

# Actualización en Epoc

25

NÚMERO 25 / Noviembre 2020

**La importancia  
del flujo  
inspiratorio  
y el depósito  
pulmonar a la  
hora de elegir  
un inhalador**



Material promocional de  
**Boehringer  
Ingelheim**



# Actualización en Epoc

25

## Sumario

### EN PERSPECTIVA

#### **3. Solapamiento Asma-EPOC. Una madeja por desenredar**

Juan José Soler-Cataluña, Valia Monforte

### ESTUDIO RELEVANTE

#### **8. Un paso adelante en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: doble broncodilatación precoz**

Elsa Naval Sendra

### EPOC AL DÍA

#### **11. Selección bibliográfica**

David Morchón Simón, Mónica Pineda Alonso, Gemma Vega Tejedor

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

#### **16. La importancia del flujo inspiratorio y el depósito pulmonar a la hora de elegir un inhalador: revisión sistemática de la literatura**

Antonia Fuster Gomila

### DOCUMENTO DE REFERENCIA

#### **20. La telemedicina en la EPOC en la era de la COVID-19**

Juan Carlos Martín Escudero

### CASO CLÍNICO

#### **22. EPOC y mujer en tiempos de pandemia**

Graciela López Muñiz, Laisa Socorro Briongos Figuero

**Coordinación:** Juan Carlos Martín Escudero. Autores: Laisa Socorro Briongos Figuero, Antonia Fuster Gomila, Graciela López Muñiz, Juan Carlos Martín Escudero, Valia Monforte, David Morchón Simón, Elsa Naval Sendra, Mónica Pineda Alonso, Juan José Soler-Cataluña, Gemma Vega Tejedor.

Los contenidos de esta publicación son responsabilidad de los autores. Este material se distribuye por cortesía de la compañía farmacéutica Boehringer Ingelheim como servicio para los profesionales de la salud.

© 2020 Boehringer Ingelheim. Publicado por Saned, S.L.

Saned, S.L., no asume responsabilidad alguna por cualquier lesión y/o daño sufridos por personas o bienes en cuestiones de responsabilidad de productos, negligencias o cualquier otra, ni por uso o aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en el presente material. Dados los rápidos avances que se producen en las ciencias médicas, en particular, debe realizarse una verificación independiente de los diagnósticos y las posologías de los fármacos.

D.L.: M-27963-2020



# Solapamiento asma-EPOC. Una madeja por desenredar

Juan José Soler-Cataluña, Valia Monforte

Servicio de Neumología. Hospital Arnau de Vilanova-Valencia

El asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son dos enfermedades distintas, tanto en su etiopatogenia, como en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico. El asma es un síndrome que incluye diversos fenotipos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero con diferentes mecanismos biológicos subyacentes (endotipos). Clásicamente, se define como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, condicionada en parte por factores genéticos, que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente<sup>1</sup>. La precisa definición de los diferentes endotipos es un aspecto crucial puesto que conlleva aspectos terapéuticos y pronósticos diferenciales. Los endotipos de asma se clasifican de forma amplia en tipo 2 alto (T2-alto) o T2-bajo. El asma T2-alto generalmente se asocia con la inflamación eosinofílica, participación de los linfocitos T colaboradores tipo 2 (Th2), células linfocitos innatas del grupo 2 (ILC2), basófilos,

mastocitos y liberación de interleucina (IL)-4, IL-5 e IL-13. Esta inflamación T2 se observa aproximadamente en la mitad de los pacientes con asma, reduciéndose al 37% en el asma grave y se asocia con una buena respuesta a los corticoides. El perfil T2-bajo (no eosinofílico) ha sido menos estudiado. Generalmente, se caracteriza por una inflamación neutrofilica (neutrófilos en esputo >40-60%) o paucigranulocítica y se relaciona con una falta de respuesta al tratamiento corticoideo. El asma T2-bajo se ha vinculado con la activación de células Th1 y/o Th17.

La EPOC, por el contrario, se caracteriza por la presencia de una obstrucción crónica permanente al flujo aéreo asociada a una reacción inflamatoria anómala, principalmente debida al humo del tabaco<sup>2</sup>. A diferencia del asma, el infiltrado inflamatorio característico está constituido principalmente por macrófagos, neutrófilos y linfocitos T citotóxicos (CD8+). Desde el punto de vista endotípico, la EPOC ha sido menos estudiada que el asma, aunque se ha descrito ampliamente la relevancia de la inflamación mediada por las células Th1 y más recientemente la participación de las células Th17 y su principal citocina, la IL-17A. En una proporción variable, también se ha descrito un patrón de respuesta T2-alto, asociado a una inflamación eosinofílica.

A pesar de sus diferencias, EPOC y asma son enfermedades muy complejas y heterogéneas con una amplia variedad de expresiones clínicas y biológicas, algunas de las cuales se pueden solapar. Se desconoce si esta interacción obedece a la mera coincidencia de dos enfermedades prevalentes o si, por el contrario, subyace algún elemento patogénico común, por lo que la denominación que en la actualidad mejor describe la situación de este grupo de pacientes es la

**“A pesar de sus diferencias, EPOC y asma son enfermedades muy complejas y heterogéneas con una amplia variedad de expresiones clínicas y biológicas, algunas de las cuales se pueden solapar”**

de solapamiento asma y EPOC (también reconocido por el acrónimo ACO, de las siglas en inglés Asthma COPD Overlap).

En los últimos años se ha producido un gran interés en el estudio del ACO, debido entre otras razones a la posibilidad de contar con un tratamiento diferencial para este grupo de enfermos. Sin embargo, todavía no existe una definición precisa, ni unos criterios diagnósticos universalmente aceptados. Este hecho contribuye notablemente a discrepancias sobre la importancia de la entidad, los métodos diagnósticos necesarios, el tratamiento específico o su repercusión pronóstica.

## **¿COINCIDENCIA DE ENFERMEDADES PREVALENTES O BASE ETIOPATOGÉNICA COMÚN?**

La EPOC afecta a 175 millones de personas en todo el mundo, con una prevalencia estimada del 10% de la población mayor de 40 años, mientras que el asma supera los 358

**“La precisa definición de los diferentes endotipos es un aspecto crucial puesto que conlleva aspectos terapéuticos y pronósticos diferenciales”**

## “Estos datos señalan la existencia de un subgrupo de pacientes con EPOC e inflamación T2”

millones de personas con una prevalencia que oscila entre el 5-7% de la población general<sup>3</sup>. En España, la prevalencia reportada del asma cambia sensiblemente en función de diferentes variables, como la edad, el método empleado o el ámbito del estudio, oscilando entre el 2,5 y el 13,4%<sup>1</sup>.

La prevalencia de la EPOC, según datos muy recientes del estudio EPISCAN-II, se sitúa en el 11,8%<sup>4</sup>. Al ser enfermedades muy prevalentes, es lógicamente plausible la coincidencia en el mismo paciente. Sin embargo, entre los pacientes categorizados como EPOC en el estudio de prevalencia español, el 16,9% de los casos estaban previamente diagnosticados de asma, cifras sensiblemente superiores a la prevalencia esperada de asma entre esta población. Estos datos plantean una interacción que va más allá de la oportuna coincidencia de enfermedades prevalentes, sugiriendo un cierto mecanismo común.

Christenson *et al.*<sup>5</sup>, estudiando la firma genética en células epiteliales de pacientes con asma y EPOC, encontraron una coincidencia de más de 100 genes entre ambas enfermedades. Los autores también observaron que aproximadamente el 20% de los pacientes con EPOC presentaban una regulación al alza de genes de expresión que modula inflamación mediada por linfocitos Th2. Esta firma genética se asoció con mayor presencia de eosinofilia tisular y sanguínea, incremento de la respuesta broncodilatadora y una respuesta favorable al tratamiento con esteroides inhalados. De manera interesante, los casos con firma T2-alta no se identificaron únicamente por una historia clínica de asma, sugiriendo la necesidad de contar con un biomarcador que permita identificar a este tipo de enfermos. Estos datos señalan la existencia de un subgrupo de pacientes con EPOC e inflamación T2. Se desconoce con exactitud si este hallazgo apoya la existencia de un mecanismo etiopatogénico común o simplemente obedece a que los pacientes con EPOC también pueden presentar un mecanismo inmunológico T2, con independencia de que coexista el asma.

Entre los pacientes con asma grave no controlada, los casos T2-bajo cursan sin eosinofilia, ni en sangre periférica, ni esputo. Estos pacientes con frecuencia muestran un perfil paucigranulocítico, neutrofilia, y una pobre respuesta a los glucocorticoides. En muchos casos este perfil endotípico se acompaña de limitación crónica al flujo aéreo con importante atrapamiento y es frecuente el antecedente de tabaquismo. De nuevo un mecanismo inmunológico común entre algunos asmáticos y la mayoría de los pacientes con EPOC, aunque en este caso con perfil Th1/Th17.

### PREVALENCIA DEL ACO, SEGÚN DIFERENTES DEFINICIONES

La prevalencia del ACO en la población general oscila entre el 1,6 y el 4,5%. En los pacientes con EPOC se sitúa entre el 12,1 y el 55,2% y en pacientes con asma entre el 13,3 y el 61%<sup>1</sup>. Estas amplias variaciones están relacionadas con el tipo de población analizada, la definición de asma o de EPOC y especialmente los diferentes criterios empleados para la identificación de ACO. De hecho, como ya hemos señalado, todavía no existe una definición de ACO universalmente aceptada.

En el 2012, un documento de consenso español<sup>6</sup> propuso por primera vez unos criterios diagnósticos de ACO. Desde entonces han surgido varias propuestas de clasificación, con diferente nivel de aceptación. Las más reconocidas son la de Sin *et al.*<sup>7</sup> o el reciente consenso entre la guía española de la EPOC (GesEPOC) y la guía española para el manejo del asma (GEMA)<sup>8</sup>. Este consenso define el ACO como la existencia de una limitación crónica al flujo aéreo persistente, en un paciente fumador o exfumador, que presenta características de asma (clínicas, biológicas o funcionales).

“Todavía no existe una definición de ACO universalmente aceptada”

Las propuestas anteriores combinan parámetros clínicos, funcionales y/o analíticos con cierto parecido entre sí, aunque con pequeños matices diferenciales que pueden condicionar los resultados (Tabla 1). Frente a estos criterios combinados, diversos estudios recientes sugieren una asociación entre el recuento de eosinófilos en sangre periférica, el riesgo de agudización y la respuesta a los corticoides inhalados (CSI) en la prevención de agudizaciones<sup>9-11</sup>, hasta tal punto que la Global Obstructive Lung Disease initiative (GOLD) recomienda el uso del recuento de eosinófilos en sangre periférica en pacientes con alto riesgo de agudizaciones para identificar a los casos con respuesta a los CSI<sup>12</sup>. El uso aislado de la eosinofilia, como biomarcador de inflamación T2, podría potencialmente simplificar el reconocimiento del ACO. Sin embargo, se desconoce con precisión qué importancia tiene la eosinofilia periférica aislada en pacientes sin otros criterios de ACO.

Recientemente, nuestro grupo de trabajo ha comparado estas cuatro definiciones de ACO en una cohorte de pacientes con EPOC y otra con asma<sup>13</sup>. La proporción de pacientes con ACO varió sustancialmente según la definición utilizada. La definición más restrictiva fue la del documento de consenso español del 2012<sup>6</sup>, con una prevalencia observada tan solo del 4,5%, seguida por un 8,7% al emplear los criterios de Sin *et al.*<sup>7</sup>. Empleando los criterios propuestos por el consenso GesEPOC-GEMA<sup>8</sup>, la prevalencia de ACO se elevó hasta el 34,2%, mientras que la proporción de EPOC eosinofílico, considerando únicamente la cifras de  $\geq 300$  eosinófilos/ $\mu$ l, fue del 45,2% (59,8% en la cohorte asma y 38,2% en la cohorte EPOC).

Los criterios propuestos por GesEPOC-GEMA<sup>8</sup> se descomponen en tres apartados fundamentales: 1) la coexistencia de criterios diagnósticos de EPOC, según GesEPOC, y criterios diagnósticos documentados de asma, según GEMA; 2) la presencia de una prueba broncodilatadora muy significativa (superior al 15% y 400 ml), en ausencia del primer criterio; o 3) la presencia aislada, como único criterio de un recuento de eosinófilos en sangre periférica  $\geq 300$  células/ $\mu$ l. Al reevaluar estos criterios, únicamente el 29,5% de los casos con ACO fueron clasificados por la coincidencia diagnóstica de EPOC y asma, ningún paciente cumplió el segundo criterio aislado y el 70,5% restante se clasificó como ACO con el criterio único de una eosinofilia  $\geq 300$  células/ $\mu$ l.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de ACO

A Soler-Cataluña JJ, <i>et al.</i> <sup>6</sup> , 2012	B Sin D, <i>et al.</i> <sup>7</sup> , 2016	C Consenso GesEPOC y GEMA <sup>8</sup> , 2017	D ACO eosinofílico, 2020 <sup>12</sup>
<b>Criterios mayores</b>	<b>Criterios mayores</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico EPOC (según GesEPOC) + Diagnóstico actual de asma (según GEMA)</li> <li>• Diagnóstico EPOC + PBD <math>\geq</math> 15% y 400 ml</li> <li>• Diagnóstico EPOC + eosinofilia en sangre <math>\geq</math> 300 céls./<math>\mu</math>l</li> </ul>	Diagnóstico EPOC + eosinofilia en sangre $\geq$ 300 céls./ $\mu$ l
<ul style="list-style-type: none"> <li>• PBD con aumento FEV<sub>1</sub> <math>\geq</math> 15% y <math>\geq</math> 400 ml</li> <li>• Eosinofilia en esputo</li> <li>• Antecedentes personales de asma (previos a los 40 años)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub>/FVC postbd &lt; 0,70</li> <li>• Tabaquismo &gt; 10 años-paquete</li> <li>• Historia de asma antes de los 40 años o PBD &gt; 400 ml</li> </ul>		
<b>Criterios menores</b>	<b>Criterios menores</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• IgE total elevada</li> <li>• Antecedentes personales de atopía</li> <li>• PBD con aumento FEV<sub>1</sub> <math>\geq</math> 12% y <math>\geq</math> 200 ml en 2 o más ocasiones</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia de atopía o rinitis alérgica</li> <li>• PBD <math>\geq</math> 200 ml y 12%</li> <li>• Eosinofilia periférica <math>\geq</math> 300 céls./<math>\mu</math>l</li> </ul>		
<b>Se necesitan 2 criterios mayores o uno mayor y 2 menores para el correcto diagnóstico de esta entidad clínica en un paciente con diagnóstico de EPOC</b>	<b>Se necesita la presencia de los 3 criterios mayores y al menos 1 menor</b>	<b>Se puede cumplir cualquiera de los tres criterios</b>	

PBD: prueba broncodilatadora; postbd: postbroncodilatación. GesEPOC: Guía española de la EPOC; GEMA: Guía española del Asma.

**DEFINICIONES DE ACO Y RELACIÓN CON DESENLACES CLÍNICOS**

Más allá de la variación en cifras de prevalencia, lo importante desde el punto de vista clínico es poder reconocer cuál es la definición de ACO que mejor discrimina entre pacientes respecto a los principales desenlaces clínicos o la respuesta al tratamiento. En este sentido, las definiciones más antiguas no se relacionaron con mayor riesgo de agudizaciones, ni con una mejor respuesta a los esteroides inhalados<sup>9,10</sup>. La propuesta de GesEPOC-GEMA y la de la EPOC eosinofílica, por el contrario, si que identificaron un mayor riesgo de agudizaciones, especialmente en los pacientes no tratados con CSI, aunque este riesgo desapareció tras ajustar por otras variables de confusión, especialmente por la presencia de agudizaciones previas. Este aspecto ha sido confirmado recientemente en un análisis conjunto de 11 ensayos clínicos donde se evalúa la relación entre eosinofilia y riesgo de agudización. La prevalencia de la eosinofilia fue del 20,1%, sin apreciarse cambios significativos en función del historial de agudizaciones previas<sup>14</sup>. Diversos estudios han observado que el ACO y/o la eosinofilia periférica se asocia a mejor pronóstico<sup>15,16</sup>, aunque tampoco en ellos se realizaron ajustes por gravedad.

En ausencia de diferencias en los desenlaces clínicos más relevantes, la única

opción para seguir categorizando al ACO como una entidad propia pasa porque exista una respuesta diferencial al tratamiento. En este sentido, algunos estudios sugieren una mejor respuesta a los CSI en los pacientes con ACO, especialmente en aquellos que presentan eosinofilia periférica<sup>9-11</sup>.

**SUBTIPOS DE ACO**

Datos recientes sugieren que el ACO no es un grupo homogéneo y que bajo su paraguas encontramos subpoblaciones con diferencias clínicas y biológicas: el asmático fumador que cursa con obstrucción ventilatoria permanente y que a su vez podría tener perfil T2-alto o T2-bajo, y el paciente con EPOC eosinofílica<sup>17-19</sup> (Figura 1).

Kolsum *et al.*<sup>17</sup>, comparó las características de un grupo de pacientes con EPOC eosinofílica sin historia clínica de asma con pacientes con EPOC e historia de asma en la infancia. Estos últimos fueron más jóvenes con más síntomas alérgicos, similar historial de tabaquismo y función pulmonar. Sin embargo, presentaron mayor número de agudizaciones en el año previo. Curiosamente, tanto el recuento de eosinófilos en sangre periférica como en esputo fue superior entre los pacientes con EPOC eosinofílica. Similares resultados se han observado en el estudio CHACOS<sup>18</sup>, un estudio observacional multicéntrico español, donde aproximada-

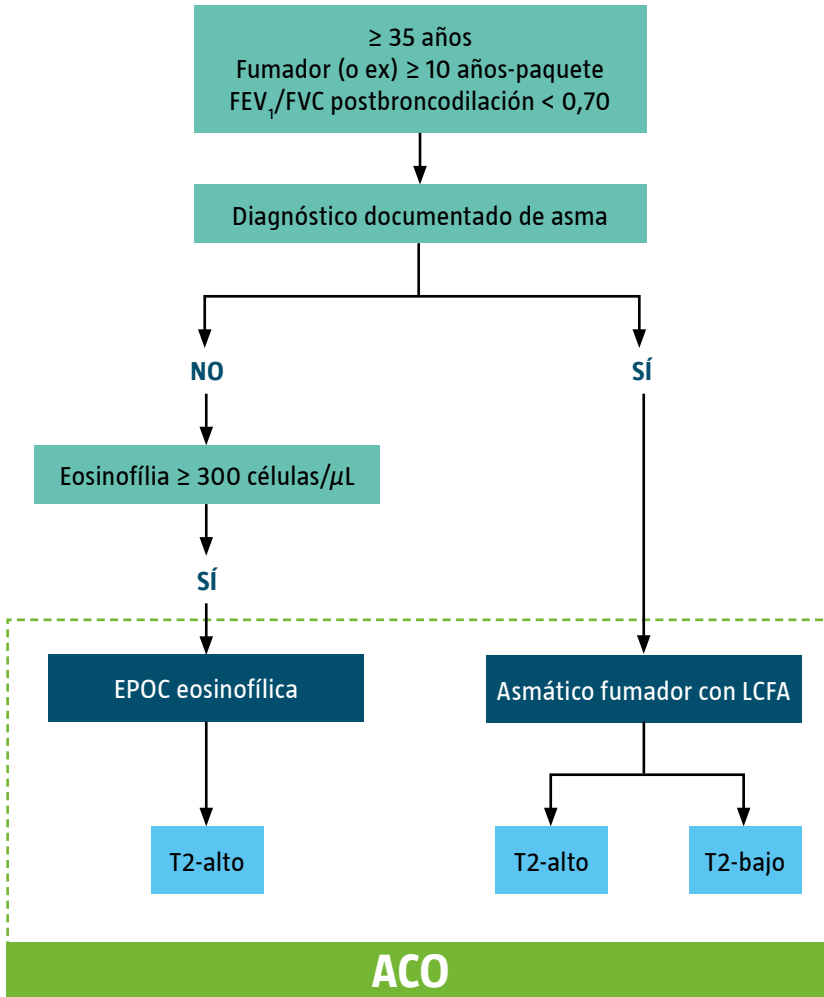
mente el 49% de las EPOC estudiadas mostraron un patrón T2-alto frente a un 30% en los asmáticos fumadores. Los biomarcadores T2 (perioquina, fracción espiratoria de óxido nítrico exhalado (FeNO) y eosinofilia sanguínea) mostraron valores medios más altos en la EPOC eosinofílica, observándose mayor proporción de varones con peor función pulmonar. Por el contrario, los asmáticos fumadores presentaron más características atópicas, obstrucción al flujo más reversible y altos niveles de inmunoglobulina E.

Más recientemente, nuestro grupo también evaluó este aspecto, en dos cohortes, una de pacientes con asma y otra con EPOC. Con independencia de los criterios diagnósticos utilizados, los pacientes con ACO de la cohorte EPOC mostraron un perfil clínico diferencial con mayor proporción de varones, edad más avanzada, peor función pulmonar, más síntomas y también mayor riesgo de agudización que el ACO-asma (asmáticos fumadores con limitación crónica al flujo aéreo)<sup>14</sup>.

**EPOC EOSINOFÍLICA**

Los datos hasta ahora presentados señalan fuertemente la existencia de un subgrupo de pacientes con EPOC que presentan perfil inflamatorio T2-alto. Clásicamente, este perfil se ha vinculado con el asma y por ello este tipo de pacientes se engloban dentro del grupo ACO. Sin embargo, diversos es-

Figura 1. Algoritmo diagnóstico secuencial del paciente con ACO y sus subtipos.



Modificado de Plaza, et al.<sup>8</sup>. LCFA: limitación crónica al flujo aéreo

tudios identifican una proporción importante de pacientes con eosinofilia sin coexistencia de asma<sup>14,19</sup>, sugiriendo la existencia de un endotipo específico de la EPOC.

Entre un 20-30% de pacientes con EPOC presentan eosinofilia en el tejido pulmonar y en una proporción similar se ha demostrado en esputo. El incremento de más de un 3% de eosinófilos en el esputo predice una buena respuesta tanto a los corticoides orales como a los inhalados. Sin embargo, esta técnica es laboriosa y exige un alto grado de rigor metodológico, dificultando su implantación en la práctica clínica.

Aunque existe cierta controversia sobre si el recuento de eosinófilos en sangre periférica correlaciona adecuadamente con el observado en el pulmón, lo cierto es que la eosinofilia sanguínea (con o sin asma asociada) es un importante biomarcador de respuesta a los CSI. Estos fármacos an-

tiinflamatorios, asociados siempre a uno o dos broncodilatadores, reducen la proporción de agudizaciones en los pacientes con EPOC que presentan historia previa de agudizaciones. Sin embargo, existe una importante variabilidad en la magnitud del beneficio y los potenciales efectos adversos como las neumonías. Distintos análisis *post-hoc* de ensayos clínicos aleatorizados y una revisión sistémica han demostrado una relación dosis-respuesta entre el recuento de eosinófilos sanguíneos y la respuesta a los CSI<sup>9-11</sup>. Utilizando datos modelizados se ha observado que los pacientes con eosinófilos inferiores a 100 células/ $\mu$ l tienen escaso o nulo efecto a los CSI, mientras que un recuento  $\geq 300$  células/ $\mu$ l puede ser utilizado para identificar a los pacientes con mayor respuesta a los CSI añadidos al tratamiento broncodilatador regular<sup>20</sup>. De acuerdo con estos resultados, GOLD<sup>12</sup> recomienda el

uso CSI, siempre asociados a tratamiento broncodilatador, en pacientes con historia previo de agudizaciones ( $\geq 2$  agudizaciones moderadas o al menos 1 grave, en el último año) y recuento de eosinófilos  $\geq 300$  células/ $\mu$ l. Del mismo modo, recomienda que no se usen en los casos con menos de 100 células/ $\mu$ l y cuando se constatan repetidas neumonías o infección por micobacterias. En los pacientes que presentan entre 100-300 eosinófilos/ $\mu$ l, la normativa GOLD recomienda valoración individual, ponderando siempre el potencial beneficio con el riesgo en el uso de este tipo de antiinflamatorios. Es importante recordar que esta recomendación se debe abordar siempre en presencia de historial de agudizaciones previas. El recuento de eosinófilos sanguíneos por sí solos no predicen agudización y no pueden ser empleados para indicar tratamiento preventivo de agudizaciones en los casos que no las presentan.

**ASMÁTICOS FUMADORES CON LIMITACIÓN PERMANENTE AL FLUJO AÉREO**

Los asmáticos fumadores constituyen un grupo más heterogéneo que la EPOC eosinofílica, desde el punto de vista inflamatorio, probablemente englobando endotipos tipo 2-alto, neutrofílicos o mixtos. Estudios previos han demostrado que solo los casos tipo 2-alto responden a los corticoides inhalados, respuesta que se atenúa en presencia de tabaquismo<sup>21</sup>. A pesar de ello, las guías de práctica clínica recomiendan el uso de corticoides inhalados en todos los pacientes asmáticos<sup>1</sup>.

**“GOLD recomienda el uso de CSI, siempre asociados a tratamiento broncodilatador, en pacientes con historia previa de agudizaciones y recuento de eosinófilos  $\geq 300$  células/ $\mu$ l”**



## “El recuento de eosinófilos sanguíneos por sí solos no predicen agudización y no pueden ser empleados para indicar tratamiento preventivo de agudizaciones”

El tiotropio inhalado reduce de forma significativa las agudizaciones y mejora la función pulmonar y los síntomas cuando se añade al tratamiento de mantenimiento de pacientes con asma no controlados a pesar de la combinación de  $\beta_2$  agonistas de larga duración (LABA) y corticoides inhalados<sup>22</sup>. Este beneficio parece que es independiente del endotipo T2. En los asmáticos fumadores no controlados con perfil T2-bajo, la azitromicina también ha demostrado reducir de forma significativa las agudizaciones y mejorar la calidad de vida relacionada con la salud, por lo que puede ser una buena alternativa<sup>21</sup>.

### CONCLUSIONES

Asma y EPOC son enfermedades complejas y heterogéneas entre las que es plausible encontrar cierto grado de solapamiento. En los últimos años se ha tratado de definir y diagnosticar el ACO con diferentes aproximaciones, obteniendo resultados muy dispares. Los criterios más antiguos son muy restrictivos y no se relacionan con el riesgo de agudizaciones, mientras que la propuesta más reciente de GesEPOC-GEMA o el recuento sanguíneo de eosinófilos son más amplios. Sin embargo, con independencia de la propuesta utilizada, se confirma que la población ACO es heterogénea sembrando la duda sobre su propia identidad. El asmático fumador con limitación crónica al flujo aéreo y la EPOC eosinofílica se comportan de forma desigual. El uso de biomarcadores puede ayudar a identificar endotipos y guiar el tratamiento. Es el momento de tirar del hilo y deshacer la madeja.

### BIBLIOGRAFÍA

1. **GEMA5.O.** Guía Española para el Manejo del Asma. Disponible en [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com) (acceso 10 de octubre 2020)
2. **Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al.** Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) 2017. Tratamiento farmacológico en fase estable. Arch Bronconeumol. 2017; 53(6):324-35.
3. **Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, Abera SF, Agrawal A, Ahmed MB, et al.** Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life 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(9):691-706.
4. **Soriano JB, Alfageme I, Miravittles M, de Lucas P, Soler-Cataluña JJ, García-Río F, et al.** Prevalence and determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. Arch Bronconeumol. 2020 Sep 16;S0300-2896(20)30259-3.
5. **Christenson SA, Steiling K, van den Berge M, Hijazi K, Hiemstra PS, Postma DS, et al.** Asthma-COPD overlap. Clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2015; 191:758-66.
6. **Soler-Cataluña JJ, Cosío B, Izquierdo JL, López-Campos JL, Marín JM, Agüero R et al.** Documento de consenso sobre el fenotipo mixto EPOC-asma en la EPOC. Arch Bronconeumol. 2012; 48:331-7
7. **Sin D, Miravittles M, Mannino DM, Soriano JB, Price D, Celli BR, et al.** What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. Eur Respir J. 2016; 48: 664-73.
8. **Plaza V, Álvarez F, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López-Viña A, et al.** Consenso sobre el solapamiento de asma y EPOC (ACO) entre la Guía Española de la EPOC (GesEPOC) y la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA). Arch Bronconeumol. 2017;53(8):443-9.
9. **Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID.** Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. Lancet Respir Med. 2015;3(6):435-42.
10. **Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, Jones P, Agustí A, Paggiaro P, et al.** Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2015; 192 (4):523-5.
11. **Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al.** Once-Daily Sijngle-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. N Engl J Med. 2018; 378(18):1671-80.
12. **Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease.** 2020 Report. Disponible en [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org) (acceso 10 octubre 2020).
13. **Soler-Cataluña JJ, Novella L, Soler C, Nieto ML, Esteban V, Sánchez-Toril F, et al.** Clinical characteristic and risk of exacerbations associated with diagnostic criteria of asthma-COPD overlap. Arch Bronconeumol. 2020;56:282-90.
14. **Singh D, Wedzicha J, Siddiqui S, de la Hoz A, Xue W, Magnussen H, et al.** Blood eosinophils as a biomarker of future COPD exacerbation risk: pooled data from 11 clinical trials. Respir Res. 2020; 21:240.
15. **Cosío BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle-Rubio M, Soler-Cataluña JJ, de-Torres JP, et al.** Defining the asthma-COPD overlap syndrome in a COPD cohort. Chest. 2016; 149:45-52.
16. **Casanova C, Celli BR, de-Torres JP, Martínez-González C, Cosío BG, Pinto-Plata V, et al.** Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. Eur Respir J. 2017; 50:1701162.
17. **Kolsum U, Ravi A, Hitche P, Maddi S, Southworth T, Singh D.** Clinical characteristics of eosinophilic COPD versus COPD patients with a history of asthma. Respir Res. 2017; 18:73.
18. **Pérez-de-Llano L, Cosío BG, Iglesias A, de las Cuevas N, Soler-Cataluña JJ, Izquierdo JL, et al.** Asthma-COPD overlap is not a homogeneous disorder: Further supporting data. Respir Res 2017; 18:1-4.
19. **Toledo-Pons N, van Boven JFM, Román-Rodríguez M, Pérez N, Valera Felices JL, Soriano JB, et al.** (2019) ACO: Time to move from the description of different phenotypes to the treatable traits. PloS One 14(1): e0210915.
20. **Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, Calverley PM, Rennard SI, Richter K, et al.** Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. Lancet Respir Med. 2018;6(2):117-26.
21. **Cosío B, Dacal D, Pérez de Llano L.** Asthma-COPD overlap: identification and optimal treatment. Ther Adv Respir Dis. 2018;12:1-11.
22. **Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al.** Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. N Engl J Med. 2012;367:1198-207.

# Un paso adelante en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: doble broncodilatación precoz

Elsa Naval Sendra

Neumóloga. Hospital Universitario la Ribera. Alzira (Valencia)

## INTRODUCCIÓN

Las guías y recomendaciones en el manejo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)<sup>1,2</sup> son claras en los objetivos del tratamiento, dirigidos a reducir los síntomas, disminuir la frecuencia y la gravedad de las agudizaciones y mejorar el pronóstico de la enfermedad.

En los últimos años, el mayor conocimiento de la enfermedad, y la evidencia aportada en resultados de función pulmonar, disnea, calidad de vida y exacerbaciones por la doble broncodilatación (DB)<sup>3,4</sup> en un único dispositivo, motivó una nueva propuesta en el abordaje de la EPOC estable que quedó reflejada en las diferentes guías y recomendaciones<sup>1,2</sup>. Pero a pesar de esta modificación en el tratamiento, la terapia con DB quedó reservada como primera línea de tratamiento para pacientes muy sintomáticos y/o exacerbadores ( $\geq 2$  exacerbaciones moderadas o 1 ingreso hospitalario), que corresponde a los pacientes clasificados como D en la estrategia GOLD<sup>1</sup> y los pacientes de alto riesgo en GESEPOC<sup>2</sup>. Para el resto de pacientes no incluidos en los criterios anteriores, tanto GOLD como GESEPOC abogaron por iniciar monoterapia con un broncodilatador de larga duración (BDLD), reservando la DB como segunda línea de tratamiento para aquellos que persistían sintomáticos.

Los estudios realizados recientemente por Buhl *et al.*<sup>5,6</sup>, han demostrado que escalar desde la monoterapia con tiotropio a doble broncodilatación con tiotropio/olodaterol o iniciar doble broncodilatación con tiotropio/olodaterol en pacientes *naïve* aporta benefi-

cios en función pulmonar, síntomas y calidad de vida con un buen perfil de seguridad.

## MECANISMO ACCIÓN DE LA DOBLE BRONCODILATACIÓN

Los receptores muscarínicos y los adrenérgicos controlan directamente la constricción y relajación de la musculatura lisa de la vía aérea (MLVA).

Los receptores muscarínicos son receptores transmembrana, de los que se conocen cinco subtipos. De ellos, solo M1, M2 y M3 están expresados en el pulmón<sup>7</sup>. Los receptores M1 están localizados en los ganglios parasimpáticos de la vía aérea, donde tienen la función de regular la transmisión ganglionar y posiblemente aumentan el reflejo broncoconstrictor. El músculo liso de la vía aérea contiene tanto receptores M2 como M3. En la mayoría de las especies, la contracción del músculo liso de la vía aérea está mediada fundamentalmente por la activación de los receptores M3 por parte de la acetilcolina, que eleva los niveles de calcio intracelular provocando la contracción de la MLVA. Por otro lado, la importancia de los receptores M2 en la contracción de la vía

aérea, aunque probablemente juega un papel secundario, aún no está bien definida<sup>8</sup>.

Existe una sofisticada comunicación intracelular entre los receptores muscarínicos y los adrenérgicos que hace que las vías de señalización de ambos receptores estén funcionalmente relacionadas. Por tanto, la optimización requiere la interferencia (bloqueo por un lado y estimulación por el otro) simultánea de ambos sistemas nerviosos, simpático y parasimpático. Estudios de farmacocinética han demostrado que los receptores M2 en la MLVA se acoplan también a la proteína G de membrana y tienen la función de actuar sobre la vía adrenérgica mediada por los receptores  $\beta 2$ -adrenérgicos, inhibiendo la generación y acumulación de adenosina monofosfato cíclico (AMPc)<sup>9</sup>. Por tanto, los receptores M2 contrarrestan la relajación provocada por los receptores. La optimización requiere la interferencia (bloqueo por un lado y estimulación por el otro) simultánea de ambos sistemas nerviosos, simpático y parasimpático2-adrenérgicos y, en consecuencia, el bloqueo de estos receptores podría favorecer la acumulación intracelular de AMPc y con ello la relajación del músculo

**“Escalar desde la monoterapia con tiotropio a DB con tiotropio/olodaterol o iniciar DB con tiotropio/olodaterol en pacientes naïve aporta beneficios en función pulmonar, síntomas y calidad de vida”**

lo liso (sinergia M2-β2)<sup>9</sup>. Estos estudios, en parte, justifican el uso simultáneo de ambos tipos de broncodilatadores en la EPOC ya que proporcionan un aumento sinérgico de la relajación de la MLVA y por tanto una mejoría sinérgica en la broncodilatación.

## DISCUSIÓN

Las guías recomiendan iniciar doble broncodilatación solo en pacientes GOLD D o clasificados como alto riesgo por GESEPOC, es decir pacientes muy sintomáticos: disnea según la escala modificada de la Medical Research Council (mMRC) ≥ 2; una puntuación en el COPD *assessment* (CAT) ≥ 10 y/o pacientes exacerbadores (≥ 2 exacerbaciones moderadas o 1 ingreso hospitalario). En el resto de situaciones la indicación sería iniciar tratamiento con monoterapia.

Por ejemplo, un paciente naïve recientemente diagnosticado con una disnea mMRC grado 2 y sin exacerbaciones, la indicación según las guías<sup>1,2</sup> sería la de iniciar monoterapia con un BDL, bien con un antagonista muscarínico de larga duración (LAMA) o un β2-adrenérgico de larga duración (LABA). Pero ¿por qué retrasar el tratamiento de la doble broncodilatación?

Hoy en día, la evidencia apunta a que la doble broncodilatación<sup>3,4</sup> es siempre más efectiva que un BDL en monoterapia ya sea LAMA o LABA para mejorar la función pulmonar, controlar los síntomas y disminuir el riesgo de exacerbaciones. Recientemente, se han publicado dos estudios que ayudan a comprender por qué en este perfil de pacientes recientemente diagnosticados y sintomáticos, como el del ejemplo anterior, se debería considerar iniciar tratamiento con doble broncodilatación y no con monoterapia.

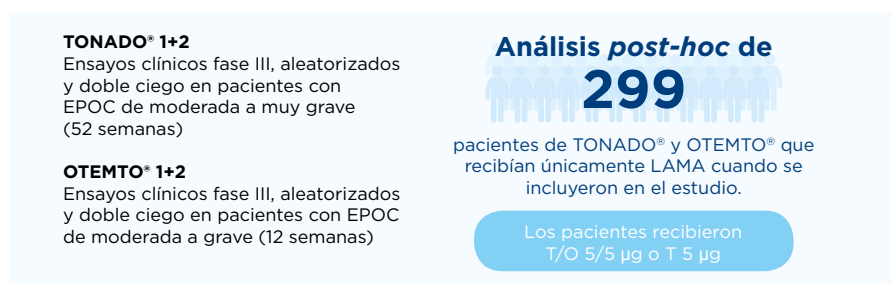
En el primer estudio Buhl<sup>5</sup> *et al.*, realizaron un análisis *post-hoc* de los cuatro ensayos clínicos TONADO (1+2) y OTEMTO (1+2), y estudiaron a los pacientes con EPOC moderada a grave tratados con LAMA en monoterapia al inicio del estudio y que se aleatorizaron a continuar con 5 μg de tiotropio o a escalar a 5 μg/5 μg tiotropio/olodaterol, administrados con el dispositivo Respimat<sup>®</sup> una vez al día en ambas ramas de tratamiento. Se incluyeron 299 pacientes, y los resultados del estudio mostraron mejorías significativas en función pulmonar, calidad de vida medida con el St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) y disnea objetivada con el índice transicional de disnea (TDI) en la semana 12 de tratamiento (Figura 1). El FEV<sub>1</sub> valle mejoró 0,074 ± 0,021 L

(95% CI 0,033, 0,115; p = 0,0004), el SGRQ – 2,675 ± 1,21 puntos (95% CI –5,060, –0,291; p = 0,0280) y el TDI 1,148 ± 0,30 (95% CI 0,56, 1,73; p = 0,0001). Además, un mayor número de pacientes mostraron una diferencia mínima clínicamente relevante (MCID) en al menos una de las categorías analizadas: volumen espiratorio forzado en 1 s (VEMS), SGRQ o TDI cuando fueron tratados con tiotropio/olodaterol (87,7%) en comparación con tiotropio (74,5%), odds ratio de 2,43 ± 0,77 (95% CI 1,32, 4,51; p = 0,0046).

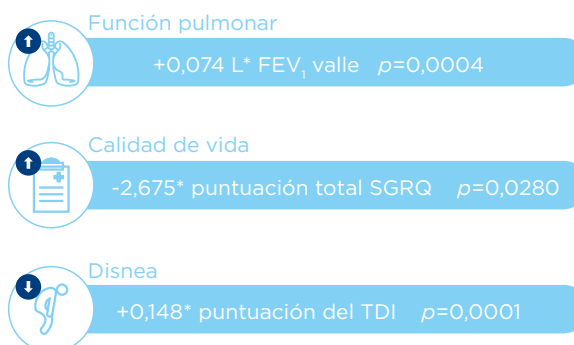
En el segundo estudio<sup>6</sup> también se realizó un análisis *post-hoc* de los ensayos clínicos TONADO (1+2) y OTEMTO (1+2), pero en éste se evaluó la eficacia de la doble broncodilatación con 5 μg/5 μg de tiotropio/olodaterol frente a monoterapia con 5 μg de tiotropio en 1.078 pacientes con EPOC mo-

derada a grave sin tratamiento broncodilatador de mantenimiento, es decir pacientes *naïve* al inicio del estudio y tras 12 semanas de tratamiento. Se objetivaron mejorías significativas en los resultados estudiados como función pulmonar, calidad de vida y disnea (Figura 2). El FEV<sub>1</sub> valle mejoró 0,056 ± 0,012 L (95% CI 0,033, 0,079; p < 0,0001), el SGRQ –1,780 ± 0,686 (95% CI –3,126, –0,434; p = 0,0096) y el TDI 0,409 ± 0,169 (95% CI 0,077, 0,741; p = 0,0158). Después de 12 semanas de tratamiento, los pacientes con tiotropio/olodaterol tenían un 60% más de probabilidades de experimentar una MCID en el VEMS, la puntuación SGRQ o la puntuación TDI en comparación con el tiotropio solo (OR 1,60 ± 0,26; IC del 95%: 1,17; 2,19; p = 0,0036). En el análisis por subgrupos, tiotropio/olodaterol proporcio-

**Figura 1. Beneficios de tiotropio/olodaterol en pacientes con EPOC que han recibido únicamente LAMA como tratamiento de inicio: análisis combinado de TONADO<sup>®</sup>/OTEMTO<sup>®</sup>**



**Los pacientes que se trataron con T/O en lugar de mantenerlos con T en monoterapia mostraron una mejora superior de los siguientes parámetros:**



\*Diferencia media entre los pacientes tratados con T/O 5/5 μg o T 5 μg durante 12 semanas que previamente habían sido tratados con LAMA. Los efectos adversos detectados fueron similares en ambos grupos.

## Conclusión:

Estos resultados apoyan la escalada a la doble broncodilatación en pacientes que recibían previamente LAMA en monoterapia sin comprometer su seguridad.

CI: corticosteroides inhalados; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV1: volumen espiratorio forzado en 1 segundo; LABA: agonistas β2 de acción prolongada; LAMA: antagonistas muscarínicos de acción prolongada; O: olodaterol; SGRQ: cuestionario respiratorio de St. George; T: tiotropio; TDI: índice de transición de la disnea. Buhl, *et al.*<sup>(5)</sup>.

## “Maximizar la broncodilatación de forma precoz podría considerarse como primera línea de tratamiento en los pacientes con EPOC de reciente diagnóstico”

no mejoras significativas en comparación con tiotropio solo en los pacientes GOLD 2. Por lo tanto, la terapia combinada podría ser beneficiosa en pacientes en esta etapa más temprana de la EPOC.

En ambos estudios el perfil de seguridad de la doble broncodilatación con tiotropio/olodaterol fue similar a la de la monoterapia con tiotropio.

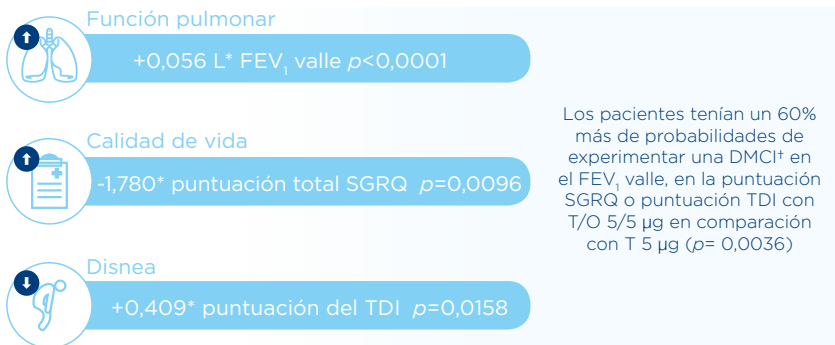
### CONCLUSIÓN

La sintomatología de la EPOC está presente en todos los estadios de la enfermedad y merma la calidad de vida de los pacientes. La doble broncodilatación con tiotropio/olodaterol ha demostrado obtener beneficios en función pulmonar, calidad de vida y disnea cuando se compara con pacientes tratados con tiotropio o con pacientes *naï-*

**Figura 2. Beneficios de tiotropio/olodaterol en pacientes con EPOC que no han recibido tratamiento de mantenimiento previo: análisis combinado de TONADO®/OTEMTO®**



**Los pacientes que se trataron con T/O en lugar de mantenerlos con T en monoterapia mostraron una mejora superior de los siguientes parámetros:**



\*Diferencia media en pacientes sin tratamiento de mantenimiento previo entre T/O 5/5 µg y T 5 µg después de 85 días. \*La diferencia mínima clínicamente importante (DMCI) se define como el cambio desde el valor inicial en la FEV<sub>1</sub> (> 0,1 L), puntuación SGRQ (≥4 unidades) o el TDI (≥1 unidad) a las 12 semanas.

**Conclusión:** El tratamiento inicial con T/O en pacientes no expuestos a un tratamiento de mantenimiento previo supone una mejoría clínica superior en comparación con T en monoterapia.

CI: corticosteroides inhalados; DMCI: diferencia mínima clínicamente importante; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en 1 segundo; LABA: agonistas β<sub>2</sub> de acción prolongada; LAMA: antagonistas muscarínicos de acción prolongada; O: olodaterol; SGRQ: cuestionario respiratorio de St. George; T: tiotropio; TDI: índice de transición de la disnea. Buhl, *et al.*<sup>(5)</sup>.

ve. Aunque son necesarios más estudios a largo plazo, maximizar la broncodilatación de forma precoz podría considerarse como primera línea de tratamiento en los pacientes con EPOC de reciente diagnóstico.

### BIBLIOGRAFÍA

- The Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD.** Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Updated 2020. <https://goldcopd.org>.
- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al.** Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary disease (COPD) – the Spanish COPD Guideline (GesEPOC). 2017 Version. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(Supl 1): 2-5.
- Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M.** A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/ LABA for the treatment of stable COPD. *Chest.* 2016;149(5): 1181-1196.
- Calzetta L, Ora J, Cavalli F, et al.** Impact of LABA/LAMA combination on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD: a pair-wise and network meta-analysis. *Respir Med.* 2017;129:189-98.
- Buhl R, Singh D, De la Hoz A, Xue W, Ferguson GT.** Benefits of Tiotropium/Olodaterol Compared with Tiotropium in Patients with COPD Receiving only LAMA at Baseline: Pooled Analysis of the TONADO® and OTEMTO® Studies. *Adv Ther* 2020; 37(8): 3485-99.
- Buhl R, De la Hoz A, Xue W, Singh D, Ferguson GT.** Efficacy of Tiotropium/Olodaterol Compared with Tiotropium as a First-Line Maintenance Treatment in Patients with COPD Who Are Naïve to LAMA, LABA and ICS: Pooled Analysis of Four Clinical Trials. *Adv Ther.* 2020;37(10).
- Van Koppen CJ, Blankesteyn WM, Klaassen AB, Rodrigues de Miranda JF, Beld AJ, van Ginneken CA.** Autoradiographic visualization of muscarinic receptors in pulmonary nerves and ganglia. *Neurosci Lett.* 1987; 83(3):237-40.
- Caulfield MP, Birdsall NJM.** International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev* 1998;50:279-90.
- López-Campos JL.** M2-β<sub>2</sub> interaction: a basis for combined bronchodilator treatment. *Arch Bronconeumol.* 2013;49(7):279-81.

## Associations Among 25-Hydroxyvitamin D Levels, Lung Function, and Exacerbation Outcomes in COPD. An analysis of the SPIROMICS Cohort

Burkes RM, Ceppe AS, Doerschuk CM, Couper D, Hoffman EA, Comellas AP, et al.

### ABSTRACT

**Background:** The relationship between 25-hydroxyvitamin D (25-OH-vitamin D) and COPD outcomes remains unclear. Using the Subpopulations and Intermediate Outcome Measures in COPD Study (SPIROMICS), we determined associations among baseline 25-OH-vitamin D and cross-sectional and longitudinal lung function and COPD exacerbations.

**Methods:** Serum 25-OH-vitamin D level was measured in stored samples from 1,609 SPIROMICS participants with COPD. 25-OH-vitamin D levels were modeled continuously and dichotomized as deficient (< 20 ng/mL) vs not deficient ( $\geq$  20 ng/mL). Outcomes of interest included % predicted FEV<sub>1</sub> (current and 1-year longitudinal decline) and COPD exacerbations (separately any and severe, occurring in prior year and first year of follow-up).

**Results:** Vitamin D deficiency was present in 21% of the cohort and was more prevalent in the younger, active smokers, and blacks. Vitamin D deficiency was independently associated with lower % predicted FEV<sub>1</sub> (by 4.11%) at enrollment (95% CI, -6.90% to -1.34% predicted FEV<sub>1</sub>;  $P = .004$ ), 1.27% predicted greater rate of FEV<sub>1</sub> decline after 1 year (95% CI, -2.32% to -0.22% predicted/y;  $P = .02$ ), and higher odds of any COPD exacerbation in the prior year (OR, 1.32; 95% CI, 1.00-1.74;  $P = .049$ ). Each 10-ng/mL decrease in 25-OH-vitamin D was associated with lower baseline lung function (-1.04% predicted; 95% CI, -1.96% to -0.12% predicted;  $P = .03$ ) and increased odds of any exacerbation in the year before enrollment (OR, 1.11; 95% CI, 1.01-1.22;  $P = .04$ ).

**Conclusions:** Vitamin D deficiency is associated with worse cross-sectional and longitudinal lung function and increased odds of prior COPD exacerbations. These findings identify 25-OH-vitamin D levels as a potentially useful marker of adverse COPD-related outcomes.

*Chest.* 2020;157(4):856-65.

### COMENTARIO

Morchón Simón D<sup>1</sup>, Pineda Alonso M<sup>2</sup>, Vega Tejedor G<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Medina del Campo, Valladolid

<sup>2</sup>Hospital Universitario de Palencia

La 25-OH-vitamina D tiene conocidos efectos sobre el sistema inmunológico y músculo-esquelético, es por ello que se plantea una posible relación entre sus niveles y determinados parámetros en la EPOC. Hasta el momento no se ha establecido el impacto del

déficit de 25-OH-vitamina D en individuos con EPOC. Para analizar su asociación con la función pulmonar y las exacerbaciones se utilizó la cohorte del estudio SPIROMICS.

De los 1.609 participantes en la cohorte analizada, hasta un 21% tenía déficit de vitamina D en sus distintos grados, estando asociado con raza negra, menor edad y tabaquismo activo. Entre estos pacientes el déficit se mostró asociado de forma independiente con:

- Menor porcentaje (entorno al 4,11%) sobre el FEV<sub>1</sub> predicho al inicio.
- Mayor tasa de reducción en la función pulmonar a lo largo del año siguiente a la inclusión.
- Mayor riesgo de haber sufrido exacerbaciones de EPOC de cualquier tipo en el año previo.

Aunque se trata de un estudio observacional, y por tanto no permite establecer una relación de causalidad, estos hallazgos describen potenciales efectos adversos del déficit de vitamina D sobre la función pulmonar.

Se plantea el posible efecto terapéutico de la suplementación de vitamina D en pacientes con EPOC y déficit. Hasta el momento este efecto no ha sido demostrado por lo que sería necesario desarrollar ensayos clínicos que permitan aclarar el papel de la vitamina D dentro del tratamiento de la EPOC.

## Significant reduction in hospital admissions for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Hong Kong during coronavirus disease 2019 pandemic

Chan KPF, Ma TF, Kwok WC, Leung JKC, Chiang KY, Ho JCM, et al.

### ABSTRACT

**Background:** Chronic respiratory diseases are risk factors for severe disease in coronavirus disease 2019 (COVID-19). Respiratory tract infection is one of the commonest causes of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). There has not been evidence suggesting the link between COVID-19 and AECOPD, especially in places with dramatic responses in infection control with universal masking and aggressive social distancing.

**Methods:** This is a retrospective study to assess the number of admissions of AECOPD in the first three months of 2020 in Queen Mary Hospital with reference to the admissions in past five years. Log-linear model was used for statistical inference of covariates, including percentage of masking, air quality health index and air temperature.

**Results:** The number of admissions for AECOPD significantly decreased by 44.0% (95% CI 36.4%–52.8%,  $p < 0.001$ ) in the

first three months of 2020 compared with the monthly average admission in 2015–2019. Compare to same period of previous years, AECOPD decreased by 1.0% with each percent of increased masking ( $p < 0.001$ ) and decreased by 3.0% with increase in 1 °C in temperature ( $p = 0.045$ ). The numbers of admissions for control diagnoses (heart failure, intestinal obstruction and iron deficiency anaemia) in the same period in 2020 were not reduced.

**Conclusion:** The number of admissions for AECOPD decreased in first three months of 2020, compared with previous years. This was observed with increased masking percentage and social distancing in Hong Kong. We postulated universal masking and social distancing during COVID-19 pandemics both contributed in preventing respiratory tract infections hence AECOPD.

*Respir Med.* 2020 Sep;171:106085.

## COMENTARIO

Morchón Simón D<sup>1</sup>, Vega Tejedor G<sup>2</sup>, Pineda Alonso M<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Medina del Campo, Valladolid

<sup>2</sup>Hospital Universitario de Palencia

Este estudio observacional desarrollado en un hospital terciario de Hong Kong se presenta como el primero en evaluar la repercusión de las medidas no farmacológicas de prevención de la COVID-19 sobre las hospitalizaciones por agudización de EPOC (AECOPD).

Se trata de un estudio retrospectivo que analiza el número de ingresos por AECOPD en los 3 primeros meses del año 2020, periodo en el que el porcentaje de uso de la mascarilla facial alcanzó hasta un 98,8% entre la población de Hong Kong y se adoptó un distanciamiento social intenso. Se pone este dato en relación con lo ocurrido en los mismos meses de los años 2015-2019. Asimismo, se registra el número de ingresos por insuficiencia cardiaca, obstrucción intestinal y anemia ferropénica, como comparadores. También se midió la incidencia de *influenza* A y B en el mismo periodo.

Los resultados demuestran una caída de hasta el 44% en el número de ingresos, sin que exista diferencia significativa en la duración de la estancia ni en la mortalidad con respecto a los años previos, asumiendo por tanto que la gravedad de las AECOPD es similar. Del mismo modo, no se demuestra diferencia significativa en el número de ingresos por las patologías utilizadas como control, lo cual apoya que la reducción de ingresos por AECOPD no se explica por una disminución en el número de consultas atribuible al miedo a acudir a los hospitales. Por otro lado, existe una reducción significativa en el número de infecciones por *influenza* A y B que se correlaciona también con la caída de AECOPD.

Así pues, se propone que el uso universal de la mascarilla facial y la distancia de seguridad tendrían un beneficio que va más allá de la prevención de la COVID-19, consiguiendo una reducción en la incidencia de infecciones respiratorias y por tanto de los ingresos por AECOPD.

## Association Between Initiation of Pulmonary Rehabilitation After Hospitalization for COPD and 1-Year Survival Among Medicare Beneficiaries

Lindenauer PK, Stefan MS, Pekow PS, Mazor KM, Priya A, Spitzer KA, et al.

### ABSTRACT

**Importance:** Meta-analyses have suggested that initiating pulmonary rehabilitation after an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was associated with improved survival, although the number of patients studied was small and heterogeneity was high. Current guidelines recommend that patients enroll in pulmonary rehabilitation after hospital discharge.

**Objective:** To determine the association between the initiation of pulmonary rehabilitation within 90 days of hospital discharge and 1-year survival.

**Design, setting, and patients:** This retrospective, inception cohort study used claims data from fee-for-service Medicare beneficiaries hospitalized for COPD in 2014, at 4446 acute care hospitals in the US. The final date of follow-up was December 31, 2015.

**Exposures:** Initiation of pulmonary rehabilitation within 90 days of hospital discharge.

**Main outcomes and measures:** The primary outcome was all-cause mortality at 1 year. Time from discharge to death was modeled using Cox regression with time-varying exposure to pulmonary rehabilitation, adjusting for mortality and for unbalanced characteristics and propensity to initiate pulmonary rehabilitation. Additional analyses evaluated the association between timing of pulmonary rehabilitation and mortality and between number of sessions completed and mortality.

**Results:** Of 197 376 patients (mean age, 76.9 years; 115 690 [58.6%] women), 2721 (1.5%) initiated pulmonary rehabilitation within 90 days of discharge. A total of 38 302 (19.4%) died within 1 year of discharge, including 7.3% of patients who initiated pulmonary rehabilitation within 90 days and 19.6% of patients who initiated pulmonary rehabilitation after 90 days or not at all. Initiation within 90 days was significantly associated with lower risk of death over 1 year (absolute risk difference [ARD], -6.7% [95% CI, -7.9% to -5.6%]; hazard ratio [HR], 0.63 [95% CI, 0.57 to 0.69];  $P < .001$ ). Initiation of pulmonary rehabilitation was significantly associated with lower mortality across start dates ranging from 30 days or less (ARD, -4.6% [95% CI, -5.9% to -3.2%]; HR, 0.74 [95% CI, 0.67 to 0.82];  $P < .001$ ) to 61 to 90 days after discharge (ARD, -11.1% [95% CI, -13.2% to -8.4%]; HR, 0.40 [95% CI, 0.30 to 0.54];  $P < .001$ ). Every 3 additional sessions was significantly associated with lower risk of death (HR, 0.91 [95% CI, 0.85 to 0.98];  $P = .01$ ).

**Conclusions and relevance:** Among fee-for-service Medicare beneficiaries hospitalized for COPD, initiation of pulmonary rehabilitation within 3 months of discharge was significantly

associated with lower risk of mortality at 1 year. These findings support current guideline recommendations for pulmonary rehabilitation after hospitalization for COPD, although the potential for residual confounding exists and further research is needed.

*JAMA. 2020;323(18):1813-23.*

## COMENTARIO

Pineda Alonso M<sup>1</sup>, Vega Tejedor G<sup>1</sup>, Morchón Simón D<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Palencia

<sup>2</sup>Hospital de Medina del Campo, Valladolid

La rehabilitación pulmonar se ha considerado beneficiosa en pacientes estables sintomáticos. Actualmente se centra su función después de una exacerbación, sabiendo que es un periodo marcado por el aumento de riesgo de mortalidad y los altos niveles de utilización médica.

El objetivo de este estudio de cohortes retrospectivo fue valorar la posible asociación entre el inicio de la rehabilitación pulmonar dentro de los 90 primeros días tras el alta y la supervivencia al año de los pacientes con EPOC hospitalizados en 2014.

Se excluyeron los que habían recibido rehabilitación el año previo, los que habían tenido un ingreso de más de 30 días y los que murieron en el primer mes tras el alta hospitalaria.

En total se evaluaron 197.376 pacientes de 4.446 hospitales. Un 1,5% iniciaron la rehabilitación pulmonar los primeros 90 días tras el alta y 1,6% entre el día 91-365 días. En comparación a los que nunca iniciaron rehabilitación estos grupos eran más jóvenes, con más proporción de varones, había más personas de raza blanca y vivían más cerca de un centro de rehabilitación pulmonar.

El inicio de la rehabilitación pulmonar en los primeros 90 días se asoció significativamente con una mortalidad más baja (7,3%) en comparación con el inicio posterior o el no inicio (14,1%). Del grupo de inicio precoz, un 98,8% sobrevivieron a los primeros tres meses y un 93,8% el primer año. Completaron una mediana de 9 sesiones; cada 3 sesiones adicionales se asociaron significativamente con una menor mortalidad.

A pesar de la eficacia es llamativo que menos de un 2% iniciaran la rehabilitación de manera precoz.

El estudio está limitado al no recibir un tratamiento aleatorizado, no medir la función pulmonar, no disponer de la causa de la muerte y no tener datos de los componentes individuales de la rehabilitación pulmonar.

## Critical error frequency and the Impact of Training with Inhalers Commonly used for Maintenance Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Collier DJ, Wielders P, van der Palen J, Heyes L, Midwinter D, Collison K, et al.

## ABSTRACT

**Introduction:** Training in correct inhaler use, ideally in person or by video demonstration, can minimize errors but is rarely provided in clinics. This open-label, low-intervention study evaluated critical error rates with dry-powder inhalers (DPIs), before and after training, in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

**Methods:** Patients prescribed an inhaled corticosteroid (ICS)/long-acting  $\beta$ 2-agonist (LABA) (ELLIPTA, Turbuhaler, or DISKUS), long-acting muscarinic antagonist (LAMA)/LABA (ELLIPTA or Breezhaler), or LAMA-only DPI (ELLIPTA, HandiHaler, or Breezhaler) were enrolled. Critical errors were assessed before training (Visit 1 [V1]; primary endpoint) and 6 weeks thereafter (Visit 2 [V2]; secondary endpoint). Logistic regression models were used to calculate odds ratios (ORs) for between-group comparisons.

**Results:** The intent-to-treat population comprised 450 patients. At V1, fewer patients made  $\geq 1$  critical error with ELLIPTA (10%) versus other ICS/LABA DPIs (Turbuhaler: 40%, OR 4.66,  $P=0.005$ ; DISKUS: 26%, OR 2.48,  $P=0.114$ ) and other LAMA or LAMA/LABA DPIs (HandiHaler: 34%, OR 3.50,  $P=0.026$ ; Breezhaler: 33%, OR 3.94,  $P=0.012$ ). Critical error rates with the primary ICS/LABA DPI were not significantly different between ELLIPTA ICS/LABA (10%) and ICS/LABA plus LAMA groups (12-25%). Critical errors with the primary ICS/LABA DPI occurred less frequently with ELLIPTA ICS/LABA with or without LAMA (11%) versus Turbuhaler ICS/LABA with or without LAMA (39%, OR 3.99,  $P<0.001$ ) and DISKUS ICS/LABA with or without LAMA (26%, OR 2.18,  $P=0.069$ ). Simulating single-inhaler versus multiple-inhaler triple therapy, critical error rates were lower with ELLIPTA fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI; 10%) versus ELLIPTA FF/VI plus LAMA (22%), considering errors with either DPI (OR 2.50,  $P=0.108$ ). At V2, critical error rates decreased for all DPIs/groups, reaching zero only for ELLIPTA. Between-group comparisons were similar to V1.

**Conclusion:** Fewer patients made critical errors with ELLIPTA versus other ICS/LABA, and LAMA or LAMA/LABA DPIs. The effect of "verbal" training highlights its importance for reducing critical errors with common DPIs.

*Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020;15:1301-13.*

## COMENTARIO

Pineda Alonso M<sup>1</sup>, Morchón Simón D<sup>2</sup>, Vega Tejedor G<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Palencia

<sup>2</sup>Hospital de Medina del Campo, Valladolid

La asociación entre "errores críticos" en la técnica de inhalación y la eficacia reducida del tratamiento es ampliamente reconocida. Entendemos por errores críticos los que pueden reducir la cantidad de medicación administrada y por lo tanto influir en los resultados.

En este estudio participaron 13 centros de los Países Bajos y Reino Unido de junio 2017 a marzo 2018, donde se reclutaron pacientes con EPOC con 40 años o más, que recibían tratamiento con un dispositivo de polvo seco (DPI) al menos desde 3 meses antes de su inclusión, para evaluar el uso correcto de su propio dispositivo.

En la visita 0 se recopilaron datos demográficos, tabaquismo, puntuación CAT y tiempo desde la última formación.

En la visita 1 se evaluó la técnica de inhalación sin ninguna instrucción previa. Los pacientes que cometieron errores recibieron instrucciones verbales del uso y los que no, simplemente fueron informados del uso correcto del inhalador.

A las 6 semanas se procedió a la visita 2 donde se evaluaron y anotaron los errores en el uso del DPI y se registraron los cambios en el estado de salud y los dispositivos.

El criterio de valoración principal fue el porcentaje de pacientes que cometieron un error o más en la primera visita. El criterio secundario fue el porcentaje que lo cometieron en la segunda visita.

Hubo diferentes errores según los dispositivos: no perforar adecuadamente la cápsula, no mantener la posición vertical, exhalar en la boquilla antes de inhalar...

El error crítico más común fue exhalar aire en la boquilla antes de inhalar, que puede introducir humedad en la boquilla y producir grumos en la medicación.

El número de pacientes que cometieron un error o más general fue del 34% con ELLIPTA, 64% con Turbuhaler y 60% con DISKUS. Los pacientes que utilizaban ELLIPTA demostraron también la tasa de error crítico más baja tanto en la combinación de corticoides inhalados/LABA como en los LAMA o LAMA/LABA.

El estudio demostró como el entrenamiento con el inhalador reduce los errores críticos, comparando los resultados entre las visitas. También reveló las diferencias de facilidad del uso entre inhaladores polvo seco a favor de ELLIPTA. Por último, confirmó la idea de la técnica mejorada cuando se usan menos inhaladores.

## Oral nitrate supplementation to enhance pulmonary rehabilitation in COPD: ON-EPIC a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised parallel group study

Pavitt MJ, Tanner RJ, Lewis A, Buttery S, Mehta B, Jefford H, et al.

### ABSTRACT

**Rationale:** Dietary nitrate supplementation has been proposed as a strategy to improve exercise performance, both in healthy individuals and in people with COPD. We aimed to assess whether it could enhance the effect of pulmonary rehabilitation (PR) in COPD.

**Methods:** This double-blind, placebo-controlled, parallel group, randomised controlled study performed at four UK centres, enrolled adults with Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease grade II–IV COPD and Medical Research Council dyspnoea score 3–5 or functional limitation to undertake a twice weekly 8-week PR programme. They were randomly assigned (1:1) to either 140 mL of nitrate-rich beetroot juice (BRJ) (12.9 mmol

nitrate), or placebo nitrate-deplete BRJ, consumed 3 hours prior to undertaking each PR session. Allocation used computer-generated block randomisation.

**Measurements:** The primary outcome was change in incremental shuttle walk test (ISWT) distance. Secondary outcomes included quality of life, physical activity level, endothelial function via flow mediated dilatation, fat-free mass index and blood pressure parameters.

**Results:** 165 participants were recruited, 78 randomised to nitrate-rich BRJ and 87 randomised to placebo. Exercise capacity increased more with active treatment (n=57) than placebo (n=65); median (IQR) change in ISWT distance +60 m (10, 85) vs +30 m (0, 70), estimated treatment effect 30 m (95% CI 10 to 40); p=0.027. Active treatment also impacted on systolic blood pressure: treatment group -5.0 mm Hg (-5.0, -3.0) versus control +6.0 mm Hg (-1.0, 15.5), estimated treatment effect -7 mm Hg (95% CI 7 to -20) (p<0.0005). No significant serious adverse events or side effects were reported.

**Conclusions:** Dietary nitrate supplementation appears to be a well-tolerated and effective strategy to augment the benefits of PR in COPD.

*Thorax. 2020;75:547-55.*

### COMENTARIO

Vega Tejedor G<sup>1</sup>, Pineda Alonso M<sup>1</sup>, Morchón Simón D<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Palencia

<sup>2</sup>Hospital de Medina del Campo, Valladolid

Una característica de la EPOC es la disminución en la capacidad al ejercicio de los pacientes que implica limitaciones en su vida diaria. La European Respiratory Society y la American College of Chest Physicians han elaborado unas guías de rehabilitación pulmonar. Es una terapia multimodal que incluye educación nutricional, intervención psicológica combinada con un entrenamiento físico.

El objetivo del estudio fue determinar si suplementos de nitrato oral unas horas antes de la sesión física del rehabilitación pulmonar podía mejorar la capacidad al ejercicio. Se reclutaron pacientes con EPOC, grados II-IV, que acudían a rehabilitación pulmonar durante 8 semanas de tres hospitales británicos entre enero de 2015 y noviembre 2017. Los individuos fueron aleatorizados 1:1, 78 recibieron 140 ml de zumo de remolacha rico en nitrato y 87 aleatorizados a placebo, consumido 3 horas antes de cada sesión de rehabilitación pulmonar. Para conocer los beneficios de los suplementos de nitrato se realizaron las siguientes medidas: espirometría al inicio y al final de las 8 semanas de rehabilitación pulmonar, medición diaria de la presión arterial y los pacientes llevaban durante todo el día sensores de actividad física. Se realizaron además cuestionarios de calidad de vida, de grado de disnea y de ansiedad y depresión al inicio y fin del periodo de rehabilitación.

Los resultados obtenidos mostraron que los pacientes con suplementos de nitrato mejoraban su capacidad al ejercicio, en el shuttle walk test (caminata de carga progresiva). No se encontraron diferencias en ambos grupos en el grado de sensación de disnea ni en los test de calidad de vida ni cambios en la composición



grasa corporal. Lo que sí se objetivó fue un descenso tanto en la presión sistólica como diastólica en grupo con suplementos de nitrato de más de 5 mmHg. Además, en el grupo de nitrato se objetivó mayor actividad física en los sensores de actividad con mayor cantidad de pasos recorridos al día. No se objetivaron efectos adversos importantes secundarios a los suplementos de nitrato oral.

Al ser un grupo pequeño hacen falta mayores estudios que puedan apoyar los resultados de este estudio. Insistiendo además en el estudio la importancia de aumentar las unidades de rehabilitación pulmonar.

## Effects of Pulmonary Hypertension on Exercise Capacity in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Blanco I, Valeiro B, Torres-Castro R, Barberán-García A, Torralba Y, Moisés J, et al.

### ABSTRACT

**Introduction:** The impact of pulmonary hypertension (PH) on exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has not been fully elucidated. It is necessary to characterize pulmonary hemodynamics in patients with moderate to severe COPD in order to improve their management. The aim of the study was to determine whether in COPD the presence of PH is associated with reduced exercise tolerance in a cohort of stable COPD patients.

**Methods:** Cross-sectional analysis of 174 COPD patients clinically stable: 109 without PH and 65 with PH (COPD-PH). We assessed socio-demographic data, lung function, quality of life, dyspnea, cardiopulmonary exercise testing (CPET), constant workload endurance time (CWET), and six-minute walk test (6MWT). We elaborated a logistic regression model to explore the impact of PH on exercise capacity in COPD patients. **Results:** COPD-PH patients showed lower exercise capacity both at maximal (CPET) (43(20) versus 68(27) Watts and 50 (19)% versus 71 (18)% predicted peak oxygen consumption (VO<sub>2</sub>peak), COPD-PH and COPD, respectively), and at submaximal tests (6MWT) (382(94) versus 486(95) m). In addition, the COPD-PH group had lower endurance time than the

non-PH COPD group (265(113) s and 295(164) s, respectively).

**Conclusions:** The presence of PH is an independent factor that impairs exercise capacity in COPD.

*Arch Bronconeumol.* 2020;56(8):499-505.

### COMENTARIO

Vega Tejedor G<sup>1</sup>, Morchón Simón D<sup>2</sup>, Pineda Alonso M<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Palencia

<sup>2</sup>Hospital de Medina del Campo, Valladolid

La hipertensión pulmonar es una complicación frecuente de la EPOC. La prevalencia no está del todo clara, ya que los estudios oscilan entre el 21 y el 91%. Clínicamente se sabe que los pacientes con hipertensión pulmonar tienen más agudizaciones y menor supervivencia. Los pacientes con EPOC tienen una reducida tolerancia al ejercicio comparados con pacientes sanos de características antropométricas similares. El objetivo del estudio es determinar en una cohorte de pacientes con EPOC estables si la hipertensión pulmonar está asociada a una reducción a la tolerancia al ejercicio y a una peor calidad de vida.

Este es un estudio transversal de 174 pacientes con EPOC estables, 109 sin hipertensión pulmonar y 65 con hipertensión. La hipertensión pulmonar fue medida mediante un ecocardiograma, y solo se incluyeron pacientes con hipertensión pulmonar tipo III (secundaria a enfermedad pulmonar y/o hipoxia). Se valoraron datos de función pulmonar, situación sociodemográfica, calidad de vida y disnea. Se realizó una prueba de ejercicio cardiopulmonar, en la que se midió el tiempo al tolerancia de ejercicio constante y se realizó el test de la marcha de los 6 minutos. Se elaboró un modelo de regresión logística para valorar el impacto de la hipertensión pulmonar en la capacidad de ejercicio de los pacientes con EPOC.

Los pacientes con EPOC e hipertensión pulmonar mostraron una menor capacidad de ejercicio tanto en pruebas máximas como submáximas, un menor tiempo de resistencia al ejercicio, una mayor desaturación durante el ejercicio, tenían más disnea y peor calidad de vida. Además, niveles más altos de hipertensión pulmonar están asociados a una menor tolerancia al ejercicio independientemente de la severidad de la EPOC. Aunque estos resultados eran los esperados, es necesario caracterizar la hemodinámica pulmonar y la respuesta al ejercicio para elegir las mejores estrategias terapéuticas, especialmente en aquellos candidatos a rehabilitación pulmonar.

# La importancia del flujo inspiratorio y el depósito pulmonar a la hora de elegir un inhalador: revisión sistemática de la literatura

Antonia Fuster Gomila

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Son Llàtzer. Palma de Mallorca

La medicación inhalada constituye el tratamiento de primera línea de enfermedades respiratorias como el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Su efectividad está en relación con la cantidad de fármaco que logre depositarse más allá de la región orofaríngea, con el lugar en que se produzca el depósito y con la distribución uniforme o no del mismo. Otros factores trascendentes son el tamaño de las partículas inhaladas, las condiciones de respiración, la geometría de las vías aéreas y los mecanismos de aclaramiento mucociliar.

Actualmente, en la práctica clínica, hay una variedad de dispositivos disponibles para el tratamiento de estos pacientes: a) inhaladores de cartucho presurizado conocidos como pMDI, por sus siglas en inglés (*pressurized Metered Dose Inhaler*), o de

dosis medida en español, que pueden utilizarse con o sin cámaras de inhalación b) inhaladores de polvo seco, conocidos como DPI, por sus siglas en inglés (*dry powder inhalers*), c) inhalador de nube de vapor suave, conocido como SMI, por sus siglas en inglés (*soft mist inhaler*).

La elección de un inhalador es un punto clave porque impacta en la adherencia del paciente al tratamiento, la efectividad del fármaco y los resultados a largo plazo. Diferentes estudios han evaluado cuáles son los factores que se deben considerar a la hora de elegir el dispositivo más adecuado. Según la opinión de muchos expertos, la generación de un alto depósito pulmonar y una correcta dispensación con bajas tasas de flujo inspiratorio son los factores más importantes para lograr resultados óptimos de la enfermedad<sup>1</sup>. Otros, como la técnica de inhalación, las posibles dificultades con el dispositivo y las preferencias de los pacientes, también se consideran relevantes.

A continuación, se exponen las características de los distintos dispositivos de inhalación.

## INHALADORES DE CARTUCHO PRESURIZADO (PMDI)

En líneas generales, los pMDI constan de un cartucho presurizado, metálico, en el que el fármaco se encuentra almacenado en fase líquida a presión, disuelto en el propelente como una solución, o también puede hallarse como una suspensión, en la que las partículas del principio activo se encuentran en fase sólida suspendidas en el propelente líquido.

**“La elección de un inhalador es un punto clave porque impacta en la adherencia del paciente al tratamiento, la efectividad del fármaco y los resultados a largo plazo”**

Las partículas serán transportadas hasta la vía respiratoria en la corriente de aire que el paciente genera al inspirar. Lo hacen a una gran velocidad [ $>30$  m/s para los antiguos propelentes fluoro carbonados y de 2 a 8,4 m/s para los nuevos hidrofluoroalcanos (HFA)]. El diseño de estos dispositivos permite generar dosis fijas del fármaco, si bien cuando se encuentran en suspensión se requiere agitación previa a la administración, con el objeto de alcanzar una dosis homogénea en cada aplicación. A lo largo de las últimas tres décadas se ha sustituido el clorofluorocarbono (CFC) que, al exponerse en la estratosfera a la luz solar, libera radicales clorinas resultando lesivos para la capa de ozono atmosférica. En su lugar

**“La medicación inhalada constituye el tratamiento de primera línea de enfermedades respiratorias como el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica”**

se utilizan los hidrofluoroalcanos (HFA) no clorados.

El amplio uso de los pMDI se ve facilitado por su competitivo precio y la buena aceptación por parte de los pacientes de este tipo de dispositivos. No contiene lactosa, pero puede contener algún otro elemento.

Los pMDI requieren caudales inspiratorios bajos, alrededor de 20 l/min, para lograr un adecuado depósito pulmonar. No hay diferencias importantes con el uso de un propulsor u otro. Para este tipo de inhaladores, para generar un correcto flujo de aire inspiratorio y depósito pulmonar, se recomienda comenzar a respirar desde la capacidad funcional residual, luego activar el inhalador e iniciar la inhalación con un caudal inspiratorio inferior a 60 l/min. y, al final de la inspiración, realizar una apnea de unos 10 segundos. Esto implica que los pacientes necesitan una correcta técnica de inhalación y coordinación.

#### Tipos de inhaladores presurizados

- **Convencionales:** las partículas generadas tienen un DMMA, de entre 1 y 4  $\mu$  y, por tanto, se sitúan en el rango necesario para poder depositarse en la vía respiratoria inferior (1-5  $\mu$ ). Salen a una gran velocidad por lo que, si no existe una buena coordinación, una gran parte puede impactar en la orofaringe. La tasa de depósito pulmonar de los pMDI es baja, varía del 8% al 53%<sup>2</sup>. Sin embargo, esta tasa aumenta si se emplea una cámara de inhalación al 11-68%<sup>3</sup>.

- **De dosis controlada de partícula extrafina:** se trata de una solución de partículas de pequeño tamaño, DMMA alrededor de 1,4  $\mu$ , en un propelente HFA. Al ser solución, no precisa agitación previa. Con apariencia similar a los convencionales; sin embargo, el orificio de salida es menor. Ofrece así una salida más lenta del aerosol, y con ello, facilita la coordinación durante la maniobra de inhalación, menor impacto de fármaco en la orofaringe y un mejor depósito pulmonar, de hasta el 56% de la dosis emitida, incluso con flujos inspiratorios bajos de alrededor de 30 l/min<sup>4</sup>.

#### INHALADORES DE POLVO SECO (DPI)

Son una alternativa a los pMDI cuando existen problemas de coordinación entre la activación del dispositivo y la inhalación. Contienen el principio activo en forma de polvo que se libera tras la inspiración activa del paciente. El aerosol que se genera es de

## “El dispositivo inhalador de nube de vapor suave es un dispositivo que requiere un esfuerzo mínimo de inhalación por parte del paciente y permite una administración eficaz del fármaco”

tipo heterodisperso y el tamaño de las partículas respirables que se originan depende del flujo inspiratorio del paciente y de la técnica inhalatoria. Son dispositivos accionados por el flujo inspiratorio del paciente. No contienen propelentes y proporcionan un buen depósito pulmonar<sup>5</sup>. El flujo inspiratorio para una correcta administración es de 30-60 l/min, pero para ser activado el sistema, el mínimo flujo es de 30 l/min. Puede ser difícil de conseguir en ancianos y en pacientes con un trastorno respiratorio grave<sup>6</sup>. Los DPI con alta resistencia tienden a producir un mayor depósito pulmonar que los de baja resistencia, aunque su relevancia clínica no está establecida. En general, aunque variable, la resistencia intrínseca de los DPI es mayor en comparación con las resistencias de pMDI y Respimat<sup>®</sup> que son bastante similares y bajas.

Cuando se usa un DPI de alta resistencia, la desagregación y la microdispersión del fármaco en polvo son relativamente independientes del esfuerzo inspiratorio del paciente porque la fuerza impulsora que depende de la resistencia intrínseca del propio DPI es capaz de producir la turbulencia necesaria para una microdispersión eficaz del fármaco. Sin embargo, cuando se utiliza un dispositivo de baja resistencia, la única fuerza que genera turbulencias es el flujo de aire inspiratorio del paciente, que debe ser alto.

Flujos inspiratorios elevados favorecen el depósito central en detrimento del periférico. Cada DPI tiene una resistencia al flujo aéreo distinta que determina el esfuerzo inspiratorio necesario para disparar el polvo. El empleo de un bajo flujo inspiratorio, la humedad y los cambios de temperatura son factores que han demostrado empeorar el depósito pulmonar del fármaco en los DPI.

#### Ventajas de los inhaladores de polvo seco en general

- Eficacia clínica igual o superior a los pMDI convencionales.

- Son pequeños, de fácil manejo y discretos.
- Fácil coordinación entre la pulsación y la inhalación.
- No utilizan gases propelentes contaminantes.
- Tienen un indicador de dosis.
- La dosis liberada del fármaco es uniforme.
- Pueden utilizarse en pacientes laringectomizados y traqueostomizados.

#### Limitaciones de los inhaladores de polvo seco en general

- Precisan de una inspiración voluntaria y con flujos más altos que los pMDI. Flujo inspiratorio de 30-60 L/min, según el dispositivo.
- Ocasionalmente un mayor impacto orofaríngeo.
- En algunos casos, si se sopla dentro del dispositivo, se pierde la dosis preparada.
- Dificultad con algunos inhaladores para apreciar la inhalación.
- En espacios con humedad el fármaco, puede apelmazarse con el vehiculizante y ser ineficaz, motivo por el cual deben conservarse en lugar fresco.
- Son más caros que los pMDI.
- No se pueden utilizar en pacientes con ventilación mecánica.

#### INHALADOR DE NUBE DE VAPOR SUAVE (SMI)

El dispositivo inhalador de nube de vapor suave es un dispositivo que requiere un esfuerzo mínimo de inhalación por parte del paciente y permite una administración eficaz del fármaco, con un mejor depósito pulmonar que los inhaladores de cartucho presurizado (pMDI) y los inhaladores de polvo seco convencionales (DPI).

Hay tres aspectos en el diseño y funcionamiento del dispositivo Respimat<sup>®</sup> Soft Mist relevantes: el tamaño de la partícula que genera, la velocidad de salida del aerosol y la duración de la nube del aerosol:

- Genera un aerosol con el 75% de partículas con un diámetro superior a 1  $\mu\text{m}$  y menores de 5.8  $\mu\text{m}$ , facilitando un depósito pulmonar más eficiente, más del doble proporcionado por los pMDI y los DPI<sup>7</sup>. Se estima que el 60% de las partículas alcanza un MMAD <5  $\mu\text{m}$  con Respimat<sup>®</sup>. Esta tasa es claramente más alta en comparación con las tasas de pMDI y DPI.

- La velocidad de salida del aerosol es mucho más lenta que en los dispositivos presurizados, de 0,84 m/seg, en el rango bajo del flujo inspiratorio generado durante una maniobra inspiratoria<sup>8</sup>, y entre 3 y 10 veces más lento que la velocidad de liberación del aerosol de un pMDI. Esta velocidad facilita la coordinación entre la inhalación y el disparo del dispositivo, un mayor depósito pulmonar y menor impacto orofaríngeo.

La duración de la nube de aerosol es mayor, 1,5 segundos, frente a los 0,15 y 0,36 segundos de los pMDI. La mayor duración de la nube permite al paciente una coordinación más fácil entre la maniobra de inhalación y la liberación del fármaco y, en consecuencia, una mayor facilidad para inhalar el aerosol<sup>9</sup>.

Gracias a estas características físicas del dispositivo Respimat<sup>®</sup> Soft Mist, el depósito orofaríngeo es menor al resto de

## “La nueva versión del inhalador Respimat<sup>®</sup> tiene unas características mejoradas que facilitan su uso diario por parte de los pacientes y, además, es el primer inhalador recargable de nuestro país”

dispositivos (27%)<sup>10</sup>, y tiene un aporte pulmonar de fármaco que puede llegar hasta el 53%, con diferentes tasas de flujo inspiratorio (alto y bajo) e independientemente de la humedad<sup>11</sup>. En comparación con otros dispositivos, Respimat<sup>®</sup> obtiene un mayor depósito pulmonar que los pMDI (incluidos los que tienen una cámara o espaciador) y los DPI. Todos los dispositivos de inhalación han demostrado que pueden llegar tanto a áreas centrales como periféricas. Pero los datos de Respimat<sup>®</sup> sugieren que el patrón de distribución pulmonar podría ser mejor que los DPI (mayor distribución en árboles bronquiales y en regiones periféricas).

Estas características convierten al Respimat<sup>®</sup> Soft Mist en un dispositivo único,

portátil y sin necesidad de energías externas para su utilización. Todo ello facilita el empleo de los SMI en un amplio abanico de pacientes, emitiendo una dosis medida y exacta, independientemente del grado de alteración respiratoria y del flujo inspiratorio del paciente<sup>12</sup>. Por lo tanto, el flujo inspiratorio requerido y/o el esfuerzo no son factores relevantes. Además, con Respimat<sup>®</sup> la maniobra de inhalación es más similar a la inhalación fisiológica.

La nueva versión del inhalador Respimat<sup>®</sup> tiene unas características mejoradas que facilitan su uso diario por parte de los pacientes y, además, es el primer inhalador recargable de nuestro país. Con ello, se consigue reducir el impacto medioambiental comparado con los pMDI, ya que tiene una

### MENSAJES RELEVANTES

1	El depósito pulmonar y la tasa de flujo inspiratorio son factores clave que se deben considerar a la hora de elegir un inhalador.
2	La EPOC es una enfermedad progresiva con características fisiopatológicas específicas que repercuten en el depósito pulmonar y en la tasa de flujo inspiratorio del paciente.
3	La gravedad de la obstrucción del paciente con EPOC y, especialmente la hiperinsuflación, son factores fisiopatológicos decisivos.
4	Durante el curso de la EPOC, hay situaciones, como las exacerbaciones, que impactan negativamente en el flujo inspiratorio.
5	Es necesaria una distribución homogénea de los fármacos a través de la vía aérea, debido a la fisiopatología de la EPOC, pero también por la diferente distribución de los receptores colinérgicos y $\beta_2$ .
6	El tratamiento de la EPOC requiere dispositivos de inhalación capaces de administrar partículas con un MMAD de entre 0,5 y 5 $\mu\text{m}$ para asegurar un mayor depósito pulmonar.
7	La capacidad del paciente para realizar una maniobra de inhalación correcta (esfuerzo inspiratorio, coordinación, etc.) es fundamental para lograr un flujo inspiratorio y un depósito pulmonar adecuado.
8	La técnica de inhalación, cuanto más se asemeja a un flujo inspiratorio natural/estándar, mayor es la probabilidad de reducir el depósito orofaríngeo y, por tanto, aumentar el depósito pulmonar.
9	Los dispositivos de inhalación presentan diferentes características que definen el caudal inspiratorio requerido e influyen en el depósito pulmonar.
10	El flujo inspiratorio requerido para la dispersión del fármaco con DPI es inversamente proporcional a la resistencia intrínseca del DPI.
11	A mayor velocidad de salida del fármaco administrado desde el dispositivo (por la aceleración inicial de la maniobra de inhalación del paciente o directamente por el dispositivo), mayor es el riesgo de depósito orofaríngeo y menor depósito pulmonar.
12	El dispositivo SMI requiere un flujo inspiratorio bajo. En comparación con otros dispositivos inhaladores, el depósito orofaríngeo es menor y el depósito pulmonar mayor.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; MMAD: diámetro aerodinámico de masa media;  $\mu\text{m}$ : micras; DPI: inhalador de polvo seco; SMI: inhalador de niebla suave

huella de carbono del producto inferior a la registrada en los inhaladores presurizados de dosis medida (pMDI).

Las evaluaciones realizadas durante ensayos clínicos y estudios con cuestionarios de satisfacción y preferencias por parte de los pacientes [*patient satisfaction and preference questionnaire* (PASAPQ)] y un cuestionario de manejo, han sugerido que los pacientes con EPOC o asma encuentran Respimat® Soft Mist fácil de usar y que prefieren este inhalador sobre otros tipos de dispositivos, como pMDI o DPI<sup>13</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

- García-Río F, Soler-Cataluna JJ, Alcazar B, Viejo JL, Miravittles M.** Requirements, Strengths and Weaknesses of Inhaler Devices for COPD Patients from the Expert Prescribers' Point of View: Results of the EPOCA Delphi Consensus. *COPD*. 2017;14(6):573-80.
- Vidgren MT, Paronen TP, Kärkkäinen A, Karjalainen P.** Effect of extension devices on the drug deposition from inhalation aerosols. *Int J Pharm*. 1987; 39:107-11.
- Gillen M, Forte P, Svensson JO, Lamarca R, Burke J, Rask K, et al.** Effect of a spacer on total systemic and lung bioavailability in healthy volunteers and in vitro performance of the Symbicort (budesonide/formoterol) pressurized metered dose inhaler. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2018; 52(cxq, 9715279):7-17.
- Lavorini F, Pedersen S, Usmani OS.** Dilemmas, confusion and misconceptions related to small airways directed therapy. *Chest*. 2017;151:1345-55.
- Giner J, Tálamo C, Plaza V.** Consenso SEPARALAT sobre terapia inhalada. *Arch Bronconeumol*.2013;49(Suppl 1):2-14.
- Fernández A, Casan P.** Depósito pulmonar de partículas inhaladas. *Arch Bronconeumol*. 2012;48:240-6.
- Steed KP, Freund B, Towse L, Newman SP.** High lung deposition of fenoterol from BINEB, a novel multiple dose nebuliser device. *Eur Respir J*.1995;8 (Suppl 19):204.
- Zhan Z, Kleinstreuer C, Kim CS.** Micro-particle transport and deposition in a human oral airway model. *J Aerosol Sci*.2002;33:1635-52.
- Hochrainer D, Hölz H, Kreher C, Scaffidi L.** Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat Sof Mist Inhaler and pressurized metered dose inhalers. *J Aerosol Med*.2005;18(3):273-82.
- Ciciliani AM, Watchtel H, Langguth P.** Comparing Respimat Sof Mist Inhaler and DPI Aerosol Deposition by Combined In Vitro Measurements and CFD Simulations. *Respiratory Drug Delivery*. 2014;453-6.
- Brand P, Hederer B, Austen G, Dewberry H, Meyer T.** Higher lung deposition with Respimat Soft Mist inhaler than HFA-MDI in COPD patients with poor technique. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3(4):763-70.
- Ciciliani AM, Langguth P, Watchtel H.** In vitro dose comparison of Respimat inhaler with dry powder inhalers for COPD maintenance therapy. *International Journal of COPD*. 2017; 12:1565-77.
- Schurmann W, Schmidtman S, Moroni P.** Respimat Sof Mist inhaler versus hydrofluoroalkane metered dose inhaler: patient preference and satisfaction. *Treat Respir Med*. 2005; 4(1):53-61.

# La telemedicina en la EPOC en la era de la COVID-19

Juan Carlos Martín Escudero

Máster en Bioética. Servicio de Medicina Interna. Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología. Hospital Universitario Río Hortega. Universidad de Valladolid

Por telemedicina según la OMS (1998) entendemos “el suministro de servicios de atención sanitaria en los que la distancia constituye un factor crítico, realizado por profesionales que apelan a tecnologías de la información y de la comunicación con objeto de intercambiar datos para hacer diagnósticos, preconizar tratamientos y prevenir enfermedades y heridas, así como para la formación permanente de los profesionales de atención de salud y en actividades de investigación y evaluación, con el fin de mejorar la salud de las personas y de las comunidades en que viven”.

Pero a veces no es suficiente definir en positivo un término para que quede claro, sino que es necesario añadir qué no es la telemedicina; dicho de otro modo, definirla en negativo. La telemedicina no es una simple llamada telefónica a un número, no siempre puede sustituir una consulta presencial, no es un sistema de reducción de demanda asistencial y no es aplicable si se carece de la tecnología adecuada o el paciente no cumple unos prerequisites.

Al contrario, la telemedicina es un sistema de calidad, que necesita médicos formados que le dediquen tiempo profesionalmente, con agenda y tiempos suficientes. Precisa que paciente y médico dispongan de medios tecnológicos adecuados, que el paciente sea colaborador o tenga un buen cuidador y aceptables circunstancias sociales, que el paciente disponga de un domicilio particular dotado de nuevas tecnologías (internet, wifi, tableta u ordenador con webcam, o móviles de última generación, que permitan videoconferencias o redes sociales) y sepa manejarlas.

La telemedicina o la e-consulta es posible para pacientes ya diagnosticados, selec-

cionados, estables que han sido entrenados en automejorarse correctamente diferentes parámetros: la saturación de oxígeno, una “espirometría de bolsillo” o FEV<sub>6</sub>, autoaplicarse escalas que ya conocen de disnea, de calidad de vida relacionada con la salud o que saben contarse la frecuencia cardiaca o respiratoria, etc. Además, precisa de sistemas de consulta ágiles asociados (consulta rápida, hospitalización a domicilio o similares) que permitan una visita presencial sin tardanza en el domicilio o en el hospital si fuera necesaria. Entonces sí, la telemedicina es una gran oportunidad. Haciéndose bien, es un sistema eficiente, al evitar perder tiempo en desplazamientos y puede su-

de procesos ordinarios no urgentes (como el diagnóstico radiológico o de imágenes, o las consultas de segunda opinión) y la atención a pacientes crónicos (como la monitorización de pacientes con EPOC, diabéticos, con insuficiencia cardiaca...). Pero si aparecen cambios en la evolución del paciente crónico ya diagnosticado, o lo que le sucede es nuevo, o precisa exploración o alguna prueba diagnóstica no accesible por telemedicina (radiografía, gasometría, cultivos, espirometría, ecografía...) no puede sustituir a la consulta presencial. Según el caso, será necesario el desplazamiento del paciente a la consulta/hospital o del médico a su domicilio.

**“La telemedicina no es una simple llamada telefónica a un número, no siempre puede sustituir una consulta presencial, no es un sistema de reducción de demanda asistencial y no es aplicable si se carece de la tecnología adecuada o el paciente no cumple unos prerequisites”**

poner un ahorro en tiempos de profesionales, a pesar del coste de la inversión inicial necesaria en tecnología.

Algunos motivos de consulta son claramente favorables para la telemedicina, por ejemplo, la consulta entre médicos de Atención Primaria y otros especialistas, la receta electrónica, el tratamiento o el seguimiento

Aunque la consulta presencial ha sido y sigue siendo la regla de oro de la atención clínica en la relación entre médico y paciente, las técnicas telemáticas, al igual que en otros ámbitos de la vida, han venido a complementar la asistencia médica sin abandonar por ello, la actividad asistencial presencial. Este desplazamiento hacia la atención

telemática es una realidad que tanto el médico como el paciente deben utilizar con responsabilidad y considerarlo en sí un ver-

**“La telemedicina o la e-consulta es posible para pacientes ya diagnosticados, seleccionados, estables que han sido entrenados”**

dadero acto médico. Las normas deontológicas lo dejan claro, la responsabilidad legal también es clara.

Es frecuente que, debido a la novedad del sistema y su forma de implantación, el paciente no tenga claro que “la llamada de su médico” es ya en sí un acto médico, por lo que pueda tender a la sobreutilización, limitando así el acceso a otros pacientes que lo necesiten. El médico también debe considerar en todo momento los límites de esta atención y recurrir a una consulta presencial ante la más mínima duda, o para hablar de temas especialmente sensibles o dar noticias especialmente duras o graves.

Entre los inconvenientes de la telemedicina se debe destacar la importancia de la actualización de los datos administrativos del paciente en su historia clínica. Debería ser obligatorio, al solicitar la cita, aportar un número de teléfono actualizado. Por su parte, el paciente debe aceptar el riesgo de pérdida de confidencialidad en caso que no sea él mismo el que responde a la llamada telefónica, especialmente si el médico no conoce al paciente o no puede verle. También debería dejar claro quién está autorizado a recibir información, y si es además o en vez de a él. El uso de medios telemáticos u otros sistemas de comunicación no presenciales, son conformes a la deontología médica siempre que haya voluntad y consentimiento al menos verbal del paciente, familiar responsable o tutor legal,

según corresponda, y debe quedar constancia al menos en la historia clínica.

La identificación de quien interviene en la comunicación ha de ser clara y fehaciente. Si no se conoce bien al paciente pueden darse situaciones en las que se rompa esa confidencialidad y se incumpla gravemente la ley, al facilitar información a terceros. Toda la información sanitaria es considerada por la ley de protección de datos de alta protección, y la pérdida de confidencialidad de información sensible es castigada severamente por el código penal vigente. Ninguna de estas leyes ha sido suspendida o derogada durante la pandemia de COVID-19, aunque nos comportamos como si no existieran, actuando inocentemente de buena fe.

Las Administraciones Sanitarias, las Direcciones y Gerencias de la asistencia médica pública o privada, deben formar a los profesionales y a los pacientes, en el uso de las plataformas de atención a distancia que se pongan en funcionamiento (telefónica, videoconferencia, redes sociales). Es muy importante que la actividad no presencial tenga la misma consideración que la actividad clásica, ya que necesita tiempo y reflexión por parte de médico y paciente para evitar errores y precipitaciones propiciadas por el poco tiempo disponible para realizarla, con la dificultad sobreañadida de no contar con una exploración, ni con la comunicación no verbal que tan importante es en el acto médico.

El médico debe tener conocimiento directo de la historia clínica del paciente, o bien acceso a la misma en el momento de la atención médica telemática. Si no fuera posible, como ocurre con las consultas médicas sobrevenidas, el médico que realiza la teleasistencia debe tomar nota de la consulta realizada, como si de una «hoja de evolución» se tratase, para posteriormente incorporar “la visita” a la historia clínica. Se debe hacer constar por escrito, en la historia clínica, el medio de teleasistencia por el que se ha realizado la consulta, así como el tratamiento médico pautado y las recomendaciones dadas, ya que generan la misma responsabilidad ética, deontológica y jurídica que las dadas en la consulta presencial, y son más fáciles de malinterpretarse ante malas conexiones, mala audición o comprensión por parte del paciente.

Como en todo acto médico, para la e-consulta y el uso de cualquiera de los sistemas de comunicación con el paciente (telemedicina, internet, redes sociales, redes informáticas, telefonía móvil u otros medios telemáticos), o manifestación en redes sociales, rigen los preceptos deontológicos establecidos en el Código de Deontología acerca de la relación médico-paciente, la defensa de los derechos y la seguridad del paciente, así como el respeto a los profesionales sanitarios.

Cuando el médico hace uso de los sistemas de comunicación, debe ser consciente de la trascendencia de sus actos y de los daños directos e indirectos que puede generar, por los que deberá responder, en su caso, deontológica y legalmente. Es obligado dotar de seguridad jurídica al desarrollo de la telemedicina. En estos momentos,

**“Es obligado dotar de seguridad jurídica al desarrollo de la telemedicina”**

surgen no pocos interrogantes jurídicos y deontológicos en relación con los actos médicos realizados mediante telemedicina y con la responsabilidad profesional del médico ante un diagnóstico no presencial erróneo, a los que se deberá dar respuesta.

### EN CONCLUSIÓN

La medicina telemática aporta nuevas posibilidades al modelo médico clásico. A la ventaja de la accesibilidad se une la de la eficiencia, al disminuir significativamente costes y riesgos para la salud y para el paciente; pero debe aplicarse correctamente y garantizar cuestiones tan esenciales como la intimidad, la confidencialidad y el secreto de los datos clínicos.

### BIBLIOGRAFÍA

**La Telemedicina en el acto médico.** Consulta médica no presencial, e-consulta o consulta online COMISIÓN CENTRAL DE DEONTOLOGÍA. Organización Médica Colegial de España. 10 de junio de 2020.

# EPOC y mujer en tiempos de pandemia

Graciela López Muñiz

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

*Presentamos el caso de una mujer de 73 años, exfumadora y con antecedentes de EPOC que ingresa por infección por SARS-Cov-2 grave en el contexto pandémico actual.*

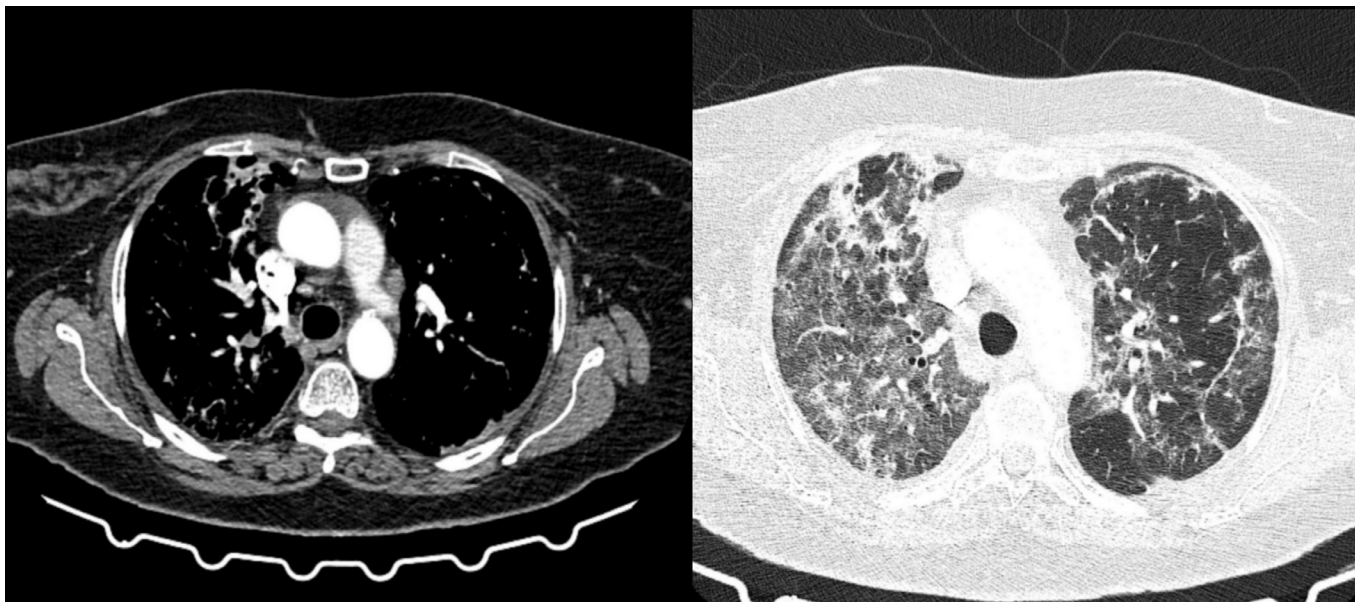
Mujer de 73 años, exfumadora desde hace 5 años con un IPA de 80. Entre sus antecedentes destaca un ingreso por tromboembolismo pulmonar (TEP) en 2013 y una pancreatitis litiasica también en 2013. Hasta ese momento, la paciente no había tenido seguimiento médico habitual y revisiones por expresa negativa de la paciente. Tras el TEP, la paciente es seguida de manera habitual en consulta de Neumología. Es diagnosticada de EPOC GOLD A ese mismo año, con un FEV<sub>1</sub> posbroncodilatador del 82% iniciándose tratamiento con bromuro

de aclidinio con buena tolerancia y mejoría de disnea.

En abril de 2020, acudió al Servicio de Urgencias de nuestro centro por fiebre de 38,8 °C asociado a disnea progresiva que evolucionó a disnea con mínimos esfuerzos, aumento de la tos sin expectoración ni otra sintomatología acompañante. La paciente es diagnosticada de infección por SARS-Cov-2. En las pruebas complementarias se objetivó insuficiencia respiratoria hipoxémica grave con una pO<sub>2</sub> en sangre arterial de 46 mmHg. Asimismo, se realizó angioTC de

tórax constatándose, en ambos hemitórax, áreas parcheadas de aumento de densidad en vidrio deslustrado de predominio en campos superior y medio derechos y campo inferior izquierdo que asocian pequeños focos consolidativos fundamentalmente periféricos, compatible con neumonía (Figura 1) por lo que ingresó en planta de aislamiento para seguimiento por equipo multidisciplinar. Durante el ingreso, la paciente presentó importante deterioro de la mecánica respiratoria, compatible con un cuadro de síndrome de distrés respiratorio del adulto,

Figura 1.





precisando aumentar flujos de oxígeno hasta mascarilla reservorio a 15 litros, sesiones de prono y corticoterapia empírica, sin mejoría sustancial de su situación. Dado que la paciente no cumplía criterios de ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos, se inició ventilación mecánica no invasiva en la Unidad de Neumología con VIVO modo ST, parámetros de protección pulmonar, mascarilla *total face*, con buena adaptación y Vt en torno a 400 ml, que se mantuvo de manera continua durante 14 días, pudiendo posteriormente alternar a ventilación con cánulas nasales de alto flujo mejorando progresivamente la insuficiencia respiratoria y progresando finalmente a gafas nasales. Tras un ingreso de 41 días, persistían los infiltrados pulmonares parcheados bilaterales (Figura 2). Finalmente, la paciente fue dada de alta con insuficiencia respiratoria precisando oxígeno crónico domiciliario a 0,5 lpm.

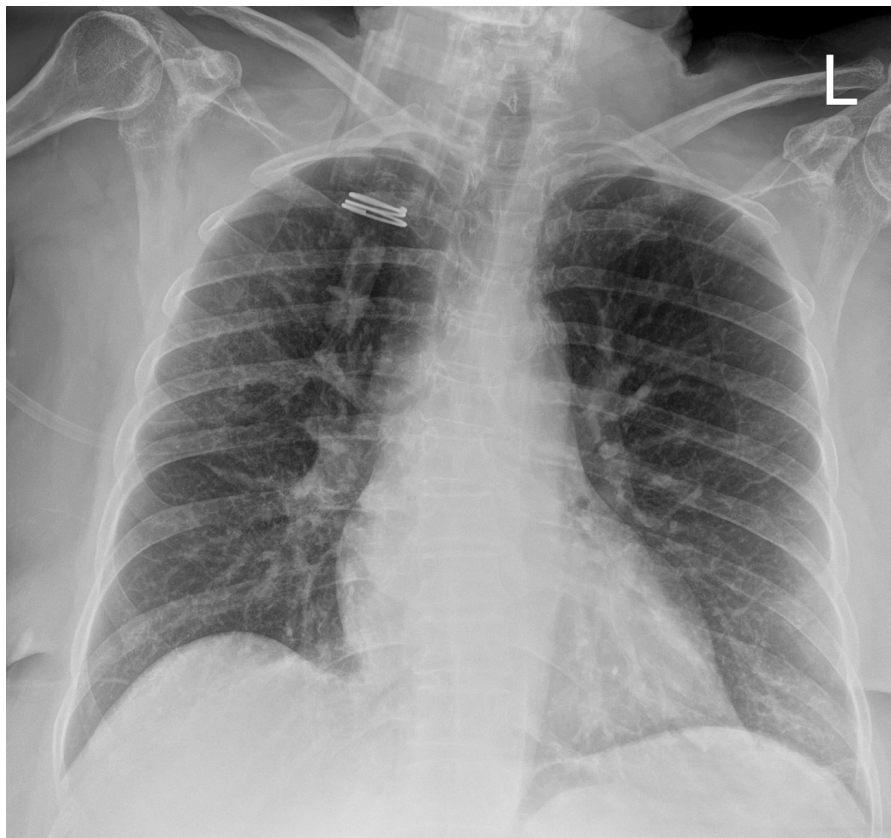
Cuatro meses tras el alta, la paciente fue valorada en consultas externas. La paciente refería persistencia de disnea (escala mMRC 2-3), aunque realizaba vida activa saliendo a pasear. En las pruebas de función respiratoria no se observó empeoramiento de la misma tras la infección, comprobándose la resolución de la insuficiencia respiratoria con una  $pO_2$  de 85 mmHg basal.

Tras el cuadro de **distrés** respiratorio agudo grave que presentó la paciente, la tomografía computarizada (TC) de control

evidenció tenues condensaciones en vidrio deslustrado de distribución periférica en ambos hemitórax, más acusada en bases donde también se objetivó engrosamiento

intralobulillar y bronquiectasias de tracción compatible con signos incipientes de fibrosis. En la actualidad, la paciente permanece estable y en seguimiento activo.

Figura 2.



# A debate

**Laisa Socorro Briongos Figuero**

*Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid*

El escenario actual de pandemia por SARS-Cov-2 supone un reto sin precedentes en la atención sanitaria moderna y un cambio de ritmo en la práctica clínica médica, obligando a los profesionales a una actualización aún más vertiginosa que nos permita minimizar en lo posible el devastador impacto global de la infección, dado que la mayoría de los pacientes críticos son mayores de 60 años y/o con comorbilidades que conllevan peor pronóstico a corto y medio plazo y a pesar de que el conocimiento científico alrededor de la infección todavía es insuficiente.

Se ha descrito que la tormenta inflamatoria inducida por el SARS-Cov-2 se asocia con mayor gravedad, debido a la liberación de grandes cantidades de citoquinas inflamatorias, como la IL-6, IL-1b, IL-10, dando lugar a una respuesta inmune sistémica no controlada que propicia la aparición de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y fallo multiorgánico<sup>1</sup>. El virus penetra en las células a través de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Se ha descrito que existe una mayor cantidad de estos receptores en las células epiteliales bronquiales del tracto respiratorio inferior en pacientes con asma, EPOC, hipertensión, tabaquismo, obesidad y varones, suponiendo un mayor riesgo de infección y un factor de riesgo de gravedad y contribuyendo a la mayor morbimortalidad de la COVID-19 en estos grupos de pacientes<sup>2</sup>.

Hasta la fecha, la relación entre EPOC e infección por SARS-Cov-2 no está completamente clarificada. Un reciente metaanálisis refleja que los pacientes EPOC tienen un riesgo cuatro veces superior de desarrollar una forma grave de COVID-19<sup>3</sup> a pesar de que la prevalencia de EPOC en pacientes hospitalizados por infección confirmada por SARS-Cov-2 es

inferior al 2%<sup>4</sup> hecho posiblemente explicado por un cumplimiento más estricto de las normas de aislamiento social por parte de los pacientes con EPOC, sabedores de su mayor riesgo de infección respiratoria. En una reciente revisión de las últimas publicaciones, Alqahtani *et al.*<sup>5</sup> encuentran que aquellos pacientes EPOC en situación de gravedad por COVID-19 tenían un riesgo del 60% de mortalidad, frente al 55% en pacientes no EPOC.

La EPOC en las mujeres es una enfermedad infradiagnosticada, con una prevalencia del 5,7% en mujeres de entre 40 y 80 años<sup>6</sup> y con afectación diferencial respecto a los hombres: suelen ser más jóvenes, fumadoras de menor intensidad, con índice de masa corporal menor que los hombres y peor percepción de calidad de vida, presentando más exacerbaciones severas y mayor grado de hiperreactividad bronquial<sup>7</sup>.

Actualmente, la evidencia científica, en constante renovación en cuanto a la COVID-19, nos deja muchos interrogantes y no abundan los estudios con una amplia descripción de las mujeres infectadas por SARS-Cov-2, menos aún de aquellas con antecedentes de EPOC. Se sabe que los hombres tienen un 60% más de probabilidades de presentar criterios de gravedad y/o muerte por las complicaciones derivadas que las mujeres<sup>8</sup>. Una mejor caracterización de estas pacientes, como es nuestro caso, nos permitirá detectar su impacto en el sistema sanitario y su pronóstico y diseñar e implementar estrategias preventivas en este grupo de pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Han H, Ma Q, Li C, Liu R, Zhao L, Liu R, Zhao L, Wang W, et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals

IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):1123-1130.

2. Radzikowska U, Ding M, Tan G, Zhakparov D, Peng Y, Wawrzyniak P, et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26 and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy.* 2020;10.1111/all.14429.
3. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Lian N, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of Covid-19: A systemic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 Apr 15;10.1002/jmv.25889.
4. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020 May; 55(5): 2000547.
5. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Alghamdi SM, Almeahmadi M, Alqahtani AS, et al. (2020) Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2020; 15(5): e0233147. Published online 2020 May 11.
6. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax.* 2009;64:863-8.
7. Roche N, Deslee G, Caillaud D, Brinchault G, Court-Fortune I, Nesme-Meyer P, et al. Impact of gender on COPD expression in a real-life cohort. *Respiratory Research.* 2014;15:20.
8. Serge R, Vandromme J, Charlotte M. Are we equal in adversity? Does Covid-19 affect women and men differently? *Maturnitas.* 2020;138:62-8.

## FICHA TÉCNICA SPIOLTO® RESPIMAT® 2,5 microgramos/2,5 microgramos

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Spiolto Respimat 2,5 microgramos/2,5 microgramos, solución para inhalación. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** La dosis liberada es de 2,5 microgramos de tiotropio (como bromuro monohidratado) y 2,5 microgramos de olodaterol (como hidrocloreto) por pulsación. La dosis liberada es la dosis disponible para el paciente después de pasar por la boquilla. **Excipiente(s) con efecto conocido.** Este medicamento contiene 0,0011 mg de cloruro de benzalconio en cada pulsación. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución para inhalación. Solución para inhalación transparente, incolora. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Spiolto Respimat está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). **4.2 Posología y forma de administración.** **Posología** Este medicamento es únicamente para uso por vía inhalatoria. El cartucho sólo puede introducirse y utilizarse con el inhalador Spiolto Respimat. Una dosis son dos pulsaciones del inhalador Spiolto Respimat. **Adultos.** La dosis recomendada es de 5 microgramos de tiotropio y 5 microgramos de olodaterol administrados en dos pulsaciones mediante el inhalador Spiolto Respimat una vez al día y a la misma hora. No debe superarse la dosis recomendada. **Población de edad avanzada.** Los pacientes de edad avanzada pueden utilizar Spiolto Respimat a la dosis recomendada. **Insuficiencia hepática e insuficiencia renal.** Spiolto Respimat contiene tiotropio que se excreta predominantemente por vía renal y olodaterol que se metaboliza predominantemente en el hígado. **Insuficiencia hepática.** Los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada pueden utilizar Spiolto Respimat a la dosis recomendada. No se dispone de datos sobre el uso de olodaterol en pacientes con insuficiencia hepática grave. **Insuficiencia renal.** Los pacientes con insuficiencia renal pueden utilizar Spiolto Respimat a la dosis recomendada. En pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina  $\leq 50$  ml/min) ver 4.4 y 5.2. Spiolto Respimat contiene olodaterol. La experiencia con el uso de olodaterol en pacientes con insuficiencia renal grave es limitada. **Población pediátrica.** No existe una recomendación de uso específica para Spiolto Respimat en la población pediátrica (menores de 18 años). **Forma de administración.** Para asegurar la correcta administración del medicamento, el paciente debe ser instruido por un médico u otros profesionales sanitarios sobre cómo usar el inhalador. **SPIOLTO® RESPIMAT®. Instrucciones de Uso. Introducción.** Leer estas Instrucciones de Uso antes de empezar a usar Spiolto Respimat recargable. El paciente necesitará usar este inhalador UNA VEZ AL DÍA. Cada vez que se use, realizar DOS PULSACIONES. - Si no se ha utilizado durante más de 7 días realizar una pulsación hacia el suelo. - Si no se ha utilizado durante más de 21 días, repetir los pasos del 4 al 6 descritos en "Preparación para el uso" hasta que se observe una nube. Entonces repetir los pasos del 4 al 6 tres veces más.

**Cómo mantener Spiolto Respimat recargable.** Limpiar la boquilla incluyendo la parte metálica que se encuentra dentro de la misma, solo con un trapo húmedo o un pañuelo, al menos una vez a la semana. Cualquier pequeña decoloración de la boquilla no afecta el funcionamiento del inhalador Spiolto Respimat recargable. Si es necesario, limpiar la parte exterior del inhalador Spiolto Respimat recargable con un trapo húmedo. **Cuándo cambiar el inhalador.** Cuando el paciente haya usado 6 cartuchos con el mismo inhalador, conseguir un nuevo envase de Spiolto Respimat recargable conteniendo un inhalador. **Preparación para el uso.**

**1. Retirar la base transparente.** - Mantener la tapa cerrada. - Presionar el cierre de seguridad mientras se retira la base transparente con la otra mano. **2. Insertar el cartucho.** - Insertar el cartucho dentro del inhalador. - Colocar el inhalador sobre una superficie firme y empujar firmemente hacia abajo hasta que haga clic. **3. Registro de cartuchos.** - Marcar la casilla de la etiqueta del inhalador para hacer el seguimiento del número de cartuchos. - Volver a colocar la base transparente en su sitio hasta que haga clic. **4. Girar.** - Mantener la tapa cerrada. - Girar la base transparente en la dirección de las flechas de la etiqueta hasta que haga clic (media vuelta). **5. Abrir.** - Abrir la tapa completamente. **6. Pulsar.** - Dirigir el inhalador hacia el suelo. - Pulsar el botón de liberación de dosis. - Cerrar la tapa. - Repetir los pasos 4 a 6 hasta observar una nube. **Después de observar una nube,** repetir los pasos 4 a 6 tres veces más. Ahora el inhalador está listo para ser utilizado y liberará 60 pulsaciones (30 dosis). **Uso diario. GIRAR.** - Mantener la tapa cerrada. - **GIRAR** la base transparente en la dirección de las flechas de la etiqueta hasta que haga clic (media vuelta). **ABRIR.** - **ABRIR** la tapa completamente. **PULSAR.** - Espirar lenta y profundamente. - Cerrar los labios alrededor de la boquilla sin cubrir las válvulas de aire. Apuntar con el inhalador hacia el fondo de la garganta. - Mientras se inspira lenta y profundamente a través de la boca, **PULSAR** el botón de liberación de dosis y continuar inspirando lentamente mientras resulte cómodo. - Mantener la respiración durante 10 segundos o hasta que sea posible. - Repetir los pasos **GIRAR, ABRIR, PULSAR** para completar el total de 2 pulsaciones. - Cerrar la tapa hasta que se vuelva a usar el inhalador.

**Cuándo cambiar el cartucho de Spiolto Respimat.** El indicador de dosis muestra cuantas pulsaciones quedan en el cartucho. Quedan 60 pulsaciones. Quedan menos de 10 pulsaciones. Conseguir un nuevo cartucho. El cartucho se ha agotado. Girar la base transparente para aflojarla. El inhalador está ahora bloqueado. Sacar el cartucho del inhalador. Insertar un nuevo cartucho (continuar con el paso 2). **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a tiotropio u olodaterol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Antecedentes de hipersensibilidad a atropina o sus derivados, p. ej. ipratropio u oxitropio. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Asma.** Spiolto Respimat no debe ser utilizado para asma. La eficacia y seguridad de Spiolto Respimat en asma no han sido estudiadas. **No para uso agudo.** Spiolto Respimat no está indicado en el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate. **Broncoespasmo paradójico.** Al igual que con otros fármacos administrados por vía inhalatoria, Spiolto Respimat puede causar broncoespasmos paradójicos que pueden ser potencialmente mortales. En caso de producirse un broncoespasmo paradójico, se debe interrumpir el tratamiento con Spiolto Respimat de inmediato y sustituir por un tratamiento alternativo. **Efectos anticolinérgicos relacionados con tiotropio.** Glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga. Dada la actividad anticolinérgica de tiotropio, Spiolto Respimat debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga. **Síntomas oculares.** Debe advertirse a los pacientes que eviten la introducción del spray en los ojos. Se les debe indicar que ello puede provocar o empeorar un glaucoma de ángulo estrecho, dolor o molestia ocular, visión borrosa transitoria, halos visuales o imágenes coloreadas, junto con enrojecimiento ocular por congestión de la conjuntiva y edema de la córnea. Si aparece cualquier combinación de estos síntomas oculares, los pacientes deben interrumpir el uso de Spiolto Respimat y consultar inmediatamente un especialista. **Caries dental.** La sequedad de boca, observada con el tratamiento anticolinérgico, a largo plazo puede asociarse con caries dental. **Pacientes con insuficiencia renal.** En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina  $\leq 50$  ml/min), Spiolto Respimat sólo debe utilizarse si el beneficio esperado supera el riesgo potencial, ya que la concentración plasmática de tiotropio aumenta cuando la función renal está disminuida. No existe experiencia a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal grave (ver 5.2). **Efectos cardiovasculares.** Se excluyeron de los ensayos clínicos los pacientes con historia de infarto de miocardio durante el año anterior, arritmia cardíaca inestable o potencialmente mortal, hospitalizados debido a insuficiencia cardíaca durante el año anterior o con diagnóstico de taquicardia paroxística ( $> 100$  latidos por minuto). Por lo tanto, la experiencia en estos grupos de pacientes es limitada. Spiolto Respimat debe utilizarse con precaución en estos grupos de pacientes. Como con otros agonistas beta-adrenérgicos, olodaterol puede producir un efecto cardiovascular clínicamente significativo en algunos pacientes medido por aumentos de la frecuencia del pulso, de la presión arterial y/u otros síntomas. En caso de producirse estos efectos, puede ser necesario interrumpir el tratamiento. Además, se ha notificado que los agonistas beta-adrenérgicos producen cambios en el electrocardiograma (ECG), como aplanamiento de la onda T y depresión del segmento ST, aunque se desconoce la relevancia clínica de estas observaciones. Los agonistas beta-adrenérgicos de acción prolongada deben administrarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares, particularmente enfermedad coronaria isquémica, descompensación cardíaca grave, arritmias cardíacas, cardiomiopatía hipertrofica obstructiva, hipertensión y aneurisma; en pacientes con trastornos convulsivos o tirototoxicosis; en pacientes con prolongación del intervalo QT o sospecha de prolongación del intervalo QT (p.ej. QT  $> 0,44$  s) y en pacientes especialmente sensibles a los efectos de las aminas simpaticomiméticas. **Hipopotasemia.** Los agonistas beta-adrenérgicos pueden producir hipopotasemia significativa en algunos pacientes, lo cual puede aumentar el riesgo de que se produzcan efectos adversos cardiovasculares. El descenso de los niveles de potasio en sangre suele ser transitorio y no requiere suplementos. En pacientes con EPOC grave, la hipopotasemia se puede ver potenciada por la hipoxia y por el tratamiento concomitante (ver sección 4.5), lo que puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas. **Hiper glucemia.** La inhalación de dosis elevadas de agonistas beta-adrenérgicos puede producir aumentos de la glucosa en sangre. **Anestesia.** Se requiere precaución en el caso de intervención quirúrgica planificada con anestésicos de hidrocarburos halogenados debido al aumento de la susceptibilidad a los efectos cardíacos adversos de los agonistas beta broncodilatadores. Spiolto Respimat no debe utilizarse en combinación con otras medicaciones que contengan agonistas beta-adrenérgicos de acción prolongada. A los pacientes que hayan estado tomando agonistas beta-adrenérgicos de acción corta por vía inhalatoria de forma regular (p.ej. cuatro veces al día) se les debe indicar que sólo deben usarlos para el alivio de los síntomas respiratorios agudos. Spiolto Respimat no debe usarse con una frecuencia superior a una vez al día. **Hipersensibilidad.** Como con todos los medicamentos, pueden producirse reacciones de hipersensibilidad inmediata después de la administración de Spiolto Respimat. **Excipientes.** El cloruro de benzalconio puede provocar sibilancias y dificultades respiratorias. Los pacientes con asma tienen un mayor riesgo de sufrir estos efectos adversos. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Aunque no se han realizado estudios formales de interacción entre fármacos *in vivo* con Spiolto Respimat y otros medicamentos, Spiolto Respimat inhalado se ha usado de manera simultánea con otros medicamentos para la EPOC, incluyendo broncodilatadores simpaticomiméticos de acción corta y corticosteroides inhalados sin evidencia clínica de interacciones entre fármacos. **Agentes anticolinérgicos.** La administración conjunta de bromuro de tiotropio, un componente de Spiolto Respimat, con otros medicamentos anticolinérgicos no se ha estudiado por lo tanto no se recomienda. **Agentes adrenérgicos.** La administración simultánea de otros agentes adrenérgicos (administrados solos o como parte de una terapia combinada) puede incrementar las reacciones adversas de Spiolto Respimat. **Derivados de la xantina, esteroides o diuréticos.** La administración simultánea de derivados de la xantina, esteroides o diuréticos no ahorradores de potasio puede incrementar los efectos hipopotasémicos de los agonistas adrenérgicos (ver sección 4.4). **Betabloqueantes.** Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden atenuar o antagonizar el efecto de olodaterol. Se podría considerar la administración de betabloqueantes cardioselectivos, aunque éstos deben ser administrados con precaución. **Inhibidores de la MAO y antidepresivos tricíclicos, fármacos prolongadores del intervalo QTc.** Los inhibidores de la monoaminoxidasa o los antidepresivos tricíclicos u otros fármacos que causan una prolongación del intervalo QTc pueden potenciar el efecto de Spiolto Respimat en el sistema cardiovascular. **Interacciones farmacocinéticas entre fármacos.** No se ha observado un efecto relevante en la exposición sistémica a olodaterol en los estudios de interacciones con administración conjunta de fluconazol, utilizado como modelo de inhibición del CYP2C9. La administración conjunta de ketoconazol como inhibidor potente de la gp-P y del CYP3A4 aumentó la expo-



...ción de Spiolto Respimat. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Aunque no se han realizado estudios formales de interacción entre fármacos *in vivo* con Spiolto Respimat y otros medicamentos, Spiolto Respimat inhalado se ha usado de manera simultánea con otros medicamentos para la EPOC, incluyendo broncodilatadores simpaticomiméticos de acción corta y corticosteroides inhalados sin evidencia clínica de interacciones entre fármacos. **Agentes anticolinérgicos.** La administración conjunta de bromuro de tiotropio, un componente de Spiolto Respimat, con otros medicamentos anticolinérgicos no se ha estudiado por lo tanto no se recomienda. **Agentes adrenérgicos.** La administración simultánea de otros agentes adrenérgicos (administrados solos o como parte de una terapia combinada) puede incrementar las reacciones adversas de Spiolto Respimat. **Derivados de la xantina, esteroides o diuréticos.** La administración simultánea de derivados de la xantina, esteroides o diuréticos no ahorradores de potasio puede incrementar los efectos hipopotasémicos de los agonistas adrenérgicos (ver sección 4.4). **Betabloqueantes.** Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden atenuar o antagonizar el efecto de olodaterol. Se podría considerar la administración de betabloqueantes cardioselectivos, aunque éstos deben ser administrados con precaución. **Inhibidores de la MAO y antidepresivos tricíclicos, fármacos prolongadores del intervalo QTc.** Los inhibidores de la monoaminoxidasa o los antidepresivos tricíclicos u otros fármacos que causan una prolongación del intervalo QTc pueden potenciar el efecto de Spiolto Respimat en el sistema cardiovascular. **Interacciones farmacocinéticas entre fármacos.** No se ha observado un efecto relevante en la exposición sistémica a olodaterol en los estudios de interacciones con administración conjunta de fluconazol, utilizado como modelo de inhibición del CYP2C9. La administración conjunta de ketoconazol como inhibidor potente de la gp-P y del CYP3A4 aumentó la expo-

sición sistémica a olodaterol un 70 %, aproximadamente. No es necesario un ajuste de dosis de Spiolto Respimat. Las investigaciones *in vitro* han mostrado que olodaterol no inhibe las enzimas CYP o los transportadores de fármacos a las concentraciones plasmáticas alcanzadas en la práctica clínica. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. *Tiotropio.* Hay datos muy limitados relativos al uso de Spiolto Respimat en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción a niveles de exposición clínicamente relevante (ver sección 5.3). *Olodaterol.* No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de olodaterol durante el embarazo. Los datos no clínicos con olodaterol revelaron efectos típicos de otros agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos a dosis mayores a las terapéuticas (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Spiolto Respimat durante el embarazo. Como otros agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos, olodaterol, un componente de Spiolto Respimat, puede inhibir el parto debido a un efecto relajante sobre el músculo liso uterino. *Lactancia.* No hay datos clínicos disponibles de mujeres lactantes expuestas a tiotropio y/o olodaterol. En estudios en animales con tiotropio y olodaterol, se han detectado las sustancias y/o sus metabolitos en la leche de ratas lactantes pero se desconoce si tiotropio y/o olodaterol se excretan en la leche materna. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Spiolto Respimat tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Spiolto Respimat para la madre. *Fertilidad.* No hay datos clínicos disponibles sobre el efecto en la fertilidad de tiotropio y olodaterol o la combinación de ambos componentes. Los estudios preclínicos realizados con los componentes individuales tiotropio y olodaterol no mostraron efectos adversos sobre la fertilidad (ver 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. De todos modos, se debe informar a los pacientes de que se han notificado mareos y visión borrosa con el uso de Spiolto Respimat. Por ello, se recomienda tener precaución al conducir un coche o utilizar máquinas. Si los pacientes experimentan dichos síntomas, deben evitar realizar tareas potencialmente peligrosas como conducir o utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas.** **a. Resumen del perfil de seguridad.** Muchas de las reacciones adversas listadas pueden asignarse a las propiedades anticolinérgicas de bromuro de tiotropio o a las propiedades beta<sub>2</sub>-adrenérgicas de olodaterol, los componentes de Spiolto Respimat. **b. Resumen tabulado de reacciones adversas.** Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas listadas a continuación se basan en porcentajes de tasas de incidencia bruta de reacciones adversas al fármaco (es decir, acontecimientos atribuidos a Spiolto Respimat) observadas en el grupo de tiotropio 5 microgramos/olodaterol 5 microgramos (5.646 pacientes), recopiladas de 8 ensayos clínicos activos o controlados con placebo, con grupos paralelos, en pacientes con EPOC, con periodos de tratamiento en un rango de 4 a 52 semanas. Las reacciones adversas notificadas en todos los ensayos clínicos con Spiolto Respimat se muestran a continuación siguiendo la clasificación por órganos y sistemas. También se incluyen todas las reacciones adversas previamente notificadas con uno de los componentes individuales. La frecuencia se define según la siguiente convención: *Muy frecuentes* ( $\geq 1/10$ ); *frecuentes* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); *poco frecuentes* ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); *raras* ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); *muy raras* ( $< 1/10.000$ ); *frecuencia no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas.** Spiolto Respimat combina propiedades anticolinérgicas y beta<sub>2</sub>-adrenérgicas debido a sus componentes tiotropio y olodaterol. **Perfil de reacciones adversas anticolinérgicas.** En los ensayos clínicos a largo plazo de 52 semanas de duración con Spiolto Respimat, la reacción adversa anticolinérgica observada más frecuentemente fue la sequedad de boca que ocurrió en aproximadamente el 1,3% de los pacientes tratados con Spiolto Respimat y en 1,7% y 1% en los brazos de tiotropio 5 microgramos y olodaterol 5 microgramos, respectivamente. La sequedad de boca provocó el abandono en 2 de 4.968 pacientes tratados con Spiolto Respimat (0,04 %). Reacciones adversas graves relacionadas con efectos anticolinérgicos incluyen glaucoma, estreñimiento, obstrucción intestinal incluyendo íleo paralítico y retención urinaria. **Perfil de reacciones adversas beta<sub>2</sub>-adrenérgicas.** Olodaterol, un componente de Spiolto Respimat forma parte del grupo farmacoterapéutico de los agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos de acción prolongada. Por ello, debe considerarse la aparición de otros efectos adversos no listados arriba, relacionados con la familia de los agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos tales como arritmia, isquemia miocárdica, angina de pecho, hipotensión, temblores, nerviosismo, espasmos musculares, fatiga, malestar, hipopotasemia, hiperglucemia y acidosis metabólica. **d. Otras poblaciones especiales.** Puede ocurrir un aumento en el efecto anticolinérgico con el aumento de la edad. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es). **4.9 Sobredosis.** Hay información limitada sobre la sobredosis con Spiolto Respimat. Spiolto Respimat se ha estudiado a dosis de hasta 5 microgramos/10 microgramos (tiotropio/olodaterol) en pacientes con EPOC y a dosis de hasta 10 microgramos/40 microgramos (tiotropio/olodaterol) en sujetos sanos; no se observaron efectos clínicamente relevantes. Una sobredosis podría provocar efectos antimuscarínicos exagerados de tiotropio y/o efectos beta<sub>2</sub>-agonistas exagerados de olodaterol. **Síntomas. Sobredosis de tiotropio anticolinérgico.** Dosis elevadas de tiotropio pueden provocar la aparición de signos y síntomas anticolinérgicos. No obstante, después de la administración de una dosis única inhalada de hasta 340 microgramos de bromuro de tiotropio en voluntarios sanos, no hubo reacciones adversas anticolinérgicas sistémicas. Adicionalmente, no se observaron reacciones adversas relevantes más allá de sequedad de boca/garganta y sequedad de la mucosa nasal, tras la administración durante 14 días de una dosis de hasta 40 microgramos de tiotropio solución para inhalación en voluntarios sanos con la excepción de una reducción pronunciada en el flujo salival a partir del séptimo día. **Sobredosis de olodaterol beta<sub>2</sub>-agonista.** Una sobredosis de olodaterol probablemente provoque efectos exagerados típicos de los agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos, p.ej. isquemia miocárdica, hipertensión o hipotensión, taquicardia, arritmias, palpitaciones, mareo, nerviosismo, insomnio, ansiedad, cefalea, temblor, boca seca, espasmos musculares, náuseas, fatiga, malestar, hipopotasemia, hiperglucemia y acidosis metabólica. **Tratamiento en caso de sobredosis.** El tratamiento con Spiolto Respimat debe ser interrumpido. Aplicar tratamiento de apoyo y sintomático. En casos graves se requiere hospitalización. Se puede considerar el uso de betabloqueantes cardioselectivos, pero sólo bajo vigilancia extrema ya que el uso de betabloqueantes adrenérgicos puede provocar broncoespasmo. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** Ver ficha técnica completa. **6. DATOS FARMACÉUTICOS.** **6.1 Lista de excipientes.** Cloruro de benzalconio, Edetato disódico, Agua purificada, Ácido clorhídrico 1M (para ajustar el pH). **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 3 años. Período de validez en uso del cartucho: 3 meses. Período de validez en uso del inhalador: 1 año. Uso recomendado: 6 cartuchos por inhalador. Nota: el funcionamiento del inhalador RESPIMAT recargable se ha demostrado en pruebas para 540 pulsaciones (correspondiente a 9 cartuchos). **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No congelar. **6.5 Naturalidad y contenido del envase.** Tipo de envase y material en contacto con el medicamento: Solución contenida en un cartucho de polietileno/polipropileno con un tapón de polipropileno con un anillo de sellado de silicón integrado. El cartucho está incluido en un cilindro de aluminio. Cada cartucho contiene 4 ml de solución para inhalación. Tamaños de los envases y dispositivos disponibles: Envase individual: 1 inhalador Respimat recargable y 1 cartucho que proporciona 60 pulsaciones (30 dosis). Envase triple: 1 inhalador Respimat recargable y 3 cartuchos que proporcionan 60 pulsaciones (30 dosis) cada uno. Envase individual de recambio: 1 cartucho que proporciona 60 pulsaciones (30 dosis). Envase triple de recambio: 3 cartuchos que proporcionan 60 pulsaciones (30 dosis) cada uno. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de los envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** La eliminación del medicamento no utilizado y de los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 79967. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Junio 2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Marzo 2020. **11. PRESENTACIÓN Y PVP.** Envase individual: 1 inhalador Respimat recargable y 1 cartucho que proporciona 60 pulsaciones (30 dosis). PVP IVA: 70,25 €. Envase individual de recambio: 1 cartucho que proporciona 60 pulsaciones (30 dosis) PVP IVA: 62,44 €. **12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Medicamento de aportación reducida.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Nasofaringitis	no conocida
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Deshidratación	no conocida
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Mareos	poco frecuente
	Insomnio	rara
	Cefalea	poco frecuente
<b>Trastornos oculares</b>	Visión borrosa	rara
	Glaucoma	no conocida
	Aumento de la presión intraocular	no conocida
<b>Trastornos cardiacos</b>	Fibrilación auricular	rara
	Taquicardia	poco frecuente
	Palpitaciones	rara
	Taquicardia supraventricular	rara
<b>Trastornos vasculares</b>	Hipertensión	rara
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Tos	poco frecuente
	Disfonía	poco frecuente
	Laringitis	rara
	Faringitis	rara
	Epistaxis	rara
	Broncoespasmo	rara
	Sinusitis	no conocida
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Sequedad de boca	poco frecuente
	Estreñimiento	rara
	Candidiasis orofaríngea	rara
	Gingivitis	rara
	Náuseas	rara
	Obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico	no conocida
	Disfagia	no conocida
	Reflujo gastroesofágico	no conocida
	Glositis	no conocida
	Estomatitis	rara
	Caries dental	no conocida
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos del sistema inmunológico</b>	Hipersensibilidad	rara
	Angioedema	rara
	Urticaria	rara
	Prurito	rara
	Reacción anafiláctica	no conocida
	Erupción	rara
	Infección de la piel/úlceras en la piel	no conocida
	Piel seca	no conocida
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Artralgia	rara
	Dolor de espalda <sup>1</sup>	rara
	Tumefacción en articulación	rara
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Retención urinaria	rara
	Infección del tracto urinario	rara
	Disuria	rara

<sup>1</sup> reacciones adversas notificadas con Spiolto Respimat pero no con los componentes individuales

observada más frecuentemente fue la sequedad de boca que ocurrió en aproximadamente el 1,3% de los pacientes tratados con Spiolto Respimat y en 1,7% y 1% en los brazos de tiotropio 5 microgramos y olodaterol 5 microgramos, respectivamente. La sequedad de boca provocó el abandono en 2 de 4.968 pacientes tratados con Spiolto Respimat (0,04 %). Reacciones adversas graves relacionadas con efectos anticolinérgicos incluyen glaucoma, estreñimiento, obstrucción intestinal incluyendo íleo paralítico y retención urinaria. **Perfil de reacciones adversas beta<sub>2</sub>-adrenérgicas.** Olodaterol, un componente de Spiolto Respimat forma parte del grupo farmacoterapéutico de los agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos de acción prolongada. Por ello, debe considerarse la aparición de otros efectos adversos no listados arriba, relacionados con la familia de los agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos tales como arritmia, isquemia miocárdica, angina de pecho, hipotensión, temblores, nerviosismo, espasmos musculares, fatiga, malestar, hipopotasemia, hiperglucemia y acidosis metabólica. **d. Otras poblaciones especiales.** Puede ocurrir un aumento en el efecto anticolinérgico con el aumento de la edad. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es). **4.9 Sobredosis.** Hay información limitada sobre la sobredosis con Spiolto Respimat. Spiolto Respimat se ha estudiado a dosis de hasta 5 microgramos/10 microgramos (tiotropio/olodaterol) en pacientes con EPOC y a dosis de hasta 10 microgramos/40 microgramos (tiotropio/olodaterol) en sujetos sanos; no se observaron efectos clínicamente relevantes. Una sobredosis podría provocar efectos antimuscarínicos exagerados de tiotropio y/o efectos beta<sub>2</sub>-agonistas exagerados de olodaterol. **Síntomas. Sobredosis de tiotropio anticolinérgico.** Dosis elevadas de tiotropio pueden provocar la aparición de signos y síntomas anticolinérgicos. No obstante, después de la administración de una dosis única inhalada de hasta 340 microgramos de bromuro de tiotropio en voluntarios sanos, no hubo reacciones adversas anticolinérgicas sistémicas. Adicionalmente, no se observaron reacciones adversas relevantes más allá de sequedad de boca/garganta y sequedad de la mucosa nasal, tras la administración durante 14 días de una dosis de hasta 40 microgramos de tiotropio solución para inhalación en voluntarios sanos con la excepción de una reducción pronunciada en el flujo salival a partir del séptimo día. **Sobredosis de olodaterol beta<sub>2</sub>-agonista.** Una sobredosis de olodaterol probablemente provoque efectos exagerados típicos de los agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos, p.ej. isquemia miocárdica, hipertensión o hipotensión, taquicardia, arritmias, palpitaciones, mareo, nerviosismo, insomnio, ansiedad, cefalea, temblor, boca seca, espasmos musculares, náuseas, fatiga, malestar, hipopotasemia, hiperglucemia y acidosis metabólica. **Tratamiento en caso de sobredosis.** El tratamiento con Spiolto Respimat debe ser interrumpido. Aplicar tratamiento de apoyo y sintomático. En casos graves se requiere hospitalización. Se puede considerar el uso de betabloqueantes cardioselectivos, pero sólo bajo vigilancia extrema ya que el uso de betabloqueantes adrenérgicos puede provocar broncoespasmo. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** Ver ficha técnica completa. **6. DATOS FARMACÉUTICOS.** **6.1 Lista de excipientes.** Cloruro de benzalconio, Edetato disódico, Agua purificada, Ácido clorhídrico 1M (para ajustar el pH). **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 3 años. Período de validez en uso del cartucho: 3 meses. Período de validez en uso del inhalador: 1 año. Uso recomendado: 6 cartuchos por inhalador. Nota: el funcionamiento del inhalador RESPIMAT recargable se ha demostrado en pruebas para 540 pulsaciones (correspondiente a 9 cartuchos). **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No congelar. **6.5 Naturalidad y contenido del envase.** Tipo de envase y material en contacto con el medicamento: Solución contenida en un cartucho de polietileno/polipropileno con un tapón de polipropileno con un anillo de sellado de silicón integrado. El cartucho está incluido en un cilindro de aluminio. Cada cartucho contiene 4 ml de solución para inhalación. Tamaños de los envases y dispositivos disponibles: Envase individual: 1 inhalador Respimat recargable y 1 cartucho que proporciona 60 pulsaciones (30 dosis). Envase triple: 1 inhalador Respimat recargable y 3 cartuchos que proporcionan 60 pulsaciones (30 dosis) cada uno. Envase individual de recambio: 1 cartucho que proporciona 60 pulsaciones (30 dosis). Envase triple de recambio: 3 cartuchos que proporcionan 60 pulsaciones (30 dosis) cada uno. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de los envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** La eliminación del medicamento no utilizado y de los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 79967. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Junio 2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Marzo 2020. **11. PRESENTACIÓN Y PVP.** Envase individual: 1 inhalador Respimat recargable y 1 cartucho que proporciona 60 pulsaciones (30 dosis). PVP IVA: 70,25 €. Envase individual de recambio: 1 cartucho que proporciona 60 pulsaciones (30 dosis) PVP IVA: 62,44 €. **12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Medicamento de aportación reducida.

**Referencias:** 1. Dekhuijzen P, *et al.* Patients' perspectives and preferences in the choice of inhalers: The case for RESPIMAT® or HandiHaler®. Patient Prefer Adherence. 2016;10:1561-1572. 2. Wachtel H, *et al.* The RESPIMAT® development story: Patient-centered innovation. Pulm Ther. 2017;3(1):19-30. 3. Ciciliani AM, *et al.* In vitro dose comparison of RESPIMAT® inhaler with dry powder inhalers for COPD maintenance therapy. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:1565-1577. 4. Dalby RN, *et al.* Development of respimat® soft mist™ inhaler and its clinical utility in respiratory disorders. Med Devices (Auckl). 2011;4:145-155. 5. Brand P, *et al.* Higher lung deposition with RESPIMAT® soft mist inhaler than HFA-MDI in COPD patients with poor technique. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2008;3(4):763-770. 6. Pitcairn G, *et al.* Deposition of corticosteroid aerosol in the human lung by RESPIMAT® soft mist inhaler compared to deposition by metered dose inhaler or by turbuhaler dry powder inhaler. J Aerosol Med. 2005;18(3):264-272. 7. Miravittles M, *et al.* Factors affecting the selection of an inhaler device for COPD and the ideal device for different patient profiles. results of EPOCA delphi consensus. Pulm Pharmacol Ther. 2018;48:97-103. 8. Hochrainer D, *et al.* Comparison of the aerosol velocity and spray duration of RESPIMAT® soft mist inhaler and pressurized metered dose inhalers. J Aerosol Med. 2005;18(3):273-282. 9. Ogasawara T, *et al.* Bronchodilator effect of tiotropium via RESPIMAT® administered with a spacer in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Intern Med. 2017;56(18):2401-2406.

Los pacientes  
con EPOC necesitan...

# *inhaleability*

Inhalar sin esfuerzo

CON **SPIOLTO® RESPIMAT®** TU  
PACIENTE REQUIERE UN MENOR  
ESFUERZO PARA CONSEGUIR LA  
MEDICACIÓN QUE NECESITA<sup>1,2</sup>

- ✓ Fácil de inhalar<sup>3,4</sup>
- ✓ Mínimo esfuerzo inspiratorio<sup>1,2</sup>
- ✓ Elevado depósito pulmonar<sup>5,6</sup>
- ✓ Bajo impacto orofaríngeo<sup>3,4</sup>
- ✓ Mínima coordinación<sup>7,8</sup>
- ✓ Único LAMA/LABA que se puede acoplar a cámara<sup>9</sup>

**NUEVO**

**RESPIMAT® CON  
CARACTERÍSTICAS  
MEJORADAS**



**SPIOLTO®**  
**RESPIMAT®**

TIOTROPIO & OLODATEROL