica mediante demostración por monitor con placebo.

**Figura 4. Esquema de visitas de nuestro estudio**



## **7. ENTRADA Y GESTIÓN INFORMÁTICA DE LOS DATOS**

Los datos de los pacientes se han recogido en cuadernos de recogida de datos (CDR) Tenemos 3 tipos diferentes de CDRs: uno para los pacientes del brazo control, otros para los brazos intervención A y otro para los brazos intervención B, ya que las visitas de seguimiento no son exactamente iguales.

Cada CDR que correspondía a un paciente, se identificaba con un código, y era en ellos, donde se anotaban las diferentes variables recogidas durante las visitas. Los datos recogidos en los CDRs, se introdujeron de forma progresiva en el programa estadístico SPSS. Los pacientes se introducían en el programa con el código que se les adjudicó en su CDR. Una vez completada la base de datos, se fueron analizando las variables tal y cómo se indica más adelante.

Todos los datos recogidos en los CDRs como el registro informático de estos datos se realizaron siguiendo la normativa vigente para la protección de datos (Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos y R.D. 994/99)

## **8. ESTRATEGIA DE ANÁLISIS**

El análisis de los datos se ha realizado mediante el paquete estadístico SPSS/PC versión 15.0., licenciado para la Universidad de Málaga. La estrategia de análisis sigue los siguientes pasos para la consecución de los objetivos propuestos.

### **8.1 Estadística descriptiva y comparación de los brazos del estudio**

Hemos realizado un análisis descriptivo de todas las variables contempladas en el estudio. Para variables cualitativas se calcularon las frecuencias absolutas y relativas de cada categoría. Para las cuantitativas se calcularon como estadísticos de tendencia central la media y la mediana, en los casos en que las medias se vieron muy influenciadas por valores extremos. Como estadístico de dispersión se calculó la desviación estándar.

También se calcularon los intervalos de confianza para una proporción y una media:

IC 95% = Media  $\pm$  1.96 x error típico de la media (ESS)

Error típico de la media: Desviación/Raíz cuadrada tamaño de la muestra.

$$\left( \bar{x} - Z\alpha/2 \frac{\sigma}{\sqrt{n}}, \bar{x} + Z\alpha/2 \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \right)$$

IC 95% = Proporción  $\pm$  1.96 x error típico de la proporción.

Error típico de la proporción: Raíz cuadrada de p (1-p)/tamaño de la muestra.

$$\left( Pn - Z\alpha/2 \sqrt{\frac{Pn(1-Pn)}{n}}, Pn + Z\alpha/2 \sqrt{\frac{Pn(1-Pn)}{n}} \right)$$

Para realizar la comparación de los brazos de estudio en estado basal se realizó un análisis bivalente en el que se relacionó cada una de las variables, en la visita 0, con el grupo o brazo al que pertenecían utilizando el Test de Chi-cuadrado para variables cualitativas o un análisis de varianza (ANOVA) para variables cuantitativas.

Se realizaron varias comparaciones debido al tipo de diseño elegido para el estudio:

- Comparación entre grupos de estudio. Se trata de analizar las diferencias encontradas a tiempo 0 entre el Grupo Aleatorización y el Grupo Preferencias. Al no realizarse una asignación al azar es factible encontrar diferencias basales en las características de los sujetos de ambos grupos.
- Comparación entre los brazos del Grupo Aleatorización. Ya que se trata de un grupo aleatorizado se pretende analizar la comparabilidad de los brazos de este grupo (control, intervención A e intervención B) ya que si la asignación al azar se ha realizado correctamente no se deberían encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los brazos para ninguna de las variables medidas.
- Comparación brazos Grupo Preferencias. Se trata de analizar las diferencias a tiempo 0 entre los brazos (intervención A e intervención B) de este grupo. Al no



realizarse una asignación al azar es factible encontrar diferencias basales en las características de los sujetos de ambos brazos.

Todas las diferencias encontradas en la realización de estos análisis se tuvieron en cuenta a la hora de realizar los análisis posteriores.

## 8.2 Efectos de las pérdidas

Se compararon todas las variables registradas de los sujetos que acudieron a la visita 0 y los que acudieron a la visita 4, para medir la existencia de algún efecto debido a las pérdidas sufridas a lo largo del estudio sobre las características de la muestra, utilizando el Test de Chi-cuadrado para variables cualitativas o un análisis de varianza (ANOVA) para variables cuantitativas. Este análisis se llevó a cabo tanto en la muestra total como en cada uno de los grupos en los que se divide el diseño.

## 8.3 Eficacia de la intervención

En cuanto a la variable resultado principal (realización de una correcta técnica de inhalación), calculamos la evolución a lo largo de las visitas según el análisis por intención a tratar. Es decir, para el análisis se han tenido en cuenta a todos los sujetos que iniciaron el estudio y todos han sido analizados en el grupo al que originalmente fueron asignados. Para tener en cuenta a todos los sujetos tenemos que rellenar los huecos ocasionados por los datos perdidos derivados de las pérdidas durante el periodo de seguimiento. Esto se denomina imputación de datos y hay varias formas de hacerlo<sup>256,257</sup>. En nuestro caso vamos a imputar el “no” a todos los datos perdidos, es decir, que nuestra variable resultado principal sea “no”: realiza la técnica de inhalación incorrectamente.

Se compararon los resultados de cada uno de los brazos en las visitas de seguimiento con la visita 0 mediante el test de chi-cuadrado.

Como medida de eficacia de la intervención, se calculó el NNT (número necesario a tratar) que es el número de pacientes al que tenemos que someter a nuestra intervención para que uno, que no realiza correctamente la técnica inhalatoria, la realice bien. También calculamos el RR (riesgo relativo), es el cociente entre la

incidencia acumulada en expuestos a la intervención con la incidencia acumulada en no expuestos a ésta; el AAB (aumento absoluto del beneficio), es la diferencia entre la tasa de realización de una correcta técnica de inhalación en el brazo de intervención y la tasa de realización de una correcta técnica de inhalación en el brazo control; y el ARB (aumento relativo del beneficio), es el cociente entre el AAB y la tasa de realización de una correcta técnica de inhalación en el brazo control. Cada grupo fue analizado por separado.

Se calcularon los intervalos de confianza al 95% del RR, AAB y NNT, utilizando las siguientes fórmulas:

$$\text{IC 95\% del RR} = \text{Ln (RR)} \pm 1.96 \text{ ESS (RR)}$$

$$\text{ESS (RR)} = \sqrt{\frac{1}{a} - \frac{1}{a+c} + \frac{1}{b} - \frac{1}{b+d}}$$

$$\text{IC 95\% AAB} = \text{AAB} \pm 1.96 \text{ ESS (AAB)}$$

$$\text{ESS (AAB)} = \sqrt{\frac{Ic(1-Ic)}{c+d} + \frac{Ii(1-Ii)}{a+b}}$$

$$\text{IC 95\% del NNT} = 1/\text{límite inferior IC 95\% AAB} - 1/\text{límite superior IC 95\% AAB}$$

Donde:

- Ln: logaritmo neperiano
- ESS: error típico de la media
- *a*: número de sujetos que realizan correctamente la técnica de inhalación en el brazo intervención
- *b*: número de sujetos que realizan incorrectamente la técnica de inhalación en el brazo intervención
- *c*: número de sujetos que realizan correctamente la técnica de inhalación en el brazo control
- *d*: número de sujetos que realizan incorrectamente la técnica de inhalación en el brazo control
- *Ic*: tasa de realización de una correcta técnica de inhalación en el brazo de control



- *li*: tasa de realización de una correcta técnica de inhalación en el brazo intervención

Debido al tipo de diseño del estudio el cálculo de los parámetros de eficacia se realizaron solo en el brazo Aleatorización de la siguiente manera:

- Comparación del brazo control con cada uno de los brazos pertenecientes a las dos intervenciones evaluadas: intervención A vs control e intervención B vs control
- Comparación del brazo intervención A y el brazo intervención B.

## **8.4 Efecto de las preferencias**

Para evaluar el efecto de las preferencias se realizó una comparación entre los Grupos de Preferencia y Aleatorización, relacionando la variable grupo con la variable dependiente, realización de una correcta técnica de inhalación, utilizando el test Chi-cuadrado. Además, se calculó la diferencia en el porcentaje de realización de una correcta técnica de inhalación entre los brazos que recibieron la intervención A en ambos grupos, y lo mismo para los brazos de la intervención B.

## **8.5 Análisis de los factores relacionados con técnica de inhalación**

### **8.5.1 Análisis Bivariante**

En la visita 4, se relacionó cada variable con la variable dependiente, realización de una correcta técnica de inhalación (chi-cuadrado para variables cualitativas y ANOVA, para cuantitativas), para detectar si había asociación entre la variable resultado principal y cualquiera de las demás variables tras la intervención.

### **8.5.2 Análisis Multivariante**

Se realizó un modelo multivariante de regresión logística para la variable principal, realización correcta de la técnica de inhalación (dicotomizada: si/no); considerando como variable predictora, la intervención, y como posibles variables modificadoras del efecto, las restantes variables independientes que hubieran



mostrado relación estadísticamente significativa con la variable dependiente en el análisis bivalente, o que, aunque no alcancen el nivel de significación, se incluyan en nuestra hipótesis o sean clínicamente relevantes.

En primer lugar, llevamos a cabo un análisis automático utilizando un modelo condicional hacia delante y un modelo condicional hacia atrás. En segundo lugar, llevamos a cabo un análisis manual en el que fuimos quitando variables según su grado de significación en el modelo hasta quedarnos con el modelo que presentaba variables con significación estadística.

## **9. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Este ensayo fue evaluado y aprobado por el Comité Autonómico de Ensayos Clínicos de Andalucía el 25 Enero 2011.

El estudio se ha realizado de acuerdo con la legislación vigente en relación con las **directrices de la Buena Práctica Clínica** (BPC) de la International Conference on Harmonisation (ICH)<sup>258</sup>, **y la Declaración de Helsinki**<sup>259</sup> (versión actualizada de Abril 2013 de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos)

Un aspecto ético que se contempla es la **firma del consentimiento informado** como requisito imprescindible para la participación en el estudio. Con este documento se podrá garantizar al paciente el principio de beneficencia de la investigación y que no supondrá riesgos excesivos (principio de no maleficencia) El impreso de consentimiento informado siguió las normas contenidas en la declaración de Helsinki, así como, lo estipulado en el Título I, Artículo 12, del Real Decreto 561/1993 del 16 de abril.

Además de una hoja informativa, que acompañará al consentimiento, a los pacientes se les **explicará verbalmente** en que consiste el estudio, pues se trata de personas de una edad avanzada y en muchos casos su nivel cultural es bajo.

Por otro lado, se garantizará al paciente la **confidencialidad de los datos** tal como exige la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal y el R. D. 994/99, así como las instrucciones dadas por la

Secretaría General del SAS (Servicio Andaluz de Salud), 21 de agosto 2007, para velar porque se cumplieran con las previsiones de la LOPD en sus centros sanitarios. Las dos medidas más importantes que hemos tomado para proteger la confidencialidad, han sido; identificar a cada paciente con un código, y sólo los investigadores han tenido acceso a los datos de los sujetos participantes. La conservación de los registros, la identificación de los participantes y su número de identificación fueron registrados en una base de datos custodiada por el personal investigador no involucrado directamente en la fase de intervención. Estos datos fueron encriptados para salvaguardar la confidencialidad.

Otro aspecto es la posibilidad de encontrar en los grupos control e intervención A (sólo folleto) algún error considerado como muy importante en la técnica de inhalación que pudiera comprometer de forma importante el beneficio del fármaco. En estos casos se ha contemplado aplicar un **mecanismo de rescate** para garantizar el principio de beneficencia. Para ello, cuando se observe este tipo de errores se advertirá al paciente de éste y se le dirá cómo evitarlo. Este hecho se anotará en el CDR como incidencia y se tendrá en cuenta a la hora del análisis de los datos.

## 10. LIMITACIONES Y DIFICULTADES DEL ESTUDIO

El primer sesgo que contemplamos hace referencia al tipo de diseño propuesto para este estudio, el ensayo de preferencia o de cohorte comprensiva. Este diseño pretende valorar si las preferencias de los pacientes influyen en cómo responden ante las intervenciones. Para su realización hay dos grupos de pacientes unos que expresan su preferencia y son asignados al grupo elegido directamente y otros que no tienen una preferencia clara y son asignados al azar a un brazo. Por el tipo de diseño podemos encontrar los siguientes inconvenientes:

- **Sesgo de autoselección** por no formar todos los brazos al azar lo que podría llevarnos, a que las muestras (preferencia y aleatorización) que se generen para ambos grupos, no sean lo bastante similares. La literatura nos dice que en general en los estudios realizados no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas. Al inicio del análisis se realizará un estudio en

condiciones basales de datos estructurales de todos los subgrupos de pacientes.

- En segundo lugar, y debido a que se trata de un estudio en el que están presentes aspectos psicológicos complejos en relación a las preferencias de los participantes, se puede producir un “**efecto terapéutico**” que se trata de un efecto psicológico similar al efecto placebo. Este y otros sesgos se incluirán en la discusión al no poderse evitar debido a las características de estudio.

Otros sesgos que contemplamos son:

- El **efecto Hawthorne** inherente a cualquier estudio, ya que el participante al sentirse observado puede alterar su comportamiento habitual. Como mencionamos anteriormente, la existencia de éste se incluirá en la discusión.
- El **sesgo de la obsequiosidad** se intentará evitar explicando a los pacientes que las preguntas que nos contesten y los cuadernos de recogida de datos que complementamos, no están identificados con sus datos personales, si no con un código, para que éstos sean anónimos.
- Como los pacientes deben contestar a varios cuestionarios, puede darse el **sesgo de la respuesta invariable**, para disminuirlo se insistirá en que la respuesta a la pregunta sea calmada y se dejará el tiempo suficiente para que la respuesta sea adecuada.
- **Sesgo del falseamiento**, se minimizará creando un ambiente distendido en las visitas y explicando que la información aportada por el paciente no trascenderá a otros ámbitos que no sea la visita.
- También se podrían dar **sesgos de información** debidos a un error de medición de algunas variables.

El mecanismo de rescate que se contempla para los grupos control e intervención A, pueden producir un sesgo de información que podría ir en contra del efecto de la intervención en estudio, sin embargo no tenemos dudas de que debemos garantizar ante todo el beneficio del paciente. Para minimizarlo estas incidencias se han anotado en el cuaderno de recogida de datos y se han tenido en cuenta a la hora de realizar análisis posteriores.



- Sesgos de **entrevistador** debido a que los cuestionarios utilizados serán administrados por éste. Para minimizar estos sesgos los entrevistadores-monitores serán previamente entrenados de forma que las visitas sean lo más homogéneas posible.
- En cuanto a los **factores de confusión** hemos intentado tenerlos todos en cuenta en las variables que mediremos a lo largo del estudio como el número y tipo de dispositivo de inhalación utilizado, el pico de flujo inhalatorio o el minimal test, para ver cuales influyen claramente sobre la intervención.
- Otra de las limitaciones del estudio es el **sesgo del no respondiente**, se produce porque habrá pacientes que se pierdan a lo largo del estudio. Estas pérdidas pueden influir en nuestro estudio, por lo que para minimizar su efecto hemos llevado a cabo distintas medidas:
  - La muestra ha sido calculada teniendo en cuenta la posibilidad de tener hasta un 40% de pérdidas, sin que estas influyan en la validez de nuestro estudio.
  - Antes de incluir al paciente en el estudio, se le informará de la necesidad de acudir a diferentes visitas, para ver la disponibilidad del paciente para asistir a ellos, en caso de no disponibilidad no sería incluido en el estudio.
  - Adecuada información y motivación de los sujetos incluidos en el estudio. Para ello contamos con:
    - Hojas informativas aportadas durante la captación del sujeto, antes de la solicitud del consentimiento informado.
    - Formación de los investigadores.
    - Accesibilidad al equipo investigador: consideramos importante que el sujeto a estudio conozca los nombres y la forma de acceder del personal investigador de su centro (los datos del equipo para el contacto con los pacientes se facilitará en la hoja informativa).
  - Recordatorio telefónico la semana previa a la visita programada.



- Mecanismos de recaptación: Establecimos un mecanismo de recaptación telefónico, hasta 3 llamadas, para recuperar sujetos perdidos que no acuden a las distintas revisiones. En caso de no lograrse la medición de las variables necesarias, se tratará de obtener la mayor información posible de las causas de la no asistencia a la visita.
- Mediremos el efecto de las pérdidas durante el análisis estadístico para confirmar que no influyen en las conclusiones y anotaremos los motivos que llevan a los pacientes a abandonar el estudio.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# ***RESULTADOS***



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



## 1. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se revisaron 3810 historias, a partir de los listados de usuarios en el Proceso Asistencial “EPOC”.

Tras la revisión de historias, se descartan 2358 por no cumplir los criterios de selección. Las causas se recogen en la **tabla 30**:

**Tabla 30. Causas por las que los pacientes no cumplían criterios de selección.**

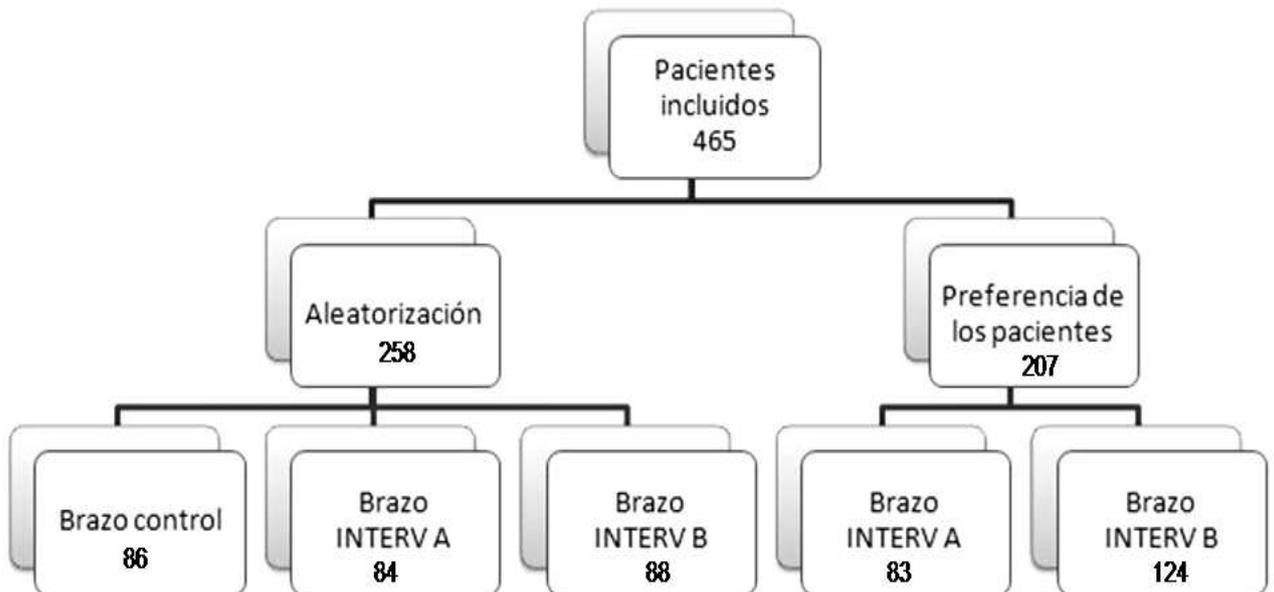
Relacionadas con el tratamiento (822)	No tratamiento para EPOC	388
	No tratamiento actual	372
Relacionadas con el diagnóstico (499)	Otras patologías respiratorias, no EPOC	499
Relacionadas con el registro Diraya (621)	No diagnóstico EPOC Diraya	491
	Fallecidos	93
	No historia clínica en CS	37
Trastornos psicopatológicos (76)	Trastornos neurológicos	65
	Trastornos psiquiátricos	11
Otras causas (290)	No pueden acudir al servicio	236
	Cáncer de vía aérea	38
	Extranjeros habla no española	5
	llocalizables	7
	Otros	4

Las 1452 historias restantes se consideraron posibles candidatos a participar en el estudio. Tras contactar con ellos telefónicamente, y acudir a la primera visita en el centro de salud (Visita 0 o de inclusión):

465 fueron incluidos puesto que cumplían los criterios de selección y aceptaron participar en el estudio, comprendiendo y firmando el consentimiento informado que se requería para su incorporación. Se asignaron los pacientes con preferencias a la intervención que elegían y los que no tenían preferencias se aleatorizaron. La muestra quedó dividida de la siguiente forma tras la visita 0 o de inclusión, tal y como se representa en la **figura 5**:

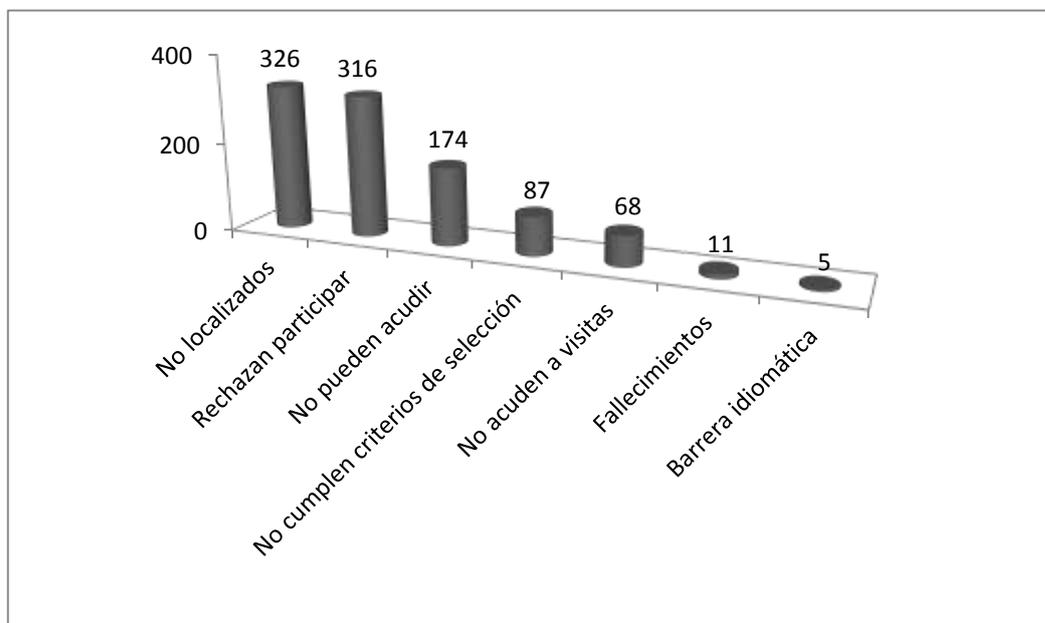
- Grupo Aleatorización: 258 pacientes que se dividían en 3 brazos:
  - Brazo control: 86 pacientes.
  - Brazo intervención A: 84 pacientes.
  - Brazo Intervención B: 88 pacientes.
- Grupo Preferencias: 207 pacientes que se dividían en 2 brazos:
  - Brazo intervención A: 83 pacientes.
  - Brazo intervención B: 124 pacientes.

**Figura 5. Clasificación de la muestra en la visita de inclusión**



987 no fueron incluidos en el estudio. Las causas se recogen en la **gráfica 1**:

**Gráfica 1: Causas de no inclusión de los sujetos preseleccionados**

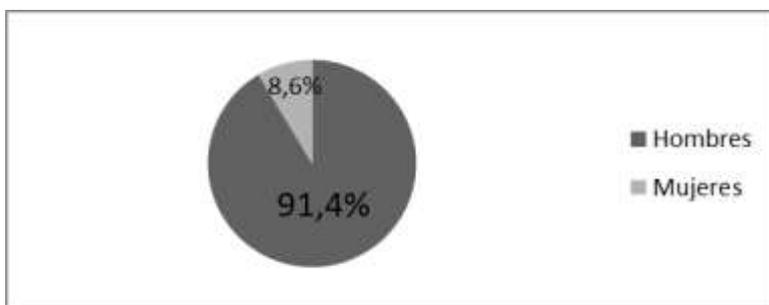


## **2. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA AL INICIO DEL ESTUDIO**

### **2.1 Variables relacionadas con el paciente. Perfil sociodemográfico**

- **Sexo:** La distribución de los pacientes por sexo fue de 40 mujeres (8.6%) y 425 hombres (91.4%)

**Gráfica 2. Distribución de los pacientes por sexo**

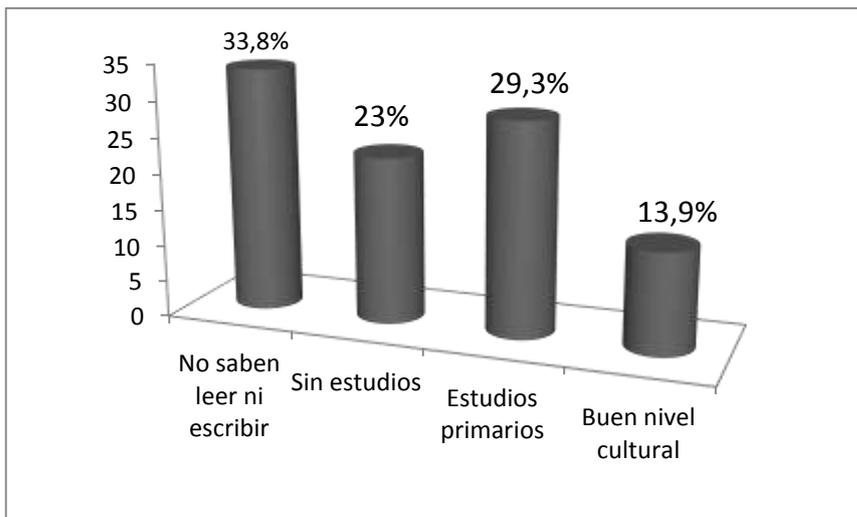


- **Edad:** La edad media de nuestra muestra es de 69.8 años (IC 95%, 69.41-70.19)



- **Nivel educativo:** De los 465 pacientes de nuestra muestra, sólo el 13.9% (n=64) de nuestra muestra presenta un nivel educativo alto. Dentro del 86.1% (n=397) restante: el 23% (n=106) no tenía estudios, el 33.8% (n=156) no sabían leer ni escribir y el 29.3% (n=135) habían cursado estudios primarios.

**Gráfica 3. Nivel educativo de nuestra muestra**



- **Estado civil:** El 83.6% de los pacientes estaban casados, mientras que el 16.4% no lo estaban (solteros 3%, separado/divorciado 3.5% y viudo 9.9%)

**Tabla 31. Estado civil de los pacientes incluidos en el estudio**

Estado civil	n	%
Casado	387	83.6%
Soltero	14	3%
Separado/divorciado	16	3.5%
Viudo	46	9.9%

*n: Número pacientes; % Porcentaje en la muestra.*

## 2.2 Variables relacionadas con el perfil cognitivo del paciente

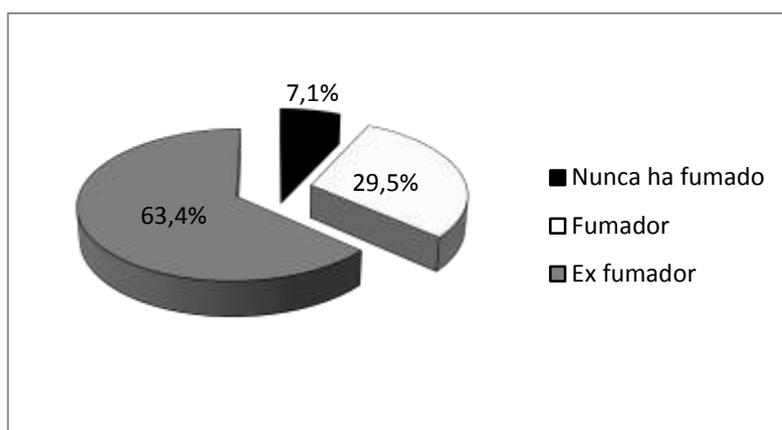
En el Mini Mental Test obtuvimos que presentaban un deterioro cognitivo, es decir, una puntuación menor de 24 puntos, el 22.8% de la muestra (n=106). El 76.3% (n=355) obtuvieron un resultado normal.

## 2.3 Variables relacionadas con la enfermedad. Perfil clínico

### - Hábito tabáquico:

- El 63.4% son ex-fumadores (n=295), con una media de 59.15 paquetes/año (IC 95%, 54.67-63.62). La media de años que hace que abandonaron el tabaco es de 15.88 años (IC 95%, 14.53-17.23)
- El porcentaje de no fumadores fue del 7.1% (n=33)
- El 29.5% de la muestra (n=137) sigue fumando con una media de 39.78 paquetes/año (IC 95%, 39.24-40.32)
- La media de años fumando es de 40.8 años (IC 95%, 40.12-41.47)

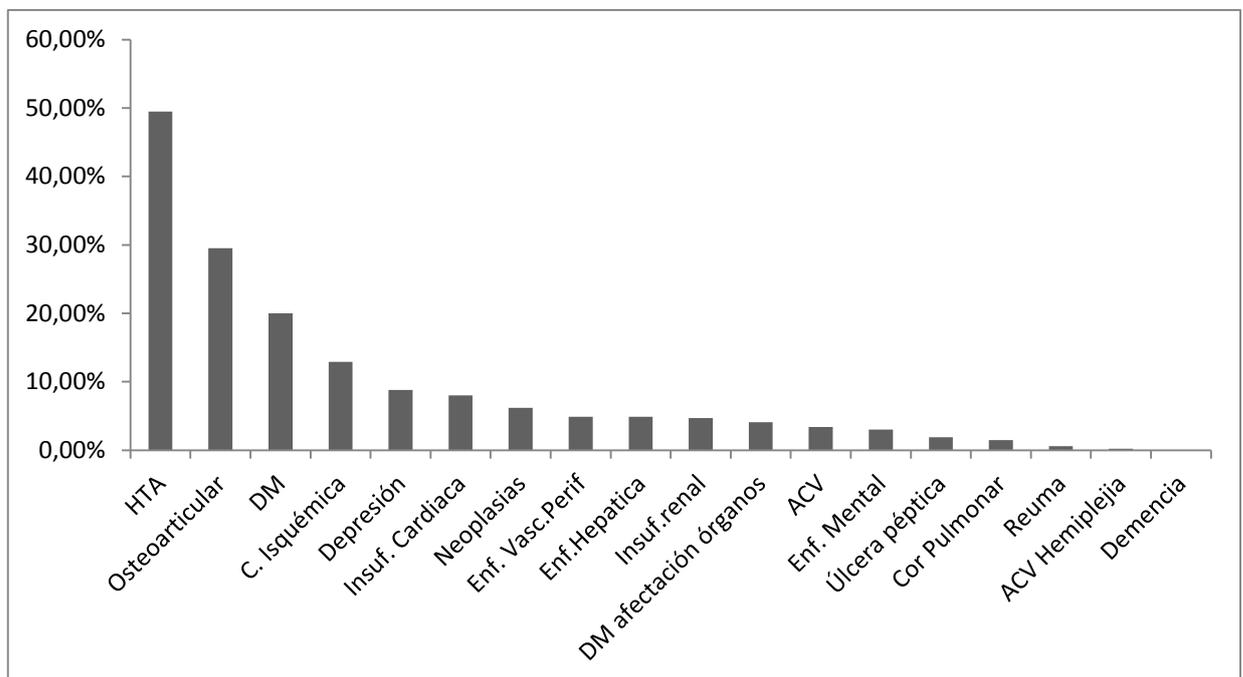
**Gráfica 4. Hábito tabáquico en nuestra muestra**





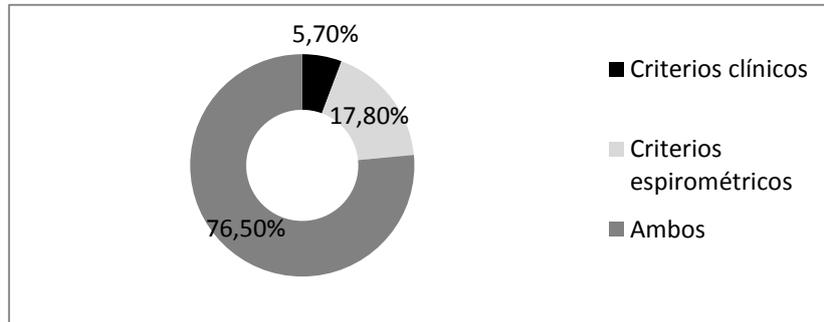
- **Comorbilidades:** Las comorbilidades que más frecuentemente aparecen en nuestra muestra son: la hipertensión arterial (HTA) con un 49.5% (n=230), la patología osteoarticular con un 29.5% (n=137) y la Diabetes Mellitus 20% (n=93) En la **gráfica 5** se muestran todas las comorbilidades registradas en la muestra.

**Gráfica 5. Comorbilidades presentes en nuestra muestra**



- **Tiempo de diagnóstico de EPOC:** Nuestros pacientes llevan una media de 6.28 años (IC 95%, 5.79-6.77) diagnosticados de EPOC.
- **Criterios diagnósticos de EPOC:** El diagnóstico se realizó en el 5.7% de los pacientes (n=21) por criterios clínicos, en el 17.8% (n=66) por criterios espirométricos y en el 76.5% (n=284) utilizando ambos criterios.

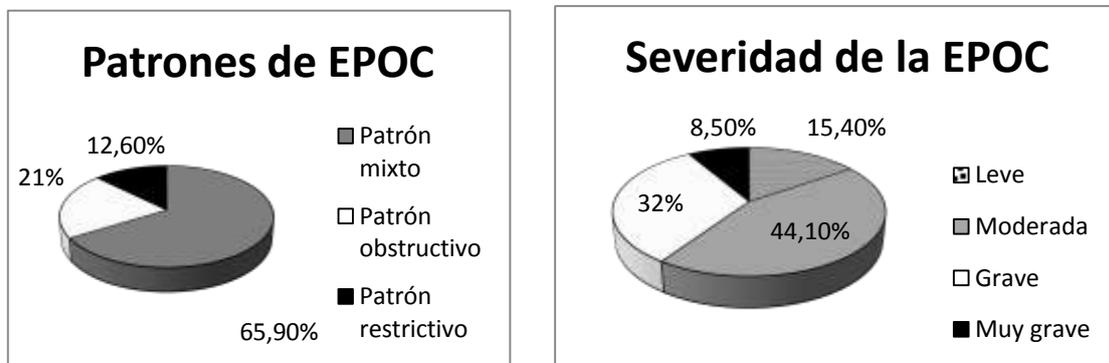
**Gráfica 6. Criterios diagnósticos de EPOC**



- Espirometría, patrón y severidad

- En la espirometría forzada la media del cociente FEV<sub>1</sub>/FVC era del 63.25% (IC 95%, 62.51-63.98), el porcentaje de FEV<sub>1</sub> del 55.17% (IC95%, 54.26-56.07) y el de FVC del 63.96% (IC95%, 63-64.92)
- Encontramos un patrón mixto en un 65.9% de la muestra (n=292), un patrón obstructivo en el 21% (n=93) y un patrón restrictivo en el 12.6% de los sujetos (n=56)
- En cuanto a la gravedad de la EPOC, la severidad era leve en el 15.4% de la muestra (n=69), moderada en el 44.1% (n=197), grave en el 32% (n=143) y muy grave en el 8.5% (n=38)

**Gráfica 7. Patrones y severidad de la EPOC en la muestra**





- Reagudizaciones de EPOC en el último año: En el último año, el 41.8% (n=194) de los pacientes de la muestra tuvieron alguna reagudización de su EPOC, con una media de reagudizaciones de 0.83 (IC95%, 0.77-0.89)
- Visitas a los servicios sanitarios por causa del EPOC: En la **tabla 32**. Se recogen los datos sobre las consultas que realizan los pacientes de nuestra muestra en el último año, como consecuencia de su patología. Destacar que de las 6.09 (IC95%, 5.83-6.35) visitas al centro de salud que realizaron de media en el último año nuestros pacientes, un 31.85% fueron debidas a la EPOC.

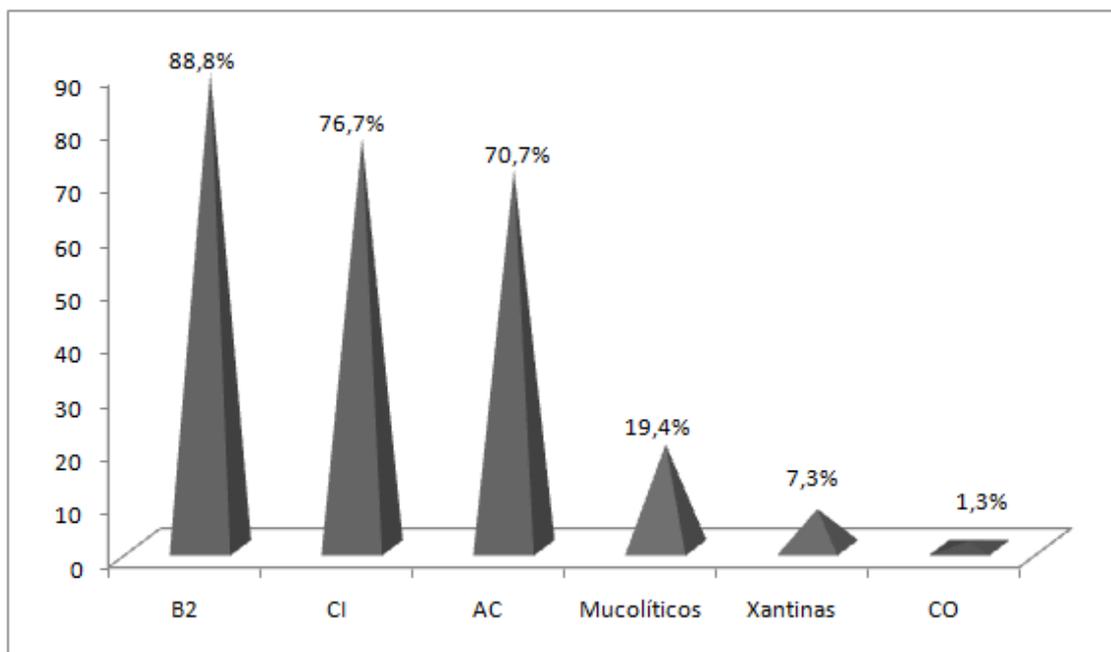
**Tabla 32. Visitas a los servicios sanitarios debidas al EPOC en el último año**

Servicios sanitarios	Media	IC95%
Consultas en CS debidas al EPOC	1.94	1.79-2.09
Urgencias Centro de Salud	0.27	0.22-0.31
Urgencias hospital	0.27	0.19-0.35
Ingresos hospitalarios	0.04	0.02-0.05
Días ingreso en hospital	0.43	0.27-0.59
Ingresos en UCI	0.01	0.005-0.015
Días de ingreso en UCI	0	0
Visitas a especialista	0.37	0.34-0.4
Días de baja laboral	0.01	0.006-0.04

CS: Centro de Salud; UCI: Unidad de cuidados intensivos.

- Tratamiento: Los fármacos más prescritos fueron los agonistas beta 2 adrenérgicos en el 88.8% (n=412) de los pacientes, los corticoides inhalados en el 76.7% (n=356) y los anticolinérgicos en el 70.7% (n=328). El resto de tratamientos prescritos se muestran en la **gráfica 8**.

**Gráfica 8. Porcentaje de tratamiento prescrito en el momento del estudio**



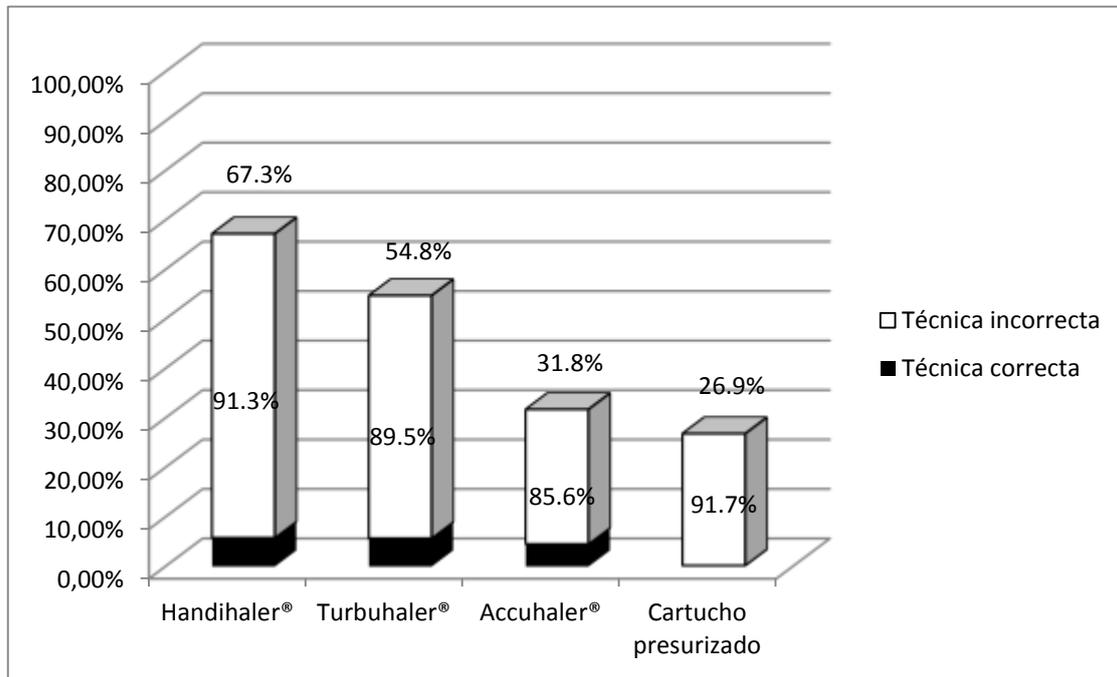
$\beta$ 2: Agonistas beta 2 adrenérgicos; CI: Corticoides inhalados; AC: Anticolinérgicos; CO: Corticoides orales.

## 2.4 Variables relacionadas con la técnica de inhalación

### - Técnica de inhalación:

- El dispositivo más prescrito entre nuestros pacientes es el Handihaler<sup>®</sup> 67.3% (n=313), seguido del Turbuhaler<sup>®</sup> 54.8% (n=255), el Accuhaler<sup>®</sup> 31.8% (n=148), el cartucho presurizado 26.9% (n=125) y otros dispositivos el 12.5% (n=58). Estos datos se resumen en la **gráfica 9**.
- El 92.2% (n=432) de nuestra muestra realiza una técnica inhalatoria incorrecta.
- Por dispositivos, realizan una técnica de inhalación incorrecta, con cartucho presurizado el 91.7%, con Handihaler<sup>®</sup> el 91.3%, con Turbuhaler<sup>®</sup> el 89.5% y con Accuhaler<sup>®</sup> el 85.6%. Estos datos se representan en la **gráfica 9**.

**Gráfica 9. Utilización de los distintos dispositivos y porcentaje de técnica correcta e incorrecta en cada uno de ellos.**



- Errores en la técnica de inhalación según el tipo dispositivo: En las siguientes tablas de recogen los distintos errores cometidos por pasos.

**Tabla 33. Errores cometidos en el dispositivo Handihaler®**

HANDIHALER®		ERROR % (n)
<b>Técnica errónea general</b>		<b>91.3% (284)</b>
	Abrir dispositivo	0%
	Colocar la cápsula en el dispositivo	0%
	Cerrar el dispositivo	0.3% (1)
	Boquilla hacia arriba apretar el botón	10.34% (32)
	Expulsar aire lenta y profundamente	84.8% (263)
	Boquilla adecuadamente en la boca	1% (3)
	Aspirar enérgicamente	8.4% (26)
	Aguantar la respiración 10 seg	74.5% (231)
	Vaciado	10% (31)
	Retirar los restos de cápsula del dispositivo	0.3% (1)

**Tabla 34. Errores cometidos en el dispositivo Turbuhaler®**

<b>TURBUHALER®</b>		<b>ERROR % (n)</b>
<b>Técnica errónea general</b>		<b>89.5% (221)</b>
	Abrir y cargar el dispositivo	16.57% (41)
	Expulsar aire lenta y profundamente	80.22% (198)
	Colocar adecuadamente labios en boquilla	0.8% (2)
	Aspirar enérgicamente	6.9% (17)
	Aguantar la respiración 10 seg	72.9% (180)
	No cerrar el dispositivo	6.1% (15)

**Tabla 35. Errores cometidos en el dispositivo Accuhaler®**

<b>ACCUHALER®</b>		<b>ERROR % (n)</b>
<b>Técnica errónea general</b>		<b>85.6% (125)</b>
	Abrir y cargar el dispositivo	8.2% (12)
	Expulsar aire lenta y profundamente	80.1% (117)
	Boquilla adecuadamente en la boca	0%
	Aspirar enérgicamente	10.3% (15)
	Aguantar la respiración 10 seg	62.3% (91)
	Cerrar el dispositivo tras la inhalación	0%

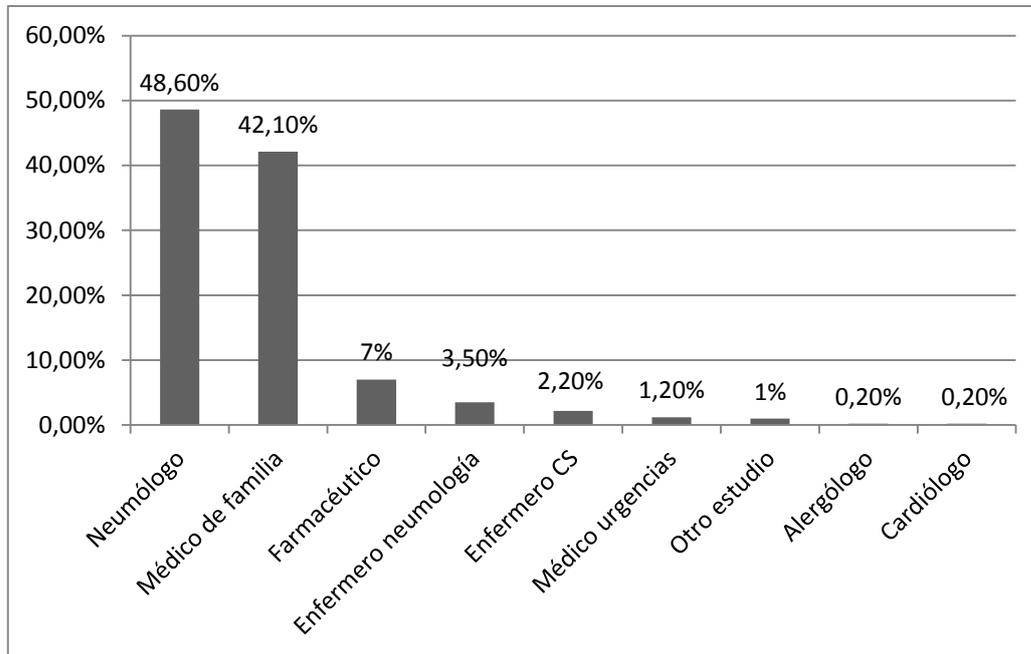
**Tabla 36. Errores cometidos en el cartucho presurizado**

CARTUCHO PRESURIZADO		% ERROR
<b>Técnica errónea general</b>		<b>91.7% (99)</b>
	Cartucho posición vertical	2.8% (3)
	Sujetar adecuadamente el cartucho con los dedos	3.7% (4)
	Agitar	20.4% (22)
	Expulsar aire lenta y profundamente	74.1% (80)
	Boquilla adecuadamente en la boca	5.6% (6)
	Empezar a inspirar lentamente por la boca	52.8% (57)
	Presionar el cartucho	0%
	Seguir con la inspiración lenta y profundamente	31.5% (34)
	Aguantar la respiración 10 seg	68.5% (74)

- Instrucción en la técnica:

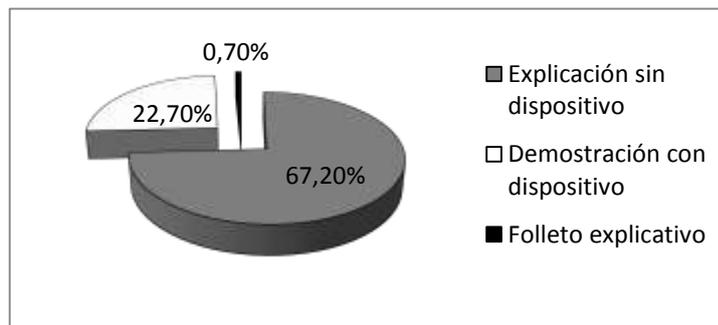
- El 84.9% (n=384) de los pacientes de nuestra muestra habían recibido algún tipo de instrucción de la técnica inhalatoria.
- La media de tiempo desde que se realizó esta instrucción a la inclusión en nuestro estudio fue de 55.63 meses (IC95%, 48.63-51.27)
- La instrucción fue realizada en la mayoría de los casos por el neumólogo 48.6% (n=195), seguido del médico de familia 42.1% (n=169), y otros profesionales de la salud tal y como se muestra en la **gráfica 10**.

**Gráfica 10. Instrucción sobre la técnica de inhalación por tipo de profesionales sanitarios**



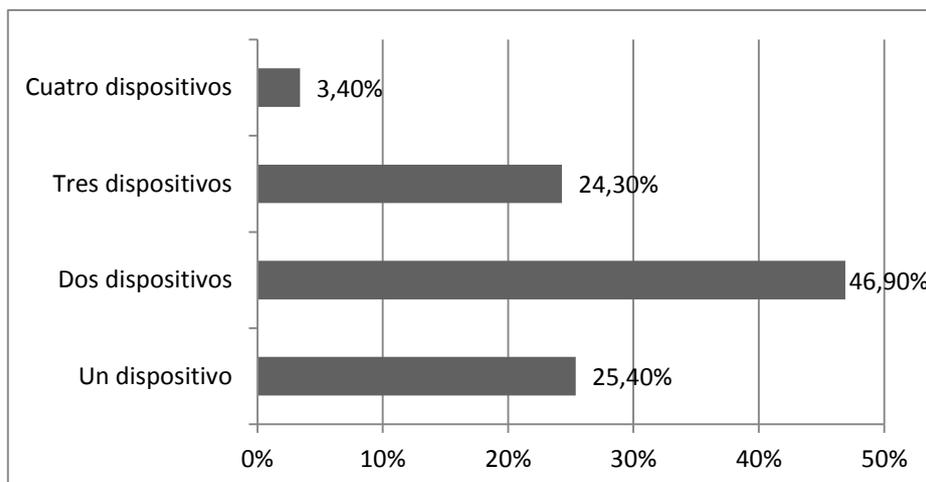
- El método más frecuentemente utilizado para llevar a cabo esta instrucción fue la explicación sin dispositivo (67.2%, n=279), seguido de la demostración con dispositivo (22.7, n=94) y la entrega de un folleto explicativo en el 0.7% (n=3) Estos datos aparecen descrito en la **gráfica 11**.

**Gráfica 11. Métodos utilizados para la instrucción previa del paciente**



- Número dispositivos utilizados: Nuestros pacientes utilizan una media de 2 dispositivos diferentes (IC 95%, 2.02-2.09). El porcentaje de pacientes en función del número de dispositivos aparece en la siguiente **gráfica 12**.

**Gráfica 12. Número de dispositivos diferentes utilizados**



## 2.5 Variables relacionadas con el perfil familiar

- Test de APGAR familiar: El 85% de nuestros pacientes presentaban un buen apoyo familiar (n=407), el 5.7% (n=26) mostraban una disfunción moderada y el 5.9% (n=27) una disfunción grave.

## 2.6 Variables relacionadas con el perfil social

- Test Duke-UNC: Observamos en nuestra un buen apoyo social en el 90.3% de los pacientes (n=420), un buen apoyo afectivo en el 87.5% (n=407) y un buen apoyo confidencial en el 88.6% (n=412)

## 2.7 Variables relacionadas con el perfil funcional

- Pico de flujo inhalatorio: La media de los picos de flujo de nuestros pacientes fue de 149 lpm (IC95%, 146.67-151.99), y la media del pico de flujo en la inspiración máxima es de 169.75 lpm (IC95%, 167.13-172.37)

En el pico de flujo inhalatorio encontramos diferencias significativas en el 0.9% de los pacientes que utilizan Handihaler<sup>®</sup>, el 0.6% de los que usan Accuhaler<sup>®</sup> y el 0.4% de los que utilizan Turbuhaler<sup>®</sup>.

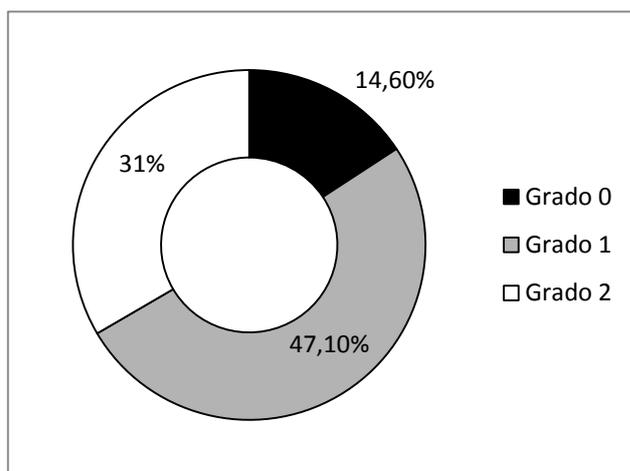
- Índice de Disnea Basal (IDB): Al medir el grado de disnea de nuestros pacientes aplicando este test, obtuvimos que, la mayoría de los pacientes tenían una grado 2 en todas las dimensiones del test: deterioro funcional, magnitud de la tarea y en la magnitud del esfuerzo. Los resultados están expuestos en la **tabla 37**.

**Tabla 37. Índice de Disnea Basal (IDB)**

Grado	Deterioro funcional n (%)	Magnitud de la tarea n (%)	Magnitud del esfuerzo n (%)
0	12 (2.6%)	7 (1.5%)	8 (1.7%)
1	71 (15.4%)	95 (20.7%)	99 (21.6%)
2	194 (42.2%)	247 (53.8%)	254 (55.3%)
3	144 (31.3%)	68 (14.8%)	67 (14.6%)
4	39 (8.5%)	41 (8.9%)	31 (6.8%)

- Escala mMRC: El grado de disnea medido por esta escala aparece representado en la **gráfica 13**, donde vemos como el 47.1% (n=218) presentan disnea grado 1, seguido de un 31% (n=142) con disnea grado 2 y el 14.6% (n=67) con disnea grado 0.

**Gráfica 13. Grado de disnea. Escala de mMRC**



*Grado 0: Ausencia de disnea excepto al realizar ejercicio intenso; Grado 1: Disnea al caminar deprisa o al subir una cuesta poco pronunciada; Grado 2: Incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad, caminando en llano, debido a la dificultad respiratoria, o tener que parar a descansar al caminar en llano al propio paso.*

## 2.8 Variables relacionadas con la calidad de vida

### - Cuestionario EuroQol-5D:

- En la escala visual analógica de este test el nivel de medio de salud, puntuado sobre 100, que referían nuestro pacientes era de 66.59 (IC95%, 65.7-67.45)
- Al comparar la percepción que tenían de su estado de salud con la de hace una año, el 42.6% de la muestra (n=197) referían encontrarse igual, el 35.9% (n=166) mejor y el 21.4% (n=99) peor.
- El resto de los resultados de este test se muestran en la **tabla 38**.

**Tabla 38. Resultados Cuestionario (EuroQol-5D)**

	Movilidad n (%)	Cuidado personal n (%)	Actividades cotidiana n (%)	Dolor n (%)	Ansiedad/ depresión n (%)
<b>Sin problemas</b>	321(69.3%)	409(88.3%)	394(85.1%)	293(63.3%)	341(73.7%)
<b>Algunos problemas</b>	141(30.5%)	50(10.8%)	64(13.8%)	165(35.6%)	108(23.3%)
<b>Muchos problemas</b>	1 (0.2%)	4 (0.9%)	5 (1.1%)	5 (1.1%)	14 (3%)

### - Cuestionario respiratorio de SGRQ:

- La media de puntuación para la escala total fue de 34.72 (IC95%, 33.94-35.5), afectación de la calidad de vida autopercebida leve-moderada.
- Para la escala de síntomas, la puntuación media es de 36.49 (IC95%, 35.6-37.37). Afectación de la calidad de vida en relación con la presencia de síntomas leve-moderada.

- Para la escala de actividad encontramos una puntuación media de 52.99 (IC95%,52-53.98). Afectación de la calidad de vida por limitación de la actividad leve-moderada.
- Para la escala de impacto la puntuación media es de 24.07 (IC95%, 23.25-24.88). Perciben que el impacto de la EPOC afecta a su calidad de vida de forma leve.

## 2.9 Variables relacionadas con el seguimiento clínico

### - Cuestionario SeguiEPOC:

- En la escala total del cuestionario (puntuación máxima de 10 puntos), los pacientes de la muestra tienen una media de 3.28 (IC95%, 3.22-3.35). Los resultados de los distintos factores se resumen en la **tabla 39**.

**Tabla 39. Resultados Cuestionario SeguiEPOC**

	<b>Puntuación</b>	<b>IC95%</b>
<b>Factor 1 (actividades cotidianas)</b>	3.45	3.38-3.52
<b>Factor 2 (autocuidado)</b>	1.17	1.07-1.26
<b>Factor 3 (sintomatología)</b>	4.18	4.07-4.18

## 2.10 Variables del descriptivo del estudio por brazos

En la **tabla 40** – se recoge el descriptivo de las variables de la muestra inicial según el brazo del estudio.

**Tabla 40. Descriptivo de las variables de la muestra inicial según el brazo de estudio**

Variables	GP		GA		
	BPA	BPB	BAC	BAA	BAB
Téc. Inhalación correcta n%	7 (8.4)	4 (3.3)	10 (11.6)	6 (7.1)	6 (6.7)
Sexo [n(%) Hombres]	96.4	94.3	87.2	89.3	88.8
Edad (años) media (IC 95%)	70.1 (68.3-71.9)	69.6 (68.2-71)	70.2 (68.4-72.1)	68.4 (66.4-70.4)	70.5 (68.5-72.5)
Bajo Nivel Educativo n (%)	92.5	91.9	76.5	83.3	85.4
Fumadores n (%) paquetes/año media (IC 95%)	37.3 56.3 (44.5-68.1)	28.5 61.2 (52.6-69.8)	26.7 52.1 (42.6-61.7)	27.4 57.65 (47-68.3)	28.1 66.9 (56.2-77.5)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) media (IC95%)	28.2 (27.2-29.2)	29.1 (28.3-29.9)	28.7 (27.6-29.9)	29.3 (28.4-30.2)	29.8 (28.6-31)
Comorbilidades					
• HTA [n (%)]	50.6	50.4	50	51.2	44.9
• PO [n (%)]	21.7	22	33.7	38.1	34.8
• DM [n (%)]	18.1	22	14	21.4	23.6
Tiempo de Diagnóstico (años) media (IC 95%)	6.1 (5-7.3)	6.7 (5.6-7.9)	6.3 (5-7.7)	5.3 (4.4-6.2)	6.6 (5.7-7.6)
Patrón de EPOC [n (%)]					
• Obstructivo	6.3	11.1	29.6	27.5	32.9
• Restrictivo	15	13.7	11.1	15	8.2
• Mixto	78.8	75.2	56.8	57.5	57.6
Severidad [n (%)]					
• Leve	8.8	7.7	24.4	17.3	23
• Moderada	38.8	45.3	42.7	53.1	40.2
• Grave	52.5	47	32.9	29.6	36.8
Nº Exacerbaciones/años media (IC 95%)	0.3 (0.2-0.5)	0.8 (0.6-1)	1.2 (0.8-1.5)	0.7 (0.5-0.91)	1.8 (0.6-1.4)
Visitas al CS por EPOC media (IC 95%)	1.3 (0.9-1.6)	1.7 (1.3-2.1)	3 (1.6-4.4)	1.7 (1.3-2.1)	1.95 (1.4-2.4)
Tratamiento prescrito [n (%)]					
• Anticolinérgicos	76.8	73.2	70.9	67.9	64
• Beta-2 adrenérgicos	80.5	93.5	88.4	89.3	89.9
• Corticoides inhalados	70.7	80.5	76.7	72.6	80.9
• Xantinas	9.8	5.7	7	7.1	7.9
Nº dispositivos media (IC95%)	2.02 (1.8-2.2)	2.05 (1.9-2.1)	2.09 (1.9-2.2)	2.06 (1.8-2.2)	2.07 (1.9-2.2)
SGRQ media (IC 95%)					
• Total	34.8 (30.6-39)	34.6 (30.6-39)	33.4 (29.4-37.3)	31 (27.2-34.8)	33 (29.3-36.6)
• Actividades	55.8 (50.8-60.8)	54.3 (50.1-58.5)	49.6 (44.6-54.6)	49.1 (44.4-53.8)	49.9 (45-54.7)
• Síntomas	35.2 (30.5-39.9)	36.8 (33.3-40.3)	36.9 (32.5-41.3)	34.8 (30.6-39.1)	36.1 (32.1-40.2)
• Impacto	23.1 (19-27.4)	22.7 (19.3-26.1)	25.3 (21.3-29.3)	22.5 (18.9-26.1)	24.4 (20.6-28.1)
EuroQoL-5D [n (%)] sin problemas]					
• Movilidad	80.5	71.5	70.9	61.9	61.4
• Cuidado personal	89	84.6	93	88.1	88.6
• Actividades cotidianas	78	85.4	87.2	88.1	86.4
• Ansiedad o depresión	74.4	74	74.4	71.4	73.9
• Dolor/malestar	78	72.4	54.7	54.8	53.4
SeguiEPOC media (IC 95%)					
• Factor 1: actividades	3.46 (3,13-3,79)	3.37 (3,09-3,64)	3.18 (2,85-3,52)	3,07 (2,77-3,38)	3,30 (3-3,6)
• Factor 2: autocuidado	3.46 (3,11-3,81)	3,48 (3,18-3,79)	3.41 (3,03-3,78)	3,33 (2,98-3,67)	3,55 (3,24-3,87)
• Factor 3: sintomatología	1.20 (0,76-1,75) 4,95 (4,44-5,97)	1.17 (0,76-1,75) 4.49 (4,44-5,47)	1.11 (0,68-1,55) 3.87 (3,35-4,39)	1,15 (0,72-1,58) 3,61 (3,16-4,06)	1,20 (0,76-1,64) 3,9 (3,38-4,4)
MMT media (IC95%)	26.5 (25.8-27.1)	26.4 (25.9-27)	26,7 (26,2-27,2)	26,6 (26-27,2)	26,6 (26-27,2)

Variables cuantitativas: media (CI 95%); variables cualitativas: %. GA: Grupo de aleatorización; GP: Grupo de preferencias; BPA: brazo Intervención A Preferencia; BPB: Brazo Intervención B Preferencia; BAC: Brazo aleatorización control ; BAA : brazo aleatorización Intervención A ; BAB : Brazo aleatorización Intervención B ; IMC: índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial; PO : patología osteoarticular ; DM: diabetes mellitus; CS: centro de salud; SGRQ: Cuestionario respiratorio St. George; MMT: Mini Mental Test.

### 3. COMPARACIÓN DE LOS GRUPOS Y BRAZOS AL INICIO DEL ESTUDIO

En este apartado presentaremos las comparaciones al inicio del estudio entre los grupos: preferencia y aleatorización, así como de los diferentes brazos dentro de cada uno de ellos: intervención A, intervención B y control para el grupo aleatorización y para el grupo preferencias: intervención A y B.

En primer lugar se realizó una comparación de todas las variables incluidas en el estudio según el grupo (preferencias o aleatorización) utilizando el test de chi-cuadrado para las variables cualitativas y el test de ANOVA para las cuantitativas. Se recogen en la **tabla 41** las variables que han mostrado diferencias estadísticamente significativas al compararse en ambos grupos.

**Tabla 41. Comparación grupos preferencia y aleatorización al inicio del estudio**

Variables	GA	GP	P
Hombres: n (%)	229 (88.4)	196 (95.1)	0.010 *
Nivel educativo n (%):			
• Bajo	211 (81.8)	186 (91.6)	0.002*
• Alto	47 (18.2)	17 (8.4)	
Patología Osteoarticular n (%)	92 (35.5)	45 (21.8)	0.001*
FEV <sub>1</sub> (%)	59.65	51.14	0.000**
FVC (%)	69.15	59.45	0.000**
Nº reagudizaciones/año (IC 95%)	0.98 (0.79-1.18)	0.65 (0.49-0.81)	0.012**
Nº visitas totales al CS (IC 95%)	6.72 (5.95-7.5)	5.29 (4.61-5.98)	0.008**
Nº visitas debido al EPOC(IC95%)	2.23 (1.73-2.74)	1.56 (1.26-1.86)	0.036**
Patrón de EPOC (%):			
• Obstructivo	30.1	9.1	0.000*
• Restrictivo	11.4	14.2	
• Mixto	57.3	76.6	
Severidad de EPOC (%):			
• Leve	21.6	8.1	0.000*
• Moderada	45.2	42.6	
• Grave	33.2	49.2	
Reagudizaciones último año:n(%)	123 (47.7)	71 (34.5)	0.004**
Pico flujo inhalatorio (lpm): media (IC95%)	154.2 (146.28-162.12)	143.18 (136.01-150.36)	0.048**
SGRQ Escala Actividad media (IC 95%)	49.56 (46.79-52.34)	54.94 (51.74-58.14)	0.012**
EuroQol-5D			
-Movilidad n (%): Sin problemas	167 (64.7)	154 (75.1)	0.042*
-Dolor/Malestar n (%): Sin problemas	140 (54.3)	153 (74.6)	0.000*
SeguiEpoC: Factor 3(Síntomas):media(IC 95%)	3.79 (3.51-4.07)	4.68 (4.35-4.99)	0.000**

GA: grupo aleatorización; GP: grupo preferencia; p: nivel de significación (<0,05); CS: centro de salud; SGRQ: test respiratorio Saint George; \*: test chi-cuadrado; \*\*: Test ANOVA.



Aquellos pacientes que han presentado preferencias por una intervención (grupo GP), presentan con mayor frecuencia un bajo nivel educativo, patrón espirométrico mixto, con severidad grave. Reflejan una mayor limitación en las actividades en la escala SGRQ, aunque con menor comorbilidad de patología osteoarticular y menos problemas de dolor/malestar en la escala de EuroQol-5D. Presentan síntomas respiratorios según el cuestionario SeguiEPOC.

Los pacientes incluidos en el grupo aleatorización, presentan mayor capacidad pulmonar medida por espirometría, patrón obstructivo, con una capacidad mayor de pico flujo inhalatorio. Padecen con mayor frecuencia de patología osteoarticular, más reagudizaciones, acudiendo más veces al centro de salud por problemas derivados de su EPOC. Además, presentan más problemas de movilidad y menos síntomas respiratorios según el cuestionario SeguiEPOC.

A continuación, se realizó dentro de cada grupo la comparación de todas las variables entre los distintos brazos (control, intervención A e intervención B). Al analizar los resultados, no se encontraron diferencias significativas dentro de los brazos del grupo aleatorización, con lo que se demuestra que la aleatorización ha sido efectiva y la muestra es homogénea, por lo que son grupos comparables.

Si se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los brazos del grupo GP, las cuales se recogen en la **tabla 42**.

**Tabla 42. Diferencias entre los brazos intervención A e intervención B del Grupo Preferencias**

Variabes	BPA	BPB	P
Nº reagudizaciones/año media (IC 95%)	0.37 (0.21-0.54)	0.84 (0.61-1.07)	0.004 *
Reagudizaciones en el último año:			
• Si n (%)	21 (25.3)	50 (40.7)	0.023**
Tratamiento con $\beta$ 2-adrenérgicos:			
• Si n (%)	66 (80.5)	115 (93.5)	0.005**
Dispositivo Accuhaler®:			
• Si n (%)	19 (22.9)	44 (35.8)	0.049**

BPA: Brazo preferencia Intervención A; BPB: Brazo preferencia Intervención B; p: nivel de significación (<0,05); \*: test ANOVA, \*\*: test Chi-cuadrado.



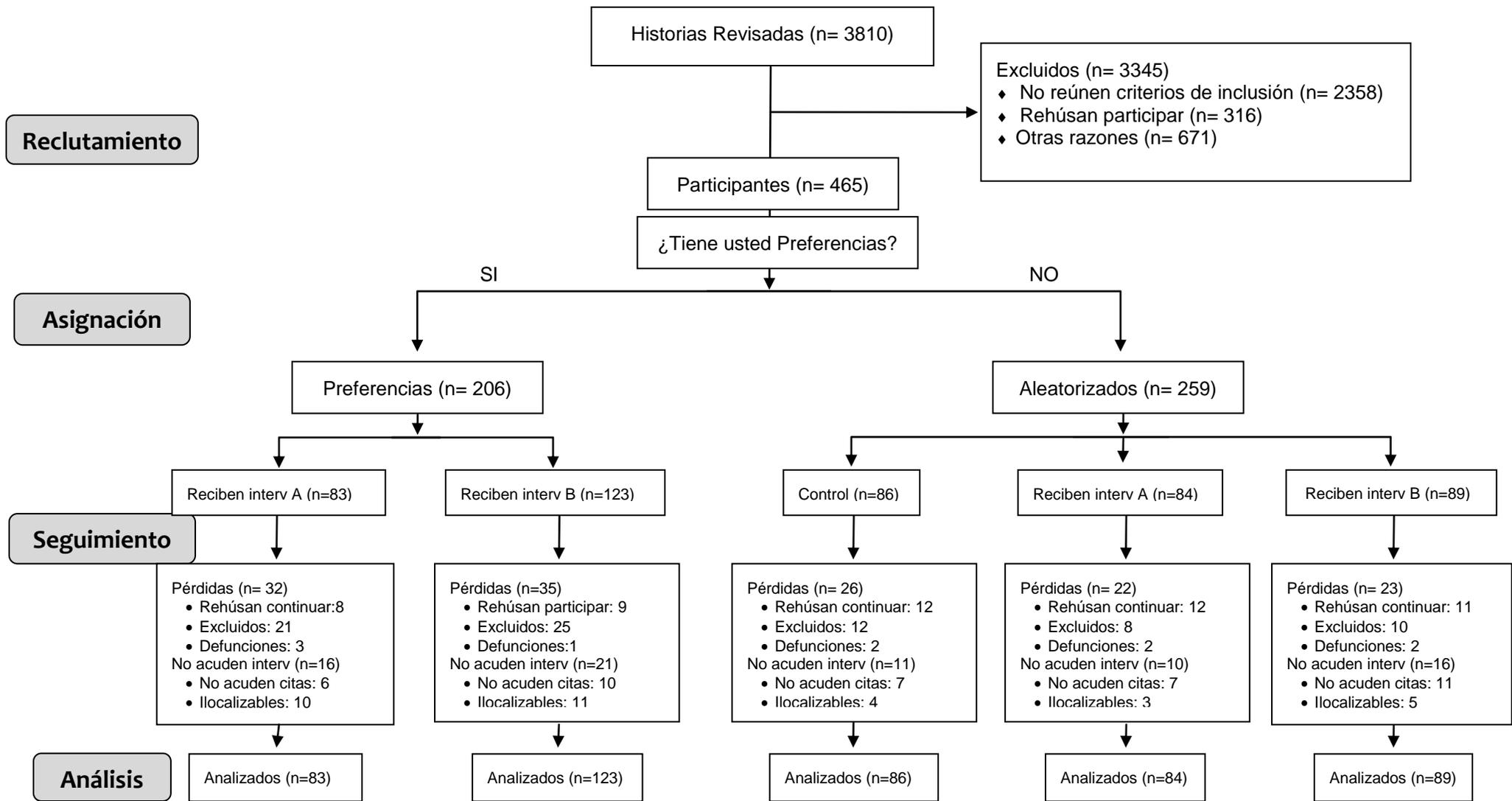
En el brazo que mostró preferencias por la intervención B, existe mayor proporción de pacientes, que presentaron al menos una agudización en el último año, y además presentan mayor número de agudizaciones por año, tienen mayor porcentaje de tratamiento con agonistas beta 2 adrenérgicos y son los que más tienen prescrito dispositivo Accuhaler®.

#### **4. EVALUACIÓN DE LAS PÉRDIDAS DURANTE EL SEGUIMIENTO**

En la **figura 6** se describe el flujo CONSORT de la muestra. Al final del período de seguimiento, las pérdidas registradas en el estudio se situaron en un 45.6%, porcentaje superior al estimado para el cálculo del tamaño muestral que fue del 40%. Por grupos se registró un porcentaje de pérdidas del 50.5% en el grupo Preferencias y del 41.7% en el grupo Aleatorización. En todos los brazos del estudio las pérdidas fluctuaron entre 22 y 35 personas.

Estas pérdidas no cambiaron las características iniciales de la muestra. La comparación de las características de la muestra al inicio y al final del estudio mostró que no existía diferencia estadísticamente significativa para ninguna de las variables incluidas en el estudio.

Figura 6. Diagrama Flujo CONSORT. Estudio TECEPOC



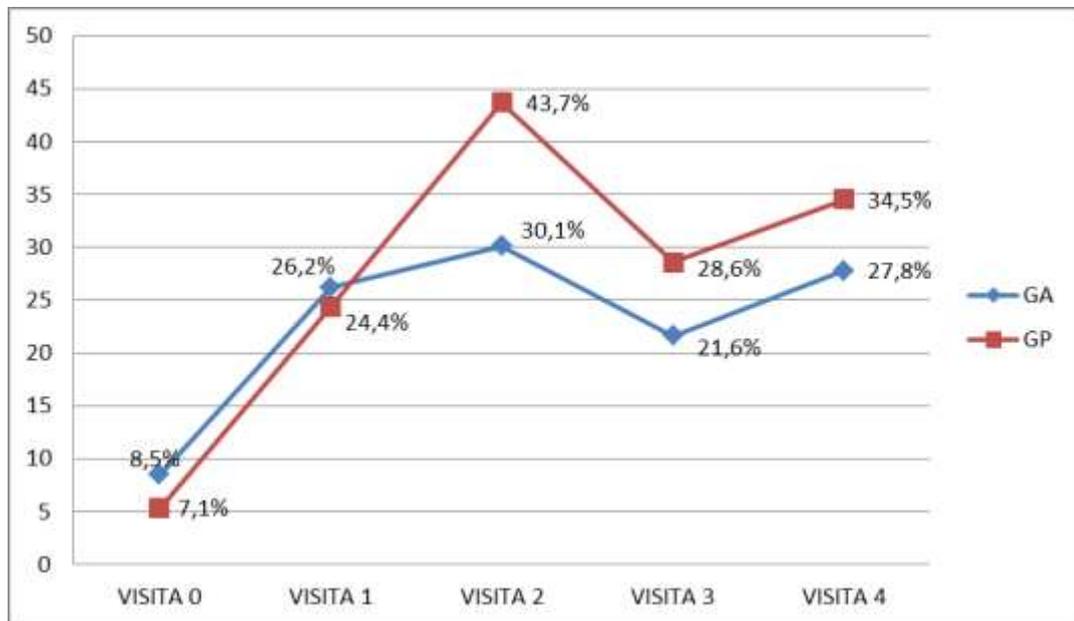
## 5. EVOLUCION VARIABLE RESULTADO PRINCIPAL

### 5.1 Evolución de la Técnica de Inhalación por grupos

El porcentaje de pacientes que realizan la técnica de forma correcta a lo largo del estudio va modificándose, tal y como aparece reflejado en la **gráfica 14**, donde se analiza la correcta técnica de inhalación en función de los grupos.

Observamos como en el grupo de preferencias (GP), hay un mayor porcentaje de pacientes que realizan la técnica de forma correcta, concentrándose los mejores datos en la Visita 2.

**Gráfica 14. Evolución de la correcta técnica de inhalación en las diferentes visitas en función del grupo**

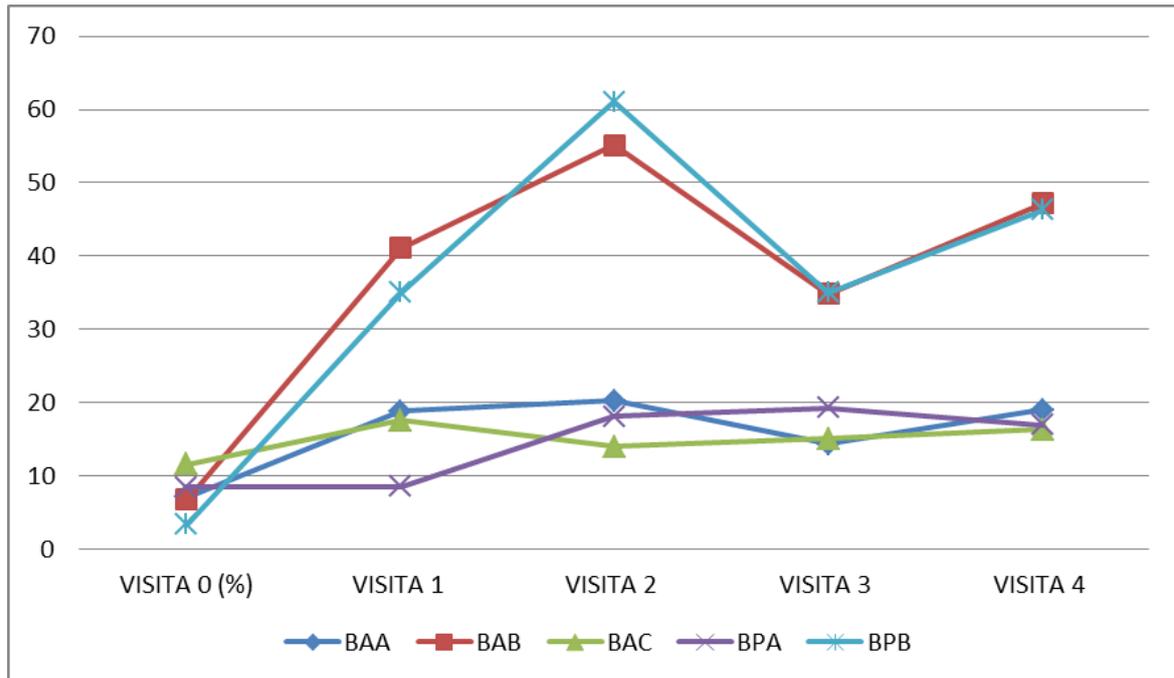


GA: Grupo Aleatorización; GP: Grupo Preferencias

## 5.2 Evolución de la Técnica de Inhalación por brazos

Al realizar el análisis de la técnica de inhalación por brazos, obtenemos los resultados descritos en la **tabla 43** y representados en la **gráfica 15**.

**Gráfica 15. Evolución de la correcta técnica inhalación durante las visitas por brazos del estudio**



BAA: Brazo Aleatorización Intervención A; BAB: Brazo Aleatorización Intervención B; BAC: Brazo Aleatorización Control; BPA: Brazo Preferencia Intervención A; BPB: Brazo Preferencia Intervención B.

**Tabla 43. Correcta técnica de inhalación durante las visitas por brazos**

Brazos	V0%(n)	V1%(n)	V2%(n)	V3%(n)	V4%(n)	P
<b>BAA</b>	7.1 (6)	18.8 (16)	20.2 (17)	14.3 (12)	19 (16)	0.022
<b>BAB</b>	6.7 (6)	41.1 (37)	55.1 (49)	34.8*(31)	47.2 (42)	<0.0001
<b>BAC</b>	11.6 (10)	17.6 (15)	14 (12)	15.1(13)	16.3 (14)	0.379
<b>BPA</b>	8.4 (7)	8.5 (7)	18.1 (15)	19.3 (16)	16.9 (14)	0.102
<b>BPB</b>	3.3 (4)	35 (43)	61 (75)	35* (43)	46.3 (57)	<0.0001

BAA: Brazo Aleatorización Intervención A; BAB: Brazo Aleatorización Intervención B; BAC: Brazo Aleatorización Control; BPA: Brazo Preferencia Intervención A; BPB: Brazo Preferencia Intervención B; V0: Visita 0; V1: Visita 1; V2: Visita 2; V3: Visita 3; V4: Visita 4; \*: diferencia estadísticamente significativa con respecto a la visita inicial; p: comparación entre V0-V4.

Se observa la mejor evolución de la correcta técnica de inhalación de los grupos sobre los que se realiza la intervención B respecto a los que se realiza la Intervención A (con una diferencia de hasta un 30% entre ellos). Dentro de los grupos a los que se realiza Intervención B, sólo encontramos una diferencia entre el Brazo Preferencia (BPB) y el Brazo Aleatorización (BAB) de un 0.9% a favor del brazo Aleatorización.

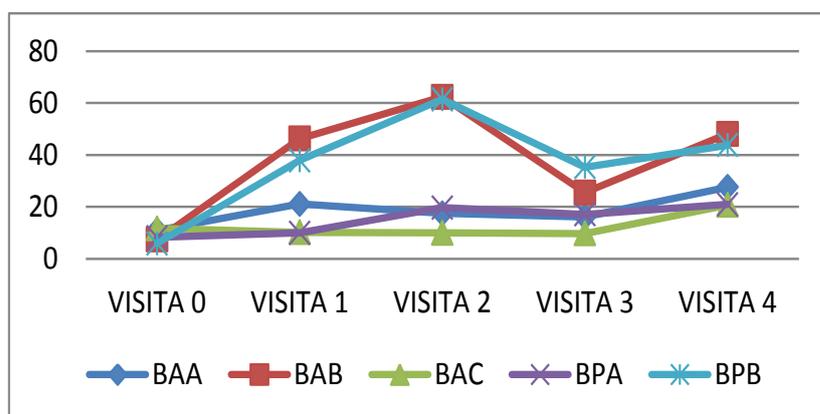
Respecto a la Intervención A, la evolución de la técnica correcta de inhalación es similar en ambos brazos, existiendo tan sólo un 2% de diferencia a favor del Brazo Aleatorización (BAA), respecto al Brazo Preferencia (BPB). El perfil del Brazo de Aleatorización Control (BAC) es similar al de los grupos en los que se realiza intervención A.

### 5.3 Evolución de la Técnica de Inhalación por dispositivos

#### 5.3.1 Evolución de la Técnica de Inhalación por brazos para dispositivo Handihaler®

El comportamiento de la correcta técnica de inhalación para el dispositivo Handihaler®, se representa en la **gráfica 16** y se resumen en la **tabla 44**. Encontramos la misma tendencia que para la técnica de inhalación de los dispositivos en general; los brazos con dispositivos (BPB y BAB) muestran diferencias estadísticamente significativas entre el inicio y cada una de las visitas de seguimiento.

**Gráfica 16. Evolución de la correcta técnica de inhalación por brazos del estudio para el dispositivo Handihaler®.**



BAA: Brazo Aleatorización Intervención A; BAB: Brazo Aleatorización Intervención B; BAC: Brazo Aleatorización Control; BPA: Brazo Preferencia Intervención A; BPB: Brazo Preferencia Intervención B.

**Tabla 44. Correcta técnica de inhalación por brazos del estudio para el dispositivo Handihaler®**

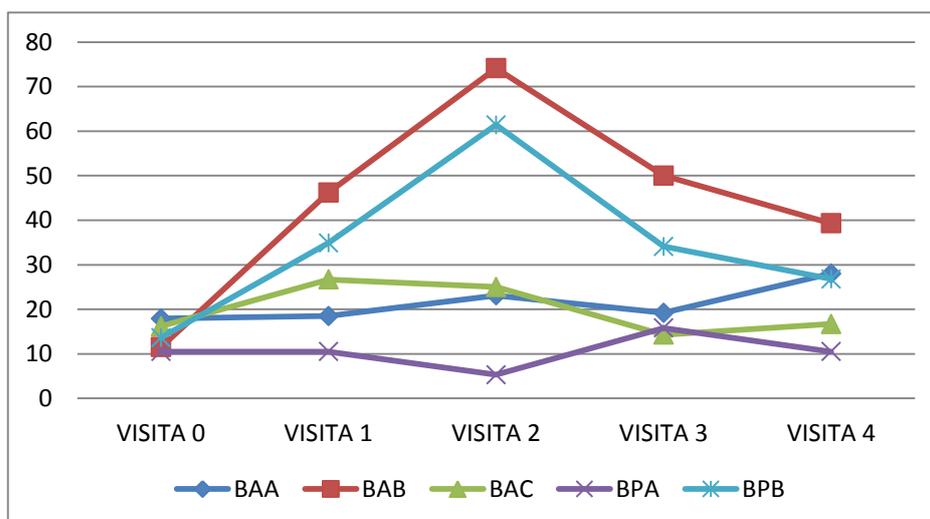
Brazos (n)	V0%(n)	V1%(n)	V2%(n)	V3%(n)	V4%(n)	p(V0 vsV4)
<b>BAA</b>	10.9 (6)	21.1 (12)	17.5 (10)	16.1 (9)	27.6 (16)	0.025
<b>BAB</b>	7.4 (4)	46.3*(25)	62.3*(33)	25.5*(14)	48.1(26)	<0.001
<b>BAC</b>	11.7 (7)	10.2 (6)	10 (6)	9.8 (6)	20.7 (12)	0.182
<b>BPA</b>	8.3 (5)	10 (6)	19.7 (12)	17.5 (11)	21 (13)	0.049
<b>BPB</b>	5.9 (5)	37.9*(33)	61.4*(54)	35.3*(30)	43.8(39)	<0.0001

BAA: Brazo Aleatorización Intervención A; BAB: Brazo Aleatorización Intervención B; BAC: Brazo Aleatorización Control; BPA: Brazo Preferencia Intervención A; BPB: Brazo Preferencia Intervención B; V0: Visita 0; V1: Visita 1; V2: Visita 2; V3: Visita 3; V4: Visita 4; \*: diferencia estadísticamente significativa con respecto a la visita inicial; p: comparación entre V0-V4.

### 5.3.2 Evolución de la Técnica de Inhalación por brazos para dispositivo Accuhaler®

Al igual que para el dispositivo Handihaler®, para el dispositivo Accuhaler® los brazos en los que se llevó a cabo una demostración con dispositivo (BPB y BAB), muestran diferencias estadísticamente significativas entre el inicio y cada una de las visitas de seguimiento. Los datos están resumidos en la **tabla 45** y representados en la **gráfica 17**.

**Gráfica 17. Evolución de la correcta técnica inhalación durante las visitas por brazos del estudio para el dispositivo Accuhaler®**



BAA: Brazo Aleatorización Intervención A; BAB: Brazo Aleatorización Intervención B; BAC: Brazo Aleatorización Control; BPA: Brazo Preferencia Intervención A; BPB: Brazo Preferencia Intervención B.

**Tabla 45. Correcta técnica de inhalación por brazos del estudio para el dispositivo Accuhaler®**

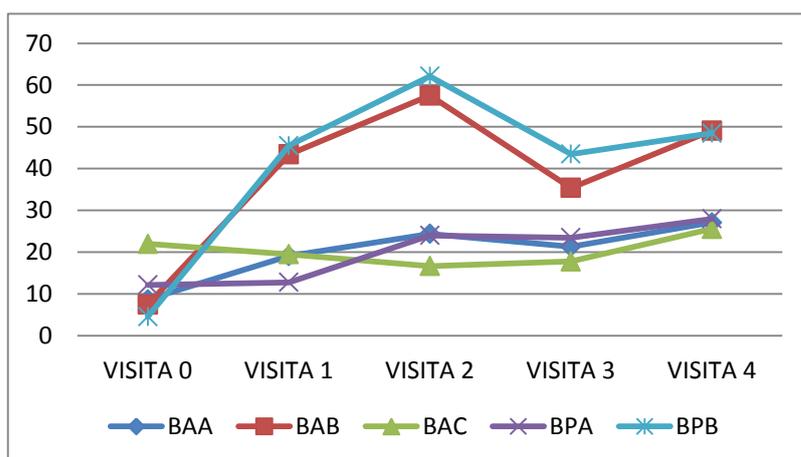
Brazos (n)	V0%(n)	V1%(n)	V2%(n)	V3%(n)	V4%(n)	p(V0 vsV4)
<b>BAA</b>	17.9 (5)	18.5 (5)	23.1 (6)	19.2 (5)	28 (7)	0.378
<b>BAB</b>	11.5 (3)	46.2*(12)	74.1*(20)	50*(14)	39.3 (11)	0.020
<b>BAC</b>	16.1 (5)	26.7 (8)	25 (7)	14.3 (4)	16.7 (5)	0.955
<b>BPA</b>	10.5 (2)	10.5 (2)	5.3 (1)	15.8 (3)	10.5 (2)	1
<b>BPB</b>	13.6 (6)	34.9*(15)	61.4*(27)	34.1*(15)	26.8 (11)	0.123

BAA: Brazo Aleatorización Intervención A; BAB: Brazo Aleatorización Intervención B; BAC: Brazo Aleatorización Control; BPA: Brazo Preferencia Intervención A; BPB: Brazo Preferencia Intervención B; V0: Visita 0; V1: Visita 1; V2: Visita 2; V3: Visita 3; V4: Visita 4; \*: diferencia estadísticamente significativa con respecto a la visita inicial; p: comparación entre V0-V4.

### 5.3.3 Evolución de la Técnica de Inhalación por brazos para dispositivo Turbuhaler®

Al igual que para los dispositivos anteriores, para el dispositivo Turbuhaler® los brazos en los que se llevó a cabo una demostración con dispositivo (BPB y BAB) muestran diferencias estadísticamente significativas entre el inicio y cada una de las visitas de seguimiento. Estos datos se reflejan en la **gráfica 18** y en la **tabla 46**.

**Gráfica 18. Evolución de la correcta técnica inhalación durante las visitas por brazos del estudio para el dispositivo Turbuhaler®**



BAA: Brazo Aleatorización Intervención A; BAB: Brazo Aleatorización Intervención B; BAC: Brazo Aleatorización Control; BPA: Brazo Preferencia Intervención A; BPB: Brazo Preferencia Intervención B.

**Tabla 46. Correcta técnica de inhalación por brazos del estudio para el dispositivo Turbuhaler®**

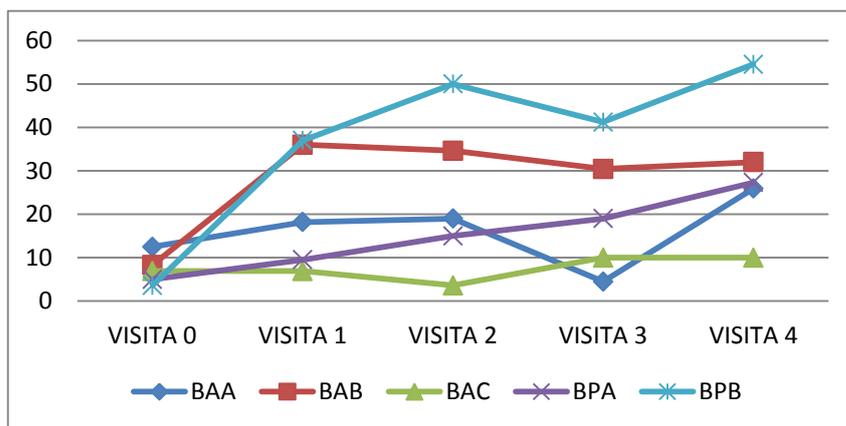
Brazos (n)	V0%(n)	V1%(n)	V2%(n)	V3%(n)	V4%(n)	p(V0 vsV4)
<b>BAA</b>	8.7 (4)	19.1 (9)	24.4 (11)	21.3 (10)	27.1(13)	0.021
<b>BAB</b>	7.5 (4)	43.4*(23)	57.5*(30)	35.4*(17)	49.1(25)	<0.001
<b>BAC</b>	22 (9)	19.5 (8)	16.7 (7)	17.8 (8)	25.6 (11)	0.696
<b>BPA</b>	12.2 (6)	12.8 (6)	24 (12)	23.5 (12)	28 (14)	0.051
<b>BPB</b>	4.6 (3)	45.5*(30)	62.1*(41)	43.5*(30)	48.5(33)	<0.001

BAA: Brazo Aleatorización Intervención A; BAB: Brazo Aleatorización Intervención B; BAC: Brazo Aleatorización Control; BPA: Brazo Preferencia Intervención A; BPB: Brazo Preferencia Intervención B; V0: Visita 0; V1: Visita 1; V2: Visita 2; V3: Visita 3; V4: Visita 4; \*: diferencia estadísticamente significativa con respecto a la visita inicial; p: comparación entre V0-V4.

### 5.3.4 Evolución de la Técnica de Inhalación por brazos para dispositivo Cartucho presurizado

Al igual que para los dispositivos anteriores, para el cartucho presurizado, los brazos en los que se llevó a cabo una demostración con dispositivo (BPB y BAB), muestran diferencias estadísticamente significativas entre el inicio y cada una de las visitas de seguimiento. Estos datos se aparecen representados en la **gráfica 19** y la **tabla 47**.

**Gráfica 19. Evolución de la correcta técnica inhalación durante las visitas por brazos del estudio para el dispositivo cartucho presurizado**



BAA: Brazo Aleatorización Intervención A; BAB: Brazo Aleatorización Intervención B; BAC: Brazo Aleatorización Control; BPA: Brazo Preferencia Intervención A; BPB: Brazo Preferencia Intervención B.

**Tabla 47. Correcta técnica de inhalación por brazos del estudio para el dispositivo cartucho presurizado**

Brazos (n)	V0%(n)	V1%(n)	V2%(n)	V3%(n)	V4%(n)	p(V0 vsV4)
<b>BAA</b>	12.5 (3)	18.2 (4)	19 (4)	4.5 (1)	25.9 (7)	0.228
<b>BAB</b>	8.3 (2)	36*(9)	34.6 (9)	30.4 (7)	32 (8)	0.040
<b>BAC</b>	6.9 (2)	6.9 (2)	3.6 (1)	10 (3)	10 (3)	0.669
<b>BPA</b>	5 (1)	9.5 (2)	15 (3)	19 (4)	27.3 (6)	0.053
<b>BPB</b>	3.6 (1)	37*(10)	50*(13)	41.2*(14)	54.3 (18)	<0.001

BAA: Brazo Aleatorización Intervención A; BAB: Brazo Aleatorización Intervención B; BAC: Brazo Aleatorización Control; BPA: Brazo Preferencia Intervención A; BPB: Brazo Preferencia Intervención B; V0: Visita 0; V1: Visita 1; V2: Visita 2; V3: Visita 3; V4: Visita 4; \*: diferencia estadísticamente significativa con respecto a la visita inicial; p: comparación entre V0-V4.

## 6. EVOLUCION DE LAS VARIABLES RESULTADO SECUNDARIAS

A continuación, en la **tabla 48** se refleja el análisis bivariante realizado para comparar los cambios producidos en las variables resultado secundarias entre el inicio y el final del estudio.

**Tabla 48. Comparación variables resultados secundarias V0-V4**

Variables	V0	V4	P
FEV <sub>1</sub> (%) [media, (IC95%)]	55.91(53.59-58.23)	51.46(49.22-53.70)	0.017**
FVC (%) [media, (IC95%)]	64.84 (62.28-67.39)	59 (56.84-61.17)	0.004**
Severidad EPOC [n, (%): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leve</li> <li>• Moderada</li> <li>• Grave</li> <li>• Muy grave</li> </ul>	69 (15.4) 197 (44.1) 143 (32) 38 (8.5)	15 (6.9) 107 (49.1) 96 (44) 0	0.000 *
Pico Flujo Inhalatorio: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Normal [media, IC95%]</li> <li>• Máximo[media, IC95%]</li> </ul>	149.33(143.89-154.77) 169.75(164.39-175.12)	165.61(158.05-173.17) 180.77(173.37-188.18)	0.001** 0.017**
EuroQol (Ansiedad/depresión): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin problemas n (%)</li> <li>• Algunos problemas n(%)</li> <li>• Muy ansioso n (%)</li> </ul>	341 (73.7) 108 (23.3) 14 (3)	222 (88.1) 29 (11.5) 1 (0.4)	0.000*
Cuestionario St. George: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntomas [media, IC95%]</li> <li>• Actividad [media, IC95%]</li> <li>• Total [media, IC95%]</li> </ul>	36.49(34.68-38.30) 52.99(50.95-55.02) 34.71(33.12-36.31)	32.52(29.69-35.35) 44.56(41.58-47.53) 30.87(28.67-33.07)	0.016** 0.000** 0.005**
Cuestionario SeguíEPOC: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Resultado [media,IC95%]</li> <li>• Factor 2 [media, IC95%]</li> </ul>	3.45(3.3-3.59) 4.18(3.97-4.4)	3.15(2.96-3.34) 1.32(1.01-1.63)	0.019** 0.000**
IDB deterioro funcional [n (%): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disnea</li> <li>• No disnea</li> </ul>	277 (60.2) 183 (39.8)	111 (43.9) 142 (56.1)	0.000*
IDB magnitud de la tarea [n(%): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disnea</li> <li>• No disnea</li> </ul>	349 (76) 109 (23.7)	146 (57.7) 107 (42.3)	0.000*
IDB magnitud esfuerzo [n(%): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disnea</li> <li>• No disnea</li> </ul>	361 (78.6) 98 (21.4)	157 (62.3) 95 (37.7)	0.000*

V0: Visita inicio; V4: Visita a los 12 meses.\*Comparación mediante test Chi-cuadrado; \*\* Comparación mediante test ANOVA; CS: Centro de Salud.



## 7. EFICACIA DE LA INTERVENCIÓN

En este apartado calcularemos los parámetros de eficacia de las intervenciones diseñadas.

### 7.1 Eficacia de las intervenciones en el grupo Aleatorización

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los brazos control e intervención A en cuanto a la correcta realización de la técnica de inhalación a lo largo del estudio. Si se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los brazos control e intervención B ( $p < 0.0001$ ) y los brazos intervención A e intervención B ( $p < 0.0001$ ). Por lo tanto, calculamos los parámetros de eficacia de intervención B con respecto al control y a la intervención A.

#### - Intervención B vs control

- El **riesgo relativo (RR)** es de 2.93 (IC 95%,2.22-3.83). Es 2.93 veces más probable que realicen bien la técnica de inhalación los pacientes que han recibido la intervención B en relación a los pacientes que han recibido el control.
- El **aumento relativo del beneficio (ARB)** es 1.93. Por lo que la intervención B aumenta en un 193% la probabilidad de realizar bien la técnica de inhalación.
- El **aumento absoluto del beneficio (AAB)** es 0.31 (IC 95%,0.18-0.43). La intervención B consigue aumentar en un 31% el número de personas que hacen una técnica de inhalación correcta.
- El **número necesario a tratar (NNT)** es 3.22 (IC 95%,2.27-5.52). Por cada 3 pacientes que entrenamos con monitor en la realización correcta de la técnica, conseguimos que uno la aprenda y la realice bien.



#### - Intervención B vs intervención A

- EL **RR** es de 2.47 (IC 95%,1.87-3.22) Es 2.47 veces más probable que realicen bien la técnica de inhalación los pacientes que han recibido la intervención B en relación a los pacientes que han recibido la intervención A.
- El **ARB** es 1.47. Por lo que la probabilidad de hacer una técnica de inhalación correcta aumenta en un 147% con la intervención B más que con respecto a la intervención A.
- El **AAB** es 0.28 (IC 95%,0.14-0.41) La intervención B consigue aumentar en un 28% el número de personas que hacen una técnica de inhalación correcta con respecto a la intervención A.
- El **NNT** es 3.57 (IC 95%,2.41-6.8) Por cada 3 o 4 pacientes que entrenamos con monitor en la realización correcta de la técnica, conseguimos que uno la aprenda y la realice bien.

## 7.2 Eficacia de las intervenciones en el grupo Preferencias

En relación al grupo de preferencias, encontramos diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.0001$ ) entre el brazo de intervención B con respecto al brazo de intervención A.

#### - Intervención B vs intervención A

- EL **RR** es de 2.87 (IC 95%,2.34-3.49) Es 2.87 veces más probable que realicen bien la técnica de inhalación los pacientes que han recibido la intervención B en relación a los pacientes que han recibido la intervención A.
- El **ARB** es 1.87. Por lo que la probabilidad de hacer una técnica de inhalación correcta aumenta en un 187% con la intervención B más que con respecto a la intervención A.

- El **AAB** es 0.3 (IC 95%,0.18-0.41) La intervención B consigue aumentar en un 30% el número de personas que hacen una técnica de inhalación correcta con respecto a la intervención A.
- El **NNT** es 3.33 (IC 95%,2.43-5.55) Por cada 3 o 4 pacientes que entrenamos con monitor en la realización correcta de la técnica, conseguimos que uno la aprenda y la realice bien.

En la **tabla 49** se muestran los parámetros de eficacia calculados para las diferentes comparaciones.

**Tabla 49. Eficacia de la intervención en los diferentes brazos del GA y GP**

Parámetros	GA		GP
	IntervB vs control	IntervA vs IntervB	IntervA vs IntervB
RR (IC 95%)	2.93 (2.22-3.83)	2.45 (1.87-3.22)	2.87 (2.34-3.49)
ARB (IC95%)	1.93	1.47	1.87
AAB (IC95%)	0.31 (0.18-0.43)	0.28 (0.14-0.41)	0.3 (0.18-0.41)
NNT (IC95%)	3.22 (2.27-5.52)	3.57 (2.41-6.8)	3.33 (2.43-5.55)

*IntervB: Intervención B, IntervA: intervención A. GA: grupo aleatorización; GP: grupo preferencias. RR: riesgo relativo; ARB: Aumento relativo del beneficio; AAB: aumento absoluto del beneficio; NNT: número necesario a tratar.*

## **8. EFECTO DE LAS PREFERENCIAS**

Al analizar el efecto de las preferencias en la visita 4, observamos que aunque el tipo de pacientes que entra en el grupo de preferencias es diferente a los del grupo aleatorización, las preferencias en sí no mejoran el resultado de la intervención educativa a largo plazo.

Al año de seguimiento observamos que los brazos pertenecientes al Grupo Preferencias tienen un porcentaje más bajo de correcta técnica de inhalación que los que pertenecen al Grupo Aleatorización (BPB vs BAB: 0.9%; BPA vs BAA: 2.1%) Aunque durante el seguimiento en algunas visitas había un porcentaje mayor en el los brazos del Grupo Preferencias, este nunca fue significativo.

## 9. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA CORRECTA TÉCNICA DE INHALACIÓN

En este apartado vamos a analizar los factores que podrían influir en la realización de la técnica de inhalación tras la intervención. Para ello, realizaremos un análisis bivariante para ver que variables tienen relación con la realización de la técnica de inhalación y luego haremos un análisis multivariante para corregir posibles confusiones.

### 9.1 Análisis bivariante

En la visita 4 se ha realizado el análisis bivariante para relacionar la técnica de inhalación (variable principal) con las demás variables tras la intervención. En la **tabla 50** se muestra el resultado de este análisis para las variables que han mostrado significación estadística:

**Tabla 50. Relación de la variable resultado principal con todas las variables del estudio**

Variable	%/ media (IC95%)	P	Significado
Brazo: • Control • Intervención A • Intervención B	9.8% 21% 69.2%	0.000*	El realizar la intervención B aumenta la realización correcta de la técnica de inhalación.
Pico Flujo Inhalatorio: • Normal • Máximo	176(166.72-86.13) 191(181.85-00.48)	0.001** 0.002**	Tener un pico de flujo inhalatorio alto se relaciona con realizar correctamente la técnica de inhalación
Mini Mental Test: • Demencia • No deterioro	44.2% 61.9%	0.012*	Tener una puntuación más alta en el Mini Mental Test (no demencia) se relaciona con realizar correctamente la técnica de inhalación.

*p: nivel de significación <0,05; Cartucho presuriz: cartucho presurizado; %: Porcentaje de esa variable que realizan correctamente la técnica de inhalación.\*Comparación mediante test Chi-cuadrado; \*\* Comparación mediante test ANOVA.*

### 9.2 Modelo multivariante

Para el análisis multivariante las variables predictoras de partida están recogidas en la **tabla 51**. Se incluyeron las variables que fueron significativas en el análisis bivariante, así como, aquellas que podían tener relación con la técnica de inhalación por su relevancia clínica como por los datos encontrados en la bibliografía.



Se realizó en una primera fase un modelo condicional hacia atrás, considerando una prevalencia de realización correcta de la técnica de inhalación de un 36%. Fuimos eliminando las variables con una  $p$  menos significativa ( $p > 0.05$ ) Posteriormente, se comprobó en modelo condicional hacia delante, obteniendo los mismos resultados con la selección de las mismas variables. Por último, se realizó de forma automática y también encontramos las mismas variables con asociación significativa: cohorte, número de dispositivos, pico flujo inhalatorio, FEV<sub>1</sub>/FVC y grado de actividad medida por el cuestionario SeguiEPOC. Aunque en el análisis bivariante el grupo al que pertenecía el paciente (Preferencias o Aleatorización) no mostró asociación con la técnica de inhalación, se ha incluido en el modelo final como variable correctora del efecto de la intervención.

**Tabla 51. Variables de partida modelo multivariante**

Procedencia de la variable	Variable
Comparación V0 y V4	Hábito tabáquico Agudizaciones en el último año Número agudizaciones Número visitas totales al Centro de Salud %FEV <sub>1</sub> %FVC Severidad Pico flujo inhalatorio Tener Accuhaler® Escala síntomas SGRQ Escala actividad SGRQ Puntuación total SGRQ EuroQol-5D Puntuación total SeguiEPOC Factor 2 SeguiEPOC IDB deterioro funcional IDB magnitud tarea IDB magnitud del esfuerzo
Comparación realización técnica vs demás variables V4	Brazo al que pertenece Pico flujo inhalatorio Resultado Mini Mental Test
Relevancia Clínica o Bibliografía	Edad Nivel educativo Estado civil Patrón Número y Tipo de dispositivo Instrucción previa técnica inhalación Tiempo desde la instrucción Persona que lo instruyó Tipo de instrucción Todas las escalas SGRQ Todas las escalas EuroQol-5D

V0: visita de inclusión; V4: visita 4(1año); SGRQ: Cuestionario respiratorio St. George

En la **tabla 52** se recogen las variables estadísticamente significativas en nuestro análisis multivariante, con el valor de la OR y el sentido de la asociación.

Este modelo presenta una capacidad de clasificación global del 79% con una especificidad del 63.4% y una sensibilidad del 91.3%.

**Tabla 52. Análisis multivariante para la correcta técnica de inhalación**

Variables	OR	IC 95%	P	Significado
Intervención B	31.508	(8.273-119.999)	0.000	Recibir la intervención B mejora la técnica de inhalación
Pico Flujo Inhalatorio normal	1.010	(1.003-1.017)	0.007	Tener un Pico de flujo inhalatorio alto mejora la técnica de inhalación
Nº Dispositivos	2.615	(1.473-4.645)	0.001	Tener más de un dispositivo mejora la técnica de inhalación
Actividad medida por SGRQ	0.975	(0.956-0.995)	0.015	Tener menor actividad (peor calidad de vida) empeora la técnica de inhalación
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	1.034	(1.003-1.066)	0.031	Tener mejor capacidad pulmonar mejora la técnica de inhalación
Demostración con dispositivo previa	3.541	(1.381-9.079)	0.008	Haber recibido previamente demostraciones de la técnica con dispositivo mejora la técnica de inhalación
Grupo	1.544	(0.632-3.776)	0.341	Corrección por preferencias

*p*: nivel de significación <0,005; OR: Odds Ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%

Por lo tanto, **realizar una correcta técnica de inhalación** se relaciona con recibir una instrucción utilizando una demostración con dispositivo placebo (intervención B), con tener un pico de flujo inhalatorio alto, una mejor capacidad pulmonar, usar un mayor número de dispositivos diferentes y haber recibido previamente instrucciones de la técnica de inhalación mediante la demostración con dispositivos placebos. Mientras, el tener una peor calidad de vida (disminución de la actividad diaria) **empeora la técnica de inhalación**.

# ***DISCUSIÓN***



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# **1. FORTALEZA Y LIMITACIONES**

## **A. Diseño del estudio**

Una de las fortalezas de nuestro estudio es el diseño elegido, ensayo clínico de preferencias parcialmente aleatorizado o diseño de cohorte comprensivo, que nos permite las ventajas de los ensayos aleatorizados y ver la influencia de las preferencias. Sin embargo como todos los diseños tiene sus ventajas e inconvenientes.

Los ensayos clínicos aleatorizados son los estudios ideales para la investigación evaluativa, es decir, para comparar la eficacia de intervenciones médicas, pues el investigador puede controlar las condiciones en las que se produce el fenómeno evitando al máximo la aparición de sesgos, y, a la vez, existe una asignación aleatoria que da evidencias de casualidad más firmes que el resto de diseños (con la aleatorización, se espera que los grupos de comparación sean semejantes en todo menos en la intervención, de tal forma, que si se encuentran diferencias en los resultados, pueden atribuirse a la intervención y no a otras variables).

Distintos autores han reflexionado, sobre que no siempre, la aleatorización es adecuada, sobre todo cuando se estudian intervenciones en las que los pacientes influyen de forma activa en los resultados, ya que con este tipo de estudios no se tienen en cuenta las preferencias de los pacientes<sup>260-263</sup>.

Para explicar las técnicas de inhalación existen distintos métodos: folleto explicativo, explicación verbal, combinar explicación verbal y demostración, métodos audiovisuales, etc...esta variedad, nos llevó a plantearnos cómo influyen las preferencias del paciente sobre el método que utilizaremos para realizar la intervención, en el resultado de la técnica inhalatoria.

Tradicionalmente, la motivación se ha visto como una característica del paciente, que no cambia el efecto del tratamiento o intervención a estudio, puesto que se asumía que la aleatorización distribuiría en cada grupo, el mismo número de pacientes “muy motivados” que “escasamente motivados”. El problema de asumir este hecho, es que si la distribución no es homogénea realmente, tendremos una engañosa infraestimación de los efectos de la intervención<sup>260</sup>. Además, aunque las preferencias sean aleatorizadas en los diferentes grupos en la misma proporción, no se controlan



los efectos de éstas sobre las variables resultados. Debido a que las preferencias no se resuelven con el proceso de aleatorización, éstas se pueden convertir en factores que comprometan la validez de los ensayos.

Otro motivo por el que surgen los ensayos de preferencias es al observar que cuando los pacientes tienen fuertes inclinaciones por algún tratamiento, se niegan a ser aleatorizados. La ausencia de estos pacientes en los ensayos clínicos, puede limitar la generalización de los resultados a la población general, afectándose la validez externa del estudio.

Aunque el alcance de las preferencias es incierto, parece que los pacientes que reciben el tratamiento que ellos preferían, tendrán mayor motivación, y una mayor adherencia al tratamiento, por lo que se obtendrán mejores resultados. Sin embargo, los pacientes que no reciben el tratamiento que ellos preferían, podrían estar menos motivados, y quizás no ser buenos cumplidores del tratamiento, lo que podría afectar a la validez interna del estudio. Por otro lado, a parte del efecto directo que las preferencias tienen sobre la motivación de los pacientes, también encontramos efectos indirectos como son el “efecto terapéutico”. El efecto terapéutico sería similar al efecto placebo. Aquellos pacientes, que se encuentren recibiendo el tratamiento que ellos preferían, podrían presentar una mejoría más relacionada con el aspecto psicológico que con los verdaderos beneficios del fármaco<sup>261</sup>.

Pese a todo ello, en algunos estudios recogidos en la revisión sistemática de King et al<sup>263</sup>. se concluye que los efectos de las preferencias sobre la validez interna y externa de los estudios son muy limitados.

Para tratar de evitar estos problemas se pueden utilizar los diseños parcialmente aleatorizados, también conocidos como ensayos de preferencias parcialmente aleatorizados o diseño de cohortes comprensivas. Los pacientes que presentan preferencias por alguna de las intervenciones propuestas son incluidos directamente en el grupo en el que se aplica esa intervención y los demás son aleatorizados<sup>261</sup>. El mayor problema de este tipo de ensayos es que al no formarse los brazos al azar, en el grupo preferencias, pueden verse afectados por factores de confusión no controlados, es decir, que los grupos no sean lo bastante similares. Para definir y tratar de controlar este sesgo de autoselección, al inicio del análisis se realizó un estudio en condiciones basales de las características de cada uno de los subgrupos de pacientes. Como cabía esperar no se encontraron diferencias entre los brazos

aleatorización, pero si se obtuvieron para los brazos del grupo preferencias. Estas diferencias se tuvieron en cuenta a la hora del análisis corrigiendo por preferencias en todos ellos.

Otro aspecto a tener en cuenta en este tipo de diseño es que el número de brazos del ensayo aumenta lo que requerirá aumentar el tamaño de la muestra, pero por el contrario disminuirá la tasa de abandono<sup>260</sup>.

Cuando nos encontramos ante un paciente, debemos plantearnos, cuál es la intervención educativa que será más beneficiosa para mejorar la técnica de inhalación en ese paciente. Para responder a esta pregunta, debemos tener en cuenta las características del paciente, y por tanto sus preferencias<sup>260</sup>. Un estudio de preferencias realizado por Clark et al<sup>262</sup>, en el que se comparaban dos maneras de enseñar a mujeres que padecen patología cardíaca cómo mejorar su calidad de vida (folleto informativo o realizar de forma conjunta a un instructor una reflexión sobre la conducta y establecer puntos de mejora), demostró que la elección por parte de los participantes de la forma en la que se les enseñaba la técnica, tenía mejores resultados, medidos en la mejora de su capacidad física durante el primer año, que el grupo en el que no se tenían en cuenta las preferencias de los pacientes. Además, la elección de un formato se relacionó con una mejor adherencia al tratamiento que cuando se realizaba aleatorización. Sin embargo, estos resultados no son comparables con los de nuestro estudio, puesto que estos autores realizan una aleatorización al inicio del estudio, clasificando a los pacientes incluidos en el estudio en dos grupos, los que van a ser aleatorizados en las distintos programas para mejorar la calidad de vida, y aquellos que van a poder elegir según sus preferencias el método educativo. Nosotros dividimos a los pacientes en los que tienen preferencias y los que no, antes de la aleatorización.

Una revisión sistemática sobre los estudios de preferencias realizada por King et al<sup>263</sup>, describe que en estos estudios, los pacientes con mayor nivel educativo y trabajadores, son lo que más rechazan la aleatorización a favor de las preferencias, lo que puede provocar un problema de reclutamiento de la muestras. Este inconveniente, no se ha presentado en nuestro estudio, probablemente debido a que la mayor parte de la muestra presenta un nivel educativo bajo.

Se observó también que los posibles sesgos de los estudios de preferencias, eran más débiles en los estudios de mayor duración<sup>263</sup>, motivo por el que hemos

decidido que la muestra de nuestro estudio tenga un seguimiento hasta los 12 meses de su inclusión en el estudio.

A pesar de los pros y los contras, para nuestro estudio hemos elegido un ensayo clínico de preferencia parcialmente aleatorizado, ya que nos permite evaluar la eficacia de dos intervenciones educativas para mejorar la técnica de inhalación en pacientes EPOC, a la vez que nos permite analizar qué porcentaje de mejora de la técnica inhalatoria se relaciona con las preferencias del paciente, para lo cual, comparamos los brazos de las intervenciones (A y B) de cada uno de los grupos: intervención A grupo aleatorización vs intervención A grupo preferencias y de igual forma para los grupos de intervención B.

### B. Selección de la muestra

En primer lugar, hemos de tener en cuenta que al no estar realizando nuestro estudio en población general podríamos estar cometiendo el sesgo de Berkson<sup>264</sup>. Sin embargo, consideramos que nuestra muestra, al estar recogida en diversos centros de la provincia de Málaga, es representativa de los pacientes con EPOC que en estos momentos acuden a consulta de atención primaria. Son estos pacientes los que en nuestra práctica diaria podrán beneficiarse de nuestra intervención para mejorar la técnica de inhalación, por lo que los resultados de nuestro estudio son muy útiles para poner en práctica en el día a día. Sin embargo, no olvidamos que debido a que se trata de un ensayo clínico controlado algunos de nuestros criterios de inclusión han podido dejar fuera del estudio a pacientes que podrían beneficiarse claramente de nuestra intervención. Este aspecto requerirá de un estudio más en profundidad para testar el beneficio particular sobre ellos.

Para obtener el número necesario de pacientes para nuestro estudio, hemos tenido que revisar un número elevado de historias (3810) Estas eran las historias de los pacientes que tenían codificado el diagnóstico de EPOC, sin embargo de estos pacientes se ha excluido el 61.9% por diversas causas. Encontramos pacientes que habiendo sido diagnosticados de EPOC, no recibían tratamiento o que lo habían abandonado por su cuenta. Otros pacientes, no cumplían los criterios de EPOC, a pesar de tener este diagnóstico en su historia. También hemos tenido que excluir pacientes a los que no hemos podido localizar porque no tenían teléfono de contacto en su historia, o bien porque era un teléfono erróneo. Además, tampoco se incluyeron

en el estudio 316 pacientes, que cumpliendo los criterios de inclusión, rechazaron participar por diferentes motivos, como no poder acudir a las visitas o no ser conscientes de su enfermedad, ya que los pacientes EPOC, con frecuencia consideran los síntomas, como la tos o la expectoración, como parte de su día a día en relación con el hábito tabáquico, y no como una enfermedad a tratar<sup>36</sup>.

Se excluyeron pacientes incapacitados, aunque la causa de esta incapacidad en muchos casos no era la patología pulmonar sino otras patologías que les impedían acudir al centro de salud para las visitas. Por otro lado, dentro de nuestros criterios de exclusión, teníamos en cuenta que los pacientes no presentaran patologías cognitivas, tanto neurológicas como psiquiátricas, ya que era fundamental para la realización de nuestra intervención.

El número de pacientes con EPOC que pudimos incluir fue menor que el esperado según los estudios de prevalencia de EPOC<sup>3,4,26,28</sup>. Esto puede ser debido a que se trata de una enfermedad con un alto grado de infradiagnóstico. Este hecho ha sido demostrado por estudios como IBERPOC<sup>24</sup> donde se concluye que el 78.2% de las personas que presentaban datos compatibles con EPOC, no estaban diagnosticadas en ese momento.

Durante el estudio, podría darse el sesgo de atención o efecto Hawthorne<sup>264</sup>, que ocurre, cuando los pacientes alteran su comportamiento al sentirse observados, es decir, mostrarían mayor interés por su técnica de inhalación, ya que saben que están siendo seguidos para conseguir una mejora de su técnica de inhalación. Sin embargo, se ha observado que en estudios con una duración de un año, algunos factores como el efecto Hawthorne se disipan con el tiempo lo que restaría importancia a este efecto en nuestro estudio. Este sesgo se calibra con el brazo control, de esta forma, la parte de eficacia de la intervención asociada a este efecto se corrige.

El sesgo de obsequiosidad y el sesgo de falseamiento<sup>264</sup>, que podrían aparecer en nuestro estudio, ya que es propio de entrevistados que responden lo que creen quiere escuchar el entrevistador, hemos intentado evitarlo con una prolija formulación de preguntas, creando un ambiente distendido durante las visitas y explicando a los pacientes que las preguntas que nos contestan y los cuadernos de recogida de datos que complementamos, no están identificados con sus datos personales, sino con un código para que éstos sean anónimos.

A lo largo del estudio, los pacientes han tenido que contestar a varios cuestionarios, lo que puede llevar a que se produzca el sesgo de respuesta invariable. Para disminuirlo se insistirá en que la respuesta a la pregunta sea calmada y se dejará el tiempo suficiente para que la respuesta sea adecuada. Y además, para medir la calidad de vida y el apoyo socio-familiar se han utilizado cuestionarios en los que las posibles respuestas no eran dicotómicas, dando lugar a más opciones. Ésto ayuda a evitar este sesgo.

Para la medición de las variables resultado secundarias, como el tipo de patrón y el grado de severidad, se ha requerido de la realización de la espirometría forzada en la visita 0 de inclusión, en la visita 2 (3 meses de seguimiento) y en la visita 4 (al año de seguimiento) Se ha utilizado el mismo espirómetro para la medición de dichas variables y ha sido previamente calibrado. También se ha utilizado el mismo tallímetro y báscula para obtener los datos de talla y peso necesarios para calcular el IMC y la realización de la espirometría. Así, evitamos los errores de medición. Otros errores en la medición de variables, podría producirse al llevar a cabo el mecanismo de rescate que se contempla para los grupos control e intervención A. Este sesgo podría ir en contra del efecto de la intervención en estudio, sin embargo, no tenemos dudas de que debemos garantizar ante todo el beneficio del paciente. Para minimizarlo, estas incidencias se han anotado en el cuaderno de recogida de datos y se han tenido en cuenta a la hora de realizar análisis posteriores.

En nuestro estudio, hemos tenido que pasar a los pacientes diferentes test. Para minimizar el sesgo del entrevistador<sup>264</sup>, que se produce cuando el entrevistador induce algún tipo de respuesta por parte del paciente, hemos llevado a cabo test y cuestionarios ya elaborados y estructurados. Además, hemos entrenado al personal para el abordaje del entrenamiento en las técnicas de inhalación, a través de cursos específicos siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)<sup>157</sup> a través de una plantilla de pasos en donde se registraban los errores cometidos (**anexo 3**) Además, se redactó un manual del investigador en el que se recogieron todos y cada uno de los aspectos relacionados con el estudio y la medición de cada una de las variables incluidas. De esta forma se intentó que las visitas fueran los más homogéneas posibles.

### C. Pérdidas

Una gran limitación en todos los estudios de seguimiento son las pérdidas durante éste, las cuales pueden comprometer los resultados del estudio. Para minimizar estas pérdidas en nuestro estudio hemos empleado dos estrategias: la primera fue prever un porcentaje de pérdidas anticipado en el cálculo del tamaño muestral del 40% y la segunda fue la motivación al paciente a seguir en el estudio explicándole en cada visita el beneficio potencial del estudio para él y futuros pacientes, ofreciéndole citas en su centro de salud de referencia (cercanía) en diferentes fechas y momentos del día para facilitar su asistencia. A pesar de todo ello, la pérdida de pacientes durante el seguimiento es inevitable debido a defunciones, abandonos prematuros por cansancio o por aparición de algún criterio de exclusión debido al cambio en alguna condición de los sujetos, como aparición de deterioro cognitivo o finalización del tratamiento inhalado con los dispositivos incluidos en el estudio que impedían la continuación en éste. Las pérdidas en nuestro estudio, fueron mayor a las esperadas, no por una mayor tasa de abandono, sino por la imposibilidad de continuar el seguimiento en unos de los centros de salud por cuestiones burocráticas.

Una vez terminado el seguimiento el porcentaje de pérdidas supero el 40% estimado para el cálculo del tamaño muestral, estas pérdidas han hecho que nuestro estudio pierda potencia estadística. Sin embargo, el cálculo inicial del tamaño de la muestra se hizo para detectar una diferencia de tan sólo un 25%, mientras que la diferencia real encontrada en nuestro estudio para la intervención B ha sido del 30%. Al hacer un nuevo cálculo del tamaño muestral utilizando esta diferencia real, hemos obtenido que hubieran sido necesarios 41 pacientes por brazo, es decir 205 pacientes en total. El número total de pacientes en la visita del año fue de 253, tamaño muestral suficiente para no comprometer los resultados de nuestro estudio.

Además, al haber llevado a cabo un análisis por intención a tratar, se ha llevado a cabo una imputación de datos para la variable resultado principal en la que todos los datos perdidos se han rellenado como “no” para la realización de la técnica de inhalación, es decir, no realiza bien la técnica de inhalación. Este asunción supone ir en contra de nuestra intervención y ponernos en el peor de los escenarios, esta circunstancia creemos que fortalece aún más los resultados positivos que tiene nuestra intervención.

## **2. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA**

### **1. Perfil sociodemográfico**

El perfil sociodemográfico de nuestra muestra es similar al de otros estudios realizados en pacientes con EPOC en atención primaria. La **edad** media de los pacientes estudiados es de 69.8 años. En otros estudios realizados sobre EPOC<sup>16,18,26,152,160,196,265</sup>, la edad media de la muestra estudiada es similar. Estos datos coinciden con los obtenidos en 2009 en el estudio EPISCAN, donde cifra la mayor prevalencia de EPOC entre los 40 y 80 años, siendo la prevalencia de un 10.2%. Pero en fumadores de más de 30 paquetes/año y edad superior a 60 años, la prevalencia incluso puede superar el 40%<sup>4,41</sup>.

Respecto al **sexo**, el número de mujeres incluidas en nuestro estudio, es muy inferior al de hombres, sólo el 8.4% de la muestra son mujeres. Estos datos coinciden con los que aparecen en otros de los estudios realizados sobre EPOC<sup>4,24-26,57,59,153,196,265</sup>, donde la proporción de varón/mujer se encontraba entre 3-4/1. La diferencia de la prevalencia entre sexos parece relacionarse con los hábitos tabáquicos diferentes entre hombres y mujeres, factores hormonales, diferencias en la morfología pulmonar o diferencias en las ocupaciones laborales<sup>5</sup>. A pesar de estos datos y que el infradiagnóstico de esta enfermedad es mayor en mujeres que en hombres<sup>14</sup>, la prevalencia en las mujeres está creciendo. En USA, está igualándose el número de mujeres y hombres que mueren por esta enfermedad<sup>31</sup>, y es probable que esta tendencia pronto sea similar en otros países occidentales, ya que la esperanza de vida de la mujer es mayor, y por la incorporación masiva de la mujer al hábito tabáquico que ocurrió en la década 1960-1970<sup>5,14</sup>.

En relación con el nivel educativo nuestra muestra, al igual que ocurría en distintos estudios realizados<sup>18,26,196,265</sup>, únicamente un bajo porcentaje de pacientes (el 13.9%) presentan un **nivel educativo** alto, y de la muestra restante, un 33.8% no sabe ni leer ni escribir. Esto concuerda con los resultados del estudio Miratvilles et al.<sup>41</sup>, en el que observaron que la prevalencia de la EPOC era mayor en pacientes con menor nivel cultural.

Además, el bajo nivel cultural se ha relacionado con una técnica de inhalación incorrecta<sup>59,198</sup>. Como la bibliografía nos mostraba que los pacientes de nuestra muestra presentarían un nivel cultural bajo, decidimos al elaborar el protocolo de

nuestro estudio, que el folleto explicativo que se entregaría a los pacientes debía elaborarse con imágenes que permitieran la comprensión. Además, sería el instructor y no el paciente el que leyera las preguntas de los cuestionarios.

En nuestro estudio, la mayor parte de la muestra, un 83.6%, estaban casados. Estos datos coinciden con los del estudio realizado por Görös et al<sup>12</sup>. Otros autores han relacionado el estar solteros con una peor adherencia al tratamiento en pacientes EPOC<sup>161</sup>.

## 2. Perfil cognitivo

En nuestro estudio para valorar el nivel cognitivo de nuestros pacientes hemos utilizado el Mini Mental State Examination (MMSE) que es una de las escalas cognitivas conductuales más utilizadas para confirmar y cuantificar el estado mental de una persona<sup>253</sup>. Este cuestionario, presenta la ventaja de que puede recalcularse la puntuación para pacientes que no sepan leer y escribir, lo que es importante puesto que la EPOC es una enfermedad que se relaciona con el bajo nivel educativo<sup>41</sup>, ya que su principal factor de riesgo es el tabaco. En nuestra muestra el 33.8% de los pacientes no saben leer ni escribir. La valoración del nivel cognitivo de nuestros pacientes, es importante puesto que tal y como se desarrollará en el apartado de factores relacionados con la técnica de inhalación (apartado 5), se ha demostrado una relación entre el nivel cognitivo y la técnica de inhalación. Dado que la EPOC aumenta su incidencia en pacientes de mayor edad<sup>14</sup>, es frecuentes que se asocie en nuestros pacientes cierto grado de deterioro cognitivo habitual en edades avanzadas. Además, los estudios de imágenes cerebrales han mostrado alteraciones en la sustancia blanca de la región fronto-estrial de los pacientes con EPOC. Estas áreas están relacionadas con la planificación, resolución de problemas y memoria prospectiva. La alteración de estas funciones puede provocar, que aunque los pacientes comprendan la explicación, no pueden trasladarlo a la acción<sup>165</sup>. El grado de deterioro cognitivo puede determinar la estrategia a utilizar en nuestros pacientes para enseñar la técnica de inhalación, incluso en casos donde el deterioro cognitivo sea importante puede ser necesario la utilización de nebulizadores de pequeño volumen, o pMDI con cámara espaciadora.

### 3. Perfil clínico (comorbilidades)

Las **comorbilidades** más presentes en los pacientes de nuestra muestra, han sido la hipertensión arterial (el 49.5% de los pacientes), la patología osteoarticular (29.5%) y la Diabetes Mellitus (20%). Otros estudios también han analizado las comorbilidades presentes en sus pacientes a estudio, obteniendo resultados similares<sup>25,266</sup>. La presencia de comorbilidades en estos pacientes se justifica porque son pacientes de edad avanzada. Debido a que los pacientes EPOC, suelen presentar otras enfermedades asociadas, debemos realizar una valoración multidisciplinar de estos pacientes, incluyéndolos desde el diagnóstico en un plan de cuidados completo<sup>35</sup>. Estas comorbilidades, también pueden llevar consigo la contraindicación de determinados principios activos para el tratamiento de su EPOC, lo que en algunos casos supone el uso de un tipo determinado de dispositivo de inhalación<sup>159,215</sup>. Aunque también es posible que tratamientos destinados a las comorbilidades puedan tener un efecto beneficioso sobre el curso de la EPOC. Durante estos últimos años, han seguido apareciendo estudios que hablan de la posible utilidad de las estatinas o de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en la EPOC, pero siguen siendo estudios observacionales retrospectivos que refuerzan la idea de su utilidad, pero no la confirman<sup>0</sup>.

### 4. Aspectos relacionados con la EPOC

El **consumo de tabaco** es la principal causa relacionada con la EPOC<sup>3,10</sup>. Este hecho concuerda con las características de nuestra muestra, en la que sólo el 7.1% nunca había fumado. El 29.5% de los sujetos del estudio, eran fumadores activos, al igual que en los estudios de Barnestein-Fonseca et al.<sup>196</sup> o el estudio EPISCAN<sup>4,41</sup>. En cuanto al porcentaje de pacientes exfumadores, el número registrado en nuestro estudio es de 63.4%, cifra muy similar a la registrada por Barnestein-Fonseca et al.<sup>196</sup>, sin embargo es superior al 30.9% que registraron en los estudios EPISCAN<sup>4,41</sup> o IBERPOC<sup>25</sup>. Esta diferencia podría explicarse por el efecto de las importantes campañas de sensibilización por el abandono del tabaco que se han realizado en los últimos años, junto a una legislación más estricta, y que comienzan a provocar un descenso en el consumo de tabaco<sup>40</sup>.

Los **criterios utilizados para el diagnóstico de EPOC** en los pacientes de nuestra muestra en un 76.5% fueron tanto criterios clínicos como espirométricos. Sólo en un 5.3% de los pacientes se utilizaron únicamente criterios clínicos. Estos datos coinciden con los estudios de EPOC realizados en nuestro medio en los últimos años<sup>196,267</sup>, sin embargo contrasta con los obtenidos en el estudio IDENTEPOC<sup>57</sup>. Este estudio muestra que sólo el 26.5% de los pacientes no tenían realizada una espirometría, dato muy superior al obtenido en nuestro estudio. Esto puede deberse a la gran labor que se ha hecho en los últimos años desde las sociedades científicas para difusión y concienciación de importancia de la espirometría como método diagnóstico de EPOC<sup>3,35</sup>, sobre todo en atención primaria. En los últimos años, se han realizado un importante esfuerzo para aumentar la disponibilidad de espirómetros en los centro de salud, lo que facilita el acceso a un diagnóstico correcto y precoz de los pacientes EPOC.

En relación al **Perfil Funcional**, hemos obtenido que el **patrón espirométrico** predominante en nuestra muestra es el mixto (65.9% de los pacientes), seguido del obstructivo con un 21%, datos similares a los obtenidos por Leiva et al.<sup>268</sup>, aunque contrasta con otro estudio realizado en nuestro medio donde el patrón predominante fue el obstructivo con un 52%<sup>196</sup>. El hecho de que en nuestro estudio no sea más frecuente el patrón obstructivo que es el característico de la EPOC, puede deberse a que nuestros pacientes no han realizado un período de lavado de los broncodilatadores antes de la realización de la espirometría. También, pueden darse casos, que acudieran a la visita con una reagudización de su EPOC, lo que nos impide valorar su patrón espirométrico basal. Y otro motivo, es que junto a la EPOC, se asocien otras enfermedades respiratorias como puede ser el asma bronquial.

Al analizar la **gravedad** de nuestros pacientes en función del FEV<sub>1</sub> obtenido, coincide con la mayoría de los publicados en pacientes en EPOC<sup>18,41,42,160,196,265</sup>. La mayoría de los pacientes presentan una severidad moderada, siendo el porcentaje de pacientes con EPOC muy grave menor al 10%. Estos datos son importantes, puesto que nos indica que los pacientes de nuestra muestra están diagnosticados antes de que se encuentren en fase avanzadas de su enfermedad, lo que nos permite iniciar el tratamiento precozmente, y además sabemos que la mortalidad a los 4-7 años depende de la gravedad en el momento del diagnóstico<sup>9</sup>. Debemos centrar nuestros esfuerzos en diagnosticar a los pacientes en la fase leve de la enfermedad, puesto que será el mejor momento para iniciar un tratamiento integral, progresivo y escalonado, lo

que será más eficaz en términos de reducción de la mortalidad. Sin embargo, debemos tener en cuenta que basar la gravedad de la enfermedad exclusivamente en criterios de funcionalidad, medida a través de los resultados del FEV<sub>1</sub>, es insuficiente para permitir el manejo eficaz de la enfermedad, por lo que debemos intentar incluir en nuestra práctica clínica habitual, una valoración de la gravedad que relacione la funcionalidad (FEV<sub>1</sub>), la clínica (medidas con los cuestionarios mMRC y CAT) y las exacerbaciones en el último año, tal y como nos aconseja la GOLD<sup>3</sup>.

El 41.8% de nuestros pacientes tuvieron una **reagudización** en el año previo al inicio del estudio, sin embargo, el número de visitas a urgencias, ingresos en observación o en el hospital, fueron escasos. Cada paciente realizó una media de 6 visitas a su médico de atención primaria, el 31.85% estuvieron relacionadas con su EPOC. Estos datos coinciden con los que se describen en el artículo de Represas<sup>265</sup>, en el que se refleja como los médicos de atención primaria son los que en la mayoría de los casos realizan el seguimiento más estricto de los pacientes con EPOC, siendo los profesional de referencia para estos pacientes.

Al revisar el **tratamiento** que tenían prescrito nuestros pacientes observamos que los fármacos más utilizados son los agonistas beta 2 adrenérgicos, lo que coincide con la bibliografía, que aconseja utilizar en los estadios precoces de la enfermedad agonistas beta 2 adrenérgicos de larga acción o anticolinérgico de larga acción como tratamiento de base<sup>0</sup>. Los agonistas beta 2 adrenérgicos reducen la disnea y se asocian con una leve mejoría del FEV<sub>1</sub> aunque no mejoran la calidad de vida, y por otro lado, podrían estar asociados con un incremento de los problemas cardiovasculares. Es por ello, que aunque las recomendaciones pongan ambos fármacos, agonistas beta 2 adrenérgicos y anticolinérgicos, en el primer escalón terapéutico y puedan utilizarse indistintamente, cada vez se recomienda más la prescripción de anticolinérgicos como primera opción<sup>2,3,268</sup>.

El hecho de que el uso de agonistas beta 2 adrenérgicos sea tan alto, se debe en gran medida a que los agonistas beta 2 adrenérgicos de acción corta, se aconsejan como fármaco de rescate<sup>0,58,148</sup>.

Contrasta con las guías de práctica clínica, que en nuestro estudio se prescriban más corticoides inhalados que anticolinérgicos, cuando las guías indican que sólo en las fases más avanzadas o en el fenotipo EPOC-asma se asocia el corticoide inhalado<sup>0</sup>. En otro estudio realizado en nuestro medio, también se recoge un porcentaje mayor de lo esperado de corticoides en pacientes con EPOC leve<sup>196</sup>. Esto

puede deberse a la falsa creencia de tratar de conseguir una broncodilatación en el paciente EPOC, de igual forma que se llevaría a cabo en otras patologías respiratorias como el asma. Otro motivo de esta alta prescripción de corticoides es que los médicos en su práctica clínica diaria, no sólo se basan para su prescripción en la gravedad de la EPOC, como indican las guías clínicas, sino que también tienen en cuenta otros parámetros como la disnea o la calidad de vida del paciente. Los anticolinérgicos reducen las exacerbaciones, los ingresos hospitalarios y las tasas de mortalidad debidas a la EPOC. Además, aumentan la tolerancia al ejercicio y la calidad del sueño, y lo que es más importante pueden mejorar la función pulmonar aumentando la FEV<sub>1</sub> y la capacidad vital forzada, sobre todo en pacientes que han sido fumadores<sup>2,3,268</sup>. Por todos estos beneficios, deberían considerarse fármacos de primera elección.

Al igual que en el estudio realizado por Tashkin et al.<sup>91</sup>, sólo el 7.3% de nuestra muestra utilizaba xantinas, esto tiene su explicación, en que este fármaco tiene un índice terapéutico estrecho y complejo, lo que dificulta su uso<sup>8</sup>. Se considera de segunda línea de tratamiento con pacientes con EPOC grave o muy grave<sup>0</sup>.

## 5. Aspectos relacionados con las técnicas de inhalación

En cuanto los dispositivos de inhalación que tienen prescritos nuestros pacientes son el más común es Handihaler<sup>®</sup>, seguido del Turbuhaler<sup>®</sup>, Accuhaler<sup>®</sup> y cartucho presurizado. El mayor uso de un tipo u otro de inhalador, varía entre los distintos estudios, en los que sí coinciden la mayoría es que los DPI son utilizados por mayor porcentaje que los MPI<sup>152,192,196,198</sup>. Los motivos que nos pueden llevar a utilizar un dispositivo de inhalación u otro son múltiples; la edad, la situación clínica del paciente, la disponibilidad de un principio activo en ese dispositivo<sup>162,165,178</sup>, el pico flujo inspiratorio<sup>218</sup> o el estado cognitivo del paciente.

Sin embargo, deberíamos tener en cuenta otros aspectos para la elección de un dispositivo, como las preferencias del paciente y la comprobación del educador de la correcta técnica de inhalación<sup>162</sup>. No se ha objetivado la superioridad de un inhalador respecto a otro respecto en relación a su eficacia si se realizan correctamente todas las maniobras necesarias para su uso<sup>151,196 197</sup>. Price et al<sup>176</sup>. concluyeron que la elección del dispositivo preferido por el paciente, puede ser útil para el mejor control de la enfermedad.



En nuestro estudio, el 92.2% de los pacientes realizaba una técnica de inhalación incorrecta, valor que se aproxima a los obtenidos en estudios como los de Barnestein et al.<sup>196</sup> o Molimard et al.<sup>269</sup>, aunque considerablemente superior a los obtenidos en otros estudios<sup>170,192,198,265</sup>. Esto puede tener su explicación en que tanto nuestro estudio, como el de los autores citados, consideran como errores, el incumplimiento de cualquiera de los pasos que se describen para la realización correcta de la técnica de inhalación. Molimard et al.<sup>269</sup>, describen en su trabajo, como el 76% de los pacientes comenten fallos al realizar la técnica de inhalación, pero sólo el 28% son errores críticos. Consideramos errores críticos aquellos que impiden que el fármaco llegue a su lugar de acción. En la mayoría de los estudios, al hablar de errores en la técnica de inhalación, se refieren solo a errores críticos, lo que explicaría la diferencia en el porcentaje de mala técnica de inhalación en nuestro estudio.

Lavorini et al.<sup>165</sup>. llevaron a cabo un estudio, en el que ordenaban los dispositivos de inhalación desde los que son fáciles de preparar pero la técnica de inhalación es más difícil de ejecutar, hasta los que son fáciles de inhalar pero difíciles de preparar el dispositivo antes de la inhalación. Los dispositivos pMDI, se encontrarían dentro del primer grupo, son los dispositivos más fáciles de preparar para los pacientes, pero sin embargo tienen una técnica de inhalación compleja. Nuestros resultados coinciden con este hecho, ya que si analizamos los errores cometidos al realizar la técnica por inhaladores, y el 91.7% de los pacientes que tienen cartucho presurizado no realizan una técnica de inhalación correcta. Es el dispositivo con el que más errores se cometen, lo que corroboran otros estudios donde comparan los pMDI con los DPI<sup>165,178,184,207,265,269</sup>.

Los errores más frecuentemente cometidos en todos los tipos de dispositivos son *no expulsar profundamente el aire de los pulmones antes de comenzar a inspirar y no aguantar la respiración durante 10 segundos tras haber alcanzado la inspiración máxima*. Estos son también los dos errores más frecuentes cometidos entre los pacientes estudiados por Sanchis et al.<sup>170</sup> y Melani et al.<sup>198</sup>, que utilizaban MDI, y en los estudiados por Barnestein-Fonseca et al.<sup>196</sup> y Represas<sup>265</sup>, que utilizaban DPI. Otros autores no cuantifican estos errores al evaluar la técnica de inhalación, puesto que no lo consideran errores críticos, ya que no alteran de manera total la llegada del fármaco a los pulmones, sin embargo, otros como Melani et al.<sup>198</sup>, aunque no consideran el no mantener la respiración tras finalizar la inspiración como error crítico, si lo consideran

error moderado, puesto que disminuye el depósito del fármaco en los pulmones de forma importante.

En relación con los pMDI, otro error frecuente es *no comenzar a inspirar por la boca lentamente antes de presionar el dispositivo*. Este error de coordinación, específico para este dispositivo, entre la inspiración y el disparo, es uno de los errores más cometidos por los pacientes que participaron en otros estudios en los que se analiza este dispositivo<sup>198,170,174,265</sup>. La mala coordinación es considerada como el error crítico más frecuentemente encontrado<sup>170,198</sup>, y es el más difícil de evitar, incluso en pacientes que han recibido educación sobre el uso de inhaladores<sup>202</sup>. La mala coordinación entre pulsación e inhalación reduce el depósito pulmonar de fármaco<sup>170</sup>. La segunda generación de MDI pretende facilitar esta coordinación, disminuyendo el número de errores en relación con los pMDI<sup>165</sup>. Otra solución para el problema de coordinación es el uso de cámaras espaciadoras, de las que ya hemos comentado sus ventajas e inconvenientes, pero que no se contemplan en nuestro estudio.

Otros errores encontrados en los pacientes de nuestro estudio que utilizaban pMDI, aunque de forma menos frecuente, son *interrumpir la inspiración tras presionar el dispositivo y no agitar el dispositivo*. Estos errores también se encontraron, con una frecuencia similar, en el estudio realizado por Sanchis et al.<sup>170</sup>.

Hay otros errores en el uso de pMDI que aparecen en nuestra muestra pero en muy baja proporción, como son, *realizar una mala colocación de la boquilla en la boca, no sujetar adecuadamente el cartucho con los dedos, o no poner el cartucho en vertical*, y que no aparecen cuantificado en los diferentes estudios realizados sobre errores de técnicas de inhalación. En la bibliografía encontramos otros errores descritos como infrecuentes, que no se han dado en nuestro estudio, como son *el no quitar la tapa del inhalador, no presionar para activar el dispositivo pMDI<sup>198</sup>, o realizar más de un disparo en una única inspiración*, considerándose como errores críticos<sup>170</sup>.

En cuanto a los DPIs, un inconveniente de estos dispositivos, es que requieren un flujo inhalatorio mínimo dado que la dosis sale del interior del DPI durante los primeros milisegundos de la maniobra de inhalación. La inhalación rápida y profunda debe realizarse desde el comienzo de la inspiración, no debe ser progresiva ya que si no, se produce una emisión de partículas que son demasiado grandes para ser depositadas en los pulmones, y se depositan en la boca. Existe un umbral mínimo de energía necesaria a la que la desagregación es suficiente como para proporcionar una

dosis con capacidad de producir partículas del tamaño necesario. Este umbral mínimo de energía va a depender de la resistencia del dispositivo. A mayor resistencia del dispositivo, menor será el flujo mínimo necesario y viceversa<sup>159,165,174,178,185,191,198</sup>. Dentro de los dispositivos estudiados en nuestro estudio Accuhaler<sup>®</sup> presenta una resistencia media, y Handihaler<sup>®</sup> y Turbuhaler<sup>®</sup> una resistencia alta, siendo Handihaler<sup>®</sup> el que requiere de menor flujo para su activación<sup>157,163,165,170,187-189</sup>.

En cuanto a la frecuencia de aparición del error de no aspirar enérgica y profundamente desde el inicio de la inspiración, en nuestro estudio, no hemos encontrado diferencias entre los 3 dispositivos; Handihaler<sup>®</sup> (8.4%), Turbuhaler<sup>®</sup> (6.9%) y Accuhaler<sup>®</sup> (10.3%). Este error ha sido estudiado por autores que obtienen una frecuencia superior a nuestro estudio como Melani et al.<sup>198</sup>, que describe este error en el 26-29% de los pacientes, sin especificar por tipo de DPI, o por Barnestein et al.<sup>196</sup> en el que aparece en el 23.2% de los sujetos.

Este error puede considerarse desde un error con importancia clínica leve, donde exclusivamente se produce una disminución leve del depósito del fármaco en los pulmones, hasta un error crítico, cuando por ejemplo con Handihaler<sup>®</sup> durante la inspiración no se escucha la vibración de la cápsula<sup>159,192,196,198</sup>. En nuestro estudio, no podíamos determinar el grado de este error de forma tan estricta en Handihaler<sup>®</sup>, puesto que los dispositivos que hemos utilizado han sido placebos, y no usaban el inhalador con las cápsulas que nos permitiese escuchar la vibración, aunque si en Turbuhaler<sup>®</sup> en el que el dispositivo placebo pita al alcanzar el flujo inhalatorio adecuado. Por ello cuando se sospechó una inspiración no adecuada o insuficiente se pidió a los pacientes que usaban Handihaler<sup>®</sup> o Accuhaler<sup>®</sup> que realizaran inspiración con Turbuhaler<sup>®</sup> para comprobar que el flujo hacía sonar el dispositivo de entrenamiento. Además, cómo en otros estudios, la valoración de la importancia clínica del fallo de este error, en algunos casos es subjetiva, ya que se basa en la observación del investigador y por lo tanto sujeta a discusión. Sin embargo, ha sido consensuada por el equipo investigador y puesta en común ante cualquier duda a la hora de evaluar la repercusión clínica del error en algún paciente determinado.

Otros errores críticos que describe la bibliografía en el uso de los DPI son *no cargar correctamente el dispositivo*<sup>151,157,196,213,214</sup> o *exhalar en él antes de la inspiración*<sup>151,157,170,213,214</sup>, lo que provoca que la dosis cargada no sirva ya que se difumina la dosis por las paredes del dispositivo o se produce un exceso de humedad que puede apelmazar las partículas y no podrán ser dispersadas de manera adecuada



desde el dispositivo a los pulmones<sup>196</sup>. Barnestein et al.<sup>196</sup> describe como en ocasiones, en su estudio, los pacientes que usan Accuhaler<sup>®</sup> y Turbuhaler<sup>®</sup> y que tienen que realizar dos inhalaciones por prescripción de su médico, no se retiran el dispositivo de la boca entre la primera y segunda inhalación, lo que hace pensar que se sopla en él. Este hecho es menos importante cuando realizan una segunda inhalación con Handihaler<sup>®</sup>, pues en este caso, al ya haber inhalado la dosis cargada, sólo se humedece el dispositivo.

En nuestro estudio no se cargan de forma correcta los dispositivos en Handihaler<sup>®</sup> en el 10.34% de los pacientes, en Turbuhaler<sup>®</sup> en el 16.57% y en Accuhaler<sup>®</sup> en el 8.2%. Porcentajes similares fueron obtenidos en el estudio de Barnestein et al.<sup>196</sup>. En el estudio de Melani et al.<sup>198</sup> se describen porcentajes similares para Handihaler<sup>®</sup> y Accuhaler<sup>®</sup> y en una proporción mayor (29%) para Turbuhaler<sup>®</sup>. El hecho de que Turbuhaler<sup>®</sup> en todos los estudios sea el que presente una proporción mayor de error en la carga de la dosis del fármaco, podría deberse a que este dispositivo tiene un proceso de carga más complejo, ya que es sensible a la posición durante la carga, es decir, debe permanecer en posición vertical, y además requiere de un segundo paso para cargar la dosis que es girar de forma correcta la rosca del dispositivo. Los errores en relación con la carga de dosis en Handihaler<sup>®</sup> encontrados en la literatura están en relación con no pulsar el botón, o hacerlo de forma continua mientras se realiza la inhalación. Para Accuhaler<sup>®</sup>, el error más frecuentemente encontrado en la carga es activar la palanca de carga, una vez se ha iniciado la inspiración<sup>192</sup>. Estos errores de carga son los mismos que encontramos en nuestro estudio, y son errores poco frecuentes.

Otro error en el uso de los DPI aunque menos frecuente es *no colocar correctamente los labios alrededor de la boquilla* que lo vemos en 1% de los pacientes que usa Handihaler<sup>®</sup> y el 0.8% en Turbuhaler<sup>®</sup>, no lo observamos con Accuhaler<sup>®</sup>. Este error se recoge en la bibliografía<sup>151,213,214</sup> en el uso de todos los DPI, sin embargo, no hemos encontrado este error en el Accuhaler<sup>®</sup>, al igual que ocurría en el estudio realizado por Barnestein et al.<sup>196</sup>. Otros estudios como el de Wieshammer<sup>192</sup>, no miden este tipo de errores, puesto que sólo consideran mala técnica cuando se comenten errores críticos, y éste no lo es.

Considerando todos los errores que hemos comentado en relación con los dispositivos DPI, hemos analizado el porcentaje de técnica inhalatoria errónea en cada uno de los dispositivos, obteniendo que el 91.3% de los pacientes que utilizan

Handihaler<sup>®</sup> tienen al menos un error a la hora de utilizar su inhalador, seguido de Turbuhaler<sup>®</sup> con el 89.5% y Accuhaler<sup>®</sup> con el 85.6%. Otros estudios como del de Barnestein et al.<sup>196</sup> y Wieshammer et al.<sup>192</sup> coinciden en que se observa mayor frecuencia de errores con Handihaler<sup>®</sup> y menos con Accuhaler<sup>®</sup>, sin embargo, son porcentajes de error inferiores a los obtenidos en el nuestro, posiblemente porque la muestra utilizada en el primero era inferior a la nuestra, y a que en el segundo sólo cuantifican errores críticos.

La aparición de errores en la técnica de inhalación se ha relacionado con múltiples factores, entre ellos con el uso de múltiples tipos de inhaladores, que puede llevar a confusión<sup>157,207</sup>. En nuestro caso sólo el 25.4% utilizan un único modelo de inhalador. Esto contrasta con los estudio de Barnestein et al.<sup>196</sup> y Wieshammer et al.<sup>192</sup> donde la mayoría de la muestra (74.5% y 78.56% respectivamente) utilizan un único modelo de inhalador.

#### 6. Aspectos relacionados con la valoración de la dinámica familiar y las redes de apoyo social

Tanto para la dinámica familiar como para el apoyo social hemos encontrado buenos resultados en los sujetos de nuestra muestra. Resultados similares se han encontrado en el estudio ICEPOC<sup>153</sup>, realizado en un perfil de pacientes muy similar al nuestro.

#### 7. Aspectos relacionados con el perfil funcional

Al medir el *pico de flujo inhalatorio* la media de nuestros pacientes fue de 149 lpm. En el estudio realizado por Quinet et al.<sup>185</sup>, el 72% de la muestra presentaba un pico de flujo inhalatorio mayor de 120 lpm. La media de pico de flujo en la inspiración máxima en nuestro estudio fue de 169.75 lpm. Estos valores son suficientes para vencer las resistencias de todos los dispositivos incluidos en nuestro estudio, sin embargo, hay que vigilar, que durante las agudizaciones el pico de flujo inhalatorio disminuye, lo cual deberá ser tenido en cuenta por el facultativo a la hora de prescribir el tratamiento<sup>191</sup>.

Otra forma de medir el perfil funcional es mediante el *Índice de Disnea Basal* (IDB) Este índice, mide tres parámetros; el deterioro funcional de nuestros pacientes, la magnitud del esfuerzo que pueden realizar y la magnitud de las tareas que pueden

llevar a cabo. En cuanto al deterioro funcional, la mayoría de nuestros pacientes, tienen un grado funcional 2, es decir, un deterioro moderado ya que el paciente ha abandonado la mayoría de sus actividades debido a la dificultad respiratoria. También, la magnitud de la tarea que pueden realizar es grado 2, es decir, presenta disnea tales como subir andando una cuesta gradual, subir menos de tres tramos de escalera o llevar una carga ligeramente pesada. Y en relación con la magnitud del esfuerzo, la mitad de nuestros pacientes se sitúan en el grado 2, es decir, padecen dificultad respiratoria con un esfuerzo moderado, las tareas la realizan con pausas ocasionales.

El grado de disnea medido por la *escala mMRC* muestra como el 47.1% de los pacientes presentan disnea grado 1, es decir, presentan disnea al caminar deprisa o subir una cuesta poco pronunciada. El aspecto funcional también fue analizado en el estudio VICE<sup>271</sup>, donde la mayoría de los pacientes (46%) presentan un grado de disnea similar. Miravittles et al.<sup>42</sup> valora en su estudio si los pacientes presentan disnea (38%) o no (62%), al iniciar el estudio, pero no lo cuantifica con nuestras escalas, sino preguntando a los pacientes si presentaban o no este síntoma. Si comparamos este estudio con el nuestro, obtenemos que nuestra proporción de pacientes con disnea es mayor, esto puede deberse a que nosotros utilizamos la escala de mMRC, la cual valora la disnea preguntando al paciente por diferentes grados de esfuerzos, por ejemplo, si presenta disnea al caminar rápido, lo cual podría hacer que el paciente valore más objetivamente su disnea, que si simplemente le preguntamos si presenta disnea en su vida diaria, ya que en muchas ocasiones, los pacientes limitan su actividad al ser incapaces de realizarla por la clínica de su EPOC.

## 8. Variables relacionadas con la calidad de vida

La calidad de vida de nuestros pacientes se ha medido con el cuestionario EuroQol-5D y con el Cuestionario SGRQ.

Al utilizar el cuestionario EuroQol-5D observamos que los aspectos más afectados en nuestros pacientes son el dolor y la movilidad que probablemente se vea limitado por la aparición de síntomas como la disnea ante los esfuerzos. Los aspectos que los pacientes consideran menos afectados son el cuidado personal y las actividades cotidianas, probablemente, porque estas actividades las tengan adaptadas a sus capacidades.

En el Cuestionario de SGRQ nuestros pacientes presentan una autopercepción de una calidad de vida leve-moderada. Este dato es similar al encontrado en los estudios realizados por Miratvilles et al.<sup>42</sup> y, Takemura et al.<sup>160</sup>. Si analizamos el cuestionario en las diferentes escalas obtenemos que en la escala de síntomas presentan una alteración de la calidad de vida por presentar síntomas leves-moderados de su EPOC. La puntuación es algo inferior a la obtenida en esta escala por Takemura et al.<sup>160</sup>.

En la escala de actividad en nuestro estudio, existe afectación de la calidad de vida de nuestros pacientes porque presenta una limitación leve-moderada de su actividad. Este valor es similar al encontrado en el estudio de Takemura et al.<sup>160</sup>.

El valor más bajo, lo encontramos en nuestro estudio en la escala de impacto pues los pacientes consideran que la EPOC tiene un impacto leve en su calidad de vida. En el estudio de Takemura et al.<sup>160</sup> la puntuación era ligeramente superior a la encontrada en el nuestro. El hecho de que los pacientes consideren que tienen síntomas leves moderados y una limitación leve-moderada de su actividad, lo que disminuye su calidad de vida, y sin embargo, consideren que su enfermedad tiene un impacto leve en su calidad de vida, esto puede deberse, a que en muchas ocasiones, los pacientes consideran estos síntomas, como un problema de salud (la “tos del fumador”) o típicos de la edad y no como una enfermedad<sup>36</sup>. Además los pacientes adaptan sus actividades cotidianas a sus “posibilidades” para realizarla, evitando actividades que pueden causarles síntomas y por lo tanto impacto en su vida diaria.

Otro estudio realizado por Miravittles<sup>41</sup> obtiene resultados inferiores tanto en la valoración total, como en todas las escalas. Esto puede ser debido, a que en este estudio se incluyen pacientes que no habían sido diagnosticados de EPOC hasta el inicio del estudio, por lo que cabe pensar que eran pacientes que se encontraban en fases más iniciales de la enfermedad, y con menor sintomatología y menor limitación de su actividad.

## 9. Variables relacionadas con el seguimiento clínico

Para el seguimiento clínico, hemos utilizado el test SeguíEPOC, que valora la repercusión sobre la actividad y percepción de la enfermedad. Nuestros pacientes presentan una repercusión leve tanto en la escala total, como en los diferentes factores del cuestionario relacionados con la actividad, los síntomas y el autocuidado. Al igual que en el SGRQ la escala afectada en mayor medida es la de actividades



cotidianas, sin embargo el impacto en este test si es percibido en mayor medida. Estos datos son similares a los encontrados en el estudio ICEPOC<sup>153</sup>, también realizado en nuestro medio.

### **3. COMPARACIÓN DE LOS BRAZOS Y GRUPOS AL INICIO DEL ESTUDIO**

Al analizar las diferencias entre el grupo aleatorización y preferencia al inicio del estudio, hemos encontrados que existen diferencias significativas en algunas variables.

Los pacientes incluidos en el grupo preferencias presentan un patrón mixto en la espirometría, con mayor severidad de su EPOC, mayores síntomas respiratorios según el cuestionario SeguiEPOC y una mayor limitación en las actividades en la escala SGRD. El hecho de que estos pacientes presenten una enfermedad más grave, con más clínica, puede provocar que estos pacientes tengan más conciencia de su enfermedad, se encuentren más limitados, y por tanto, están más motivados para intentar mejorar su técnica inhalatoria. Sabemos que los pacientes que eligen el grupo preferencia son aquellos que presentan mayor motivación<sup>261</sup>, por lo que este hecho se confirma en nuestro estudio. Sin embargo, se describe en la bibliografía, que los pacientes que más rechazan la aleatorización son los de mayor nivel educativo<sup>263</sup>, y llama la atención que la mayor parte de nuestra muestra del grupo preferencias presenta un nivel educativo bajo. Esto puede deberse a que solo el 13.9% de los pacientes de nuestro estudio, presentan un nivel educativo alto. Este hecho también lo encontraron Clarck et al<sup>272</sup>. en un estudio que de preferencias que elaboraron.

Los pacientes incluidos en el grupo aleatorización presentan más problemas de movilidad medidos por el cuestionario SeguiEPOC, esto puede estar en relación con que presentan mayor prevalencia de patología osteoarticular. Además, presenta un patrón obstructivo espirométrico, con una severidad menor (moderada), con un mayor pico flujo inhalatorio y menos síntomas respiratorios, medidos por el cuestionario SeguiEPOC, en comparación con el grupo preferencias. Sin embargo, tienen más visitas a su centro de salud por reagudizaciones, probablemente por el hecho de que al tener menos clínica respiratoria, descuiden más el cuidado de su EPOC.



Al comparar dentro de cada grupo (aleatorización y preferencias) todas las variables entre los distintos brazos (control, intervención A e intervención B), no se encontraron diferencias significativas dentro de los brazos del grupo aleatorización, con lo que se demuestra que la aleatorización ha sido efectiva y la muestra es homogénea, por lo que son grupos comparables.

En el brazo que mostró preferencias por la intervención B, existe mayor proporción de pacientes, que presentaron al menos una agudización en el último año, y además presentan mayor número de agudizaciones por año, tienen mayor porcentaje de tratamiento con agonistas beta 2 adrenérgicos, lo que nos hace pensar que requieren de tratamiento de rescate para el control de sus síntomas. Todas estas características nos hacen pensar que son los pacientes con peor control de su enfermedad, y por lo tanto, los que más motivación tengan por mejorar su técnica de inhalación, teniendo preferencia por tanto por la Intervención B. Este grupo son los que más tenían prescrito dispositivo Accuhaler®.

#### **4. EFICACIA DE LAS INTERVENCIONES EN LAS TÉCNICAS DE INHALACIÓN**

Existen distintos factores que van a influir en que el paciente realice una adecuada técnica de inhalación. Entre estos factores, destacan elegir el inhalador más apropiado para el paciente<sup>159,215</sup>, el adecuado conocimiento de la terapia inhalatoria por parte de los profesionales<sup>165</sup>, comprobar cada vez que sea posible la técnica inhalatoria<sup>215</sup>, pero es fundamental, llevar a cabo una buena instrucción sobre la técnica de inhalación<sup>215</sup>. Se ha observado, que el entrenamiento repercute positivamente en el uso de inhaladores, disminuyendo además, la importancia clínica de los fallos<sup>198,220,222</sup>. En la literatura se describen distintas formas de entrenamiento; explicación verbal sin demostración, entrega folletos, métodos audiovisuales.

El 84% de los pacientes de nuestra muestra habían recibido algún tipo de instrucción de la técnica inhalatoria, lo que debería suponer que la mayoría de nuestros pacientes realizaran una buena técnica de inhalación, pero la media de tiempo desde que la recibieron, hasta que fueron incluidos en nuestro estudio fue de cuatro años y medio y se ha demostrado que el tiempo desde la última instrucción

influye en la técnica. Hay que llevar a cabo una instrucción periódica para reducir los errores en la técnica inhalatoria<sup>158,165,170,219,225</sup>. Estos datos recogidos en nuestro estudio, coinciden con lo encontrado por Melani et al. en el año 2002<sup>270</sup>, donde el 80% de los pacientes había recibido algún tipo de educación en la técnica inhalatoria, y es algo superior a la encontrada por Wieshammer et al.<sup>192</sup> (66%) y por Melani et al.<sup>198</sup> en un estudio del año 2009 (67%) o Takemura et al.<sup>152</sup> (40%).

En la mayoría de los casos en nuestro estudio, la instrucción fue realizada por neumólogos, seguido de médico de atención primaria. En el estudio de Melani et al.<sup>198</sup>, también la mayoría de los pacientes reciben la instrucción de la técnica de inhalación por parte de su neumólogo, aunque seguido de la instrucción por parte de enfermería de la consulta de neumología. El método por el que más frecuentemente nuestros pacientes habían recibido instrucción sobre la técnica de inhalación fue la explicación sin dispositivo, y sólo el 22.7% de nuestros pacientes habían recibido la instrucción mediante la demostración con dispositivo, resultado similar al obtenido por Melani et al.<sup>198</sup>.

En nuestro estudio hemos llevado a cabo dos tipos de estrategias de entrenamiento (folleto y demostración), y las hemos comparado con un grupo control que ha recibido la atención habitual. A lo largo del seguimiento, en *el grupo aleatorización* tanto si realizamos el análisis a corto plazo (3 meses) como al final del estudio (un año), encontramos que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los brazos control e intervención A (folleto) Sin embargo, si se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los brazos control (práctica clínica habitual) e intervención B (demostración), y entre los brazos intervención A (folleto) e intervención B (demostración)

Se ha visto que es 2.93 veces más probable realizar bien la técnica de inhalación en pacientes que han recibido la Intervención B, en relación con el grupo control. Esto apoya lo descrito en la bibliografía donde se demuestra más eficiente el entrenamiento con monitor, ya que éste, además de dar explicación verbal, realiza una demostración de la técnica<sup>151,152,196,213,217</sup>. Esto resulta muy útil, pues se trata de personas de edad avanzada con un nivel cultural bajo en los que ver la demostración resulta muy útil. Tan solo el 6.7% de los sujetos que pertenecen al brazo intervención B (grupo aleatorización) realizan de forma correcta la técnica de inhalación, al inicio del estudio. Al analizar estos datos a los 3 meses, encontramos cifras del 55.1% y al final del estudio de 47.2%.

Está documentado que la técnica de inhalación debe revisarse y entrenarse periódicamente, porque si no se produce un deterioro progresivo<sup>159</sup>. En nuestro estudio se observa como los mejores resultados en relación con la mejora de la técnica de inhalación se obtienen a los tres meses del inicio del estudio, momento en el que los pacientes han obtenido tres sesiones de entrenamiento. Posteriormente se produce un descenso desde ese tercer mes al control del año, aunque manteniéndose muy por encima de los valores iniciales, lo que se podría relacionar, con que los pacientes reciben las visitas más distanciadas. No existe un acuerdo en cuánto debemos fijar los periodos entre entrenamientos, aunque existen estudios como el sistema NEPPIT<sup>160</sup> que fue un estudio realizado por farmacéuticos en Japón, con un seguimiento a cuatro años, demostrando los beneficios de una instrucción periódica para la mejora de la adherencia, disminución de las agudizaciones y mejora de la calidad de vida medida por el cuestionario SGRQ y estableciendo el tiempo máximo de recibir una instrucción de la técnica en seis meses. Sin embargo, debemos reflexionar, sobre la importancia de no distanciarlos excesivamente en el tiempo, por el riesgo de empobrecimiento de la técnica tal y como se aprecia en nuestro estudio, aunque siempre, debemos ajustarlo a las características sociodemográficas de los pacientes y a la calidad de la técnica al inicio del uso del inhalador.

Los estudios en los que se realiza instrucción con demostración con dispositivo placebo sobre la técnica inhalatoria son escasos y difíciles de comparar.

Existen estudios a corto plazo, como el realizado por Cabedo et al<sup>18</sup>. quienes instruyeron a sus pacientes en la técnica de inhalación gracias a la ayuda de enfermería, pero consideraron su variable resultado principal la mejoría del Índice BODE a los dos meses del inicio del estudio, por lo que sus resultado no son comparables con los nuestros, puesto que nosotros medimos mejoría en la técnica de inhalación.

En el estudio ICEPOC<sup>153,196</sup>, aunque era un estudio diseñado para mejorar la adherencia terapéutica, se lleva a cabo una instrucción de la técnica y se realizó con un seguimiento de un año consiguiéndose reducir los niveles de error en la técnica en un elevado porcentaje (66.46%), sin embargo, no disponemos de grupo control para conocer los posibles factores de confusión.

Otro estudio realizado por Al-Showair et al<sup>191</sup>, llevan a cabo un estudio que pretende valorar la mejorar del flujo inspiratorio de los pacientes tras realizar un

entrenamiento. Concluyen, que con los cuatros inhaladores (MDI, Turbuhaler<sup>®</sup>, Diskus<sup>®</sup> y Handihaler<sup>®</sup>) se produce una mejoría del flujo inhalatorio, suficiente para conseguir vencer las resistencia del inhalador. El no inspirar enérgicamente desde el inicio de la inspiración, era uno de los errores detectado al inicio de nuestro estudio, por lo que tal y como se describe en este estudio, tras el entrenamiento, conseguiremos mejores resultados.

En los estudios EDEN<sup>273</sup> y Gascón et al<sup>274</sup>. se concluye que, hacer una demostración de la técnica de inhalación, aumenta el porcentaje de realizar una correcta técnica de inhalación entre un 19 y un 50%.

Aunque Basheti et al<sup>275</sup>. no encontraron una mejoría significativa de la técnica de inhalación tras realizar entrenamiento con demostración al realizar el seguimiento a 6 meses, si encontraron una mejora del 66% al hacer el seguimiento a los 2 años<sup>276</sup>.

Otro estudio realizado por Takemura et al<sup>160</sup>. si demostró que los 39 pacientes de su muestra que acudían regularmente a su farmacia y recibía periódicamente por parte del farmacéutico entrenamiento sobre la técnica de inhalación con dispositivo, mejoraban la adherencia al tratamiento, y la de vida, aunque no midieron la mejoría en la técnica de inhalación, por lo que no podemos comparar sus resultados con los encontrados en nuestro estudio.

No sólo la demostración se muestra más eficaz frente a la práctica clínica habitual, sino que hemos observado que también lo es frente a un folleto informativo. Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo intervención A y B. Es 2.47 veces más probable que realicen bien la técnica de inhalación los pacientes que han recibido la intervención B (demostración) que los que han recibido la A (folleto).

En nuestro estudio la técnica inhalatoria en el grupo Intervención A (brazo aleatorización), mejora desde un 7.1% a un 19% al final del estudio (un año), cifras muy inferiores a las obtenidas en el grupo Intervención B, en el que mejora desde un 6.7% al 47.2% como ya hemos comentado anteriormente. Cifras muy parecidas también a las del grupo control, este aumento en la realización de la correcta técnica de inhalación en el grupo control podría ser debida al efecto Hawthorne que hace que el sujeto de estudio cambie su conducta al ser observado, aunque este efecto se minimiza con el tiempo de observación, siempre puede estar presente y puede que

tanto los porcentajes obtenidos para la intervención A como para el control se deban en parte a este efecto.

Tal y como hemos expuesto, cualquier tipo de intervención, mejora la técnica de inhalación en pacientes con EPOC, pero en nuestro estudio, recibir la intervención B, hace que hasta un 30% más de pacientes, respecto a los que reciben la técnica intervención A, mejoren la técnica de inhalación.

Existen otros estudios que al igual que el nuestro evalúan los dos tipos de intervenciones educativas simultáneamente.

Bosnic-Anticevich et al<sup>219</sup>. refieren una mejora del 89% para el grupo que recibe la demostración, frente al 44% que mejoró el grupo que recibió el folleto.

Schulte et al<sup>214</sup>. llevaron a cabo un estudio con el objetivo de identificar errores en la técnica de inhalación. Para ello, los pacientes inhalaban dos veces cada inhalador, la primera después de leer el prospecto del dispositivo y el segundo después de que el manejo del dispositivo fuese explicado por el investigador. En todos los tipos de dispositivos, se observa una mejora de la técnica tras la instrucción por el investigador.

Todos los estudios, incluidos el nuestro<sup>152,156,178,277</sup>, consideran como injustificado el aceptar que los pacientes van a saber utilizar sus inhaladores de forma correcta, únicamente leyendo el folleto de instrucciones. Para estos autores, la técnica debe revisarse con métodos placebos y de forma periódica, considerando que el lugar más idóneo es en atención primaria, que es el eslabón de la sanidad más accesible y el que visitan con más frecuencia nuestros pacientes.

## **5. LAS PREFERENCIAS**

Al inicio de la discusión se ha comentado porque hemos elegido un diseño de preferencias parcialmente aleatorizado para nuestro estudio. La razón metodológica fundamental es que este tipo de diseño nos permite evaluar la eficacia de las intervenciones diseñadas y al mismo tiempo analizar qué porcentaje de mejora es atribuible a las preferencias del paciente. En el apartado 3 (Comparación de los brazos y grupos al inicio del estudio) se ha puesto de manifiesto que los pacientes que eligieron el grupo preferencias no son iguales a los que no lo hicieron y por lo tanto, fueron aleatorizados. Incluso se encontraron diferencias entre los que eligieron una intervención u otra. Teniendo todo esto en cuenta, ahora discutiremos el efecto que han tenido las preferencias sobre los resultados en la realización de la correcta técnica de inhalación.

En nuestro estudio 258 pacientes no tuvieron preferencias por ninguna de las intervenciones, frente a los 207 que sí tenía. Además, de los 207 pacientes que mostraron preferencias por una de las intervenciones, 124 lo hicieron para la intervención B y, 83 para la intervención A.

Las preferencias se han definido como moduladoras de los efectos de las intervenciones en los ensayos clínicos y se discute la importancia que pueden tener las preferencias de los pacientes por una intervención u otra en los resultados finales su mejoría. Se piensa que la motivación de un paciente que tiene preferencia por un grupo, será mayor si se le deja pertenecer a éste, y por tanto se obtendrían mejores resultados<sup>261</sup>. Si además, evaluamos intervenciones educativas, la repercusión de las preferencias podrían ser aún más evidente porque la oportunidad de elegir basándose en preferencias personales podría aumentar la sensación de autocontrol sobre el proceso de aprendizaje aumentando la eficacia del cambio de conducta y resultando en mejores resultados en salud<sup>278</sup>.

Sin embargo, en nuestro estudio, dentro de los grupos en los que se realiza la Intervención B, la única diferencia que se ha encontrado entre el brazo preferencias y el brazo aleatorización fue de un 6% a los 3 meses a favor del brazo preferencias y de un 0.9% a favor del brazo aleatorización al año, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa en ningún punto del seguimiento.



Respecto a la intervención A, presentan una mejoría de la técnica en el brazo aleatorización que va desde el 7.1% al 19%, cifra similar a la obtenida en el brazo preferencia, del 8.4% al 16.9%, es decir, existiría tan sólo un 2% de diferencia a favor del grupo aleatorización, la cual tampoco resultó estadísticamente significativa al realizar el análisis. A los 3 meses este 2% de diferencia se detectó a favor del brazo preferencias e igualmente no fue significativa.

Estos resultados obtenidos en nuestro estudio han sido defendidos por otros autores, que consideran, que aunque la motivación puede ser un factor enriquecedor en cuanto a crear un buen ambiente durante el estudio, no influye en una mejora de los resultados al final del estudio<sup>279</sup>.

Al analizar estos datos de nuestro estudio, en el que se analizan los efectos de las preferencias por una intervención, no encontramos que éstas tengan influencia en la mejora de la técnica de inhalación, por lo que podemos decir que las preferencias no parecen afectar a la validez interna de un estudio de forma tan evidente como aparece descrito por algunos autores<sup>261,263</sup>, lo que podría explicarse en que nuestro estudio presenta un diseño diferente. Así Clark et al<sup>262</sup>. concluyeron que los pacientes que tenían preferencias por un grupo obtenían mejores resultados. Sin embargo, ellos realizaron una aleatorización de la muestra y obtuvieron dos grupos, preguntándole sólo a los pacientes que pertenecían a uno de ellos, si tenían preferencias o no. Consideramos, que al hacer una aleatorización previa, existirían pacientes con preferencias que serían incluidos en el grupo aleatorización, por lo que sería más difícil valorar el efecto real de las preferencias.

## **6. FACTORES RELACIONADOS CON LAS TÉCNICAS DE INHALACIÓN**

### **a. Análisis bivariante**

Son muchos los factores que se han relacionado con la realización de una correcta técnica de inhalación. Estos factores incluyen la edad, el estado cognitivo, la patología del paciente, la severidad de la EPOC, el nivel educativo, el uso de múltiples tipo de inhaladores<sup>192,198,200,201</sup>.

El análisis de la relación de todas las variables al final del estudio con la variable resultado principal (realización de la técnica de inhalación) tras la intervención mostró tres factores que tienen significación estadística.

El primero de ellos es ***el brazo al que pertenece el paciente***. El 69.2% de los pacientes que pertenecen al brazo Intervención B, realizan correctamente la técnica, frente al 21% de los que pertenecen a la intervención A, o el 9.8% de los que se encuentran en el grupo Control. A la luz de estos datos, podemos decir que el realizar la Intervención B aumenta la probabilidad de realizar de forma correcta la técnica de inhalación. Este hecho es defendido por múltiples autores, que consideran que cuando un monitor supervisa y corrige los errores se obtienen mejores resultados, no sólo porque se guía al paciente en mejorar sus deficiencias, sino porque muchas veces el paciente no puede ser consciente de sus errores, aunque conozca la técnica de inhalación<sup>151,152,196,213,217</sup>.

Otro factor es el ***flujo inhalatorio***. La Global Initiative for asthma<sup>200</sup>, así como distintos autores como Giner et al.<sup>201</sup> o Wilson et al.<sup>159</sup> relacionan un flujo inhalatorio bajo con una mala técnica de inhalación, ya que cada dispositivo necesita un flujo inhalatorio mínimo para vencer la resistencia y permitir la movilización de las partículas desde el dispositivo a los pulmones<sup>157</sup>. Nuestro estudio, permite añadir a las conclusiones anteriores alcanzadas por distintos autores, que un flujo inhalatorio alto se relaciona con realizar correctamente la técnica de inhalación tras la intervención educativa.

El tercer factor que encontramos que se relaciona con una buena técnica de inhalación es la ***puntuación obtenida en el Mini Mental test***. Así, tener una puntuación más alta en este cuestionario, se relaciona con realizar correctamente la técnica de inhalación. Distintos autores han relacionado el deterioro cognitivo con una



técnica de inhalación incorrecta<sup>200,201</sup>. Sin embargo, otro estudio realizado por Rabell-Santacana et al.<sup>204</sup> no encontraron diferencias estadísticamente significativa entre la mala técnica de inhalación y el deterioro cognitivo. Esto puede ser debido a que para detectar el deterioro cognitivo utilizan el test de Pfeiffer<sup>280</sup>, cuyas propiedades psicométricas en la demencia incipiente deben ser aún clarificadas, por lo que podría existir un infradiagnóstico en su estudio. Además, por otro lado, en los pacientes que tenían un cuidador, al valorar la técnica de inhalación se consideró el resultado final con cuidador, porque consideran que refleja la realidad final del uso del tratamiento, pero ésto, puede corregir el efecto del deterioro cognitivo si lo hubiera. Además, debemos tener en cuenta, que este estudio era un estudio descriptivo de una muestra de pacientes EPOC, pero no evaluaba la mejoría de la técnica de inhalación en estos pacientes tras recibir un programa educativo. Podemos decir, que su conclusión es diferente a la nuestra, ya que los pacientes con un deterioro cognitivo, a los que les realizamos una intervención educativa, pueden no ser capaces de recordar las indicaciones, tal y cómo Allen et al.<sup>281</sup> describen en su estudio, en el que se mostraba como todos los pacientes diagnosticados de demencia leve y el 50% de los que presentaban un deterioro cognitivo incipiente, al día siguiente de la instrucción sobre la técnica de inhalación volvían a cometer errores. En nuestro estudio el 22% de la muestra presenta un Mini Mental Test con menos de 24 puntos, lo que se traduce en presentar algún tipo de deterioro cognitivo. Tras analizar los efectos del entrenamiento en la técnica de inhalación, concluimos en nuestro estudio que tener una puntuación más alta en el Mini Mental Test (no deterioro cognitivo) se relaciona con realizar correctamente la técnica de inhalación. Estos hechos, deben hacernos reflexionar sobre a qué pacientes deben ir dirigidos nuestros mayores esfuerzos a la hora de llevar a cabo una instrucción periódica de la técnica de inhalación.

Por otro lado, al analizar los datos de nuestro estudio a corto plazo, es decir, a los tres meses de seguimiento, encontramos otros factores que también se relacionan con una buena técnica de inhalación, como pueden ser el usar un tipo de inhalador u otro. Se vio que los pacientes que utilizaban cartucho presurizado, realizaban peor técnica de inhalación, lo que coincide con otros estudios en los que se compara los MDI con los DPI<sup>165,178,184,207,265,269</sup>. Esto puede relacionarse, con el hecho de que los MDI, requieren una coordinación que es difícil de realizar por los pacientes. Lavorini et al<sup>165</sup>. clasifican los pMDI como los dispositivos más fáciles para preparar para el paciente, pero son los que tienen una técnica de inhalación más compleja.

El hecho de que a largo plazo, el tipo de dispositivo que se usa, deje de ser estadísticamente significativo al analizar los datos, puede deberse a que si llevamos a cabo un entrenamiento periódico durante mayor tiempo, los pacientes acaben superando este tipo de errores que suelen ser los que más importancia clínica tengan, y se mantienen errores con menor repercusión clínica, como pueden ser el no realizar la espiración antes de comenzar la inspiración, error que es común para los cuatro tipos de dispositivos.

Otro factor que aparece en relación con una correcta técnica de inhalación en el estudio a corto plazo, y que deja de serlo en el análisis a largo plazo, es el haber recibido educación previa. Este hecho es importante, porque nos permite saber, que a largo plazo, los esfuerzos que realicemos en pacientes que nunca habían recibido entrenamiento sobre la técnica, van a ser similares a los que si la habían recibido.

Los tres factores (pertenecer al grupo intervención B, flujo inhalatorio alto y mayor puntuación en el cuestionario Mini Mental Test), que se han relacionado con una mejor técnica de inhalación al analizar los datos obtenidos tras un seguimiento a largo plazo, deberíamos tenerlos en cuenta a la hora de seleccionar a los pacientes que más se beneficiarían de nuestra intervención.

#### b. Modelo multivariante

Al realizar el análisis multivariable de los datos obtenidos tras el seguimiento a un año, obtenemos que existen distintos factores que se encuentran asociados de forma frecuente en los pacientes que realizan una técnica de inhalación correcta.

Realizar una técnica de inhalación correcta se relaciona con recibir una ***instrucción utilizando una demostración con dispositivo placebo (Intervención B)***, lo que demuestra, que no debemos conformarnos con dar un folleto y confiar en que el paciente lo comprenda, porque en muchos casos no será así, ya que además, nuestra muestra presenta en su mayoría un nivel cultural bajo, lo que dificulta la lectura y comprensión de las instrucciones. Además tener un **pico flujo inhalatorio elevado y una mejor capacidad pulmonar** se relaciona con la correcta técnica de inhalación, ya que eso permite vencer las resistencias que presentan los dispositivos y un mejor depósito del fármaco en los pulmones. **Haber recibido instrucción previa**



**con dispositivo placebo** mejora la técnica, por lo que cuanto más entrenamiento mejorará también la técnica a largo plazo, pero siempre que utilizamos un placebo con el que realizar la demostración. También se ha visto asociado a los factores anteriores, en los pacientes que realizan una técnica correcta, aparece el **utilizar más de un dispositivo diferente de inhalación**. Esto nos llama la atención, puesto que cuando analizamos los datos a corto plazo (tres meses del inicio del estudio), este factor se relacionaba con una peor técnica de inhalación. Esto puede ser debido a que, a corto plazo, puede existir confusión del paciente, al tener que aprender distintos dispositivos y le sea más complejo realizar la técnica. Sin embargo, a largo plazo, estos pacientes habrán recibido más instrucciones, puesto que se realiza demostración y corrección de cada una de los inhaladores, y los inhaladores tienen pasos de la técnica de inhalación comunes a todos, lo que fijaría y facilitaría el aprendizaje. Además, ya que los errores que se cometen con mayor frecuencia son comunes a todos los dispositivos y que están relacionados con el paciente, y no con el dispositivo, una vez aprendido para un dispositivo puede trasladarse de forma fácil a cualquier otro dispositivo.

También vemos en este modelo, que el hecho de tener una **peor calidad de vida, limitación de la actividad**, se relaciona con una peor técnica de inhalación. Podemos entender este hecho si relacionamos la peor calidad de vida con mayor patología o menor capacidad pulmonar que le limiten su actividad y le dificulten el manejo de los dispositivos o el presentar un flujo inhalatorio menor.

Al tratarse de un diseño de preferencias parcialmente aleatorizado hemos incluido las preferencias como variable modificadora del efecto de todas las demás y así minimizar su efecto como posible variable confusora, aunque las preferencias no han mostrado un efecto significativo sobre la realización de la correcta técnica de inhalación.

## **7. VARIABLES RESULTADOS SECUNDARIAS**

Al analizar el FEV<sub>1</sub> de nuestros pacientes al inicio y al final del estudio, observamos que existe un aumento del volumen, lo que podríamos relacionar con la mejora en la técnica de inhalación de nuestros pacientes al final del estudio.

Sin embargo, a pesar de esta mejora al final del estudio en el FEV<sub>1</sub> la gravedad más frecuente de nuestros pacientes tanto al inicio como al final del estudio sigue siendo moderada, lo que coincide con los resultados obtenidos en otros estudios<sup>18,41,42,160</sup>, en los que la mayor parte de los pacientes estudiados se encontraban en un estadio de gravedad moderada de la enfermedad.

Por el contrario, existe un aumento de los pacientes con EPOC grave al finalizar el estudio, lo que es esperable, ya que la enfermedad ha evolucionado a lo largo del estudio, y tal y como explican Rabe et al.<sup>146</sup> en su artículo, no existe ningún tratamiento que pueda prevenir la implacable progresión de la enfermedad, aunque sí podremos mejorar los síntomas y por tanto la calidad de vida de nuestros pacientes, hechos que también se confirman en los resultado de nuestro estudio.

Sin embargo, si encontramos que al final de nuestro estudio no existen pacientes con EPOC muy grave, lo que puede deberse a que estos pacientes son los que más frecuentes abandonan los estudios por su dificultad para desplazarse por las limitaciones provocadas por la EPOC (disnea, dependencia de oxigenoterapia domiciliaria, disminución de la movilidad...) o porque fallecen como consecuencia del avance de su enfermedad o de sus complicaciones.

Hay un aumento del flujo inhalatorio desde el inicio al final. Otros estudio, han demostrado que un peor flujo inhalatorio de los pacientes se correlacionan con una peor técnica de inhalación de los pacientes<sup>159,200,201</sup>, por lo que si al final de nuestro estudio observamos una mejora de la técnica de inhalación cabe esperar que los pacientes tengan un mejor flujo inhalatorio. El flujo inhalatorio de nuestros pacientes tanto al inicio como al final del estudio, es suficiente para vencerlas resistencias de todos los dispositivos incluidos en nuestro estudio.

Otro dato que destaca al final de nuestro estudio es que los pacientes tienen una menor percepción de síntomas, así como una mejora de la calidad de vida medidos por la Escala de St. George. Esto coincide con los resultados de otros estudios en los que se demuestra como un tratamiento intensivo y correcto de los pacientes con EPOC mejora los síntomas de la enfermedad, disminuye las exacerbaciones y mejora la calidad de vida.<sup>31,142,143,148,149,160</sup>



También en relación con la mejoría de los síntomas, detectamos una mejoría, entre el inicio y el final del estudio, de los resultados del cuestionario SeguiEPOC y del Índice de Disnea Basal (IDB) en los tres aspectos que mide (deterioro funcional, magnitud de la tarea y magnitud del esfuerzo). Este control de los síntomas, se relaciona con los resultados de nuestro estudio, ya que al final de éste, observamos como nuestros pacientes mejoran la técnica de inhalación tras una instrucción adecuada. Al mejorar la técnica de inhalación, mejoran la cantidad de fármaco que se deposita en sus pulmones<sup>164</sup>, por lo que mejoramos la eficacia del tratamiento, consiguiendo un mejor control de los síntomas<sup>159,170,198</sup>. Al controlar los síntomas, los paciente mejorar su calidad de vida, pudiendo llevar a cabo tareas que previamente no podían.

En la Escala Euro-Qol-(5D) hay una mejora en los síntomas de ansiedad al final del estudio, lo que justificaría la importancia de poner en marcha programas de educación de los pacientes con enfermedades respiratorias, ya que conocer su enfermedad y el manejo de esta disminuye el estrés de nuestros pacientes.<sup>88,229</sup> Otro motivo por el que podemos ver que nuestros pacientes presentan menos ansiedad al final del estudio, es porque al mejorar la técnica inhalatoria de nuestros pacientes se consigue un mejor control de los síntomas. Sabemos que la disnea es el síntoma cardinal de la EPOC, es la causa más importante de incapacidad y ansiedad causadas por la enfermedad.<sup>3</sup>

**En resumen**, podemos decir, que en nuestro estudio, se demuestra la importancia de realizar programas de educación de nuestros pacientes EPOC, tanto para que comprendan en qué consiste su enfermedad, como para que crean en los beneficios de cumplimentar el tratamiento de forma estricta, incluyendo dentro del tratamiento, el realizar una buena técnica de inhalación.

Una técnica inhalatoria incorrecta, disminuye la cantidad de fármaco que se deposita en los pulmones, por lo que disminuye el efecto del tratamiento. Por el contrario, los pacientes que realizan una buena técnica inhalatoria, aumentan el depósito de fármaco en los pulmones, mejorado el efecto de estos. Además, al notar mejoría tras la administración de los fármacos, los pacientes serán conscientes de las ventajas de seguir sus tratamientos, mejorando la adherencia. Por otro lado, notarán una mejoría en el control de sus síntomas<sup>159</sup>, mejorando su calidad de vida. No existe

un inhalador más eficaz que otro si se realiza la técnica correcta. El inhalador idóneo es aquel que el paciente sea capaz de utilizar de forma correcta.

En nuestro estudio, se ha demostrado, que independientemente de las preferencias de los pacientes, la demostración de la técnica con dispositivo placebo, es la mejor forma de aprendizaje. Se ha visto que el entrenamiento mejora el flujo inhalatorio inspiratorio, lo que se relaciona con una correcta técnica de inhalación<sup>191</sup>. La técnica de inhalación debe revisarse periódicamente, insistiendo sobre todo en corregir los errores críticos que son los que comprometen la llegada del fármaco a los pulmones. Esta periodicidad deber ser de no más de seis meses, aunque el mejor resultado de nuestro estudio, se obtiene a los tres meses. Esto se complica si tenemos en cuenta las recomendaciones de las guías que recomiendan una revisión del paciente con EPOC estable una vez al año<sup>35,39</sup>. Aunque fundamentalmente se hace referencia a la realización de una espirometría y a la revisión del tratamiento prescrito. Esta revisión del tratamiento debe incluir un control de la realización de la técnica de inhalación. Por lo tanto, aunque para la realización de la espirometría y un posible cambio en el tratamiento prescrito, un año sea un periodo razonable, no lo es para la revisión de la maniobra de inhalación.

Para conseguir que nuestros pacientes EPOC lleven a cabo una buena técnica inhalatoria, los profesionales sanitarios debemos estar implicados en la educación. La instrucción de la técnica puede ser dada por los diferentes profesionales sanitarios, pero cabe destacar el papel que realizan los profesionales que trabajan en los centros de atención primaria y los farmacéuticos, puesto que probablemente son el personal más accesible para el paciente y con los que tiene una relación más estrecha. Para que estos profesionales puedan educar a la población, es importante que ellos conozcan y sean entrenados previamente en las técnicas de inhalación. Además, cuentan con la ventaja de ver a sus pacientes con una periodicidad mayor que podría contribuir a una pauta más adecuada de revisión de la maniobra de inhalación.

Un aspecto muy importante para obtener un resultado óptimo en la educación del paciente para una correcta técnica de inhalación, es la calidad de la instrucción recibida, lo que se relaciona directamente con el conocimiento de los profesionales sanitarios de la correcta técnica de inhalación. En este sentido, hay estudios que muestran que este conocimiento es insuficiente<sup>151,157,178,208</sup>.

El siguiente paso, una vez descrita y demostrada una intervención eficaz para conseguir que los pacientes EPOC realicen una técnica de inhalación correcta, es implicar a los profesionales sanitarios en ella. En este sentido, nuestra investigación se ha orientado hacia poner en marcha una intervención educativa para profesionales sanitarios de Atención Primaria, que nos permita ver la viabilidad de poner en la consulta diaria nuestra intervención. Por el momento solo se está llevando a cabo con médicos, pero también se pretende hacer con personal de enfermería, que según el proceso asistencia para EPOC vigente en nuestra comunidad, serían los encargados de enseñar y revisar la técnica de inhalación de estos pacientes. Así mismo, también sería muy interesante implicar en esta formación a los farmacéuticos, como demuestran algunos estudios que se han llevado a cabo<sup>160</sup>.



# ***CONCLUSIONES***



1. La tasa de error en las técnicas de inhalación detectada al inicio del estudio fue del 92.9%. En orden ascendente la tasa de error por dispositivo va desde el Accuhaler con el porcentaje menor seguido del Turbuhaler, Handihaler y cartucho presurizado. Los errores más frecuentes han sido no exhalar previamente a la inhalación de la medicación y no realizar apnea tras ésta.
2. Al año de seguimiento los sujetos de estudio muestran un incremento en el porcentaje de correcta técnica de inhalación, mayor pico flujo inhalatorio, menos disnea y menos afectación de la calidad de vida autopercibida, aunque su perfil funcional está más deteriorado.
3. La evolución de la correcta técnica de inhalación es mejor cuando se realiza una demostración con monitor (intervención B) con respecto a la práctica clínica habitual (control) o a la entrega de un folleto (intervención A).
4. Las preferencias por uno u otro grupo de estudio no influyeron en los resultados de nuestras intervenciones.
5. La demostración con monitor consigue aumentar el número de sujetos que realizan bien la técnica de inhalación en un 28% en el brazo aleatorización y un 30% en el brazo preferencias con respecto a los pacientes que reciben un folleto explicativo al año de seguimiento. Es decir, de cada 3 o 4 pacientes a los que entrenamos mediante una demostración con monitor, conseguimos que uno la aprenda y la realice de manera correcta.
6. El seguimiento a los 3 meses muestra los mejores resultados para la realización de la correcta técnica de inhalación, siendo en este periodo el NNT de 2 o 3 para la demostración con monitor y el porcentaje de mejora de la técnica del 40%. Por lo tanto recomendamos que esta sea la periodicidad con la que revisemos la técnica de inhalación en los pacientes con EPOC.

7. La realización de una correcta técnica de inhalación se relaciona con recibir una instrucción utilizando una demostración con dispositivo placebo (intervención B), con tener un pico de flujo inhalatorio alto, una mejor capacidad pulmonar, usar un mayor número de dispositivos diferentes y haber recibido previamente instrucciones de la técnica de inhalación mediante la demostración con dispositivos placebos. Mientras, el tener una peor calidad de vida (disminución de la actividad diaria) empeora la técnica de inhalación.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# ***BIBLIOGRAFÍA***



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

1. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA et al. **Guía española de la EPOC (GesEPOC)**. Actualización 2014. Arch Bronconeumol. 2014; 50 (Supl 1): 1-16.
2. Celli B, Decramer M, Wedzicha J, Wilson K, Agustí A, Criner G et al. **An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Research Questions in Chronic Obstructive Pulmonary Disease**. Am J Respir Crit Care Med 2015; 191 (7): 4-26.
3. Global Strategy for the Diagnosis. **Management and Prevention of COPD, global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016**. Disponible en: <http://www.goldcopd.com>. Consultada en Septiembre 2016.
4. Ancochea J, Badiola C, Duran-Tauleria E, Garcia Rio F, Miravittles M. **Estudio EPI-SCAN: resumen del protocolo de un estudio para estimar la prevalencia de EPOC en personal de 40 a 80 años en España**. Arch Bronconeumol 2009; 45 (1): 41-47.
5. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA, Buist AS, Thun MJ, et al. **Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease**. Eur Respir J 2006; 27: 188-207.
6. Soriano JB, Miravittles M. **Datos epidemiológicos de EPOC en España**. Arch Bronconeumol. 2007; 43 Supl 1: 2-9.
7. Miravittles M. **El coste de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Opciones para la optimización de recursos**. Arch. Bronconeumol 2001; 37: 388-393
8. Celli BR, MacNee W. **Standards for the diagnosis and treatment of patient with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper**. Eur Respir J 2004; 23: 932-46.
9. Solanes Garcia I, Casan Clará P. **Causas de muerte y predicción de mortalidad en la EPOC**. Arch bronconeumol 2010; 46 (7): 343-346.
10. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M et al. **Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 disease and injuries 1990-2010:**

- a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010.** Lancet. 2012;380:2163-96.
11. Mathers CD, Loncar D. **Projections of global mortality and burden of disease from 2002–2030.** PLoS Med. 2006; 3(11): e442.
  12. Göris S, Tasci S, Elmali F. **The effects of training on Inhaler Technique and Quality of Life in Patients with COP.** J Aerosol Med. Noviembre 2013; 26 (6):336-344.
  13. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. **Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010.** Lancet. 2012;380:2095-128.
  14. Ancochea J, Miratvilles M, García Río F, Muñoz L, Sánchez G, Sobradillo V, Duran-Tauleria E et al. **Infradiagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en mujeres: cuantificación del problema, determinantes y propuestas de acción.** Arch Bronconeumol. 2013; 49(6):223-9.
  15. Raziel: Mortalidad por todas las causas. **Áreas de Análisis Epidemiológico y Situación de Salud.** Disponible en <http://193.146.50.130/raziel.php>. Consultado Abril 2015.
  16. Solanes I, Casan P, Sangenis M, Calaf N, Giraldo B, Gúell R. **Factores de riesgo de mortalidad en la EPOC.** Arch Bronconeumol. 2007;43(8):445-9.
  17. Hospers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. **Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study.** Lancet 2000;356:1313-7.
  18. Cabedo VR, Rodrigo C, Cortes A, Oteo JT, Ballester J. **Eficacia de la utilización correcta de los dispositivos de inhalación en pacientes con enfermedad pulmonary obstructive crónica: ensayo clínico aleatorizado.** Med Clin 2010; 135(13):586-91.
  19. Schols A, Broekhuizen R, Weling-Scheepers C, Wouters E. **Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease.** Am J Clin Nutr. 2005;82:53-9.



20. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. **The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease.** N Engl J Med. 2004;350:1005-12.
21. De Torres JP, Corte CG, Lopez MV, Casanova C, Díaz O, Marin JM, et al. **Sex differences in mortality in patients with COPD.** Eur Respir J. 2009;33:528-35.
22. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez LS, Tordera MP, Sánchez PR. **Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients.** Respir Med. 2009;103:692-9.
23. Marin JM, Alfageme I, Almagro P, Casanova C, Esteban C, Soler-Cataluña JJ, et al. **Multicomponent indices of COPD in Spain-COCOMICS study.** Eur Respir J. 2013;42:323-32.
24. Comité Científico de Estudio IBERPOC. **El Proyecto IBERPOC: Un estudio epidemiológico de la EPOC en España [Scientific Committee of the IBERPOC study. The IBERPOC project: an epidemiological study of COPD in Spain].** Arch Bronconeumol 1997; 33:293-299
25. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Viejo JL, Masa JF, Gabriel IR et al. **Characteristics of population of COPD patients identified for population bases study. Focus on previous diagnosis and never smokers.** Respir Med 2005;99:985-95.
26. Soriano J.B, Ancochea J, Miravittles M, García-Río F, Duran-Tauleria E, Muñoz L et al. **Recent trends in COPD prevalence in Spain: a repeated cross-sectional survey 1997-2007.** Eur Respir J 2010;36:758-65.
27. Pena VS, Miravittles M, Gabriel R, Jimenez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. **Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study.** Chest. 2000; 118:981-9
28. Soriano JB, Miravittles M, Borderías L, Duran-Tavleria E, García Río F, Martínez J et al. **Diferencias geográficas en la prevención de EPOC en España: relación con hábito tabáquico, tasas de mortalidad y otros determinantes.** Arch. Bronconeumol. 2010;46(10):522-530.



29. Pellicer C, Soler-Cataluña JJ, Andreu AL, Bueso J. **Calidad del diagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el ámbito hospitalario.** Arch Bronconeumol. 2010;46:64-9.
30. Soler-Cataluña JJ, Calle M, Cosío BG, Marín JM, Monsó E, Alfageme I. Comité de Calidad Asistencial de la SEPAR; Area de Trabajo EPOC de la SEPAR. **Estándares de calidad en EPOC.** Arch Bronconeumol. 2009;45(7):361-2
31. Decramer M, Janssens W, Miravittles M. **Chronic obstructive pulmonary disease.** Lancet. 2012;379:1341-51.
32. Jaen A, Ferrer A, Ormaza I, Rué M, Domingo C, Marín A. **Prevalencia de bronquitis crónica, asma y obstrucción del flujo aéreo en una zona urbanoindustrial de Cataluña.** Arch Bronconeumol. 1999;35:122-8.
33. Rennard S, Decramer M, Calverley PM, Pride NB, Soriano JB, Vermeire PA et al. **The impact of COPD in North America and Europe in 2000: The subject's perspective of the Confronting COPD International Survey.** Eur Respir J. 2002;20:799-805.
34. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. GOLD Scientific Committee. **Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) workshop summary.** Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163:1256-76. En GOLD Guidelines 2006 (citado Feb 2007). Disponible en: [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com).
35. Ministerio de Sanidad y Consumo. Actualización de la estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud. Madrid. Enero 2014. Disponible en: [http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/EPOC\\_version\\_junio\\_2014.pdf](http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/EPOC_version_junio_2014.pdf) Consultado en 2016.
36. Soriano JB, Zielinski J, Price D. **Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease.** Lancet 2009;374:721-32.
37. Bednarek M, Maciejewski J, Wozniak M, Kuca P, Zielinski J. **Prevalence, severity, and under-diagnosis of COPD in primary care setting.** Thorax 2008;63:73-81.

38. Masa JF, Sobradillo V, Villasante C, Jimenez-Ruiz, Fernández-Fau L, Viejo JL et al. **Costes de la EPOC en España. Estimación a partir de un estudio epidemiológico poblacional.** Arch Bronconeumol. 2004;40(2):72-9.
39. Grupo de trabajo de consenso EPOC de NEUMOSUR, SEMERGEN-Andalucía y SAMFyC. **Documento concenso sobre Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en Andalucía-2010.** Semergen. 2011;37(9):468-95.
40. Ministerio de Salud, Política Social. **Informe Nacional de salud 2013.** Disponible en:<https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnSNS.htm> (Consultado 12 Nov 2014)
41. Miratvilles M, Soriano JB, García-Río, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, Sobradillo V, Ancochea J. **Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities.** Thorax 2009;64:863-868.
42. Miratvilles M, Ferrer M, Pont A, Viejo JL, Masa JF, Gabriel R et al. **Characteristics of a population of COPD patients identified from a population-based study. Focus on previous diagnosis and never smokers.** Respir Med 2005;99:985-95.
43. Lawdor DA, Ebrahims S, Daved Smith G. **Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women´s Heart and Health Study and meta-analysis.** Thorax 2005;60:851-8.
44. Savanes C, Sunyer J, Plana E, Dharmage S, Heinrich J, Jarvis D et al. **Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease.** Thorax 2010;65:14-20.
45. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. **Airflow obstruction attributable to work in industry and occupation among U.S race/ethnic groups: a study of NHANES III date.** Am J Med 2004;46:126-35.
46. Rieger-Reyes C, García-Tirado FJ, Rubio-Galán FJ, Marín Trigo JM. **Clasificación de la gravedad de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica según la nueva guía Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica 2011: COPD Assessment Test versus modified Medical Research Council.** Arch Bronconeumol. 2014; 50: 129-34.



47. Georgopoulos D, Anthonisen NR. **Symptoms and signs of COPD.** In: **Cherniack NS, ed. Chronic obstructive pulmonary disease.** Toronto, WB Saunders Co, 1991: 357-63.
48. Agusti A, Calverley PMA, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA et al. **Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort.** *Respir Res* 2010;11:122-36.
49. Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, Sala F, Pons J, Busquets X. **Systemics effects of chronic obstructive pulmonary disease.** *Eur Respir J* 2003; 21 (2): 347-60.
50. Peces-Barba G, Barberá JA, Agustí A, Csanova C, Casas A, Izquierdo JL. **Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.** SEPAR-ALAT, 2009. Accesible en: [www.separ.es](http://www.separ.es).
51. Kesten S, Chapman KR. **Physician perceptions and Management of COPD.** *Chest* 1993; 104 (1): 254-8.
52. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, et al, and the Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. **Diagnosis and the management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians.** *Ann Intern Med* 2007;147:633-38.
53. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. **Global Burden of COPD: systematic review and meta-analysis.** *Eur Respir J* 2006;28:523-32.
54. García-Río F, Pino JM, Dorgham A, Alonso A, Villamor J. **Spirometric reference equation for European females and males aged 65-85yrs.** *Eur Respir L* 2004; 24 (3): 397-405.
55. Anthonisen NR. Connett JE, Kiley JP, et al, for the Lung Health Study Research Group. **Effect of smoking intervention and the use of and inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV<sub>1</sub>: the Lung Health Study.** *JAMA* 1994;272:1497-505.

56. Steenbruggen I, Zielinski J, Lange P, Buist AS, Bateman ED, Tan WC, et al. **A BOLD statement on how to case-find moderate/severe COPD.** Eur Respir J. 2013;41:503-4.
57. De Miguel Díez J, Izquierdo Alonso JL, Molina París J, Rodríguez González-Moro JM, De Lucas Ramos P y Gaspar Alonso-Vega G. **Fiabilidad del diagnóstico de la EPOC en atención primaria y neumología en España. Factores predictivos.** Arch Bronconeumol 2003;39(5):203-8.
58. Grupo de Trabajo GesEPOC. **Guía de Práctica clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)-Guía Española de la EPOC (GesEPOC).** Arch Bronconeumol. 2012;48 Supl 1:2-58.
59. Pérez-Padilla R, Vazquez-García JC, Márquez MN, Menezes AMB, on behalf of the PLATINO Group. **Spirometry quality-control strategies in a multinational study of the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease.** Respir Care 2008;53:1019-26.
60. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. **Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systemic review and meta-analysis.** Thorax 2004; 59 (7): 574-80.
61. Atención integral al paciente con EPOC. **Desde la Atención Primaria a la Especializada. Guía de práctica clínica 2010.** Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFyC) y Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Barcelona. 2010.
62. Ferrer M, Alonso J, Prieto L, Plaza V, Monso E, Marrades R et al. **Validity and reliability of the St. George's Respiratory Questionnaire after adaptation to a different language and culture: the Spanish example.** Eur Res J 1996; 9:1160-1166.
63. Jones PW, Tabberer M, Chen W-H. **Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD assessment test (CATTM) scores.** BMC Pulm Med. 2011; 11:42.
64. Tsiligianni IG, van der Molen T, Moreaitaki D, López I, Kocks JWH, Karagiannis K et al. **Assessing Elath status in COPD. A head-to-head comparison between**

**the COPD assessment test (CAT) and the clinical COPD questionnaire (CCQ)**  
BMC Pulm Med. 2012;12:20.

65. Marchand E, Maury G. **Évaluation du COPD Assessment Test (CAT) chez des patients BPCO en état stable.** Rev Mal Respir. 2012;29:391-7.
66. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. **Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary.** Am J Respir Crit Care Med. 2013;187:347-65.
67. Han MK, Bartholmai B, Liu LX, Murray S, Curtis JL, Sciurba FC, et al. **Clinical significance of radiologic characterizations in COPD.** COPD 2009;6:459-67.
68. Sobradillo P, Agustí A. **Fenotipos de la EPOC: presente y futuro.** Med Resp. 2010;3(3):61-69.
69. Weldam SWM, Schuurmans MJ, Liu R, Lammers JWJ. **Evaluation of quality of life instruments for use in COPD care and research: A systematic review.** Int J Nurs Stud. 2013;50:688-707.
70. Lopez-Campos JL. **Estrategias de tratamiento en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: una propuesta de sistematización.** Arch Bronconeumol. 2010;46:617-20.
71. Miravittles M. **Tratamiento individualizado de la EPOC: una propuesta de cambio.** Arch Bronconeumol. 2009;45 (5):27-34.
72. Martínez CH, Chen YH, Westgate PM, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al. **COPD Gene Investigators. Relationship between quantitative CT metrics and health status and BODE in chronic obstructive pulmonary disease.** Thorax. 2012;67:399-406.
73. Matkovic Z, Miravittles M. **Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype?.** Respir Med. 2013; 107: 10-22.
74. Garcha DS, Thurston SJ, Patel AR, Mackay AJ, Goldring JJ, Donaldson GC, et al. **Changes in prevalence and load of airway bacteria using quantitative PCR in stable and exacerbated COPD.** Thorax. 2012; 67: 1075-80.



75. Martínez-García MA, De la Rosa-Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Donat-Sanz Y, Serra PC, Lerma MA, et al. **Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease.** Am J Respir Crit Care Med. 2013;187:823-31.
76. Stockley RA. **Bronchiectasis with chronic obstructive pulmonary disease: Association or a further phenotype?.** Am J Respir Crit Care Med. 2013;187:786-8.
77. Burgel PR, Roche N, Paillasseur JL, Tillie-Leblond I, Chanez P, Escamilla R et al. INITIATIVES BPCO Scientific Committee. **Clinical COPD phenotypes identified by cluster analysis: validation with mortality.** Eur Respir J.2012;40:495-6.
78. García-Aymerich J, Gómez FP, Benet M, Farrero E, Basagaña X, Gayete A, et al. **PAC-COPD Study Group. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) phenotypes.** Thorax. 2011;66:430-7.
79. Wise RA, Tashkin DP. **Optimizing Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Assessment of Current Therapies.** Am J Med. 2007;120 (8A):4-13.
80. Jimenez CA, Riesgo JA, Altet N, Lorza JJ, Signescosta J, Solano S, et al. **Tratamiento del tabaquismo en fumadores con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.** Arch Bronconeumol. 2013; 49: 354-63.
81. Bednarek M, Gorecka D, Wielgomas J, Czajkowski-Malonowska M, Regula J, Mieszko-Filipczyk G et al. **Smokers with airway obstruction are more likely to quit smoking.** Thorax 2006; 61 (10):869-73.
82. Rigotti NA, Munafo MR, Stead LF. **Interventions for smoking cessation in hospitalized patients.** Cochrane Database Syst Rev 2007; (3):CD001837.
83. Granados A, Escarrabill J, Borrás JM, Rodríguez-Roisín R. **The importance of process variables analysis in the assessment of long-term oxygen therapy by concentrator.** Respir Med. 1997; 91(2):89-93.
84. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. **Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial.** Ann Intern Med. 1980; 93: 391-8.



85. Report of the Medical Research Council Working Party. **Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonare complicating chronic bronchitis and emphysema.** Lancet. 1981; 1: 681-6.
86. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. **Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease.** Cochrane Database Syst Rev 2005; (4):CD001744.
87. Esquinas AM. **Fundamentos de Metodología y organización hospitalaria en Ventilación Mecánica no invasiva.** Capítulo 4. 2ª ed. Julio 2014
88. Casey D, Murphy K, Cooney A, Mee L, Dowling M. **Developing a structured education programme for clients with COPD.** Br J Community Nurs. 2011; 16(5): 231-7.
89. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA et al. **Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.** Chest. 2007; 131: 4-42.
90. Puhan MA, Scharplatz M, Troosters T, Steurer J. **Respiratory rehabilitation after acute exacerbation of COPD may reduce risk for readmission and mortality-a systematic review.** Respir Res. 2005; 6: 54.
91. Tashkin DP, Celli B, Decramer M, Liu D, Burkhart D, Cassino C et al. **Bronchodilator responsiveness in patients with COPD.** Eur Respir 2008; 31: 742-50.
92. Tashkin DP. **Indacaterol maleate for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease.** Expert Opin Pharmacother 2010; 11: 2077-85.
93. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. **Informe de posicionamiento terapéutico Fluticasona-Vilanterol-PT/V1/18032015.** Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e igualdad. Publicado 18 Marzo 2015.
94. Decramer M, Dahl R, Kornmann O, Korn, Lawrence D, McBryan D. **Effects of long-acting bronchodilators in COPD patients according to COPD severity and ICS use.** Respir Med. 2013; 107: 223-32.
95. Decramer M, Ferguson G. **Clinical safety of long-action  $\beta_2$  -agonist and inhaled corticosteroid combination therapy in COPD.** COPD 2006; 3: 163-71.



96. Dusser D, Bravo ML, Iacono P. **The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD.** Eur Respir J 2006; 27:547-55.
97. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S et al. **A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease.** N Engl J Med. 2008; 359:1543-54.
98. Chanez P, Burge PS, Dahl R, Creemers J, Chuchalin A, Lamarca R, et al. **Acclidinium bromide provides long-acting bronchodilation in patients with COPD.** Pulm Pharmacol Ther. 2010; 23: 15-21.
99. Buhl R, Barnerji D. **Profile of glycopyrronium for once-daily treatment of moderate-to severe COPD.** Int J COPD. 2012; 7: 729-41.
100. 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 acclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I).** COPD 2012; 9: 90-101.
101. Maltais F, Celli B, Casaburi R, Porszasz J, Jarreta D, Seoane B, et al. **Acclidinium bromide improves exercise endurance and lung hyperinflation in patients with moderate to severe COPD.** Respir Med 2011; 105: 580-87.
102. Maltais F, Milot J. **The potencial for Acclidinium bromide, a new anticholinergic in the management of chronic obstructive pulmonary disease.** Ther Adv Respir Dis. 2012; 6: 345-61.
103. Fuhr R, Magnussen H, Sarem K, Ribera Llovera A, Kirten AM, Falqués M, et al. **Efficacy of acclidinium bromide 400 mug twice daily compared with placebo and tiotropium in patients with moderate to severe COPD.** Chest. 2012; 141: 745-52.
104. D'Urzo A, Ferguson GT, Van Noord JA, Hirata K, Martin C, Horton R, et al. **Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial.** Respir Res. 2011; 12: 156.
105. Kerwin E, Hérbert J, Gallagher N, Martin C, Overend T, Alagappan VKT, et al. **Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study.** Eur Respir J. 2012; 40: 1106-14.



106. Beeh Kw, Singh D, Di Scala L, Drollmann A. **Once-daily NVA237 improves exercise tolerance from the first dose in patients with COPD: the GLOW3 trial.** Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012; 7: 503-13.
107. Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos (CADIME). **Umeclidinio, bromuro.** Año 2015, número 7. Actualizado Abril 2016. Diponible en: <http://www.cadime.es/es/fnt.cfm?fid=107#.WCrVV7LhDIU>. Acceso Agosto 2016.
108. Kesten S, Celli B, Decramer M. **Tiotropium Handihaler in the treatment of COPD: a safety review.** Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2009; 4: 397-409.
109. Celli B, Decramer M, Leimer I. **Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD.** Chest 2010; 137: 20-30.
110. Ficha de evaluación de medicamentos. **Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos (CADIME). Umeclidinio, bromuro de/Vilanterol.** Junio 2015. Disponible en: [http://www.cadime.es/docs/fnt/CADIME\\_FEM\\_2015\\_8\\_UMECLIDINIO-VILANTEROL.pdf](http://www.cadime.es/docs/fnt/CADIME_FEM_2015_8_UMECLIDINIO-VILANTEROL.pdf). Acceso Agosto 2016.
111. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, et al. **Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study.** Lancet Respir Med. 2013; 1: 199-209.
112. Mahler DA, D'Urzo A, Bateman ED, Ozkan SA, White T, Peckitt C, et al. **Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomized, double-blind comparasion.** Thorax. 2012; 67: 781-8.
113. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW et al. **Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: result from the TORCH study.** Am J Respir Crit Care Med. 2008; 178:332-8.
114. Calverley PM, Anderson JA, Celli B. **Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic pulmonary disease.** N Engl J Med 2007; 356: 775-89.



115. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. **The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide.** Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177: 19-26.
116. 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.** The Lancet Respiratory Medicine. 2013. 1: 210-23.
117. **Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).** EMA/CHMP/483572/2012.2012. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/08/WC500130880.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/08/WC500130880.pdf).
118. Crim C, Calverley PM, Anderson JA. **Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results.** Eur Respir J 2009; 34: 641-47.
119. Singh S, Amin AV, Loke YK. **Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis.** Arch Intern Med 2009; 169. 219-29.
120. Sin DD, Tashkin D, Zhang X. **Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data.** Lancet 2009; 374: 712-19.
121. Welter T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, Kessler R. **Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease.** Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 741-750.
122. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, Balter M, O'Donnell D, McIvor A, Sharma S, et al. **Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial.** Ann Intern Med 2007; 146: 545-555.



123. Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. **Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD.** Thorax 2008; 63: 592-598.
124. Decramer M, Janssens W. **Mucoactive therapy in COPD.** Eur Respir Rev 2010; 19: 134-40.
125. Poole P, Black PN. **Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease.** Cochrane Database Syst Rev 2012; 2: CD001287.
126. Zheng JP, Huang S-G. **Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomized placebo-controlled study.** Lancet 2008; 371:2013-18.
127. Decramer M, Rutten-van Mölken M, Dekhuijzen PNR. **Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomized placebo-controlled trial.** Lancet 2005; 365: 1552-60.
128. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM. **Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomized clinical trials.** Lancet 2009; 374: 685-94.
129. Fabbri LM, Carverley PM, Izquierdo-Alonso JL. **Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomized clinical trials.** Lancet 2009; 374: 695-703.
130. Wedzicha JA, Rabe KF, Martinez FJ, Bredenbrokër D, Brose M, Goehring UM, et al. **Efficacy of roflumilast in the COPD frequent exacerbator phenotype.** Chest. 2013; 143: 1302-11.
131. Chishimba L, Thickett DR, Stockley RA. **The vitamin D axis in the lung: a key role for vitamin D-binding protein.** Thorax 2010; 65: 456-62.
132. Lehouck A, Mathieu C, Carremans C. **High doses of vitamin D to reduce exacerbations in COPD: a randomized controlled trial.** Ann Intern Med 2012; 156:105-14.



133. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR. **Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations.** Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 1139-47.
134. Albert Rk, Connett J, Bailey WC. **COPD Clinical Research Network. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD.** N Engl J Med 2011; 365: 689-98.
135. Sethi S, Jones PW, Theron MS. **Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial.** Respir Res 2010; 11: 10.
136. Rubin BK. **Air and soul: the science and application of aerosol therapy.** Respir Care. 2010; 55: 911-21.
137. Baranda F, Gómez A, Gómez B. **Antibioterapia inhalada en otras enfermedades respiratorias.** Arch Bronconeumol. 2011; 47 (Supl.6):24-29.
138. Dal Negro R, Micheletto C, Tognella S, Visconti M, Turati C. **Tobramycin nebulizer solution in severe COPD patients colonized with Pseudomonas aeruginosa: effects on bronchial inflammation.** Adv Ther. 2008; 25: 1019-30.
139. Steinfurt DP, Steinfurt C. **Effect of long-term nebulized colistin on lung function and quality of life in patients with chronic bronchial sepsis.** Intern Med J. 2007; 37:495-8.
140. Martínez MA, Soler JJ, Catalán P. **Antibióticos inhalados en el tratamiento de las bronquiectasias no debidas a fibrosis Quística.** Arch Bronconeumol. 2011;47(Supl 6):19-23.
141. Milton D, Bruinenberg P, Otuna B, Morishige R, Blanchard J, DeSoyza A, et al. **Inhaled liposomal ciprofloxacin hydrochloride significantly reduces sputum Pseudomonas aeruginosa density in CF and non-CF bronchiectasias.** Am Respir J Crit Care Med. 2009; 179: A3214.
142. Decramer M, Celli B, Kesten S. **Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomized controlled trial.** Lancet 2009; 374: 1171-8.



143. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM. **Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive disease: analysis from the randomized, placebo-controlled TORCH study.** *Respir Res* 2009; 10: 59.
144. Decramer M, Cooper CB. **Treatment of COPD: the sooner the better?** *Thorax* 2010; 65:837-41.
145. Bridevaux PO, Gerbase MW, Probst-Hensch NM, Schindler C, Gaspoz JM, Rochat T. **Long-term decline in lung function, utilization of care and quality of life in modified GOLD stage 1 COPD.** *Thorax* 2008; 63: 768-74.
146. Rabe KF, Wedzicha JA. **Controversies in treatment of chronic obstructive pulmonary disease.** *Lancet* 2011; 378:1038-47.
147. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. **Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care.** *Thorax* 2010; 65: 956-62.
148. Jones R, Ostrem A. **Optimising pharmacological maintenance treatment for COPD in primary care.** *Prim Care Respir J.* 2011;20(1):33-45.
149. Decramer M, Miratvilles M, Price D, Román-Rodríguez M, Llor C, Welte T et al. **New horizons in early stage COPD-Improving knowledge, detection and treatment.** *Resp Med* 2011; 105: 1576-87.
150. VanderSchaaf K, Olson KL, Billups S, Hartsfield CL, Rice M. **Self-reported inhaler use in patients with chronic obstructive pulmonary disease.** *Resp Med.* 2010; 104: 99-106.
151. The inhaler Error Steering Committee, Price D, Bosnic-Anticevich S, Briggs A, Chrystyn H, Rand C et al. **Inhaler competence in asthma: common errors, barriers to use and recommended solutions.** *Respir Med.* 2013; 107: 37-46.
152. Takemura M, Mitsui K, Itotani R, Ishitoko M, Suzuki S, Matsumoto M et al. **Relationships between repeated instruction on inhalation therapy, medication adherence, and health status in chronic obstructive pulmonary disease.** *Int J COPD* 2011; 6: 97-104.



153. Barnestein-Fonseca P, Leiva-Fernández J, Vidal-España F, García-Ruiz A, Prados-Torres D, Leiva-Fernández F. **Efficacy and Safety of a multifactor intervention to improve therapeutic adherence in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): protocol for the ICEPOC study.** *Trials.* 2011; 12-40.
154. Barnestein Fonseca P, Leiva Fernandez J, Vidal España F, García Ruiz A. **Is it possible to diagnose the therapeutic adherence of patients with COPD in clinical practice?** A cohort study. *BMC Pulm Med.* 2011.11:6
155. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM. **Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD.** *Thorax* 2009; 64(11):939-43.
156. Takemura M, Kobayashi M, Kimura K. **Repeated instruction on inhalation technique improves adherence to the therapeutic regimen in asthma.** *J Asthma* 2010; 47(2):202-8.
157. Sociedad Española de Neumología y cirugía Torácica. **Consenso SEPAR-ALAT sobre terapia inhalada.** *Arch Bronconeumol.* 2013; 49(1):2-14.
158. Melani AS. **Inhalatory therapy training: a priority challenge for the physician.** *Acta Biomed.* 2007;78:233-45
159. Wilson DS, Gillion MS, Rees PJ. **Use of dry powder inhalers in COPD.** *Int J Clin Pract* 2007;61(12):2005-8.
160. Takemura M, Mitsui K, Ido M, Matsumoto M, Koyama M, Inoue D et al. **Effect of a network system for providing proper inhalation technique by community pharmacists on clinical outcomes in COPD patients.** *Int J Chron Obstruct Pulm Dis.* 2013; 8: 239-244.
161. Restrepo R, Alvarez M, Wittnebel L, Sorenson H, Wettstein R, Vines D et al. **Medication adherence issues in patients treated for COPD.** *Int J COPD.* 2008; 3:371-84.
162. Plaza V, Calle M, Molina J, Quirce S, Sanchis J, Viejo JL, et al. **Validación externa de las recomendaciones del Consenso multidisciplinario sobre Terapia Inhalada.** *Arch Bronconeumol.* 2012; 48(6):189-96.

163. Fernández A, Casan P. **Depósito pulmonar de las partículas inhaladas.** Arch Bronconeumol. 2012; 48(7):240-46.
164. Máiz L, Wagner C. **Beneficios de la terapia nebulizada: conceptos básicos.** Arch Bronconeumol. 2011; 47(6):2-7.
165. Lavorini F, Mannini C, Chellini E, et al. **Optimising Inhaled Pharmacotherapy for Elderly Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The importance of Delivery Devices.** Drugs Aging (2016) 33:461. Doi: 10.1007/540266-016-0377-y. Disponible Septiembre 2016.
166. Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR, Bauer TT, Carone M, Dautzenberg B, et al. **European Respiratory Society Guidelines Task Force on the use of nebulizers. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers.** Eur Respir J. 2001; 18: 228-42.
167. Dalby R, Spallek M, Voshaar T. **A review of the development of RespiMat soft mist Inhaler.** Int J Pharm. 2004; 283: 1-9.
168. Daniels T, Mills N, Whitaker P. **Sistemas de nebulizadores para la administración de fármacos en la fibrosis quística.** Cochrane Database of Syst Rev. 2013. Issues 4. Art. Nº.: CD007639.DOI:10.1002/14651858.CD007639.
169. Sanders M. **Inhalation therapy: an historical review.** Prim Care Respir J 2007; 16(2):71-81.
170. Sanchis J, Corrigan C, Levy ML; Viejo JL, ADMIT group. **Inhaler devices-from theory to practice.** Respir Med. 2013; 107: 495-502.
171. Dolovich MB, Dhand R. **Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use.** Lancet. 2011; 377: 1032-45.
172. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FHC, et al. **What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies.** Eur Respir J 2011; 37(6):1308-31.
173. Scichilone N, Spatafora M, Battaglia S, Arrigo R, Benfante A, Bellia V. **Lung penetration and patient adherence considerations in the management in device design and clinical use.** Lancet. 2011; 377: 1032-45.



174. Chrystyn H, Price D. **No todos los inhaladores para el asma son iguales: factores a tener en cuenta al prescribir un inhalador.** Prim Care Respir J. 2009; 18(4):243-9.
175. Leach CL, Davidson PJ, Hasselquist BE, Boudreau RJ. **Influence of particle size and patient dosing technique on lung deposition of HAD-beclomethasone from a metered dose inhaler.** J Aerosol Med 2005; 18: 379-85.
176. Price D, Thomas M, Mitchell G, Niziol C, Featherstone R. **Improvement of asthma control with a breath-actuated pressurized metered dose inhaler (BAI): a prescribing claims study of 5556 patients using a traditional pressurized metred dose inhaler (MDI) or a breath actuated device.** Respir Med 2003; 97: 12-9.
177. **Colegio Oficial de Farmacéuticos de Lugo.** Disponible en: <https://www.coflugo.org/desarrollo.asp>. (Acceso Octubre 2016)
178. Yawn BP, Colice GL, Hodder R. **Practical aspects of inhaler use in the management of chronic obstructive pulmonary disease in the primary care setting.** International Journal of COPD 2012; 7: 495-502.
179. Colthorpe P, Voshaar T, Kieckbusch T, Coughi E, Jauernig J. **Delivery characteristics of a low-resistance dry-powder inhaler used to deliver the long acting muscarinic antagonist glycopyrronium.** Journal of Drug Assessment. 2013; 2: 11-6.
180. Rau JL. **The Inhalation of Drugs: Advantages and Problems.** Respir Care. 2005; 50(3): 367-82.
181. Lavorini F, Fontana GA. **Targeting drugs to the airways: The role of spacer devices.** Expert Opin Drug Deliv. 2009; 6: 91-102.
182. Sadowski CA, Cor K, Cave A, Banh HL. **Administration technique and acceptance of inhaler devices in patients with asthma and COPD.** Ann Pharmacother. 2015; 49: 639-48.
183. Smith IJ, Bell J, Bowman N, Everad M, Stein S, Weers JG. **Inhaler devices: what remains to be done?** J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2010; 23 (Suppl 2): s25-37.



184. Rau JL. **Practical Problems with aerosol therapy in COPD.** *Respir Care.* 2006; 51 (2): 158-172.
185. Quinet P, Young CA, Héritier F. **The use of dry powder inhaler devices by elderly patients suffering from chronic obstructive pulmonary disease.** *Ann Phys Rehabil Med* 2010; 53: 69-76.
186. Gooneratne NS, Patel NP, Corcoran A. **Chronic obstructive pulmonary disease diagnosis and management in older adults.** *J Am Geriatr Soc.* 2010; 58(6):1034-37.
187. Malmberg LP, Ryttila P, Happonen P, Haahtela T. **Inspiratory flows through dry powder inhaler in chronic obstructive pulmonary disease: age and gender rather than severity matters.** *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2010; 5: 257-62.
188. Buttini F, Brambilla G, Copelli D, Sisti V, Balducci AG, Bettini R, et al. **Effect of flow rate on in vitro aerodynamic performance of NEXThaler® in comparison with Diskus® and Turbuhaler® dry powder inhalers.** *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2016; 29: 167-78.
189. Grant AC, Waljer R, Hamilton M, Garril K. **The ELLIPTA® dry powder inhaler: design, functionality, in vitro dosing performance and critical task compliance by patients and caregivers.** *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2015; 28: 474-85.
190. Chrystyn H, Small M, Milligan G, Higgins V, Gil EG, Estruch J. **Impact of patients' satisfaction with their inhalers on treatment compliance and health status in COPD.** *Respir Med.* 2014; 108: 358-65.
191. Al-Showair RAM, Tarsin WY, Assi KH, Pearson SB, Chrystyn H. **Can all patients with COPD use the correct inhalation flow with all inhalers and does training help?** *Resp Med* 2007; 101: 2395-401.
192. Wieshammer S, Dreyhaupt J. **Dry powder inhalers: which factors determine the frequency of handling errors?** *Respiration.* 2008; 75(1):18-25.
193. Chrystyn H, Price D. **What you need to know about inhalers and how to use them.** *Prescriber* 2009; 20: 47-52.



194. Chrystyn H. **Closer to an 'ideal inhaler' with the Easyhaler: an innovative dry powder inhaler.** Clin Drug Investig. 2006; 26: 175-83.
195. Newman S. **Improving inhaler technique, adherence to therapy and the precision of dosing: major challenges for pulmonary drug delivery.** Expert Opin Drug Deliv. 2014; 11:365-78.
196. Barnestein-Fonseca P, Leiva-Fernández J, Acero-Guasch N, García-Ruiz AJ, Prados Torres JD, Leiva Fernández F. **Técnicas de Inhalación en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Eficacia de una instrucción periódica.** Med Fam Andal. 2013; 14(1):11-22.
197. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, et al. **Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy and Immunology.** Chest. 2005; 127: 335-71.
198. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, et al. **Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control.** Respir Med. 2011; 105: 930-8.
199. Crompton GK, Barnes PJ, Broeders M, Corigan C, Corbetta L, Dekhuijzen R, et al. **The need to improve inhalation technique in Europe: a report from the Aerosol Drug Management Improvement Team.** Resp Med. 2006; 100: 1479-94.
200. Global Initiative for Asthma. **Global Strategy for Asthma Management and Prevention.** Revised 2014. Disponible en: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
201. Giner J, Torrejón M, Ramos A, Casan P, Granel G, Plaza V, et al. **Preferencias de los pacientes en la elección de dispositivos de inhalación en polvo.** Arch Bronconeumol. 2004; 40: 106-9.
202. Hardwell A, Barber V, Hargadon T, McKnight E, Holmes J, Levy ML. **Technique training does not improve the ability of most patients to use pressurized metered-dose inhaler (pMDIs).** Prim Care Respir J 2011; 20(1): 92-6.



203. Barros G, Pegram A, Borries A. **Inhaler device selection: special considerations in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease.** Am J Health-Syst Pharm. 2011; 68: 1221-32.
204. Rabell-Santacana V, Pastor-Ramon E, Pujol-Ribó J, Solá-Genovés J, Díaz-Egea M, Layola-Brias M, et al. **Uso de la medicación inhalada en pacientes de edad avanzada y sus limitaciones según la evaluación geriátrica.** Arch Bronconeumol. 2008; 44(10):519-24.
205. McDonald VM, Higgins I, Simpson JL, Gibson PG. **The importance of clinical management problems in older people with COPD and asthma: do patients and physicians agree?** Prim Care Respir J. 2011; 20 (4): 389-95.
206. Alrasbi M, Sheikh A. **Alcohol-based pressurized metered-dose inhalers for use in asthma: a descriptive study.** Prim Care Respir J 2008; 17 (2): 111-3.
207. Khassawneh BY, Al-ali MK, Baterseh MZ, Al-safi SA, Sharara AM, Alnasar HM. **Handling of inhaler devices in actual pulmonary practice: metered-dose inhaler versus dry-powder inhaler.** Respir Care 2008; 53 (3): 324-8.
208. Plaza V, Sanchis J, Roura P, Molina J, Calle M, Quirce S, et al. **Physicians' Knowledge of inhaler devices and inhalation techniques remains poor in Spain.** J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2012; 25: 16-22.
209. Laube BL, Janssens HM, De Jongh FH, Devadanson SG, Dhand R, Diot P, et al. **ERS/ISMA task force report: What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies.** Eur Respir J. 2011; 37: 1308-31.
210. Plaza V, Calle M, Molina J, Quirce S, Sanchis J, Viejo JL. **Terapia inhalada. Teoría y práctica.** Madrid: Luzán 5; 2010.
211. Fink JB, Rubin BK. **Problems with inhaler use: a call for improved clinician and patient education.** Respir Care. 2005; 50: 1360-74.
212. Al-Showair RAM, Pearson SB, Chrystyn H. **The potential of a 2tone trainer to help patients use their metered-dose inhalers.** Chest 2007; 131: 1776-82.
213. Lavorini F, Magna A, Dubus JC. **Effect of incorrect use of dry power inhalers on management of patients with asthma and COPD.** Respir Med. 2008; 102 (4): 593-604.

214. Schulte M, Osseiran K, Betz R. **Handling of preferences for available dry power inhaler systems by patients with asthma and COPD.** J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2008; 21 (4): 321-8.
215. **The Global Initiative for Asthma (GINA) Pocket Guide for Asthma management and prevention.** Revised 2014.
216. Welch MJ, Nelson HS, Shapiro G, Bensch GW, Sokol WN, Smith JA, et al. **Comparison of patient preference and ease of teaching inhaler technique for Pulmicort Turbuhaler versus pressurized metered-dose inhalers.** J Aerosol Med 2004; 17 (2): 129-39.
217. Basheti IA, Reddel HK, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ. **Counseling about Turbuhaler technique: needs assessment and effective strategies for community pharmacist.** Respir Care 2005; 50 (5): 617-23.
218. Kuziemski K. **Which Dry Powder Inhaler Should Be Chosen?** Resp 2009; 78(3): 356. doi: 10.1159/000228907
219. Bosnic-Anticevich SZ, Sinha H, So S, Reddel HK. **Metered-dose inhaler technique: the effect of two educational interventions delivered in community pharmacy over time.** J Asthma 2010; 47 (3): 251-6.
220. Lavorini F, Braidò F, Baiardini I, Blasi F, Canonica GW. **Asthma and COPD: Interchangeable use of inhalers. A document of Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC) and Italian Society of Respiratory Medicine (SIMeR)** Pulm Pharmacol Ther. 2015; 34: 25-30
221. Song WS, Mullon J, Regan NA, Roth BJ. **Training of hospitalized patients by respiratory therapists on metered-dose inhaler use leads to decrease in patient errors.** Respir Care. 2005; 50: 1040-1045.
222. Dekhuijzen R, Bjerme L, Lavorini F, Nenane V, Molimard M, Haughney. **Guidance on handheld inhalers in asthma and COPD guidelines.** Respir Med. 2014. 108 (5): 694-700.
223. Lavorini F, Levy ML, Corrigan C, Crompton G. **The ADMIT series-issues in inhalation therapy 6. Training tools for inhalation devices.** Prim Care Respir J. 2010; 19 (4): 335-41.



224. Bsheti IA, Reddel HK, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ. **Improved asthma outcomes with a simple inhaler technique intervention by community pharmacist.** J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 1537-38.
225. Jolly GP, Mohan A, Guleria R, Poulouse R, George J. **Evaluation of metered dose inhaler use technique and response to educational training.** Indian J Chest Dis Allied Sci. 2015; 57: 17-20.
226. Bösch D, Feierabend M, Becker A. **Ambulance COPD-Patientenschulung (ATEM) und BODE-Index.** Pneumologie 2007; 61: 629-35.
227. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, et al. **Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on severe Asthma.** J Allergy Clin Immunol 2010; 126 (5): 926-38.
228. Dekhuijzen R. **Guidance on handheld inhalers in asthma and COPD guidelines: An update.** Respir Med 2015; 109:1592-3.
229. Papi A, Haughney J, Virchow JC, Roche N, Palkonen S, Price D. **Inhaler devices for asthma: a call for action in a neglected field.** Eur Respir J 2011; 37: 982-5.
230. Lee-Wong M, Mayo PH. **Results of a programme to improve house staff use the metered dose inhalers and spacers.** Postgrad Med J 2003; 79 (930): 221-5.
231. Preference Collaborative Review Group. **Patients' preferences within randomized trials: systematic review and patient level meta-analysis.** BMJ. 2008; 337: 1-8.
232. Torgerson D, Sibbald B. **What is a patient preference trial?** BMJ. 1998; 316: 360.
233. Sociedad Andaluza de Medicina de Familia, Sociedad Española de Medicina General. **Bases metodológicas de Atención Primaria.** Formación continuada de Medicina de Familia. Granada: SAMFYC/SEMERGEN; 1999
234. Lavorini F, Fontana GA. **Inhaler technique and patient's preference for dry powder inhaler devices.** Expert Opin Drug Deliv. 2014;11(1):1-3.



235. Sanchís Aldás J, Casán Clará P, Castillo Gómez J, González Mangado N, Palenciano Ballesteros L, Roca Torrent J. **Recomendaciones SEPAR. Espirometría forzada.** En: [www.separ.es](http://www.separ.es). Normativas y procedimientos. (Acceso en Agosto 2016)
236. Casanova Macario C, García-Talavera Martín I, Torres Tajés JP. **La disnea en la EPOC.** Arch Bronconeumol. 2005; 41 (S3): 24-32.
237. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. **Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease.** Thorax 1999; 54 (7): 581-6.
238. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. **Dyspnoea is a better predictor of 5-years survival than airway obstruction in patients of COPD.** Chest 2002; 121 (5): 1434-40.
239. Badía X, Roset M, Montserrat S, Herdman M, Segura A. **La version Española de EuroQol: descripción y aplicaciones.** Med Clin (Barc) 1999; 112: 79-86.
240. Herdman M, Badía X, Berra S. **El EuroQol-5D: Una alternativa sencilla para medición de la calidad de vida relacionada con la salud en Atención Primaria.** 2001; 28: 425-30.
241. Brazier J, Jones N, Kind P. **Testing the validity of the Euroqol and comparing it with the SF-36 health survey questionnaire.** Qual Life Res. 1993; 2: 169-180.
242. Brazier JE, Walters SJ, Nicholl JP, Kohler B. **Using the SF-36 and Euroqol on an elderly population.** Qual Life Res. 1996; 5: 195-204.
243. Dorman P, Slattery J, Farrell B. **Qualitative comparison of the reliability of health status assessment with the EuroQol and SF-36 questionnaires after stroke.** Stroke. 1998; 29: 63-8.
244. Hurst NP, Jobanputra P, Hunter M. **Validity of Euroqol: a generic health status instrument in patients with rheumatoid arthritis.** Br J Rheumatol. 1994; 33: 655-62.



245. Hurst NP, Kind P, Ruta D. **Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D)** Br J Rheumatol. 1997; 36 (5): 551-9.
246. Van Agt HME, Essink-Bot M-L, Krabbe PFM. **Test-retest reliability of health state valuations collected with the EuroQol questionnaire.** Soc Sci Med. 1994; 39 (11): 1537-44.
247. Johnson JA, Coons SJ. **Comparison of the EQ-5D and the SF-12 in an adult US sample.** Qual Life Res. 1998; 7 (2): 155-66.
248. Coast J, Peters TJ, Richards SH, Gunnell DJ. **Use of the EuroQoL among elderly acute care patients.** Qual Life Res. 1998;7(1):1-10.
249. Ferrer M, Alonso J, Morera J, Marrades R, Khalaf A, Aguar MC, Plaza V, Prieto L, Anto JM. **Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. The Quality of Life of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study Group.** Ann Intern Med 1997; 127 (12): 1072-1079.
250. Sanjuas C, Alonso J, Prieto L, Ferrer M, Broquetas JM, Anto JM. **Health-related quality of life in asthma: a comparison between the St George's Respiratory Questionnaire and the Asthma Quality of Life Questionnaire.** Qual Life Res 2002; 11 (8): 729-738.
251. Ferrer M, Villasante C, Alonso J, Sobradillo V, Gabriel R, Vilagut G et al. **Interpretation of quality of life scores from the St George's Respiratory Questionnaire.** Eur Respir J 2002; 19 (3): 405-13.
252. Unidad de Farmacoeconomía e IRS. **Validación del cuestionario SeguiEPOC "Seguimiento de pacientes con EPOC".** Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Universidad de Málaga.
253. Lobo A, Saz P, Marcos G, Día JL, De la Cámara C, Ventura T et al. **Revalidación y normalización del Mini-Examen Cognoscitivo (primera versión en castellano del Mini-Mental Status Examination) en la población general geriátrica.** Med Clin (Barc) 1999; 112(20): 767-74.



254. Bellón JA, Delgado A, Luna JD, Lardelli P. **Validez y fiabilidad del cuestionario de función familiar Apgar-familiar**. Aten Primaria 1996; 18 (6): 289-96.
255. Bellón JA, Delgado A, Luna JD, Lardelli P. **Validez y fiabilidad del cuestionario de apoyo social funcional Duke-UNC-11**. Aten Primaria 1996; 18 (4): 153-63.
256. Dziura JD, Post LA, Zhao Q, Fu, Z, Peduzzi P. **Strategies for dealing with missing data in clinical trials: from design to analysis**. Yale J Biol Med. 2013; 86: 343-358.
257. Medina F, Galván M. **Estudios Estadísticos y Prospectivos. Imputación de datos: Teoría y práctica**. División de Estadística y Proyecciones Económicas (CEPAL): Serie Estudios estadísticos y prospectivos nº 54; Publicación de la Naciones Unidas 2007.
258. Ministerio de Sanidad y Consumo. **Normas de Buena Práctica Clínica**. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC\\_octubre-2008.pdf](https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC_octubre-2008.pdf).
259. Declaración de Helsinki de la AMM. **Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos**. Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>
260. Brewin CR, Bradley C. **Patient preferences and randomised clinical trials**. Br Med J 1989; 299: 313-5.
261. Preference Collaborative Review Group. **Patients' preferences within randomized trials: systematic review and patient level meta-analysis**. BMJ. 2008; 337: 1-8.
262. Clark NM, Janz NK, Dogde JA, Mosca L, Lin X, Long Q, et al. **The effect of patient choice of intervention on health outcomes**. Comtemp Clin Trials 2008; 29: 679-86.

263. King M, Nazaret I, Lampe F, Bower P, Chandler M, Morou M et al. **Impact of Participant and Physician Intervention Preferences on Randomized Trials: A Systematic Review.** JAMA 2005; 293(9): 1089-1099.
264. Manterola C, Otzen T. **Los sesgos en investigación clínica.** Int. J. Morphol 2015; 33(3): 1156-1164.
265. Represas-Carrera F. **¿Utilizan correctamente los inhaladores los pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica del centro de atención primaria Antón Borja.** Enferm Clin. 2015; 25(1): 3-8.
266. Aburto M, Esteban C, Moraza FJ, Aguirre U, Egurrola M, Capelastegui A. **COPD exacerbation: mortality prognosis factors in a respiratory care unit.** Arch Bronconeumol. 2011; 47(2): 79-84.
267. Leiva-Fernández J, Leiva-Fernández F, García-Ruiz A, Prados-Torres D, Barnestein-Fonseca P. **Efficacy of a multifactorial intervention on therapeutic adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a randomized controlled trial.** BMC Pulm Med. 2014; 25; 14(1):70.
268. Leiva-Fernández F, Barnestein-Fonseca P, Vidal España F, Leiva Fernández J, García Ruiz AJ, Prados Torres JD. **Adecuación terapéutica de pacientes con EPOC en Atención Primaria. ¿Es posible diagnosticar el cumplimiento terapéutico en la práctica clínica habitual?.** Med fam Andal. 2008; 9 (3): 147-162.
269. Molimard M, Raheison C, Lignot S, Depont F, Abouelfath A, Moore N. **Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care.** J Aerosol Med. 2003; 16:249-54.
270. Melani AS, Zanchetta D, Barbato N. **Inhalation technique and variables associated with misuse of conventional metered-dose inhalers and newer dry powder inhalers in experienced adults.** Ann Allergy Asthma Immunol 2004; 93: 439-46.
271. Izquierdo-Alonso JJ, Rodríguez González-Moro JM, de Lucas Ramos P, Martín Centeno A, Gobartt Vázquez E. **¿Ha cambiado el manejo de la EPOC en España? Resultados de un estudio multicéntrico comunitario (VICE)** Rev Clin Esp. 2008; 208(1):18-25.

272. Clarck N, Janz N, Dodge J, Mosca L, Lin X, Long Q, et al. **The effect of patient choice of intervention on health outcomes.** Contemp Clin Trials. 2009; 29:679-86.
273. Giner J, Macián V, Hernández C y grupo EDEN. **Estudio multicéntricos y prospectivos de “educación y enseñanza” del procedimiento de inhalación en pacientes respiratorios (studio EDEN)** Arch Bronconeumol. 2002; 38(7): 300-5.
274. Gascón Jiménez JA, Dueñas Herrero R, Muñoz del Castillo F, Almoguera Moriana E, Aguado Taberné C, Pérula de Torres LA. **Efectividad de una intervención educativa para el uso correcto de los sistemas inhaladores en pacientes asmáticos.** Med fam Andal. 2000;1(2):132-6.
275. Basheti IA, Armour CL, Bosnic-Aticevich SZ, Reddel HK. **Evaluation of a novel educational strategy, including inhaler-based reminder labels, to improve asthma inhaler technique.** Patient Educ Counsel. 2008;72:26-33.
276. Basheti IA, Armour CL, Reddel HK, Bosnic-Aticevich SZ. **Long-term maintenance of pharmacist inhaler technique demonstration skills.** American Jour of Pharmaceutical Education. 2009;73(2):article 32.
277. Broeders ME, Sanchis J, Levy ML, Crompton GK, Dekhuijzen PN. **The ADMIT series-issues in inhalation therapy 2. Improving technique and clinical effectiveness.** Prim Care Respir J. 2009; 18(2):76-82.
278. Janevic MR, Janz NK, Dodge JA, Lin X, Pan W, Sinco B, et al. **The role of choice in health education intervention trials: a review and case study.** Social Scien & Med. 2003;56: 1581-94.
279. Floyd AHL, Moyer A. **Effects of Participant preferences in Unblended Randomized Controlled Trials.** J Emp Res Ethics. 2010; 81-93.
280. Contador I, Fernández-Calvo B, Ramos F, Tapias-Merino E, Bermejo-Pareja F. **El cribado de la demencia en Atención Primaria.** Revisión. Rev Neurol 2010; 51(11):677-686.
281. Allen SC. **Competence threshold for use of inhalers in people with dementia.** Age ageing. 1997;26:83-6.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# ***ANEXOS***



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## Anexo 1. Consentimiento informado

### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Investigador que informa:

.....

Centro de salud:

.....

Nombre de la Persona a quien se informa:

.....

DNI.....

Relación con el paciente: .....

Nombre del Testigo: .....

Declaro estar informado y haber comprendido el objeto de este estudio de investigación, para el que se realizará una comparación de dos grupos de pacientes, un grupo control y dos grupos intervención (en los que se realizará la intervención educativa para mejorar la técnica inhalatoria), una prueba espirométrica y la cumplimentación de una serie de datos tanto personales como de relación con mi enfermedad.

Doy consentimiento al equipo investigador para estos datos para el proyecto de investigación en el propio centro de salud y/o en otros centros designados por éste, relacionado con este proyecto, y siempre de acuerdo con las regulaciones y normas éticas vigentes

Si                       NO

Se me ha informado que tengo derecho a conocer los resultados, y que tengo derecho a cambiar de opinión en el futuro, sin dar explicaciones por ello.

Lugar y fecha:

Firma del investigador

Firma del paciente

Firma testigo

## Anexo 2. Hoja informativa sobre el proyecto

### HOJA INFORMATIVA

#### **Estudio TECEPOC: Evaluación de la eficacia de dos intervenciones educativas sobre las técnicas de inhalación en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).**

Estamos realizando un estudio con el que se pretende valorar si se puede mejorar la técnica de inhalación (utilización de inhaladores) en pacientes con EPOC (bronquitis crónica) utilizando una intervención educativa.

El uso incorrecto de los inhaladores es un problema porque provoca una disminución del efecto de los medicamentos y un mal control de la enfermedad.

El estudio consiste en evaluar la eficacia de dos intervenciones educativas para mejorar el uso de los inhaladores(técnica de inhalación) en pacientes con su misma enfermedad. Para ello se dividirá a los participantes en el estudio en dos grupos uno control y otro estudio.

Ambos grupos tendrán 3 visitas a lo largo del estudio: al inicio, al mes tras la inclusión y 3 meses después. En estas visitas se le realizarán una serie de preguntas en relación a sus datos personales, datos sobre su enfermedad y tratamiento, su calidad de vida y la técnica de inhalación (uso del inhalador). En el caso del grupo estudio además, durante la primera visita se realizará la **intervención educativa**. Hay dos tipos:

- Intervención A: entrega a los participantes de un folleto con la técnica correcta de inhalación.
- Intervención B: entrega de los folletos más una demostración por parte de un monitor de la técnica correcta.

Si usted tiene preferencia por alguna de las dos intervenciones por favor háganoslo saber para que le asignemos al grupo de su elección. Si no es así sepa que la asignación a uno u otro grupo será al azar, es decir, los

investigadores responsables del estudio no conocen la composición de cada uno de los grupos hasta que éstos estén definidos.

El seguimiento es muy importante para que la información que podamos ofrecerle les sirva de ayuda con el tiempo, por lo que le rogamos que se mantenga en contacto con nosotros. Si no pudiera acudir a alguna de las citas concertadas, le rogamos que nos lo comunique para tratar de conseguir otra cita en la fecha que mejor le convenga. Del mismo modo si tuviese que ausentarse por un tiempo prolongado, le rogamos nos lo haga saber, para así hacerlo constar en su Historia Clínica.

Datos de contacto con el grupo investigador:

Investigadores: **Pilar Barnestein Fonseca /Francisca Leiva Fernández**

Teléfono: **951290310**

Correo-electrónico: [mariap.barnestein.exts@juntadeandalucia.es](mailto:mariap.barnestein.exts@juntadeandalucia.es)

[udmfyc.hch.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:udmfyc.hch.sspa@juntadeandalucia.es)

Su participación en este estudio de investigación es voluntaria. Si usted decide no participar, no tiene que dar razones para ello. En cualquier caso, usted recibirá la misma atención y servicios que precise para el cuidado de su salud. No recibirá ninguna compensación económica por participar en este estudio. Se le notificará a usted y a su médico cualquier resultado alterado en la prueba espirométrica que se realizará durante el estudio y se les dará cualquier tipo de información relativa al estudio que usted o su médico pidan. No existe ningún riesgo en la participación en este estudio al no utilizarse ningún medicamento diferente a los que usted ya toma. Además, puede abandonar el estudio en cualquier momento que desee, sin dar razones de para ello.

Al participar en el estudio usted está ayudando a otros pacientes que tengan o puedan desarrollar esta enfermedad porque el estudio de estos datos repercute de forma directa sobre los pacientes, ya que trata de mejorar la forma con que el sujeto se enfrenta al tratamiento de una enfermedad crónica como es la EPOC.

Muchas gracias por su atención.

**Anexo 3. Plantilla de pasos necesarios para correcta técnica de inhalación según SEPAR.**

**Ficha Verificación Técnica de Inhalación**

Código:

Iniciales:

Fecha:

<b>Handihaler</b>	<b>Error</b>	<b>ICF</b>	<b>Observaciones</b>
1.- Paciente incorporado o semiincorporado			
2.- Abrir dispositivo*			
3.- Colocar cápsula en vertical*			
4.- Cerrar dispositivo (clic)			
5.- Boquilla hacia arriba y apretar el botón*			
6.- Expulsar aire lenta y profundamente, evitando hacerlo sobre el dispositivo			
7.- Boquilla entre los dientes y cerrar labios*			
8.- Aspirar enérgica y profundamente			
9.- Aguantar respiración unos 10 seg			
10.- Vaciado del contenido			
11.- Retirar la cápsula			



<b>Accuhaler</b>	<b>Error</b>	<b>ICF</b>	<b>Observaciones</b>
1.- Paciente incorporado o semiincorporado			
2.- Abrir dispositivo y pulsar gatillo (clic)*			
3.- Expulsa aire lenta y profundamente, evitando exhalar sobre el dispositivo			
4.- Colocar labios en la boquilla*			
5.- Inspirar profunda y enérgicamente			
6.- Mantener respiración unos 10 seg.			

<b>Turbuhaler</b>	<b>Error</b>	<b>ICF</b>	<b>Observaciones</b>
1.- Paciente incorporado o semiincorporado			
2.- Abrir dispositivo*			
3.- Girar rosca uno y otro lado hasta que haga "clic"			
4.- Expulsar aire lenta y profundamente evitando exhalar sobre el dispositivo			
5.- Boquilla entre los labios*			
6.- Aspirar profundamente			
7.- Aguantar respiración unos 10 seg			



<b>Cartucho Presurizado</b>	<b>Error</b>	<b>ICF</b>	<b>Observaciones</b>
1.- Paciente incorporado o semiincorporado			
2.- Quitar la tapa y cartucho posición vertical*			
3.- Sujeción cartucho			
4.- Agitar			
5.- Expulsar aire lenta y profundamente			
6.- Boquilla cartucho entre los labios*			
7.- Empezar a inspirar lentamente			
8.- Presionar el cartucho*			
9.- Inspirar lenta y profundamente			
10.- Aguantar respiración unos 10 seg			

## Anexo 4. Índice de Disnea Basal (IDB)

### INDICE DE DISNEA BASAL (IDB)

Marque la respuesta (sólo una) que mejor describa cómo se ven influidas sus actividades habituales por su enfermedad respiratoria. Las actividades habituales se refieren a los requerimientos de la vida diaria: mantenimiento o tareas del hogar, trabajos en el patio, jardinería, compras, etc.

#### 1. DETERIORO FUNCIONAL

**Grado 4 Sin deterioro.** Apto para llevar a cabo las actividades y ocupaciones habituales sin tener dificultades respiratorias.

**Grado 3 Ligero deterioro.** Marcado deterioro en al menos una actividad, pero sin abandonar completamente ninguna actividad en el trabajo o en las actividades habituales que parece ser ligera o no claramente causada por la dificultad respiratoria.

**Grado 2 Deterioro moderado.** El paciente ha cambiado de trabajo y/o ha abandonado la mayoría de sus actividades habituales debido a la dificultad respiratoria.

**Grado 1 Deterioro severo.** Paciente incapaz de trabajar o que ha abandonado la mayoría de las actividades habituales debido a la dificultad respiratoria.

**Grado 0 Deterioro muy severo.** Paciente incapaz de trabajar y que ha abandonado la mayoría de las actividades habituales debido a la dificultad respiratoria.

**W Grado incierto.** El paciente está deteriorado debido a la dificultad respiratoria, pero no se puede especificar en qué grado. Los detalles son insuficientes para poder clasificar por categoría el deterioro.

**X Desconocido.** Información no disponible respecto al deterioro

**Y Deterioro debido a razones diferentes a la dificultad respiratoria.** Por ejemplo, problemas musculares, esqueléticos o dolores torácicos.



## 2. MAGNITUD DE LA TAREA

**Grado 4 Extraordinaria.** Padece dificultad respiratoria sólo con una actividad extraordinaria, tal como llevar cargas pesadas sobre superficies horizontales, cargas ligeras cuesta arriba o correr. No hay dificultad respiratoria con las tareas ordinarias.

**Grado 3 Importante.** Padece dificultad respiratoria sólo con aquellas actividades mayores, tales como subir una cuesta empinada, subir más de tres tramos de escalera o llevar una carga moderada sobre una superficie horizontal.

**Grado 2 Moderada.** Padece dificultad respiratoria con tareas moderadas, tales como subir andando una cuesta gradual, subir menos de tres tramos de escalera o llevar una carga ligera sobre una superficie horizontal.

**Grado 1 Ligera.** Padece dificultad respiratoria con actividades ligeras, tales como andar sobre superficies horizontales, limpiar o estar de pie.

**Grado 0 Deterioro muy severo.** Padece dificultad respiratoria estando descansado, mientras permanece sentado o acostado.

**W Grado incierto.** El paciente está deteriorado debido a la dificultad respiratoria, pero no se puede especificar en qué grado. Los detalles son insuficientes para poder clasificar por categoría el deterioro.

**X Desconocido.** Información no disponible respecto al deterioro

**Y Deterioro debido a razones diferentes a la dificultad respiratoria.** Por ejemplo, problemas musculares, esqueléticos o dolores torácicos.



### 3. MAGNITUD DEL ESFUERZO

**Grado 4 Extraordinario.** Padece dificultad respiratoria sólo con el máximo esfuerzo imaginable. No hay dificultad respiratoria con esfuerzos ordinarios.

**Grado 3 Importante.** Padece dificultad respiratoria con un esfuerzo marcadamente submáximo, pero de una dimensión importante. Tareas realizadas sin pausas a menos que la tarea requiera un esfuerzo extraordinario que pueda ser llevada a cabo con pausas.

**Grado 2 Moderado.** Padece dificultad respiratoria con un esfuerzo moderado. Las tareas se realizan con pausas ocasionales o requieren más tiempo del habitual para ser completadas.

**Grado 1 Ligero.** Padece dificultad respiratoria con un esfuerzo ligero. Tareas realizadas con poco esfuerzo o tareas más difíciles llevadas a cabo con pausas frecuentes y tardando un 50-100% más de tiempo para completarlas que una persona de tipo medio.

**Grado 0 Nulo.** Padece dificultad respiratoria estando sentado o acostado.

**W Grado incierto.** El paciente está deteriorado debido a la dificultad respiratoria, pero no se puede especificar en qué grado. Los detalles son insuficientes para poder clasificar por categoría el deterioro.

**X Desconocido.** Información no disponible respecto al deterioro

**Y Deterioro debido a razones diferentes a la dificultad respiratoria.** Por ejemplo, problemas musculares, esqueléticos o dolores torácicos.

Se evalúan cada una de las 3 categorías que van desde 0 (severo) a 4 (sin deterioro), de modo que la escala total oscila entre 0 y 12, siendo los valores más bajos de la escala los más severos de la disnea.

## Anexo 5. Escala de disnea mMRC

### ESCALA DE DISNEA MMRC

**Grado 0:** Sin disnea, excepto con ejercicios extenuantes

**Grado 1:** Disnea al caminar rápido o subir una pendiente

**Grado 2:** Camina más lento que sus pares o tiene que detenerse por disnea al caminar a su propio paso en plano.

**Grado 3:** Se detiene por disnea al caminar 100m o a los pocos minutos de caminar en plano.

**Grado 4:** Tiene demasiada disnea como para salir de su casa o la tiene al vestirse o desvestirse.

## Anexo 6. EuroQoL-5D: Su estado de salud hoy

### CUESTIONARIO EuroQoL-5D: SU ESTADO DE SALUD HOY

Marque Con una cruz la respuesta de cada apartado que mejor describa su estado de salud en el día de HOY.

No marque más de una casilla en cada apartado.

#### Movilidad

- No tengo problemas para caminar
- Tengo algunos problemas para caminar
- Tengo que estar en la cama

#### Cuidado personal

- No tengo problemas con el cuidado personal
- Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme
- Soy incapaz de lavarme o vestirme

**Actividades Cotidianas** (Ej. Trabajar, estudiar, hacer tareas domésticas, *actividades familiares o actividades durante el tiempo libre*).

- No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas

#### Dolor/Malestar

- No tengo dolor ni malestar
- Tengo moderado dolor o malestar
- Tengo mucho dolor o malestar

#### Ansiedad/Depresión

- No estoy ansioso ni deprimido
- Estoy moderadamente ansioso o deprimido
- Estoy muy ansioso y deprimido

Comparado con mi estado general de salud durante los últimos 12 meses, mi estado de salud hoy es:

- Mejor
- Igual
- Peor

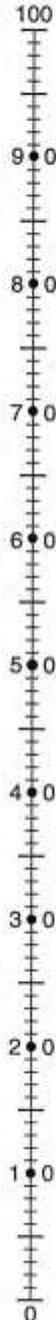
## SU ESTADO DE SALUD HOY

Para ayudar a la gente a describir lo bueno o malo que es su estado de salud hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en la cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse.

Nos gustaría que nos indicara en esta escala, en su opinión, lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY. Por favor, dibuje una línea desde el casillero donde dice "Su estado de salud hoy" (\*) hasta el punto del termómetro que en su opinión indique lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY.

**SU ESTADO  
DE SALUD  
HOY**

**El mejor estado  
de salud  
imaginable**



**El peor estado  
de salud  
imaginable**

(\*) A veces se tiende a valorar el estado de salud actual haciendo una cruz o una marca en la EVA

## Anexo 7. Cuestionario respiratorio St. George (SGRQ)

### CUESTIONARIO RESPIRATORIO ST. GEORGE

INSTRUCCIONES: Este cuestionario está hecho para ayudarnos a saber mucho más sobre sus problemas respiratorios y como le afectan a su vida. Usamos el cuestionario, no tanto para conocer los problemas que los médicos y las enfermeras piensan que usted tiene, sino para saber qué aspectos son los que le causan más problemas. Por favor lea atentamente las instrucciones y pregunte lo que no entienda. No gaste demasiado tiempo para decidir las respuestas.

Conteste cada pregunta **señalando con una cruz el cuadro correspondiente a la respuesta elegida, (Así x). Por favor, no escriba en los cuadros grandes**

A continuación algunas preguntas para saber cuantos problemas respiratorios ha tenido durante el último año. Por favor, marque una sola respuesta en cada pregunta.

1. Durante el último año, ¿ ha tenido tos?

- Casi todos los días de la semana
- Varios días a la semana
- Unos pocos días al mes
- Sólo cuando tuve infección en los pulmones
- Nada en absoluto.

2. Durante el último año, ¿ ha arrancado? (sacar esputos)

- Casi todos los días de la semana
- Varios días a la semana
- Unos pocos días al mes
- Sólo cuando tuve infección en los pulmones
- Nada en absoluto.

3. Durante el último año, ¿ ha tenido ataques de falta de respiración?

- Casi todos los días a la semana
- Varios días a la semana
- Unos pocos días al mes
- Sólo cuando tuve infección en los pulmones
- Nada en absoluto.

4. Durante el último año, ¿ ha tenido ataques de pitos o silbidos en los pulmones?

- Casi todos los días de la semana
- Varios días a la semana
- Unos pocos días al mes
- Sólo cuando tuve infección en los pulmones

Nada en absoluto

5. Durante el último año, ¿ cuántos ataques tuvo por problemas respiratorios que fueran graves o muy desagradables?

- más de 3 ataques  
 3 ataques  
 2 ataques  
 1 ataque  
 ningún ataque.

6. ¿ Cuánto le duró el peor de los ataques que tuvo por problemas respiratorios? (SI NO TUVO NINGÚN ATAQUE SERIO VAYA DIRECTAMENTE A LA PREGUNTA Nº 7)

- una semana o más  
 de 3 a 6 días  
 1 ó 2 días  
 menos de 1 día

7. Durante el último año, ¿ cuántos días buenos ( **con pocos problemas respiratorios**) pasaba en una semana habitual?

- ninguno  
 1 ó 2 días  
 3 ó 4 días  
 casi cada día  
 cada día

8. Si tiene pitos o silbidos en los pulmones, ¿ son peor por la mañana? ( **SI NO TIENE PITOS O SILBIDOS EN LOS PULMONES VAYA DIRECTAMENTE A LA PREGUNTA Nº 9**)

- no  
 si

9. ¿Cómo diría usted que está de los pulmones? **Por favor, marque una sola de las siguientes frases:**

- Es el problema más importante que tengo  
 Me causa bastante problemas  
 Me causa algún problema  
 No me causa ningún problema

10. Si ha tenido algún trabajo remunerado. **Por favor marque una sola de las siguientes frases: ( si no ha tenido un trabajo remunerado vaya directamente a la pregunta Nº 11)**

- Mis problemas respiratorios me obligaron a dejar de trabajar
- Mis problemas respiratorios me dificultan en mi trabajo o me obligaron a cambiar de trabajo
- Mis problemas respiratorios no me afectan ( o no me afectaron) en mi trabajo

11. A continuación algunas preguntas sobre las actividades que normalmente le pueden hacer sentir que le falta la respiración. **Por favor, marque todas las respuestas que correspondan a cómo está usted últimamente:**

	SI	NO
Me falta la respiración estando sentado o incluso estirado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me falta la respiración cuando me lavo o me visto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me falta la respiración al caminar por dentro de casa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me falta la respiración al caminar por fuera de casa, en terreno llano	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me falta la respiración al subir un tramo de escalera	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me falta la respiración al subir una cuesta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me falta la respiración al hacer deporte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12. Algunas preguntas más sobre la tos y la falta de respiración. **Por favor, marque todas las respuestas que correspondan a como está usted últimamente:**

	SI	NO
Tengo dolor cuando toso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me falta la respiración cuando hablo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me canso cuando toso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me falta la respiración cuando me agacho	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La tos o la respiración me molestan cuando duermo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enseguida me agoto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

13. A continuación algunas preguntas sobre otras consecuencias que sus problemas respiratorios le pueden causar. **Por favor, marque todas las respuestas que correspondan a cómo está usted últimamente:**

	SI	NO	
La tos o la respiración me dan vergüenza en público	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mis problemas respiratorios son una molestia para mi familia, mis amigos o mis vecinos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me asusto o me alarmo cuando no puedo respirar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Siento que no puedo controlar mis problemas respiratorios	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Creo que mis problemas respiratorios no van a mejorar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Por culpa de mis problemas respiratorios me he convertido en una persona débil o inválida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hacer ejercicio es peligroso para mí	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cualquier cosa me parece que es un esfuerzo excesivo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

14. A continuación algunas preguntas sobre su medicación. (SI NO ESTÁ TOMANDO NINGUNA MEDICACIÓN, VAYA DIRECTAMENTE A LA PREGUNTA N°15)

	SI	NO	
Creo que la medicación me sirve de poco	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me da vergüenza tomar la medicación en público	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La medicación me produce efectos desagradables	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La medicación me altera mucho la vida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

15. Estas preguntas se refieren a cómo sus problemas respiratorios pueden afectar sus actividades. Por favor, marque todas las casillas que usted crea que son adecuadas a causa de sus problemas respiratorios:

	SI	NO	
Tardo mucho para lavarme o vestirme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me resulta imposible ducharme o bañarme, o tardo mucho rato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Camino más despacio que los demás, o tengo que pararme a descansar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tardo mucho para hacer trabajos como las tareas domésticas, o tengo que parar a descansar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Para subir un tramo de escaleras, tengo que ir despacio o parar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si he de correr o caminar rápido, tengo que parar o ir más despacio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mis problemas respiratorios me dificultan hacer cosas tales como subir una cuesta, llevar cosas por las escaleras, caminar durante un buen rato, arreglar un poco el jardín, bailar, o jugar a los bolos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mis problemas respiratorios me dificultan hacer cosas tales como llevar cosas pesadas, caminar a unos 7 kilómetros por hora, hacer “jogging”, nadar, jugar a tenis, cavar en el jardín o quitar la nieve con una pala	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mis problemas respiratorios me dificultan hacer cosas tales como un trabajo manual muy pesado, correr, ir en bicicleta, nadar rápido o practicar deportes de competición	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

16. Nos gustaría saber ahora cómo sus problemas respiratorios le afectan normalmente en su vida diaria.

	<b>SI</b>	<b>NO</b>	
Puedo hacer deportes o jugar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Puedo salir a distraerme o divertirme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Puedo salir de casa para ir a comprar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Puedo hacer el trabajo de la casa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Puedo alejarme mucho de la cama o la silla	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



A continuación hay una lista de otras actividades que sus problemas respiratorios pueden impedirle hacer. (No tiene que marcarlas, solo son para recordarle la manera como sus problemas respiratorios pueden afectarle).

Ir a pasear o sacar a pasear el perro

Hacer cosas en la casa o en el jardín

Hacer el amor

Ir a la iglesia, al bar, al club o a su lugar de distracción

Salir cuando hace mal tiempo o estar en habitaciones llenas de humo

Visitar a la familia o a los amigos, o jugar con los niños

**POR FAVOR, ESCRIBA AQUÍ CUALQUIER OTRA ACTIVIDAD IMPORTANTE QUE SUS PROBLEMAS RESPIRATORIOS LE IMPIDAN HACER**

A continuación, ¿Podría marcar la frase ( **sólo una**) que usted crea que describe mejor cómo le afectan sus problemas respiratorios?

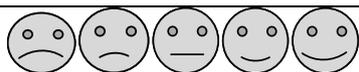
- No me impide hacer nada de lo que quisiera hacer
- Me impide hacer 1 o 2 cosas de las que quisiera hacer
- Me impide hacer la mayoría de cosas que quisiera hacer
- Me impide hacer todo lo que quisiera hacer

## Anexo 8. Cuestionario SeguiEpoc

### CUESTIONARIO SeguiEpoc

#### Preguntas 1ª parte

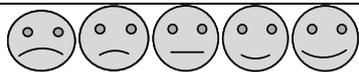
**1. Cuando sube escaleras (2pisos/20escalones) ¿se ha de parar a tomar aire?**



0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Nunca a veces Siempre

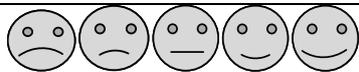
**2. Cuando camina por terreno llano (100m/2manzanas) a su paso normal ¿le falta aire?**



0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Nunca a veces Siempre

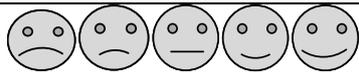
**3. Cuando se ducha ¿le falta aire?**



0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Nunca a veces Siempre

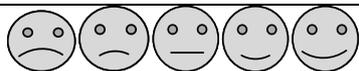
**4. Al hablar ¿le falta aire?**



0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Nunca a veces Siempre

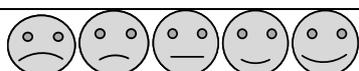
**5. ¿Se encuentra fatigado por las mañanas aunque no haya hecho ningún esfuerzo?**



0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Nunca a veces Siempre

**6. ¿Se despierta por las noches a causa de los pitos, tos o falta de aire?**



0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Nunca a veces Siempre



<b>7. ¿Tose ud, habitualmente o casi cada día?</b>											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Nunca			a veces						Siempre		
<b>8. ¿Tiene ud, dificultad para expectorar, arrancar?</b>											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Nunca			a veces						Siempre		
<b>9. ¿Tiene ud. sueño durante el día?</b>											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Nunca			a veces						Siempre		

**Preguntas 2ª parte:**

**10. ¿Se despierta por la noche por su propia tos o por falta de aire?**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Nunca			a veces						Siempre		

**11. No estando resfriado ¿cómo cree que está de sus pulmones y bronquios?**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Mal			Regular						Bien		

**12. ¿Se ahoga o cansa al tener relaciones sexuales?**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Nunca			a veces						Siempre		



<b>13. ¿Cree que sus síntomas EPOC están afectando al ambiente familiar?</b>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nunca			a veces					Siempre		
<b>14. ¿Tiene ud. dolores de pecho/costado al toser?</b>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nunca			a veces					Siempre		
<b>15. ¿Le cuesta permanecer en lugares con ambiente muy cargado?</b>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nunca			a veces					Siempre		
<b>16. Cuando tiene esputos ¿son blancos?</b>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nunca			a veces					Siempre		

Anexo 9. Mini mental Test

**MINI MENTAL STATE EXAMINATION  
(MMSE)**

*Basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979)*

<p>¿En qué año estamos? 0-1                      ¿En qué estación? 0-1                      ¿En qué día (fecha)? 0-1                      ¿En qué mes? 0-1                      ¿En qué día de la semana? 0-1</p>	ORIENTACIÓN TEMPORAL (Máx.5)	
<p>¿En qué hospital (o lugar) estamos? 0-1                      ¿En qué piso (o planta, sala, servicio)? 0-1                      ¿En qué pueblo (ciudad)? 0-1                      ¿En qué provincia estamos? 0-1                      ¿En qué país (o nación, autonomía)? 0-1</p>	ORIENTACIÓN ESPACIAL (Máx.5)	
<p>Nombre tres palabras Peseta-Caballo-Manzana (o Balón- Bandera-Arbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces.                      Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1                      (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)</p>	Nº de repeticiones necesarias  FIJACIÓN-Recuerdo Inmediato (Máx.3)	
<p>Si tiene 30 pesetas y me va dando de tres en tres, ¿Cuántas le van quedando?. Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés.                      30 0-1 27 0-1 24 0-1 21 0-1 18 0-1                      (O 0-1 D 0-1 N 0-1 U 0-1 M 0-1)</p>	ATENCIÓN- CÁLCULO (Máx.5)	
<p>Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente.                      Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1                      (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)</p>	RECUERDO diferido (Máx.3)	
<p><i>.DENOMINACIÓN.</i> Mostrarle un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera. Lápiz 0-1 Reloj 0-1  <i>.REPETICIÓN.</i> Pedirle que repita la frase: "ni sí, ni no, ni pero" (o "En un trigal había 5 perros") 0-1  <i>.ÓRDENES.</i> Pedirle que siga la orden: "coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo".                      Coje con mano d. 0-1 dobla por mitad 0-1 pone en suelo 0-1  <i>.LECTURA.</i> Escriba legiblemente en un papel "Cierre los ojos". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1  <i>.ESCRITURA.</i> Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1  <i>.COPIA.</i> Dibuje 2 pentágonos intersectados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección. 0-1</p>	LENGUAJE (Máx.9)	
<p>Puntuaciones de referencia 27 ó más: normal                      24 ó menos: sospecha patológica 12-24: deterioro                      9-12 : demencia</p>	Puntuación Total (Máx.: 30 puntos)	



## Anexo 10. Test de Apgar Familiar

### TEST APGAR FAMILIAR

A continuación le haremos 5 preguntas para valorar el grado de satisfacción familiar:

	<b>Casi nunca</b>	<b>A veces</b>	<b>Casi siempre</b>
1. ¿Está satisfecho con la ayuda que recibe de su familia cuando tiene un problema?			
2. ¿Discuten entre ustedes los problemas que tienen en casa?			
3. ¿Las decisiones importantes se toman en conjunto?			
4. ¿Está satisfecho con el tiempo que su familia y usted permanecen juntos?			
5. ¿Siente que su familia le quiere?			

## Anexo 11. Test de Duke-UNC

### TEST DUKE-UNC

Por favor, conteste las siguientes preguntas relacionadas con el apoyo o ayuda de la que usted dispone.

Siempre	Muchas veces	Algunas veces	Pocas veces	Nunca
---------	--------------	---------------	-------------	-------

1. Recibo visitas de mis amigos y familiares

--	--	--	--	--

2. Recibo ayuda en asuntos relacionados con mi casa

--	--	--	--	--

3. Recibo elogios o reconocimiento cuando hago bien mi trabajo

--	--	--	--	--

4. Cuento con personas que se preocupan por lo que me sucede

--	--	--	--	--

5. Recibo amor y afecto

--	--	--	--	--

6. Tengo la posibilidad de hablar con alguien de mis problemas en el trabajo y/o casa

--	--	--	--	--

7. Tengo la posibilidad de hablar con alguien de mis problemas personales y familiares

--	--	--	--	--

8. Tengo la posibilidad de hablar con alguien de mis problemas económicos

--	--	--	--	--

9. Recibo invitaciones para distraerme y salir con otras personas

--	--	--	--	--

10. Recibo consejos útiles cuando me ocurre algún acontecimiento importante en mi vida

--	--	--	--	--

11. Recibo ayuda cuando estoy enfermo en la cama

--	--	--	--	--



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA