

Artículo original

Impacto de un Medicamento Homeopático en Infecciones del Tracto Respiratorio Superior en Pacientes con EPOC: Resultados de un Estudio Prospectivo Observacional (EPOXILO)

*Susana Conde Díez, **Ana Viejo Casas, ***Juan Luis García Rivero, ****Juan Carlos López Caro, *****Félix Ortiz Portal, *****Gualberto Díaz Sáez.

PALABRAS CLAVE:

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Exacerbación, Homeopatía, Enfermedad similar a la influenza, Infecciones del tracto respiratorio superior, Oscillococcinum®, Estudio observacional.

*Centro de Salud José Barros (Camargo), Av. Bilbao s/n. Muriedas, 39600, Cantabria, España. **Correo:** sue_santander@yahoo.es

Centro de Salud Pisueña-Cayón, c/El Ferial s/n. Sarón, 39620, Cantabria, España. **Correo: afvcasas@gmail.com

***Servicio de Neumología, Hospital de Laredo, Cantabria, España. **Correo:** jgarcianml@gmail.com

**** Centro de Salud Cotoilino, c/San Andrés s/n. Castro Urdiales, 39700, Cantabria, España. **Correo:** jcarloslopezcaro@hotmail.com

***** Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. **Correo:** ortizportal@gmail.com

*****Former Medical Director, Boiron SIH, Madrid, España. Centro Enseñanza y Desarrollo Homeopatía (CEDH), España. **Correo:** diazqual@yahoo.es

Artículo publicado originalmente en la revista *Respiratory Medicine*, enero de 2019, volumen 146, páginas 96-105, doi: 10.1016/j.rmed.2018.11.011

Resumen

Antecedentes. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un trastorno pulmonar progresivo en el que se obstruye el flujo de aire. Las infecciones virales o bacterianas del tracto respiratorio superior (URTI) pueden provocar exacerbaciones. La administración de medicamentos homeopáticos a pacientes con EPOC durante el período de exposición a la influenza puede ayudar a reducir la frecuencia de las URTI comunes.

Métodos. Este estudio prospectivo, observacional y multicéntrico se llevó a cabo en Cantabria, España. Los pacientes con EPOC se dividieron en dos grupos: el grupo 1 recibió tratamiento convencional + medicación homeopática (**extracto diluido y dinamizado de hígado y corazón de pato**; Boiron) (OG), en tanto que el grupo 2 recibió solamente tratamiento convencional (GC). El criterio principal de valoración fue el número de URTI entre los 4 y 5 meses de seguimiento (media 4.72 ± 0.96) desde la visita basal hasta la última. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la duración de las URTI, el número y la duración de las exacerbaciones de la EPOC, el uso de medicamentos para la EPOC, los cambios en la calidad de vida (QoL), el cumplimiento y los eventos adversos (AA).

Resultados. Se analizaron 219 pacientes (OG=109, GC=110). Hubo una reducción significativa en el número medio de URTI durante el período de seguimiento en OG en comparación con GC (0.514 ± 0.722 vs. 1.037 ± 1.519 , respectivamente; $p = 0.014$). El análisis de regresión logística mostró una probabilidad 3.3 veces mayor de sufrir ≥ 2 episodios de IVRS en el GC ($p = 0.003$, $n = 72$). Los pacientes con OG que tenían ≥ 1 URTI también tuvieron una reducción significativa en la duración media de URTI por episodio (3.57 ± 2.44 días OG frente a 5.22 ± 4.17 días GC; $p = 0.012$). No hubo diferencias significativas en el número medio de exacerbaciones, la duración media de las exacerbaciones o la CdV entre OG y GC. Hubo una mayor disminución en la proporción de pacientes que usaban corticosteroides para las exacerbaciones entre el inicio y la visita 2 en OG en comparación con GC (22.1% frente a 7.5% menos, respectivamente; $p = 0.005$).

Conclusiones. El uso de medicamentos homeopáticos durante el período de exposición a la influenza puede tener un impacto beneficioso en la reducción del número y la duración de las URTI en pacientes con EPOC y en la reducción del número de exacerbaciones de la EPOC en pacientes con el fenotipo exacerbador. Se necesitan más estudios para confirmar los efectos observados en este estudio.

KEYWORDS:

Chronic obstructive pulmonary disease, Exacerbation, Homeopathy, Influenza like illness, Upper respiratory tract infections, Oscillococcinum®, Observational study.

Abstract

Background. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive lung disorder in which airflow is obstructed. Viral or bacterial upper respiratory tract infections (URTIs) may lead to exacerbations. Homeopathic medication administration to COPD patients during the influenza-exposure period may help to reduce the frequency of common URTIs.

Methods. This prospective, observational, multicenter study was carried out in Cantabria, Spain. Patients with COPD were divided into two groups: group 1 received conventional treatment + homeopathic medication (**diluted and dynamized extract of duck liver and heart; Boiron**) (OG); group 2 received conventional treatment only (CG). The primary endpoint was the number of URTIs between the 4–5 months follow up (mean 4.72 ± 0.96) from basal to last visit. Secondary endpoints included the duration of URTIs, number and duration of COPD exacerbations, use of COPD drugs, changes in quality of life (QoL), compliance, and adverse events (AEs).

Results. 219 patients were analyzed (OG = 109, CG = 110). There was a significant reduction in mean number of URTIs during the follow-up period in OG compared to CG (0.514 ± 0.722 vs. 1.037 ± 1.519 , respectively; $p = 0.014$). Logistic regression analysis showed a 3.3-times higher probability of suffering ≥ 2 URTI episodes in CG ($p = 0.003$, $n = 72$). OG patients having ≥ 1 URTI also had a significant reduction in mean URTI duration per episode (3.57 ± 2.44 days OG vs. 5.22 ± 4.17 days CG; $p = 0.012$). There was no significant difference in mean number of exacerbations, mean duration of exacerbations, or QoL between OG and CG. There was a greater decrease in proportion of patients using corticosteroids for exacerbations between baseline and visit 2 in OG compared to CG (22.1% vs. 7.5% fewer respectively, $p = 0.005$). Exacerbator phenotype patients had a significant decrease in number of URTIs (0.54 ± 0.72 vs. 1.31 ± 1.81 ; $p = 0.011$), and fewer COPD exacerbations (0.9 ± 1.3 vs. 1.5 ± 1.7 ; $p = 0.037$) in OG vs. CG, respectively.

Conclusions. Homeopathic medication use during the influenza-exposure period may have a beneficial impact at reducing URTIs' number and duration in COPD patients and at reducing the number of COPD exacerbations in patients with the exacerbator phenotype. Further studies are needed to confirm the effects observed in this study.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un trastorno pulmonar progresivo en el que se obstruye el flujo de aire, lo que dificulta la respiración de los pacientes. Los principales síntomas respiratorios incluyen dificultad para respirar, sibilancias, producción elevada de esputo y tos. La enfermedad es uno de los trastornos de salud humana más prevalentes en el orbe y se ha informado que afecta a más de 300 millones de personas en todo el mundo¹. Un análisis sistemático reciente de datos de 188 países para el estudio de carga global de enfermedad informó que 3.2 millones de personas en todo el mundo murieron de EPOC en 2015, un aumento del 11.6% en comparación con 1990². Se ha proyectado que para 2020 la EPOC será la tercera causa principal de muerte en todo el

mundo y la quinta causa principal de años perdidos por muerte prematura o discapacidad (años de vida ajustados por discapacidad)³.

La EPOC genera costos significativos para el sistema de salud^{3,4} y en Estados Unidos la EPOC se ha clasificado entre las cinco afecciones médicas más costosas en pacientes de 65 años o más⁵. El principal factor de riesgo de la EPOC es el tabaquismo⁶⁻⁸. Una publicación reciente del estudio **EPI-SCAN** estima que, de 21.4 millones de españoles de 40 a 80 años, alrededor de 2,185,764 tienen actualmente EPOC (10.2%)⁹. Se estima que el 73% de los casos de EPOC quedan sin diagnosticar, por lo que es probable que más de 1,595,000 españoles desconozcan que padecen EPOC y no reciban ningún tratamiento para la misma. Existe una marcada prevalencia de infradiagnóstico en mujeres^{10, 11}.

Las exacerbaciones de la EPOC se definen como “un evento agudo caracterizado por un empeoramiento de los síntomas respiratorios del paciente que va más allá de las variaciones diarias normales y conduce a un cambio en la medicación”¹², y son una causa importante de morbilidad y mortalidad. Las exacerbaciones son menos comunes en la EPOC temprana¹³, pero ocurren un promedio de tres veces al año en pacientes con EPOC de moderada a grave^{14, 15}. Las exacerbaciones pueden provocar colapso traqueal, pérdida acelerada de la función pulmonar, progresión a una enfermedad pulmonar más avanzada, deterioro de las comorbilidades cardiovasculares, estado de salud deficiente, deterioro de las actividades cotidianas, mayor utilización de los recursos de salud, mayores costos de atención médica y un mayor riesgo de muerte¹⁶⁻²⁰.

Las infecciones virales o bacterianas comunes del tracto respiratorio superior (URTI) juegan un papel importante en la etiología de las exacerbaciones²¹⁻²⁵, especialmente cuando el paciente es el fenotipo frecuente exacerbador²³. Pappi *et al.* detectaron bacterias y/o virus en el 78% de 64 pacientes con exacerbaciones que requirieron ingreso hospitalario²⁴.

El papel causal de los virus en la exacerbación fue demostrado por Mallia *et al.* en un modelo de infección experimental por rinovirus²⁵. Los pacientes con EPOC con infección experimental por rinovirus desarrollaron más síntomas del tracto respiratorio inferior, mayor limitación del flujo de aire y más inflamación sistémica y de las vías respiratorias que un grupo control de fumadores con espirometría normal²⁵. El objetivo clave de la terapia en la EPOC es mejorar los síntomas y prevenir las exacerbaciones^{19, 20, 26}.

Las guías internacionales recomiendan que todos los pacientes con EPOC se vacunen contra la influenza, ya que esto ayuda a reducir los ingresos hospitalarios y las tasas de mortalidad, y que los pacientes mayores y los pacientes con enfermedad más grave se vacunen contra *Streptococcus pneumoniae* para prevenir la neumonía adquirida en la comunidad^{12, 26-28}. Sin embargo, estas vacunas sólo protegen frente a la gripe y el neumococo y no frente a otras URTI que pueden provocar exacerbaciones de la EPOC. Además, la aceptación de estas vacunas en pacientes con EPOC es baja, oscilando entre el 27.3 y el 70% para la vacuna contra la gripe^{12, 28-33} y 14.1-56.3% para la vacuna contra el neumococo^{28, 29}.

Dado que las URTI son una causa importante de exacerbaciones e inflamación de las vías respiratorias, un medicamento homeopático puede ser útil en pacientes con EPOC, particularmente en aquellos con fenotipo exacerbador. Varios estudios han informado el impacto positivo del medicamento homeopático **Oscillococcinum®** en el tratamiento de los síntomas de la influenza y la aceleración de la recuperación³⁴⁻³⁶, así como para reducir la incidencia de síndromes similares a la influenza y las URTI, incluido el resfriado común³⁷.

Actualmente no hay datos disponibles sobre la utilidad de este medicamento homeopático para el tratamiento de las URTI en pacientes con EPOC durante el período de exposición a la gripe. Realizamos un estudio observacional para determinar si su administración a pacientes con EPOC durante el período de exposición a la gripe puede ayudar a reducir la frecuencia de las IVRS comunes que pueden causar exacerbaciones.

Materiales y métodos

1. Diseño del estudio

Este estudio observacional, prospectivo, comparativo y multicéntrico se llevó a cabo entre octubre de 2015 y junio de 2016 en centros de atención primaria de la región de Cantabria, en el norte de España. El primer paciente se incluyó el 21 de octubre de 2015 y el último el 15 de febrero de 2016. El 82% de las inclusiones se lograron entre octubre y diciembre de 2015. La mayoría de los médicos implicados en este estudio eran médicos de cabecera del sistema público de salud de Cantabria y no tenían formación específica en Homeopatía. Dos de los médicos eran especialistas en enfermedades respiratorias. El protocolo de estudio fue diseñado por el epidemiólogo y otros miembros de la ACINAR (Asociación Cántabra de Investigación en Aparato Respiratorio).

2. Población de estudio

Los pacientes que recibieron tratamiento convencional para la EPOC fueron reclutados y divididos en dos grupos: el grupo 1 recibió medicación homeopática durante el período de exposición a la influenza, además del tratamiento convencional (grupo de medicación homeopática; OG); por su parte, el grupo 2 recibió tratamiento convencional únicamente (grupo control; GC). Para ser respetuosos con la práctica médica real, la adición de la medicación homeopática a su tratamiento no fue aleatoria.

Se incluyeron pacientes si tenían entre 50 y 80 años y tenían diagnóstico de EPOC (espirometría clínica y forzada con FEV_1/FVC posbroncodilatación < 0.7). Los pacientes fueron excluidos si tenían antecedentes de consumo de tabaco < 10 paquetes/año. Todos los sujetos dieron su consentimiento informado antes de participar en el estudio.

Asumiendo una distribución normal, el tamaño mínimo de la muestra se calculó en 99 pacientes por grupo (relación OG/GC 1:1) para detectar una diferencia estadísticamente significativa utilizando la prueba T de Student para dos muestras independientes, con una potencia del 80% y $\alpha = 0.05$, asumiendo una desviación estándar (DE) de 2.5 en cada grupo. SD fue el rango esperado de episodios de URTI (0-10) dividido por 4. Por lo tanto, se planeó reclutar 220 pacientes (110 pacientes en OG y 110 en GC) con base en una pérdida del 10%.

3. Tratamiento del estudio

La administración de la medicación homeopática se desvinculó de la propuesta de participación en el estudio siguiendo el estándar de los estudios observacionales. La pauta posológica recomendada del medicamento homeopático (extracto diluido y dinamizado de hígado y corazón de pato; **Oscillococcinum®**, Boiron) es de una dosis oral cada semana durante el período de exposición gripal (otoño e invierno).

Todos los demás tratamientos convencionales se administraron según criterios clínicos y de acuerdo con la práctica clínica habitual para el manejo de pacientes con EPOC³⁸.

4. Recopilación de datos

Los datos sociodemográficos, antropométricos y clínicos se recogieron prospectivamente de la historia clínica o durante una entrevista con el paciente en el momento de la inclusión y en dos visitas de seguimiento (normalmente cada 2 meses \pm 15 días durante las estaciones de otoño e invierno). Estas visitas son una práctica habitual en el seguimiento clínico de los pacientes con EPOC. Los datos clínicos registrados incluyeron: comorbilidades asociadas, medicación concomitante, hábito tabáquico y bebedor, fecha de diagnóstico de EPOC, valores de espirometría y FEV_1 . No se realizaron intervenciones diagnósticas o terapéuticas adicionales para respetar la naturaleza observacional del estudio.

Los pacientes con EPOC se clasificaron en uno de los cuatro posibles fenotipos según las pautas

de GesEPOC^{39,40} y cuatro posibles grupos de gravedad basados en los valores de FEV_1 . La gravedad global se evaluó mediante el índice de capacidad BODE (índice de masa corporal, obstrucción al flujo aéreo, disnea funcional y capacidad de ejercicio⁴¹, o índice BODEx (BODE con exacerbaciones en lugar de ejercicio)⁴², y el grado de disnea se estimó utilizando la escala *Modified Medical Research Council* (mMRC) (0-4)⁴³. El impacto de la EPOC en la calidad de vida (QoL) se midió utilizando el cuestionario *COPD Assessment Test* (CAT)^{44, 45}.

También se registraron los siguientes datos adicionales en las visitas de inclusión y seguimiento: tratamientos farmacológicos convencionales (para la EPOC estable y durante las agudizaciones de la EPOC), medicamentos o productos tomados para la prevención de las IVRA, estado de vacunación contra la gripe y el neumococo, agudizaciones de la EPOC (número de episodios y duración media de los episodios en los 12 meses previos y desde la última visita de seguimiento), número y duración media de las IVRA desde la última visita. El cumplimiento de la medicación homeopática y los eventos adversos (EA) se registraron en las dos visitas de seguimiento.

5. Puntos finales primarios

El criterio principal de valoración fue el número de URTI durante el período de seguimiento del estudio. Las URTI incluyeron las siguientes infecciones: influenza y síndrome similar a la influenza, rinosinusitis, otitis, laringitis, epiglotitis y faringoamigdalitis.

6. Criterios de valoración secundarios

Los criterios de valoración secundarios incluyeron: duración de las URTI, número y duración de las exacerbaciones, consumo de medicamentos para el tratamiento de la EPOC, cambios en la CdV (puntuación CAT), cumplimiento y AA.

7. Cumplimiento y eventos adversos

Se preguntó a los pacientes sobre el cumplimiento de la medicación homeopática en cada visita. El cumplimiento se clasificó como alto si se tomaba $\geq 90\%$ de las dosis, medio si se tomaba entre el 75 y el 89% de las dosis y bajo si se tomaba $< 75\%$ de las dosis. Se registraron todos los AA que ocurrieron en los dos grupos de tratamiento y se determinó su relación con la medicación del estudio.

8. Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se describen como media, desviación estándar (DE), mediana, mínimo, máximo, Q1 y Q3. Las variables cualitativas se

describen como número y porcentaje. Las variables cualitativas se compararon mediante las pruebas de Chi-cuadrado o Fisher. Los valores medios se compararon utilizando la prueba T de *Student* o la prueba U de Mann-Whitney. Para la comparación de más de dos medias, se utilizaron las pruebas ANOVA o Kruskal-Wallis. Todas las pruebas se realizaron de forma bilateral. Se consideró que un valor de $p < 0.05$ indicaba significación estadística. Todos los análisis estadísticos se realizaron con *SPSS v22.0*.

Resultados

1. Población de estudio

Treinta y siete investigadores activos en 21 centros de atención primaria en la región de Cantabria de España reclutaron pacientes para este estudio. Se reclutaron un total de 235 pacientes y 219 (93.2%) se incluyeron en el análisis final (109 en OG y 110 en GC). Los investigadores consideraron que seis pacientes eran “no evaluables”, a nueve les faltaban datos y uno no cumplía con los criterios de inclusión (sin antecedentes de tabaquismo). Ver figura 1.

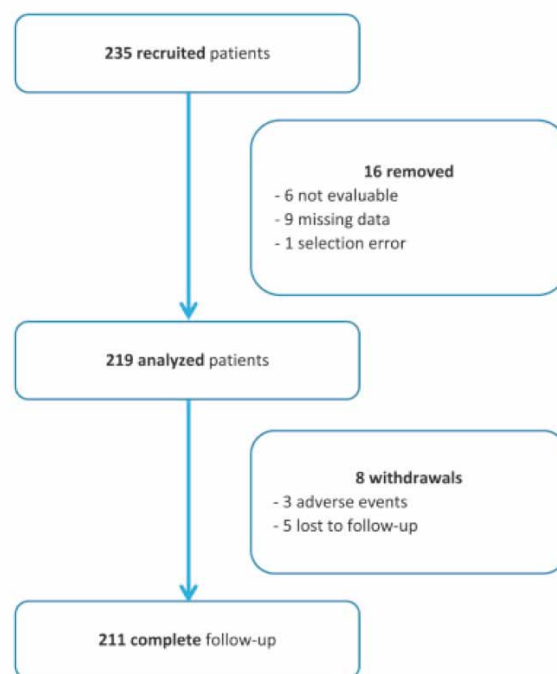


Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos y analizados en el estudio.

Las características demográficas y clínicas generales de los dos grupos de tratamiento fueron comparables en el momento de la inclusión (tabla 1). El 73.5% de los pacientes eran del sexo masculino, la edad media fue de 67.4 años \pm 7.8 y el 30.1% de los pacientes eran fumadores actuales. Hubo diferencias leves, aunque estadísticamente significativas en las características demográficas con respecto a los hábitos de bebida ($p = 0.036$). Aunque el número de consumos activos y peligrosos de alcohol fue similar, hubo más ex bebedores y menos abstemios en el GC. La mayoría de los pacientes (89.5%) presentaba comorbilidades como

diabetes, insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular, hipertensión arterial, ansiedad/depresión, cáncer de pulmón, cardiopatía isquémica y/u osteoporosis sin diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos a excepción de la diabetes, que fue más frecuente en GC (15.6% en OG vs 30% en GC; $p = 0.011$). El número de comorbilidades por paciente no difirió significativamente entre los dos grupos ($p = 0.072$) (datos no mostrados). La vacunación contra influenza (69.4%) y neumococo 13 serotipos (9.6%) y 23 serotipos (58.9%) también fue similar en los dos grupos (tabla 1).

Característica	Grupo de medicina homeopática (OG)	Grupo control (GC)	Total	Valor p
Género, masculino (%)	71.6	75.5	73.5	0.514 ^a
Edad (años)				
Media (\pm DE)	66.9 \pm 7.9	67.8 \pm 7.7	67.4 \pm 7.8	0.409 ^b
Mediana (mínimo-máximo)	68.2 (50.4–79.6)	69.1 (51.4–80.0)	68.7 (50.4–80.0)	
IMC (kg/m²)	(n = 108)	(n = 108)	(n = 216)	
Media (\pm DE)	28.8 \pm 5.5	28.5 \pm 5.0	28.7 \pm 5.3	0.762 ^c
Mediana (mín-máx)	28.1 (15.4–45.4)	27.7 (16.8–42.5)	27.9 (15.4–45.4)	
Tabaquismo actual, sí (%)	29.4	30.9	30.1	0.802 ^a
Significa no. cigarrillos/día (\pm DE)	18.5 \pm 8.1	17.1 \pm 8.5	17.8 \pm 8.3	0.534 ^b
Significa no. años fumando (\pm DE)	37.8 \pm 8.7	39.3 \pm 9.4	38.6 \pm 9.0	0.482 ^c

Característica	Grupo de medicina homeopática (OG)	Grupo control (GC)	Total	Valor p	
Consumo de alcohol, actual, sí (%)					
Ex-bebedores	39.4	40.0	39.7	0.036 ^a	
	7.3	20.0	13.7		
Sin antecedentes de consumo de alcohol	42.2	32.7	37.4		
Comorbilidades^d (%)					
Al menos una comorbilidad	86.2	92.7	89.5	0.117 ^a	
Diabetes	15.6	30.0	22.8	0.011 ^a	
Vacunación, sí (%)					
Influenza	67.0	71.8	69.4	0.437 ^a	
Neumococo	23 serotipos	59.6	58.2	58.9	0.827 ^a
	13 serotipos	11.9	7.3	9.6	0.242 ^a

Tabla 1. Características sociodemográficas de inclusión de los pacientes con EPOC tratados con medicamentos convencionales (GC) o con medicamentos convencionales + medicación homeopática (OG). **Para todos los cálculos:** $n = 109$ en OG y $n = 110$ en GC, a menos que se indique lo contrario. **a:** una prueba de Chi-square; **b:** Mann-Whitney; **c:** T-test, y **d:** diabetes, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, hipertensión arterial, ansiedad/depresión, cáncer de pulmón, cardiopatía isquémica y/u osteoporosis.

2. Datos basales de la EPOC

Cuando se compararon los datos de EPOC para los dos grupos en el momento de la inclusión (tabla 2), solo el tiempo desde el diagnóstico de EPOC (9.2 años en OG frente a 7.0 años en GC; $p = 0.03$) fue significativamente diferente. No hubo diferencias

significativas en los valores de espirometría (pre y posbroncodilatación), FEV_1 , gravedad de la EPOC, índice BODE, índice BODEx, distribución de fenotipos, grado de disnea, número o duración de las exacerbaciones o calidad de vida.

Característica clínicas basales	Grupo de medicina homeopática (OG)	Grupo control (GC)	Total	Valor p
Tiempo desde el diagnóstico de EPOC (años)	($n = 106$)	($n = 107$)	($n = 213$)	0.030 ^b
Media \pm DE	9.2 \pm 7.6	7.0 \pm 5.7	8.1 \pm 6.8	
Mediana (mínimo-máximo)	8.5 (0-40.1)	6.0 (0-25.0)	7.0 (0-40.1)	
Espirometría				
	($n = 78$)	($n = 83$)	($n = 161$)	
Pre-broncodilatador				
Media \pm DE	54.4 \pm 23.5	55.1 \pm 21.1	54.8 \pm 22.2	0.835 ^b
Mediana (mín-máx)	61.0 (0-93.0)	61.1 (0-87.7)	61.0 (0-93.0)	
Post-broncodilatador				
Media \pm DE	50.3 \pm 29.7	49.6 \pm 28.2	49.9 \pm 28.8	0.892 ^b
Mediana (mín-máx)	61.0 (0-97.0)	59.0 (0-89.0)	61.0 (0-97.0)	
VEF1				
	($n = 63$)	($n = 56$)	($n = 119$)	
Media \pm DE	1.9 \pm 0.8	1.8 \pm 0.7	1.8 \pm 0.7	0.863 ^b
Mediana (mín-máx)	1.7 (0.5-4.0)	1.8 (0.5-4.5)	1.7 (0.5-4.5)	

Característica clínicas basales	Grupo de medicina homeopática (OG)	Grupo control (GC)	Total	Valor p
Gravedad (%)^a				
Leve	22.9	25.5	24.2	0.313 ^c
Moderado	56.9	51.8	54.3	
Severo	14.7	20.9	17.8	
Muy severo	5.5	1.8	3.7	
Índice BODE	(n = 19)	(n = 24)	(n = 43)	0.595 ^b
Media ± DE	3.9 ± 3.2	3.4 ± 2.9	3.6 ± 3.0	
Mediana (mín-máx)	3.0 (1.0-10.0)	3.0 (0-10.0)	3.0 (0-10.0)	
Índice BODEx	(n = 43)	(n = 43)	(n = 86)	0.650 ^b
Media ± DE	3.2 ± 2.5	2.9 ± 2.3	3.0 ± 2.4	
Mediana (mín-máx)	3.0 (0-10.0)	2.0 (0-9.0)	2.5 (0-10.0)	
Fenotipo (%)				
No exacerbador	28.4	33.6	31.1	0.703 ^e
Exacerbador + enfisema	11.9	9.1	10.5	
EPOC mixta + asma	18.3	12.7	15.5	
Exacerbador + bronquitis crónica	33.9	37.3	35.6	
No definida	7.3	7.3	7.3	
Grado de disnea^a (%)				
0	6.4	7.3	6.8	0.766 ^e
1	30.3	33.6	32.0	
2	38.5	37.3	37.9	
3	15.6	12.7	14.2	
4	4.6	1.8	3.2	
ND	4.6	7.3	5.9	
Puntuación CAT (CdV)				
Media ± DE	11.8 ± 6.5	11.8 ± 6.7	11.8 ± 6.6	0.986 ^b
Mediana (mín-máx)	11.0 (1.0-34.0)	11.0 (0-31.0)	11.0 (0-34.0)	
Número de exacerbaciones en el año anterior				
Media ± DE	2.2 ± 2.1	2.1 ± 2.9	2.1 ± 2.5	0.346 ^b
Mediana (mín-máx)	2.0 (0-10.0)	2.0 (0-25.0)	2.0 (0-25.0)	
Duración de las exacerbaciones (días/exacerbación)				
Media ± DE	5.3 ± 5.2	5.5 ± 4.5	5.4 ± 4.9	0.497 ^b
Mediana (mín-máx)	4.0 (0-35.0)	4.0 (0-25.0)	4.0 (0-35.0)	
Número de ingresos hospitalarios por exacerbaciones en el año anterior				
Media ± DE	0.3 ± 0.7	0.2 ± 0.5	0.2 ± 0.6	0.673 ^b
Mediana (mín-máx)	0 (0-4.0)	0 (0-2.0)	0 (0-4.0)	

Característica clínicas basales	Grupo de medicina homeopática (OG)	Grupo control (GC)	Total	Valor p
Consumo de fármacos para la EPOC estable (%)				
Corticosteroides orales	N/A	N/A	N/A	
Corticosteroides inhalados	62.4	55.5	58.9	
Corticoides parenterales	N/A	N/A	N/A	
Antibióticos	0.9	3.6	2.3	
Broncodilatadores agonistas beta 2 de acción corta	29.4	24.5	26.9	
Broncodilatadores de acción prolongada	95.4	97.3	96.3	
Consumo de fármacos para agudizaciones (%)				
Corticosteroides orales	38.5	30.0	34.2	
Corticosteroides inhalados	25.7	22.7	24.2	
Corticoides parenterales	6.4	6.4	6.4	
Antibióticos	70.6	67.3	68.9	
Broncodilatadores agonistas beta 2 de acción corta	55.0	50.9	53.0	
Número de URTI desde la última visita				
Media ± DE	0.5 ± 0.8	0.6 ± 1.0	0.6 ± 0.9	0.991 ^b
Mediana (mín-máx)	0 (0-4.0)	0 (0-4.0)	0 (0-4.0)	
Duración de los síntomas de URTI (días)				
Media ± DE	3.4 ± 5.6	3.1 ± 4.6	3.3 ± 5.1	0.953 ^b
Mediana (mín-máx)	0 (0-30.0)	0 (0-21.0)	0 (0-30.0)	

Tabla 2. Datos clínicos de inclusión de pacientes con EPOC tratados con medicamentos convencionales (GC) o con medicamentos convencionales + medicación homeopática (OG). **Para todos los cálculos:** $n = 109$ en OG y $n = 110$ en GC, a menos que se indique lo contrario. N/A: no aplicable. **a:** una escala del Consejo de Investigación Médica Modificada (MMRC): 0 = sin dificultad para respirar, excepto en el ejercicio extenuante; 1 = dificultad para respirar al correr en el nivel o subir una pequeña pendiente; 2 = camina más lento que las personas de la misma edad en el nivel debido a la dificultad para respirar o tiene que detenerse para respirar cuando camina a su propio ritmo en el nivel; 3 = se detiene para respirar después de caminar unos 100 m después de unos minutos en el nivel; 4 = la disnea le impide al paciente salir de casa o aparece con actividades tales como vestirse o desvestirse; **b:** Mann-Whitney; **c:** Pescador; **d:** Gravedad: leve: $FEV_1 \geq 80\%$; moderado: $50\% \leq FEV_1 < 80\%$; grave: $30\% \leq FEV_1 < 50\%$; muy grave: $FEV_1 < 30\%$; y **e:** Prueba de Chi-cuadrado.

En la **Tabla 2** se resumen los medicamentos utilizados para tratar la EPOC estable y las exacerbaciones. Los corticosteroides orales y parenterales no se utilizaron para tratar la EPOC estable. El uso de fármacos para la EPOC estable y las exacerbaciones fue similar en los dos grupos.

En los 12 meses previos a la inclusión, el número medio de URTI (declaradas por los pacientes) fue de 0.6 ± 0.9 , y el número medio de días sintomáticos por URTI fue de 3.3 ± 5.1 . El número medio de exacerbaciones de la EPOC fue de 2.1 ± 2.5 . La media de días sintomáticos por agudizaciones de la EPOC fue de 5.4 ± 4.9 días por agudización.

Ninguno de estos valores difirió significativamente entre los dos grupos (ver tabla 2).

3. Variable principal

Hubo una reducción significativa en el número medio de URTI durante el período de seguimiento en OG en comparación con GC (0.514 ± 0.722 vs 1.037 ± 1.519 , respectivamente; $p = 0.014$) (ver figura 2). La diferencia entre los valores medios fue -0.52 [IC 95%: -0.84 ; -0.20] ($p = 0.001$). La duración media del seguimiento fue de 4.72 ± 0.96 meses (mediana 4.67, mín. 0.62, máx. 6.64) sin diferencias significativas entre grupos (4.78 en OG vs 4.65 en GC, $p = 0.178$).

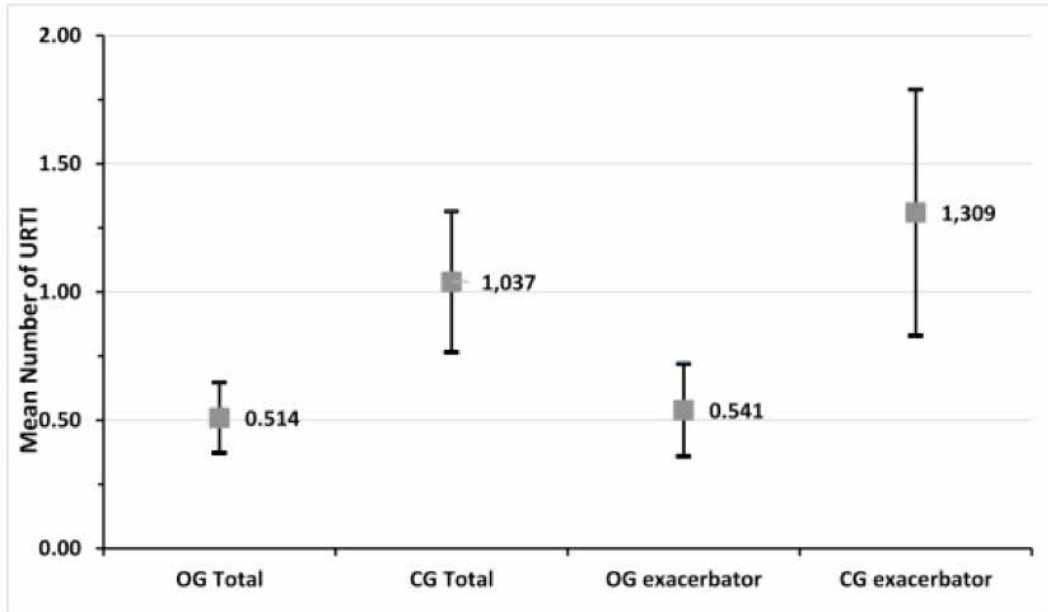


Figura 2. Número medio de IVRS (± 95% IC) durante el periodo de estudio en los dos grupos de tratamiento y en pacientes con fenotipo agudizador.

Dos o más episodios de IVRS fueron más frecuentes en el GC que en el OG (25.7% vs 9.5% de los pacientes) ($p = 0.029$); ver figura 3. El análisis de regresión lineal mostró que había un 40.6% más de episodios de IVRS en el GC y el análisis de regresión logística mostró que había una probabilidad 3.3

veces mayor de sufrir ≥ 2 episodios de IVRS en el GC ($p = 0.003$). Este disminuyó a 2.8 ($p = 0.166$) cuando se ajustó por posibles factores de confusión (tabaquismo, corticoides inhalados, vacuna antigripal, edad, sexo, índice BODEx, FEV₁ y CAT).

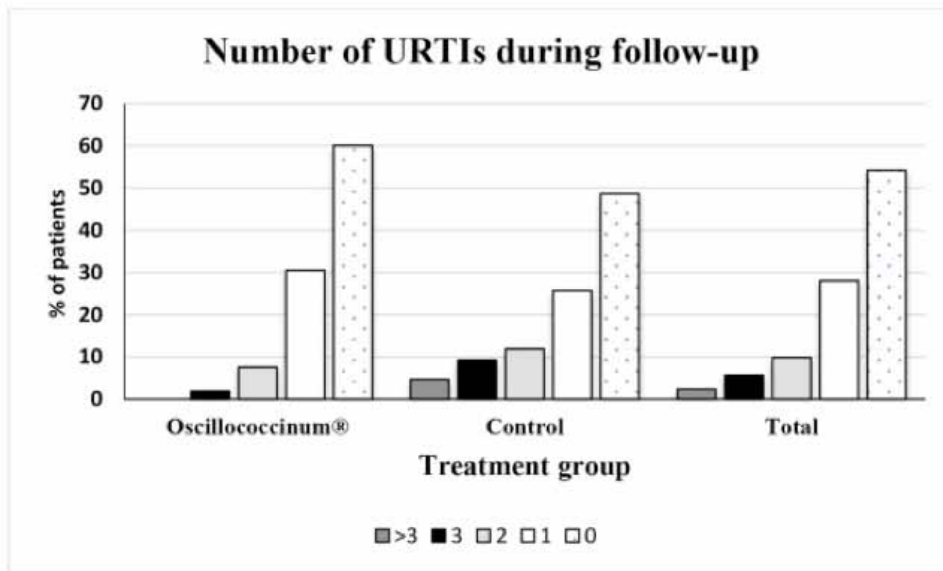


Figura 3. Comparación del número de IVRS durante el seguimiento en los dos grupos de tratamiento ($p = 0.029$).

Un subanálisis por fenotipo clínico (exacerbador frecuente o no exacerbador) mostró una diferencia significativa en el número medio de IVRS en el subgrupo de exacerbadores frecuentes (n = 116): en exacerbadores frecuentes el número medio de IVRS fue de 0.54 ± 0.72 en OG vs 1.31

± 1.81 en GC (p = 0.011); ver tabla 3 y figura 2. No hubo diferencia significativa en el número medio de URTI entre los no exacerbadores en los dos grupos (0.51 ± 0.76 en OG frente a 0.77 ± 1.06 en GC; p = 0.370); ver tabla 3.

	Exacerbadores			No exacerbadores		
	OG (n = 61)	GC (n = 55)	valor p	OG (n = 39)	GC (n = 48)	valor p
Número de URTI						
Media ± DE	0.54 ± 0.72	1.31 ± 1.81	0.011^a	0.51 ± 0.76	0.77 ± 1.06	0.370 ^a
Mediana (mínimo-máximo)	0 (0-3)	1 (0-9)		0 (0-3)	0 (0-4)	
Número de exacerbaciones						
Media ± DE	0.9 ± 1.3	1.5 ± 1.7	0.037^a	0.3 ± 0.6	0.4 ± 0.7	0.554 ^a
Mediana (mín-máx)	1 (0-7)	1 (0-8)	1 (0-8)	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-2)

Tabla 3. Subanálisis de agudizaciones de IVRS y EPOC en el periodo de seguimiento en pacientes con fenotipo agudizador o no agudizador. **OG:** grupo tratado con medicamentos convencionales + medicación homeopática; **GC:** grupo control tratado solo con medicamentos convencionales; **URT:** infecciones del tracto respiratorio superior; **DE:** desviación estándar. **a:** Mann-Whitney.

4. Criterios de valoración secundarios

4.1. URTI

En pacientes con ≥1 URTI (n = 98), hubo una reducción significativa en la duración de las URTI por

episodio en OG en comparación con GC (3.57 ± 2.44 días en pacientes OG vs. 5.22 ± 4.17 días en GC; p = 0.012). Ver tabla 4.

	Durante los 4 meses de seguimiento			
	OG	GC	Total	valor p
Duración de los síntomas de URTI por episodio (todos los pacientes) (días)				
Media ± DE	(n = 105) 1.45 ± 2.33	(n = 109) 2.68 ± 3.97	(n = 214) 2.08 ± 3.32	0.021b
Mediana (mínimo-máximo)	0 (0-12.5)	1.5 (0-24.5)	0 (0-24.5)	
Duración de los síntomas de URTI por episodio (≥1 episodio) (días)				
Media ± DE	(n = 42) 3.57 ± 2.44	(n = 56) 5.22 ± 4.17	(n = 98) 4.52 ± 3.61	0.012b
Mediana (mín-máx)	2.5 (1.0-12.5)	4.0 (1.0-24.5)	3.5 (1.0-24.5)	
Número de exacerbaciones de la EPOC				
Media ± DE	(n = 105) 0.7 ± 1.1	(n = 109) 1.0 ± 1.4	(n = 214) 0.8 ± 1.3	0.128b
Mediana (mín-máx)	0 (0-7.0)	0 (0-8.0)	0 (0-8.0)	
Duración de las agudizaciones de la EPOC por episodio (todos los pacientes) (días)				
Media ± DE	(n = 105) 2.33 ± 3.91	(n = 109) 3.09 ± 4.51	(n = 214) 2.71 ± 4.24	0.140b
Mediana (mín-máx)	0 (0-22.5)	0 (0-24.0)	0 (0-24.0)	
Duración de las exacerbaciones de la EPOC por episodio (≥ 1 episodio) (días)				
Media ± DE	(n = 40) 6.03 ± 4.23	(n = 51) 6.16 ± 4.52	(n = 91) 6.10 ± 4.37	0.876b
Mediana (mín-máx)	5.0 (1.0-22.5)	5.0 (1.0-24.0)	5.0 (1.0-24.0)	

	Durante los 4 meses de seguimiento			
	OG	GC	Total	valor p
Consumo de fármacos relacionados con las agudizaciones de la EPOC (%)	(n = 109)	(n = 110)	(n = 219)	
Corticosteroides orales	31.2	32.7	32,0	0.808 ^c
Corticosteroides inhalados	15.6	24.5	20.1	0.098 ^c
Corticoides parenterales	2.8	4.5	3.7	0.721 ^d
Antibióticos	56.9	56.4	56.6	0.938 ^c
Broncodilatadores agonistas beta 2 de acción corta	46.8	46.4	46.6	0.950 ^c
CV (CAT)^a	(n = 104)	(n = 107)	(n = 211)	
Media ± DE	11.0 ± 6.1	11.3 ± 6.6	11.1 ± 6.4	0.846 ^b
Mediana (mín-máx)	10.0 (1.0-34.0)	10.0 (1.0-31.0)	10.0 (1.0-34.0)	

Tabla 4. Datos de resultados secundarios durante el período de seguimiento de pacientes con EPOC tratados con medicamentos convencionales (GC) o con medicamentos convencionales + medicación homeopática (OG). **a:** en la visita de los 4 meses (final del estudio; EOS); **b:** Mann-Whitney; **c:** Prueba de Chi-cuadrado, y **d:** Fisher.

4.2. Exacerbaciones de la EPOC

No hubo diferencia significativa en el número medio de exacerbaciones de la EPOC por paciente entre los dos grupos (0.7 ± 1.1 en OG frente a 1.0 ± 1.4 en GC; $p = 0.128$); ver tabla 4. Asimismo, no hubo diferencia significativa en la duración media de las exacerbaciones por episodio entre los pacientes del OG y del GC con ≥ 1 episodio ($n = 91$) (6.03 ± 4.23 vs 6.16 ± 4.52 días, respectivamente; $p = 0.876$) (ver tabla 4) o entre pacientes de OG y GC en general ($n = 114$) (2.33 ± 3.91 días en OG vs 3.09 ± 4.51 días en GC; $p = 0.140$) (ver tabla 4).

Además del número de agudizaciones, también se registró el número total de ingresos hospitalarios por agudización. En la visita 1, no se observó diferencia en el número medio de hospitalizaciones por exacerbación entre OG (0.1 ± 0.2) y GC (0.1 ± 0.3) ($p = 0.632$). En la visita 2, esta media fue de 0.1 ± 0.3 para ambos grupos ($p = 0.777$).

Cuando se realizó un subanálisis en pacientes que presentaban exacerbaciones frecuentes, los pacientes del OG tuvieron significativamente menos exacerbaciones que los pacientes del GC durante el período de seguimiento (0.9 ± 1.3 frente a 1.5 ± 1.7 , respectivamente; $p = 0.037$); ver tabla 3.

4.3. Medicamentos para la EPOC

El consumo de fármacos utilizados para tratar las agudizaciones (corticoides orales, inhalados o parenterales, broncodilatadores y antibióticos) no difirió significativamente entre los dos grupos durante el seguimiento. Aunque hubo una gran diferencia en el uso de corticosteroides inhalados entre los dos grupos (15.6% en OG frente a 24.5% en GC), esto no fue estadísticamente significativo ($p = 0.098$); ver tabla 4.

Por otro lado, un análisis de los cambios en la administración de corticosteroides (orales, inhalados o parenterales) para las exacerbaciones en pacientes con datos en la inclusión y V2 mostró que un 22.1 % menos de pacientes en OG usaron algún tratamiento con corticosteroides entre la inclusión y V2 (cambio de 54.8 % a 32.7%) frente a 7.5% menos en GC (cambio de 41.1% a 33.6%) ($p = 0.005$). La diferencia fue estadísticamente significativa para los corticosteroides orales e inhalados (13.5% menos pacientes usaron corticosteroides orales en OG vs 2.8% menos en GC ($p = 0.009$) y 14.5% menos pacientes usaron corticosteroides inhalados en OG vs 3.8% menos en GC ($p = 0.014$). La diferencia para los corticoides parenterales no fue estadísticamente significativa (5.8% menos en OG vs 2.8% menos en GC; $p = 0.462$).

4.4. Vacunación contra el neumococo y la influenza

No hubo diferencia significativa en el número de IVRS o exacerbaciones en OG entre los pacientes que habían sido vacunados contra la influenza o el neumococo y los que no.

4.5. Calidad de vida

No hubo diferencias significativas en la CdV (prueba CAT) entre los pacientes OG y GC durante el período de seguimiento de 4 a 5 meses ($p = 0.846$); ver tabla 4.

5. Cumplimiento y EA

Hubo seis (5.5%) EA en OG y cuatro (3.6%) en GC ($p = 0.538$). Tres en OG y dos en GC fueron EA graves. Ninguno de estos se consideró relacionado con el fármaco del estudio.

Tres en OG y dos en GC fueron EA no graves (intolerancia local al broncodilatador inhalado, infección del tracto urinario, infección respiratoria, trastorno digestivo y temblor). Solo se sospechó que dos EA estuvieran relacionados con la medicación homeopática: un trastorno digestivo (intensidad leve) y un caso de temblor (intensidad moderada). Para ambos, el estudio de imputabilidad reveló una relación dudosa. La adherencia al tratamiento homeopático fue alta en el 94.2% de los pacientes en V1 y 92.3% en V2, y media en el 3.9% y 7.7% de los pacientes en V1 y V2, respectivamente.

Discusión

Los resultados de este estudio observacional sugieren que la administración de un medicamento homeopático a pacientes con EPOC durante el período de exposición a la influenza puede ayudar a reducir la frecuencia y la duración de las URTI que pueden provocar exacerbaciones de la EPOC. La incidencia de IVRS en los pacientes que tomaron la medicación homeopática (OG) fue un 50% menor que en el grupo control (0.51 vs 1.04, respectivamente; 0.52 episodios menos por paciente) ($p = 0.001$). Además, solo el 9.5% de los pacientes del OG sufrieron dos o más episodios de IVRS durante el periodo de seguimiento frente al 25.7% del GC ($p = 0.029$). Estas cifras fueron del 1.9% frente al 13.8%, respectivamente, para los pacientes que padecían ≥ 3 URTI. La duración media de los síntomas por episodio de URTI también fue significativamente menor en los pacientes con OG (3.57 frente a 5.22 días, respectivamente; 1.65 días menos; $p = 0.012$).

Esta es una duración de síntoma más corta que el 0⁴⁶. Sin embargo, los dos estudios no pueden compararse directamente ya que la revisión Cochrane describió un estudio curativo con una dosis de tratamiento de **Oscillococcinum**[®] mientras que nosotros estábamos interesados en pacientes con EPOC que recibieron una dosis semanal durante el período de exposición a la influenza. Además, el estudio anterior se limitó a la influenza y las enfermedades similares a la influenza, mientras que investigamos un espectro más amplio de URTI, incluido el resfriado común. Nuestros resultados respaldan los de estudios previos que informaron los beneficios de **Oscillococcinum**[®] en el síndrome similar a la influenza y las URTI³⁴⁻³⁶.

El riesgo de exacerbaciones de la EPOC varía considerablemente entre los pacientes y se ha relacionado con una serie de factores de riesgo que incluyen antecedentes de exacerbaciones previas, edad > 65 años, gravedad de la EPOC, índice BODE alto, estado de salud deficiente y presencia de comorbilidades (para una revisión, consulte la referencia 18). En el estudio actual, el número medio de exacerbaciones en los 12 meses anteriores al estudio fue de 2.1, que es similar a un promedio de 1.5 a 2 exacerbaciones por año informado por Viejo-Bañuelos⁴⁷.

El número medio de exacerbaciones durante el período de seguimiento fue de 1 en los pacientes del GC y de 0.7 en los del OG, lo que es bajo si se considera que los pacientes fueron seleccionados en los meses de otoño e invierno cuando es más probable que ocurran las exacerbaciones. Además, la diferencia entre los dos grupos no fue estadísticamente significativa. El principal determinante de las exacerbaciones en el estudio ECLIPSE fue un historial de exacerbaciones previas⁴⁸. En el presente estudio, un subanálisis de pacientes con fenotipo exacerbador mostró que el número medio de exacerbaciones en el período de seguimiento fue de 0.9 en OG frente a 1.5 en GC. Hubo un 40% menos de exacerbaciones (o 0.6 episodios menos) por paciente en números absolutos ($p = 0.037$).

En el período de seguimiento, la duración media de las exacerbaciones por episodio en pacientes con ≥ 1 exacerbación fue de 6.03 días en OG frente a 6.16 días en GC. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.876$). Las exacerbaciones conducen a un deterioro de la función pulmonar, más ingresos hospitalarios, mala calidad de vida y mayores costos de atención

médica^{20, 47}. Por lo tanto, es importante evitar que tales eventos ocurran. Nuestros resultados sugieren que la medicación homeopática estudiada podría ser de particular interés en pacientes con fenotipo exacerbador, aunque nuestros resultados son preliminares y se basan en un pequeño subgrupo (n = 116) con bajo poder estadístico.

El uso de medicamentos homeopáticos para el manejo de las URTI y otras enfermedades respiratorias se asocia con una menor prescripción de antibióticos y medicamentos convencionales relacionados con estos problemas de salud^{49, 50}. Una reducción en la incidencia, duración y complicaciones de las URTI en pacientes con EPOC puede tener un impacto en la prescripción de medicamentos relacionados con la exacerbación. Observamos una disminución en el consumo de fármacos destinados a tratar las agudizaciones (broncodilatadores, antibióticos y corticoides), que fue estadísticamente significativa para el uso de corticoides (orales e inhalados) en pacientes con OG entre la inclusión y la visita 2. Para todos los corticoides juntos, independientemente de la vía de administración, un 22.1 % menos de pacientes en OG utilizaron corticoides en V2 frente a un 7.5 % menos en GC (p = 0.005). Esta diferencia podría estar relacionada con la reducción de requerimientos de los pacientes debido a la leve menor incidencia de exacerbaciones en el OG.

Nuestros resultados están limitados por el diseño observacional del estudio y el posible sesgo inherente a la ausencia de aleatorización. Además, no hubo cegamiento de la medicación del estudio: tanto los pacientes como los médicos sabían qué tratamientos se habían prescrito. Las prescripciones a menudo están influenciadas por la participación en un estudio. Curiosamente, notamos una disminución significativa en el uso de corticosteroides orales e inhalados para las exacerbaciones en todos los pacientes de nuestro estudio, aunque la disminución fue estadísticamente mayor en los pacientes del OG que en los del GC.

La duración media del seguimiento fue de 4.72 ± 0.96 meses. Los próximos estudios deberían aumentarlo a un mínimo de 6 meses, lo que mejorará la detección de exacerbaciones. Finalmente, los datos obtenidos sobre el número y la duración de las IVRS y las agudizaciones fueron declarativos por parte de los pacientes. El estudio se fortalece con la inclusión de dos grupos que tenían características

sociodemográficas y clínicas similares al momento de la inclusión y, como fue observacional, el estudio reflejó condiciones de la vida real.

La calidad de vida también se puede utilizar como una medida de la eficacia terapéutica y el cuestionario CAT está especialmente adaptado para la EPOC^{44, 45}. Desde un punto de vista farmacológico, sólo el uso de broncodilatadores en combinación con corticosteroides inhalados ha demostrado mejorar la CdV en pacientes con EPOC. El análisis de la CdV en nuestro estudio no reveló una diferencia significativa entre los dos grupos en ninguna visita, aunque la duración del seguimiento (4-5 meses) probablemente sea demasiado corta para detectar diferencias reales en la CdV.

Las comorbilidades son frecuentes en los pacientes con EPOC y pueden dificultar el diagnóstico y el tratamiento. Un estudio realizado en Madrid informó que el 90% de los pacientes con EPOC tenían comorbilidades con una media de cuatro enfermedades por paciente⁵¹. Nuestro estudio muestra una proporción similar de pacientes (89.5%) que padecen comorbilidades, pero solo el 46.1% de los pacientes presenta otras tres o más enfermedades. No buscamos específicamente algunas de las enfermedades más frecuentes reportadas en ese estudio (insuficiencia cardíaca, enfermedad hepática crónica, arterioesclerosis generalizada, enfermedad tiroidea, obesidad, trastornos del metabolismo de los lípidos). Es posible que algunos de los tratamientos para las comorbilidades puedan tener un efecto beneficioso sobre la propia EPOC.

A pesar de las recomendaciones para la vacunación antigripal anual en pacientes con EPOC^{12, 26-28}, la tasa de vacunación en estos pacientes es subóptima^{12, 28-33}. La prevalencia de vacunación antigripal entre nuestros pacientes con EPOC (69%) en Cantabria fue similar a la comunicada previamente por Garrastazu *et al.* (62.7%)³². Esta baja aceptación de la vacunación contra la influenza probablemente esté relacionada con las actitudes culturales. El medicamento homeopático puede ser de particular interés para ayudar a reducir la incidencia de URTI durante el período de exposición a la influenza en pacientes vacunados y no vacunados.

Fue bien tolerado en los pacientes de nuestro estudio y la baja incidencia de eventos adversos fue similar a la informada anteriormente³⁷.

Conclusiones

Los resultados de este estudio observacional muestran el interés potencial de un medicamento homeopático para reducir el número y la duración de las URTI en pacientes con EPOC. Además, hubo una reducción significativa en el número de exacerbaciones en pacientes con el fenotipo de exacerbador frecuente. Este medicamento homeopático debe utilizarse como tratamiento complementario a la vacunación antigripal o antineumocócica durante el periodo de exposición a la gripe, concretamente en pacientes con EPOC para complementar la vacunación o en pacientes que no deseen vacunarse, a pesar de las recomendaciones. Se necesitan más estudios para confirmar los efectos observados en este estudio.

Declaraciones

1. Aprobación ética y consentimiento para participar

El estudio se realizó respetando los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki, y de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas y la normativa nacional española vigente (Orden SAS 3470/2009). El protocolo del estudio fue registrado como BOI-OSC-2015-01 y revisado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-Cantabria el 25 de julio de 2015. El estudio fue clasificado por la AEMPS como estudio postautorización, prospectivo y de seguimiento.

2. Información de los autores

JG y FO son especialistas en enfermedades respiratorias. SC, AV, JL y JG son miembros de la organización ACINAR (Asociación Cantabra de Investigación en Respiratorio). GD es médico especialista en Homeopatía.

3. Conflictos de interés

JL García-Rivero ha recibido honorarios por conferencias de Laboratorios Boiron. G. Díaz Sáez era el director médico de Laboratorios Boiron cuando se realizó el estudio y continuó colaborando en el estudio después de dejar este cargo. A. Viejo Casas ha recibido honorarios por ponencias de Laboratorios Boiron. Todos los autores de este estudio, excepto G. Díaz, recibieron honorarios por incluir pacientes.

4. Fondos

Este trabajo fue apoyado por los Laboratorios Boiron.

5. Contribuciones de los autores

Todos los autores participaron en el reclutamiento de pacientes, excepto GD. GD fue un importante contribuyente en el diseño y desarrollo del estudio. Todos los autores contribuyeron a escribir el manuscrito.

Expresiones de gratitud

Los autores agradecen a *Newmed Publishing* por su ayuda en la redacción de este artículo. Los autores también agradecen a Miguel Santibáñez de ACINAR y CRO DYNAMIC por su participación en la puesta en marcha y desarrollo del estudio.

REFERENCIAS

1. Thomashow BM, Walsh JW, Malanga EDF. The COPD Foundation: celebrating a decade of progress and looking ahead to a cure. *Chronic. Obstr. Pulm. Dis.* 2014; 1: 4-16. doi: 10.15326/jcopdf.1.1.2014.0122
2. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5: 691-706. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X
3. Raheison C, Girodet PO. Epidemiology of COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2009; 18: 213-22. doi: 10.1183/09059180.00003609
4. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R. Costs of chronic bronchitis and COPD: a 1-year follow-up study. *Chest.* 2003; 123: 784-791.

5. Soni A. Top Five Most Costly Conditions among Adults Age 18 and Older, 2012: Estimates for the U.S. Civilian Noninstitutionalized Population. Abr 2015. En: Statistical Brief (Medical Expenditure Panel Survey (US)) [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (Estados Unidos); 2001-. STATISTICAL BRIEF #471. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK447186/>
6. Diaz-Guzman E, Mannino DM. Epidemiology and prevalence of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Chest Med.* 2014; 35: 7-16. doi: 10.1016/j.ccm.2013.10.002
7. Parasuramalu BG, Huliraj N, Prashanth Kumar SP, Gangabaraiah Ramesh Masthi NR, Srinivasa Babu CR. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and its association with tobacco smoking and environmental tobacco smoke exposure among rural population. *Indian J. Publ. Health.* 2014; 58: 45-49. doi: 10.4103/0019-557X.128166
8. Salvi S. Tobacco smoking and environmental risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Chest Med.* 2014; 35: 17-27. doi: 10.1016/j.ccm.2013.09.011
9. Ancochea J, Badiola C, Duran-Tauleria E, Garcia Rio F, Miravittles M, Muñoz L, Sobradillo V, Soriano JB. Estudio EPI-SCAN: resumen del protocolo de un estudio para estimar la prevalencia de EPOC en personas de 40 a 80 años en España. *Arch. Bronconeumol.* 2009; 45: 41-47. doi: 10.1016/j.arbres.2008.06.001
10. Ancochea J, Miravittles García-Río F, Muñoz L, Sánchez G, Sobradillo V, Duran-Tauleria E, Soriano JB. Infradiagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en mujeres: cuantificación del problema, determinantes y propuestas de acción. *Arch. Bronconeumol.* 2013; 49: 223-229. doi: 10.1016/j.arbres.2012.11.010
11. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, Riesco JA, Trigueros JA, Piñera P, Simón A, Rodríguez-Hermosa JL, Marco E, López D, Coll R, Coll-Fernández R, Lobo MÁ, Díez J, Soriano JB, Ancochea J. Guía española de la EPOC (GesEPOC). Actualización 2014. *Arch. Bronconeumol.* 2014; 50(supl. 1): 1-16. doi: 10.1016/S0300-2896(14)70070-5
12. Cimen P, Unlu M, Kirakli C, Katgi N, Ucsular FD, Ayranci A, Guclu SZ. Should patients with COPD be vaccinated? *Respir. Care.* 2015; 60: 239-243. doi: 10.4187/respcare.03350
13. Santibáñez M, Garrastazu R, Ruiz-Núñez M, Helguera JM, Arenal S, Bonnardeux C, León C, García-Rivero JL. Predictors of hospitalized exacerbations and mortality in chronic Obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2016; 11e0158727. doi: 10.1371/journal.pone.0158727
14. Burge S, Wedzicha J.A. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur. Respir. J. Suppl.* 2003; 41: 46s-53s.
15. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel I, Lloyd-Owen SJ, Wilkinson TM, Wedzicha JA. Longitudinal changes in the nature, severity and frequency of COPD exacerbations. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 931-936.
16. Dransfield MT, Kunisaki KM, Strand MJ, Anzueto A, Bhatt SP, Bowler RP, Criner GJ, Curtis JL, Hanania NA, Nath H, Putcha N, Roark SE, Wan ES, Washko GR, Wells JM, Wendt CH, Make BJ. COPD Gene Investigators Acute exacerbations and lung function loss in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195: 324-330.
17. Leong P, Tran A, Rangaswamy J, Ruane LE, Fernando MW, MacDonald MI, Lau KK, Bardin PG. Expiratory central airway collapse in stable COPD and during exacerbations. *Respir. Res.* 2017; 18: 163. doi: 10.1186/s12931-017-0646-2
18. Agustí A, Calverley PM, Decramer M, Stockley MA, Wedzicha JA. Prevention of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: knowns and unknowns. *J. COPD F.* 2014; 1: 166-184. doi: 10.15326/jcopdf.1.2.2014.0134
19. Wedzicha JA, Singh R, Mackay AJ. Acute COPD exacerbations. *Clin. Chest Med.* 2014; 35: 157-163. doi: 10.1016/j.ccm.2013.11.001
20. Pasquale MK, Sun SX, Song F, Hartnett HJ, Stemkowski SA. Impact of exacerbations on health care cost and resource utilization in chronic obstructive pulmonary disease patients with chronic bronchitis from a predominantly Medicare population. *Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2012; 7: 757-764. doi: 10.2147/COPD.S36997.
21. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, Maccallum P, Meade TW, Jeffries DJ, Johnston SL, Wedzicha JA. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1618-1623.
22. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest.* 2000; 117: 1638-1645.
23. Mackay AJ, Hurst JR. COPD exacerbations: causes, prevention, and treatment. *Med. Clin.* 2012; 96: 789-809. doi: 10.1016/j.mcna.2012.02.008
24. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, Fabbri LM, Johnston SL. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 1114-1121. doi: 10.1164/rccm.200506-859OC
25. Mallia P, Message SD, Gielen V, Contoli M, Gray K, Keadze T, Aniscenko J, Laza-Stanca V, Edwards MR, Slater L, Papi A, Stanciu LA, Kon OM, Johnson M, Johnston SL. Experimental rhinovirus infection as a human model of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 734-742. doi: 10.1164/rccm.201006-0833OC

26. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, Barnes PJ, Fabbri LM, Martinez FJ, Nishimura M, Stockley RA, Sin DD, Rodriguez-Roisin R. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187: 347-365. doi: 10.1164/rccm.201204-0596PP
27. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management and Prevention. A Guide for Healthcare Professionals. GOLD updated, 2017. Disponible en: <http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/12/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide-1.pdf>
28. Aka Aktürk Ü, Görek Dilektaşlı A, Şengül A, Musaffa Salepçi B, Oktay N, Düger M, Arık Taşyikan H, Durmuş Koçak N. Influenza and pneumonia vaccination rates and factors affecting vaccination among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Balkan Med. J.* 2017; 34: 206-211. doi: 10.4274/balkanmedj.2016.1028
29. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention. National Immunization Program Advisory Committee on Immunization Practices. Record of the Proceedings, Atlanta, GA29-30 June 2006 [Internet]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/min-archive/min-2006-06-508.pdf>
30. Chiatti C, Barbadoro P, Marigliano A, Ricciardi A, Di Stanislao F, Prospero E. Determinants of influenza vaccination among the adult and older Italian population with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of the multipurpose ISTAT survey on health and health care use. *Hum. Vaccine.* 2011; 7: 1021-1025. doi: 10.4161/hv.7.10.16849
31. Ciblak MA. Grip Platformu. Influenza vaccination in Turkey: prevalence of risk groups, current vaccination status, factors influencing vaccine uptake and steps taken to increase vaccination rate. *Vaccine.* 2013; 31: 518-523. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.11.022
32. Garrastazu R, García-Rivero JL, Ruiz M, Helguera JM, Arenal S, Bonnardeux C, León C, Llorca J, Santibañez M. Prevalencia de vacunación antigripal en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica e impacto en el riesgo de agudizaciones graves. *Arch. Bronconeumol.* 2016; 52: 88-95. doi: 10.1016/j.arbres.2015.09.001
33. Plans-Rubió P. Prevention and control of influenza in persons with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2007; 2: 41-53.
34. Ferley JP, Zmirou D, D'Adhemar D, Balducci F. A controlled evaluation of a homeopathic preparation in the treatment of influenza-like syndromes. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1989; 27: 329-335.
35. Papp R, Schuback G, Beck E, Burkard G, Bengel J, Lehri S, Belon P. Oscillococinum® in patients with influenza-like syndromes: a placebo-controlled, double-blind evaluation. *Br. Homeopath. J.* 1988; 87: 69-76.
36. Mathie RT, Frye J, Fisher P. Homeopathic Oscillococinum® for preventing and treating influenza and influenza-like illness. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 1: CD001957. doi: 10.1002/14651858.CD001957.pub6
37. Beghi GM, Morselli-Labate AM. Does homeopathic medicine have a preventive effect on respiratory tract infections? A real life observational study. *Multidiscip Respir Med.* 2016; 11: 12. doi: 10.1186/s40248-016-0049-0
38. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ. GOLD en 2017: una visión desde la Guía Española de la EPOC (GesEPOC). *Archivos de Bronconeumología.* Mar 2017; 53(3): 89-90. doi: 10.1016/j.arbres.2017.01.001
39. GesEPOC GdSD. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). *Arch. Bronconeumol.* 2012; 48: 2-58.
40. Calle Rubio M, Casamor R, Miravittles M. Identification and distribution of COPD phenotypes in clinical practice according to Spanish COPD Guidelines: the FENEPOC study. *Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2017; 12: 2373-2383. doi: 10.2147/COPD.S137872
41. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1005-1012.
42. 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: 692-699. doi: 10.1016/j.rmed.2008.12.005
43. 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: 581-586.
44. Jones PW, Brusselle G, Dal Negro RW, Ferrer M, Kardos P, Levy ML, Perez T, Soler Cataluña JJ, van der Molen T, Adamek L, Banik N. Properties of the COPD assessment test in a cross-sectional European study. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 29-35. doi: 10.1183/09031936.00177210
45. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD assessment test. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 648-654. doi: 10.1183/09031936.00102509
46. Vickers A, Smith C. WITHDRAWN: homeopathic Oscillococinum® for preventing and treating influenza and influenza-like syndromes. *Cochrane Syst. Rev.* 2009: CD001957. doi: 10.1002/14651858.CD001957.pub4
47. Viejo Bañuelos JL. Virus respiratorios como causa de agudización de la EPOC. *Arch. Bronconeumol. Dic* 2004; 40(S6): 3-8.

48. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, Miller B, Lomas DA, Agusti A, Macnee W, Calverley P, Rennard S, Wouters EF, Wedzicha JA, Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate endpoints (ECLIPSE) investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* Sep 2010; 363: 1128-1138. doi: 10.1056/NEJMoa0909883
49. Díaz Saez G, Díaz Díez C, Sanchez Perez M, Luis Hortal Muñoz L, Domínguez Agüero MN. Verdú Sotomayor P, García Gómez O, Sacristán Rubio A, Santamaría de la Rica F. [Poster 212/542]. Revisión de estudios de efectividad de la homeopatía en problemas respiratorios. *Semergen.* 2016; 42: 1.
50. Grimaldi-Bensouda L, Bégaud B, Rossignol M, Avouac B, Lert F, Rouillon F, Bénichou J, Massol J, Duru G, Magnier AM, Abenhaim L, Guillemot D. Management of upper respiratory tract infections by different medical practices, including homeopathy, and consumption of antibiotics in primary care: the EPI3 cohort study in France 2007-2008. *PLoS One.* 2014; 9e89990. doi: 10.1371/journal.pone.0089990
51. García-Olmos L, Alberquilla A, Ayala V, García-Sagredo P, Morales L, Carmona M, de Tena-Dávila MJ, Pascual M, Muñoz, Salvador CH, Monteagudo JL. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study. *BMC Fam. Pract.* 2013; 14: 11. doi: 10.1186/1471-2296-14-11