

Actualización en Epoc

26

NÚMERO 26 / Junio 2021

**Teleconsulta
para el paciente
con EPOC en el
entorno de la
COVID-19**



Material promocional de
**Boehringer
Ingelheim**

Actualización en EPOC

26

Sumario

EN PERSPECTIVA

3. Momentos de cambio en el manejo de la EPOC

José Luis Izquierdo Alonso

ESTUDIO RELEVANTE

8. Vías de tratamiento antes y después de la triple terapia en EPOC: estudio poblacional en atención primaria en España

Xavier Pomares

EPOC AL DÍA

12. Selección bibliográfica

David Morchón Simón, Mónica Pineda Alonso, Gemma Vega Tejedor

ARTÍCULO DE REVISIÓN

17. Dosis acumulada de corticoides: una información relevante en medicina

Cristina Martínez González, Pere Casan Clarà

DOCUMENTO DE REFERENCIA

21. Teleconsulta para el paciente con EPOC en el entorno de la COVID-19

Bernardino Alcázar Navarrete

CASO CLÍNICO

23. COVID y EPOC: una asociación de alto riesgo

Miriam Gabella Martín

24. A debate

Laisa Socorro Briongos Figuero

Coordinación: Juan Carlos Martín Escudero.

Autores: José Luis Izquierdo Alonso, Xavier Pomares, David Morchón Simón, Mónica Pineda Alonso, Gemma Vega Tejedor, Cristina Martínez González, Pere Casan Clarà, Bernardino Alcázar Navarrete, Miriam Gabella Martín, Laisa Socorro Briongos Figuero.

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.

© 2021 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.

Momentos de cambio en el manejo de la EPOC

José Luis Izquierdo Alonso

Departamento de Medicina y Especialidades. Universidad de Alcalá (Madrid)

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Guadalajara



ES MOMENTO DE CAMBIAR

Cualquier crisis genera nuevas oportunidades. Como decía Albert Einstein, «la crisis es la mejor bendición que puede sucederle a las personas y los países, porque las crisis traen progresos; sin crisis no hay desafíos, sin desafíos la vida es una rutina, una lenta agonía».

Parece casi imposible ver algo positivo en una pandemia que nos ha golpeado con gran crudeza, pero es evidente que se está generando un entorno de cambio en el que tendremos que aprender nuevas formas de abordar la patología respiratoria. Este cambio, de forma automática, nos exige revisar algunas prácticas del pasado que, además de ser rutinarias, van a quedar obsoletas. Probablemente una de las enseñanzas más importantes de esta crisis sea poder relativizar el valor de algunas intervenciones que estábamos desarrollando en el manejo de ciertas patologías crónicas como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Esto es común a otras enfermedades, existiendo la sensación de que hay un exceso de actuaciones carentes de valor, de publicaciones poco novedosas, de foros y de congresos en los que las presentaciones y debates eran un bucle continuo, todo ello con pocas aportaciones que realmente fueran útiles para los pacientes. Lo peor de esa situación es que no se abordaban los problemas reales, fomentándose tareas que más que resolver problemas acaban creando ineficiencias.

Tras varios meses con una situación comprometida en Atención Primaria y en los servicios de Medicina Interna, Geriatría, UCI, Urgencias y Neumología, la mayor parte de los médicos involucrados en el cuidado de los pacientes con EPOC estamos de acuerdo en que, aunque la situación se normalice en los próximos meses, habrá esce-

narios clínicos que no serán igual que antes de la pandemia. Diversas áreas de la medicina, entre las cuales se encuentran aquellas involucradas en el cuidado de los pacientes con EPOC, tendrán que adaptarse a esta nueva realidad. Las nuevas tecnologías, el *big data* y la inteligencia artificial (IA) van

«Probablemente una de las enseñanzas más importantes de esta crisis sea poder relativizar el valor de algunas intervenciones que estábamos desarrollando en el manejo de ciertas patologías crónicas como la EPOC»

a formar parte de este nuevo escenario. La aparición de herramientas computacionales, cada vez más potentes, permite que el análisis de *big data* pueda agregar no solo información clínica o médica, sino también otra serie de datos no relacionados como variables socioecológicas y ambientales, que serán elementos clave para diseñar estrategias efectivas en una población en las que la IA, sin duda, va a tener un papel destacado. Como comenta Eric Topol en su

libro *Deep medicine. How artificial intelligence can make health care human again*, estas herramientas mejorarán los diagnósticos y automatizarán tareas repetitivas, haciendo que el médico vuelva a mirar al paciente al eliminarle de tareas carentes de valor, pero que consumen mucho tiempo y recursos⁽¹⁾. Al mismo tiempo, nos va a proporcionar una información, casi en tiempo real, que va a favorecer la gestión de un determinado proceso. Teniendo en cuenta que en Europa el gasto asociado a la patología respiratoria supone el 6% del presupuesto sanitario, mejorar el abordaje clínico y la distribución y planificación de los recursos gracias al análisis de los datos generados por los pacientes repercutirá positivamente no solo sobre estos, sino también sobre la eficiencia del sistema sanitario.

MANEJO DE LA EPOC EN ESPAÑA. UNA CASA SIN CIMIENTOS

Los criterios diagnósticos de la EPOC son sencillos de aplicar en la clínica, incluso en entornos clínicos de baja complejidad. Solo se necesita una mínima historia clínica y una espirometría postbroncodilatador. No aplicar estas herramientas tan sencillas favorece un manejo incorrecto de la enfermedad similar al que supondría manejar la diabetes sin medir los niveles de glucemia.

A pesar de que somos conscientes desde hace décadas de este problema, en la actualidad aún persiste. ¿Cuáles son los motivos? Clásicamente, los estudios epidemiológicos que han promovido el uso de la espirometría han centrado su atención en el infradiagnóstico de la enfermedad. Esto es relevante, pero no ha suscitado un gran interés en los responsables sanitarios, ya que genera cierta controversia, especialmente, como herramienta de despistaje en población general. Algunos autores consideran que si el



paciente deja de fumar y tiene pocos síntomas no es necesario establecer medidas adicionales con o sin diagnóstico de EPOC. Pero una cosa es la discusión alrededor de un programa de despistaje de la EPOC en una población general y otra que a un paciente que acude a nuestra consulta con síntomas no se le realice un diagnóstico correcto.

En este contexto, el sobrediagnóstico puede tener una mayor relevancia clínica, ya que genera un gasto innecesario y priva al paciente de un tratamiento correcto para otras potenciales enfermedades causantes de sus síntomas. Este es un problema especialmente importante en servicios como Medicina Interna en los que los pacientes frecuentemente presentan otras patologías cuyos síntomas puede generar confusión con la EPOC.

En el estudio VICE realizado en España en 2005, ya observamos que el 30% de los pacientes diagnosticados de EPOC no tenían esta enfermedad cuando se realizaba una historia clínica básica y espirometría postbroncodilatador⁽²⁾. Estos resultados, que muchos autores consideraban exagerados en aquel momento, se han repetido de forma consistente en España, en otros países europeos y en EE.UU. con porcentajes de sobrediagnóstico que en algunas series llegan al 50%. Estos malos datos se han intentado atribuir a limitaciones del primer nivel asistencial (Atención Primaria). Sin embargo, los resultados del estudio AUDIPOC y, posteriormente, su prolongación europea demostraron que se mantienen los mismos errores en otras especialidades, con graves problemas en el manejo de la enfermedad en pacientes hospitalizados, en las que el impacto clínico y asistencial de este error es aún mayor. En la práctica clínica, estos errores pueden ser aún más importantes, ya que la mayor parte de los estudios observacionales se han hecho con médicos que tienen un cierto interés en esta enfermedad, pero no se ha constatado lo que ocurre en otros entornos menos interesados por la EPOC.

Recientemente se ha publicado el primer estudio que ha analizado la situación de la EPOC en España utilizando metodología de *big data* a partir de los datos capturados de registros clínicos electrónicos⁽³⁾. La principal conclusión de este estudio, realizado en Castilla-La Mancha, es la existencia de errores graves en el proceso diagnóstico y una escasa variación en los tratamientos

farmacológicos en una década marcada por cambios en las guías de práctica clínica (GPC). Este tipo de análisis con *big data*, en el que se evalúa a todos los pacientes que han recibido atención sanitaria, incluye una amplia población oculta que habitualmente no está representada en los estudios observacionales. Esta población oculta habitualmente es atendida por médicos menos interesados en la patología respiratoria y, por lo tanto, existe mayor probabilidad de presentar deficiencias diagnósticas y terapéuticas. El *big data* permite una visión completa y real al identificar mejor la magnitud del problema. Además, permite segmentarlo fácilmente para análisis específicos (por especialidades, áreas sanitarias, etc.). De este modo, se puede observar de forma más sencilla y fiable el impacto de las medidas de intervención que, al contrario de lo que ocurre con otro tipo de estudios, permite su evaluación casi en tiempo real. Este estudio evidencia el escaso impacto asistencial de las guías de práctica clínica (GPC), tanto de GesEPOC como de las recomendaciones GOLD, en la mejora de los problemas asistenciales en los pacientes con EPOC. No se puede seguir ignorando que en la vida real la mayoría de los pacientes que acuden con síntomas son diagnosticados de EPOC sin una espirometría que confirme la obstrucción al flujo aéreo. No estamos hablando de discutir el valor de la espirometría en el despistaje de la EPOC en la población general, sino de cumplir o no un requisito mínimo y esencial para establecer el diagnóstico.

Esta situación es preocupante en neumología donde apenas supera el 80%, pero alarmante en otras especialidades donde no llega al 20% (**figura 1**) y no puede responsabilizarse a la falta de recursos ya que estas graves deficiencias se mantienen en el entorno hospitalario. Además, no es un problema específico de una región. Otras auditorías regionales han confirmado esta misma situación con diagnósticos y, por lo tanto, manejos deficientes en el entorno hospitalario que superan el 70%⁽⁴⁾.

Independientemente de la especialidad que maneje al paciente con EPOC es imprescindible que se cumplan unos requisitos mínimos, especialmente, en el diagnóstico. Podemos seguir haciendo reuniones, foros, simposios, normativas, guías de práctica clínica, planes asistenciales, pero si no mejoramos estas cifras que son el primer paso en el manejo de la EPOC, el valor real de

nuestro trabajo es discutible. Esta información tampoco puede ignorarse a la hora de elaborar GPC o proyectos asistenciales. De hecho, estas guías clínicas establecen recomendaciones, asumiendo que el paciente tiene un diagnóstico correcto, algo que no ocurre en un porcentaje demasiado elevado de pacientes en nuestro medio.

OPORTUNIDADES DE MEJORA

«Without data, you're just another person with an opinion»

W.E. Deming

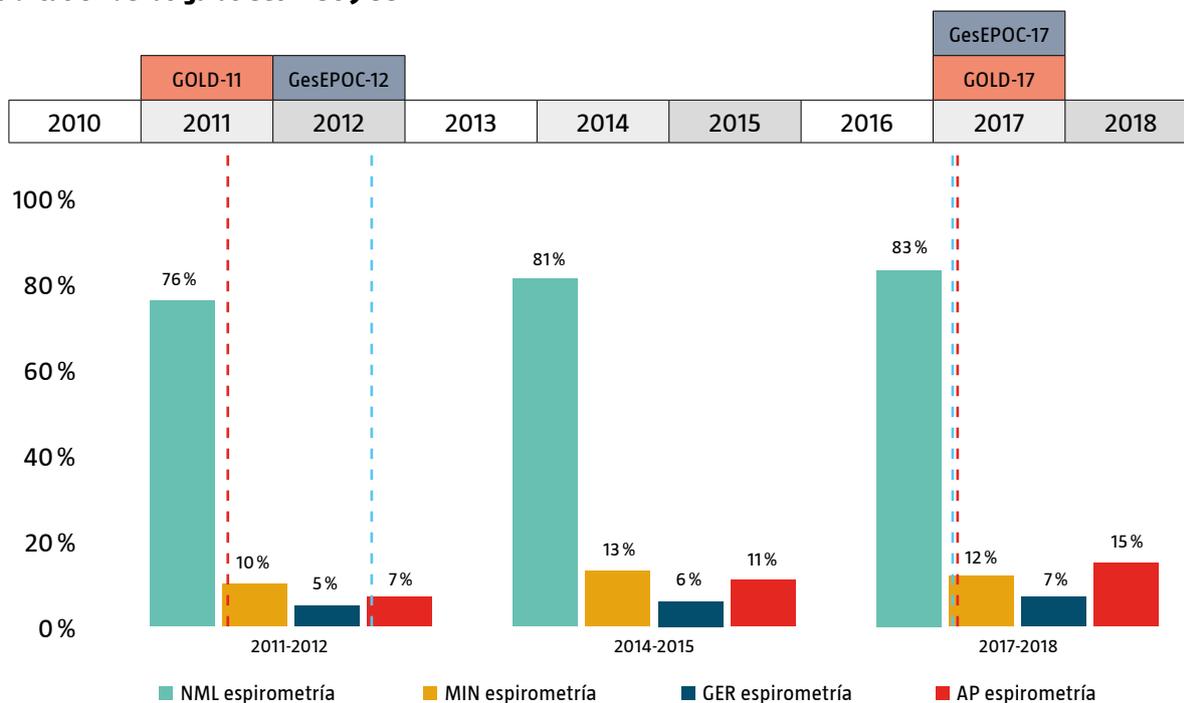
Los datos actuales confirman la persistencia de graves problemas en el diagnóstico de la EPOC, sin mejoras relevantes en los últimos 20 años, a pesar de la gran divulgación científica que ha existido sobre la enfermedad.

Una frustración que hemos vivido en esta crisis es la falta de información ante nuevos retos y la dificultad de obtener información de calidad con los métodos tradicionales. Solo cuando hemos tenido información hemos podido corregir rápidamente nuestros errores e implementar medidas que realmente son útiles para el paciente.

Este modelo, que ha sido muy útil en la COVID-19, debe trasladarse a otras enfermedades, con la ventaja de que los tiempos de reacción no son tan apremiantes. Además, al margen de la publicación de documentos de posicionamiento, la efectividad de nuestras acciones debería estar supervisada por un sistema de monitorización continua de los resultados. Una vez más, las nuevas tecnologías pueden ser un gran apoyo en estos escenarios tan dinámicos. A diferencia de los métodos de investigación clásicos, que consumen mucho tiempo, las nuevas técnicas disponibles como el análisis de *big data*, el procesamiento del lenguaje natural, etc., facilitan búsquedas muy rápidas. Los recientes avances tecnológicos permiten la extracción, integración y análisis óptimos y rápidos de una cantidad masiva de conocimiento médico sin explotar, capturado y disponible en las historias clínicas electrónicas (HCE). Teniendo en cuenta la creciente disponibilidad de las HCE, el *big data* aplicado a la medicina, concretamente a la patología respiratoria, proporciona las herramientas necesarias para avanzar hacia la medicina personalizada, apoyar la labor clínica del médico, identificar grupos poblacionales en riesgo, conocer el efecto real de tratamientos en vida real e implementar medidas preventivas y



Figura 1. Porcentaje de pacientes diagnosticados de EPOC con espirometría por especialidades y evolución entre 2011 y 2018 tras la publicación de las guías GesEPOC y GOLD.



actuaciones coste-eficientes a nivel regional y nacional. Con la amplia difusión de esta tecnología es factible identificar los problemas reales en una población determinada, implementar proyectos que ayuden a mejorar la práctica clínica y, al mismo tiempo, realizar una monitorización continua de los resultados. Ya no se trata solo de elaborar guías y planes estratégicos, sino de crear programas asistenciales efectivos que nos permitan corregir los errores que se han mantenido durante décadas.

Otra lección de esta pandemia se obtiene de la anulación de un elevado número de consultas hospitalarias, de pruebas diagnósticas y de ingresos por otros motivos. Los pacientes con EPOC, la mayoría de los cuales han estado en un segundo plano, seguirán necesitando de nuestros cuidados. Esto supone que será necesario modificar algunas de nuestras rutinas y pautas de trabajo. A medida que ha mejorado la situación, los pacientes sin COVID-19 han regresado a las consultas y a las plantas generales de hospitalización y nos han recordado que estaban ahí fuera, viviendo esta situación con miedo y angustia, motivado en parte por la dificultad para acceder a la atención médica.

Para dar respuesta a esta demanda, una telemedicina más o menos sofisticada puede ayudar al cuidado de los pacientes y

simplificar el proceso asistencial. Durante los picos de la pandemia hemos intentado mantener la atención a nuestros pacientes, en ocasiones con más voluntarismo que eficacia, utilizando herramientas simples como la consulta telefónica, con serios interrogantes sobre su utilidad y seguridad jurídica. Sin duda, la consulta telefónica puede servir de ayuda de forma puntual, pero no es la solución y nunca se debería usar como sustituto de la consulta presencial. Sin embargo, con el desarrollo de nuevas tecnologías, en un

«Ya no se trata solo de elaborar guías y planes estratégicos, sino de crear programas asistenciales efectivos que nos permitan corregir los errores que se han mantenido durante décadas»

futuro inmediato deberían ser una herramienta habitual en nuestra actividad y un excelente apoyo a la consulta presencial que, por otra parte, seguirá siendo el eje central en el cuidado de nuestros pacientes. Deberían implementarse sistemas de prestación de servicios y de cooperación asistencial basados en herramientas tecnológicas. Para ello es imprescindible definir sistemas, circuitos, protocolos que estén integrados en el proceso de trabajo de los centros, lo que a su vez necesita la implicación de los directivos y profesionales. La experiencia de planes piloto previos nos ha enseñado que sin tener una estrategia, unos objetivos bien establecidos y un buen engranaje organizativo que le dé soporte, lo único que se consigue es perder el tiempo y generar frustración. Dependiendo de las necesidades de cada centro o de cada servicio el grado de complejidad podrá ser mayor o menor. Por ejemplo, disponer de una agenda de consultas telemáticas que esté integrada con el sistema de videoconsulta y que lance automáticamente la llamada no es técnicamente complejo ni exigente desde el punto de vista de requerimientos de seguridad o de incorporación de los pacientes al sistema. Puede ser mucho más complejo que el paciente cumplimente un protocolo de seguimiento o registro de síntomas y se haga una entrada automática en la historia clínica para que el médico valore





«Se han desarrollado tecnologías digitales que permiten monitorizar al paciente, extraer resultados agregados y mejorar el tratamiento mediante el abordaje personalizado»

o ajuste el tratamiento *offline*. Esto requiere sistemas de autenticación robusta con certificados y un buen soporte técnico. En este entorno no solo hay que confiar en equipos con experiencia, sino que es necesario incorporar gente nueva para que lleve a cabo proyectos innovadores que combinen estos nuevos enfoques. El papel de enfermería va a ser fundamental. Con este apoyo en las nuevas tecnologías, parte de nuestra actividad deberá rediseñarse para dar respuesta a un nuevo marco asistencial derivando hacia personal técnico cualificado todo aquello en lo que el médico no aporte valor. En esta reestructuración lo importante es simplificar, no complicar.

UN NUEVO ENFOQUE DEL PACIENTE CON EPOC AGUDIZADO

A pesar de los avances terapéuticos, el pronóstico de los pacientes con EPOC sigue siendo pobre en comparación con otras entidades. Un objetivo fundamental será la reducción de las exacerbaciones que impactan de forma decisiva en la calidad de vida del paciente y son una de las principales causas del gasto económico asociado a la enfermedad y, cuando son graves, aumentan la mortalidad.

Si bien se pueden identificar múltiples causas (ambientales, sociales, etc.), la falta de adherencia al tratamiento es una de ellas. Para mejorar estos factores de riesgo se han desarrollado tecnologías digitales que permiten monitorizar al paciente, extraer resultados agregados y mejorar el tratamiento mediante el abordaje personalizado.

Ejemplos de ello son los inhaladores electrónicos o *smart inhalers*, los servicios de mensajería, las herramientas para el autocontrol de la enfermedad, los nebulizadores con chip, los biosensores y los monitores remotos de parámetros como el PEF o FeNO, la contaminación ambiental, la humedad, la temperatura o el ejercicio físico. Estos dos últimos se encuadran dentro del término *mHealth* (*mobile Health*), que hace referencia al uso de dispositivos móviles para mejorar la práctica clínica. El potencial de esta tecnología contribuye a que empresas como Amazon, Apple o Google hayan decidido introducirse en el sector sanitario con la creación de dispositivos médicos interconectados, centrados en las necesidades del consumidor y que hoy ya pueden aplicarse en el control de la diabetes o enfermedades cardiovasculares. En definitiva, existe potencial para identificar los comportamientos que requieren mejora para intervenir de forma efectiva y mejorar la adherencia y el pronóstico de los pacientes. Uno de los objetivos de estas herramientas va a ser tener controlado al paciente fuera del entorno hospitalario. En este sentido la ambulatorización de procesos va a ser clave en el tratamiento de enfermedades como la EPOC.

El *big data* y estas nuevas tecnologías compartirán espacio con la IA. El desarrollo de modelos predictivos y análisis en el mundo real permitirán diseñar estrategias con objetivos específicos como intentar disminuir la tasa de exacerbaciones o evitar el empeoramiento clínico y las complicaciones de la enfermedad. Los datos recogidos en múltiples fuentes de *big data* pueden contribuir a la identificación de «biomarcadores digitales» que sirvan como predictores de futuras exacerbaciones o complicaciones. Revisando la literatura se han encontrado algunos modelos que reúnen las características descritas y que introducen como nuevas fuentes de *big data* las búsquedas en Google, Twitter y sensores ambientales, partiendo del antecedente de Google Flu Trends y su capacidad de estimar la actividad de la epidemia gripal. Este modelo es capaz de predecir en tiempo real el número de pacientes (en este caso con asma) que acudirán a urgencias con un 70% de precisión. Otros estudios analizan variables clínicas, demográficas y socioecológicas para identificar características prodrómicas de asma, ACO y EPOC, con el objetivo de mejorar el diagnóstico precoz de estas entidades en función de modelos predictivos.

Además, las herramientas computacionales permiten que el análisis de *big data* pueda agregar no solo información clínica o médica, sino también relacionarla con otra serie de datos como variables socioecológicas y ambientales. En un estudio realizado en 2015 se analizó el número de hospitalizaciones por causa respiratoria en 17 ciudades de Sichuan Basin (China) y su relación con los niveles diarios de $PM_{2.5}$, PM_{10} , NO_2 y SO_2 . Se concluyó que el aumento de las concentraciones de contaminantes incrementa el riesgo de ingreso por patología respiratoria, sin encontrarse diferencias entre sexos. Estos resultados fueron consistentes con los obtenidos previamente en un estudio en 25 ciudades italianas. Con esta información es posible aplicar el *machine learning* a la predicción de variables de interés como pueden ser las hospitalizaciones, la supervivencia o la respuesta al tratamiento.

En este contexto de eclosión tecnológica también hemos sido testigos del gran potencial de todas las medidas de tratamiento del fallo respiratorio agudo sin tener que recurrir a intubación orotraqueal en un elevado porcentaje de pacientes. Las medidas de soporte respiratorio no invasivo, los sistemas de alto flujo y los dispositivos que combinaban diferentes modalidades de oxígeno y presión positiva al final de la espiración (PEEP) han sido clave para evitar la muerte de un elevado número de pacientes con COVID-19, han evitado muchos ingresos en UCI y han contribuido a descongestionar estas unidades de forma mucho más rápida. En un futuro inmediato estas medidas van a ser una herramienta fundamental en los pacientes con agudizaciones graves de la EPOC, evitando el ingreso en UCI a algunos pacientes y proporcionando unos cuidados de calidad a aquellos que no serían candidatos a una intubación y soporte con ventilación mecánica invasiva.

«El desarrollo de modelos predictivos y análisis en el mundo real permitirán diseñar estrategias con objetivos específicos»

«Es posible aplicar el machine learning a la predicción de variables de interés como pueden ser las hospitalizaciones, la supervivencia o la respuesta al tratamiento»

Del mismo modo que el manejo de la EPOC evolucionará con la progresiva ambulatorización, cuando el paciente requiera ingreso hospitalario cada vez será más habitual recurrir a unidades de cuidados intermedios. Con las nuevas modalidades de soporte respiratorio se han sentado las bases de un nuevo concepto de atención a los pacientes semicríticos. Estas unidades también pueden dar soporte y descarga a las unidades de pacientes críticos (UCI, REA). En los últimos años se ha constatado un incremento del número de pacientes que no pueden ser destetados (retirados) de la ventilación mecánica invasiva por lo que han de ser sometidos a traqueotomía. Esta situación dificulta su alta hospitalaria, así como el pase a planta convencional de hospitalización, representando las unidades de cuidados respiratorios intermedios un puente entre las unidades de pacientes críticos, la sala de hospitalización y el domicilio.

UNA VISIÓN INTEGRAL DEL PACIENTE

En la práctica clínica es frecuente encontrar pacientes con EPOC que, con valores similares de FEV₁, presentan distinta clase funcional, diferentes manifestaciones clínicas, un número variable de exacerbaciones y distinta calidad de vida. Parte de esta variabilidad puede estar relacionada con la propia heterogeneidad de las lesiones que se observan en la enfermedad (más componente de vía aérea o más enfisema), que posiblemente tengan su origen en distintos mecanismos patogénicos y cuyo reflejo a nivel asistencial son los fenotipos clínicos. Simultáneamente, hay que tener presente que la prevalencia de

la EPOC se incrementa de forma notable en personas con edad superior a los 50 años y por encima de esta edad es habitual presentar más de una enfermedad crónica, que frecuentemente acentúa aún más la expresión clínica de la enfermedad.

Los procesos asociados que con mayor frecuencia presentan los pacientes con EPOC son el síndrome metabólico, trastornos psiquiátricos, la enfermedad tromboembólica, anemia y osteoporosis, aunque por su relevancia clínica el interés se ha centrado de forma especial en el cáncer y en las enfermedades cardiovasculares (ECV). Independientemente de si hay relación causal o si son enfermedades coincidentes, las comorbilidades en la EPOC aumentan la complejidad de la enfermedad, por lo que es imprescindible realizar un esfuerzo adicional para identificarlas y establecer un tratamiento integral del paciente. En una serie de 1.664 pacientes con EPOC seguidos durante 51 meses se analizó el impacto de 79 comorbilidades⁽⁵⁾. Los autores confirmaron la importancia de las comorbilidades en la EPOC, pero lo más importante fue que doce de ellas influyeron negativamente en la supervivencia. Aunque se han propuesto índices para capturar estas enfermedades asociadas (índice COTE), desde un punto de vista clínico es más lógico una correcta identificación y tratamiento de las más relevantes dentro de un manejo integral del paciente con EPOC.

Esta visión integral del paciente se está trasladando al abordaje de las exacerbaciones. La definición clásica basada en el tratamiento instaurado (antibióticos y/o corticoides) o en el uso de recursos asistenciales

«Las comorbilidades en la EPOC aumentan la complejidad de la enfermedad, por lo que es imprescindible realizar un esfuerzo adicional para identificarlas y establecer un tratamiento integral del paciente»

(hospitalización) es excesivamente simplista. Otra definición clásica basada en aumento de síntomas (por encima de la variabilidad diaria) no reconoce esta heterogeneidad del cuadro y no tiene en cuenta que las enfermedades concomitantes pueden producir síntomas muy similares a la EPOC. La insuficiencia cardíaca, las arritmias, la cardiopatía isquémica, la ansiedad, la embolia pulmonar o las neumonías son enfermedades que aparecen con frecuencia en la EPOC y que pueden cursar con un incremento de síntomas respiratorios, similar al de una exacerbación en su sentido clásico.

En este contexto, algunos autores proponen que una aproximación sindrómica puede cubrir mejor la heterogeneidad del cuadro, en un proceso en el que la disnea emerge como el síntoma guía. Sin embargo, en esta complejidad del paciente con EPOC, y frecuentemente algo más, se ha propuesto el concepto de paciente con EPOC descompensado. Este concepto, de forma automática, exige una valoración integral del paciente en fase estable, ya que solo de este modo podremos analizar correctamente las posibles causas de descompensación, que pueden estar relacionadas con su EPOC o con enfermedades concomitantes que puede tener el paciente. Entramos de lleno en la medicina personalizada, que va a marcar el rumbo de nuestra práctica clínica en el manejo de la EPOC en los próximos años⁽¹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Topol E.** Deep Medicine: How Artificial Intelligence Can Make Healthcare human Again. Basis Books. New York: Hachette Book Group; 2019.
2. **Izquierdo JL, Rodríguez JM, de Lucas P, Martín Centeno A, Gobartt E.** ¿Ha cambiado el manejo de la EPOC en España? Resultados de un estudio multicéntrico comunitario (VICE). Rev Clin Esp. 2008;208:18-25.
3. **Izquierdo JL, Moreno D, González Y, Paredero JM, Pérez B, Graziani D, et al.** Clinical Management of COPD in a Real-World Setting. A Big Data Analysis. Arch Bronconeumol. 2021;57(2):94-100.
4. **Pellicer Císcar C, Soler Cataluña JJ, Andreu Rodríguez AL, Bueso Fabra J.** Calidad del diagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el ámbito hospitalario. Arch Bronconeumol. 2010;46:64-9.
5. **Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al.** Comorbidities and Risk of Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186:155-61.



Vías de tratamiento antes y después de la triple terapia en EPOC: estudio poblacional en atención primaria en España

Xavier Pomares

Servicio de Neumología. Hospital Universitari Parc Tauli. Sabadell (Barcelona)

INTRODUCCIÓN

Los objetivos generales del tratamiento de la EPOC se centran en reducir los síntomas respiratorios, disminuir la frecuencia y gravedad de las agudizaciones (AEPOC) y mejorar la calidad de vida de los pacientes. La base del tratamiento de la EPOC estable la constituyen los fármacos inhalados, los broncodilatadores de larga duración (BDLD), que pueden ser β_2 -adrenérgicos (LABA) o anticolinérgicos (LAMA), administrados solos o en combinación (LAMA/LAMA), y los corticoides inhalados (ICS), siempre en combinación con BDLD. Se sugiere iniciar el tratamiento con un BDLD y escalar a terapia dual (LABA/LAMA o LABA/ICS) o triple terapia (TT) (LABA/LAMA/ICS) según control de síntomas y AEPOC⁽¹⁾. Recientemente las guías clínicas recomiendan utilizar la cifra de eosinófilos en sangre como principal biomarcador de respuesta a los ICS y evitar su uso en pacientes que de entrada no son corticoides sensibles^(1,2). Actualmente es conocido que existe una amplia utilización de la TT en vida real y preocupa el sobreuso de los ICS, así como sus potenciales efectos adversos en pacientes sin

indicación para ICS por ser no agudizadores o agudizadores sin eosinofilia.

El presente estudio pretende caracterizar los pacientes con EPOC que inician una TT en atención primaria y ver cuáles son las principales vías de acceso a esta antes y después de iniciada la TT.

OBJETIVO Y METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo realizado en atención primaria, con seguimiento longitudinal desde enero de 2011 a diciembre de 2015, con datos obtenidos del Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP), que contiene más de un 80 % de registros médicos de la población de Cataluña⁽³⁾. Se incluyeron pacientes con EPOC mayores de 40 años que hubieran iniciado una TT en el período citado con un solapamiento mínimo de LABA/LAMA/ICS de 30 días.

Los pacientes se clasificaron según:

- Perfil de riesgo de acuerdo con las Recomendaciones GOLD 2014 según espirometría e historial de AEPOC: bajo riesgo (GOLD A/B) y alto riesgo (GOLD C/D)⁽¹⁾.

- Fenotipo clínico: agudizador frecuente ≥ 2 AEPOC año previo; agudizador infrecuente 1 AEPOC año previo; no agudizador y síndrome combinado EPOC-asma (ACO).

Se registraron las características basales, función pulmonar, número de AEPOC, utilización de recursos sanitarios, prescripciones farmacológicas durante el año previo y la cifra de eosinófilos analizada más cercana a la data índice de prescripción de la TT. Se consideró desescalada de tratamiento a la retirada de al menos 1 componente de la TT, e interrupción cuando no se observaron prescripciones de ninguno de los tres componentes de la TT más allá de 60 días.

INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Se identificaron un total de 197.189 pacientes con diagnóstico registrado de EPOC, de los cuales 34.018 (17,2%) iniciaron una TT y conformaron la población a estudio. Un 8,6% iniciaron la TT antes de ser diagnosticados de EPOC, un 5,3% en el momento del diagnóstico y el 86,1% restante tras el diagnóstico.

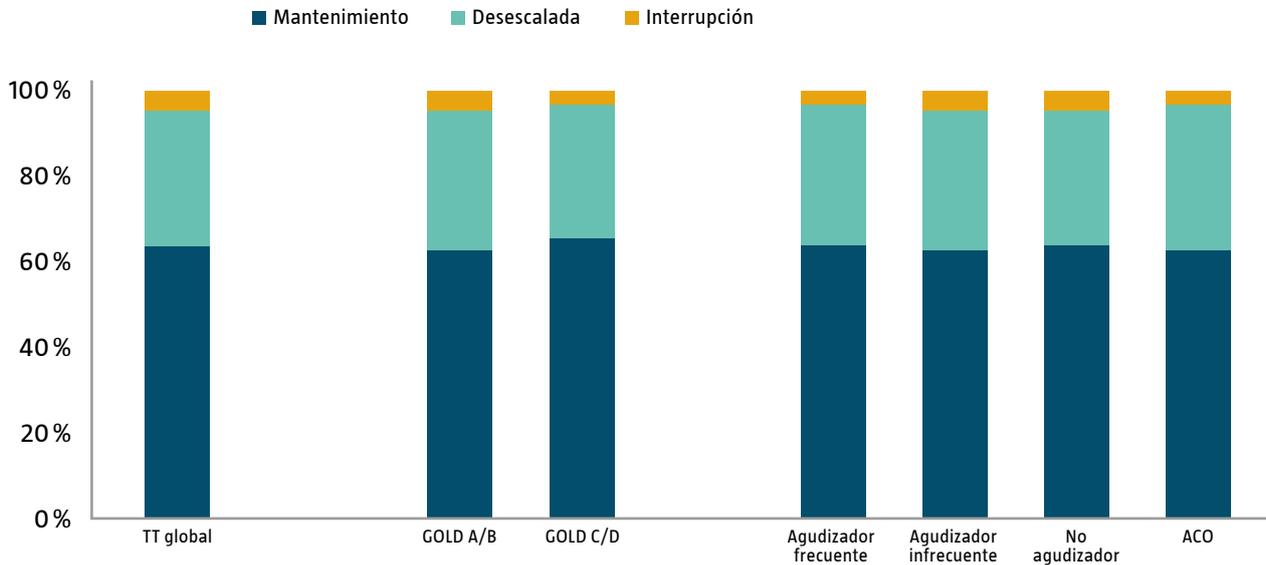
Características basales al inicio de la triple terapia

La media de edad (desviación estándar) fue de 72,4 ($\pm 10,4$) años, con un tiempo medio de evolución de la EPOC de 5 ($\pm 5,8$) años. El 92% tenían al menos una determinación de eosinófilos en sangre el año previo al inicio de la TT con una media de 247,6 células ($\pm 162,2$) mientras que solo un 35,3% tenía realizada una espirometría durante los 12 meses previos con un FEV₁ medio de 51,9%

«Los objetivos generales del tratamiento de la EPOC se centran en reducir los síntomas respiratorios, disminuir la frecuencia y gravedad de las agudizaciones (AEPOC) y mejorar la calidad de vida de los pacientes»



Figura 1. Vías de tratamiento tras inicio de la triple terapia, global y por subgrupos.



(± 19%). El 70% de pacientes que iniciaron una TT eran GOLD A/B. El fenotipo más frecuente fue el no agudizador (54,2%), seguido del agudizador infrecuente (29,2%) y agudizador frecuente (16,5%). Un 5,6% tenían diagnóstico de ACO.

Tratamiento inhalado previo a la triple terapia

Por orden de frecuencia LAMA, LABA/ICS y ICS (22,5%, 15,2% y 8,2%, respectivamente). El uso de LABA/ICS previo a la TT fue más frecuente entre los pacientes con ACO (44,3%), agudizadores frecuentes (36,9%) y GOLD C/D (34,3%); destacar no obstante que se observó también un uso frecuente de LABA/ICS en agudizadores infrecuentes (31,6%) y no agudizadores (27,4%).

Secuencia de tratamiento tras inicio de la triple terapia

Un total de 21.260 (62,5%) pacientes se mantuvieron con la TT durante el período de seguimiento. Sin embargo, 11.666 (34,3%) pacientes desescalaban la TT y 1.091 (3,2%) la suspendieron. Se debe destacar que las secuencias de tratamiento tras inicio de la TT fueron similares entre todos los subgrupos estudiados (figura 1).

Tiempo de desescalada o interrupción de la triple terapia

En los 5 años de seguimiento, los 11.666 (34,3%) pacientes que desescalaban lo realizaron en un tiempo medio de 39 meses y de forma similar entre subgrupos GOLD

(A/B vs. C/D: 38,6 vs. 38,4 meses), mientras que por fenotipos los agudizadores desescalaban 3 meses antes que los no agudizadores (36,2 vs. 39,6 meses). En los 1.091 (3,2%) pacientes que interrumpieron la TT, el tiempo medio hasta retirada fue de 58,4 meses, siendo este tiempo similar entre todos los subgrupos. El análisis mediante curvas de Kaplan-Meier mostró que tras el inicio de la TT existe un 50% de probabilidad de desescalada terapéutica a los 5 años de tratamiento, siendo más frecuente esta en el grupo de agudizadores y ACO; no obstante, entre grupos GOLD no se observaron diferencias (figura 2). La probabilidad de retirada a los 5 años fue del 6%, con mayor proporción en grupos de bajo riesgo (GOLD A/B, agudizadores infrecuentes y no agudizadores).

Tratamiento inhalado posterior a la triple terapia

Los fármacos inhalados más frecuentemente prescritos tras la desescalada de la TT fueron LABA/ICS (42,4%), LAMA (22,4%) y LABA/LAMA (18,9%).

«La mayoría de los pacientes a los que se inició una TT fueron clasificados como GOLD A/B, grupos en los que la TT no está recomendada»

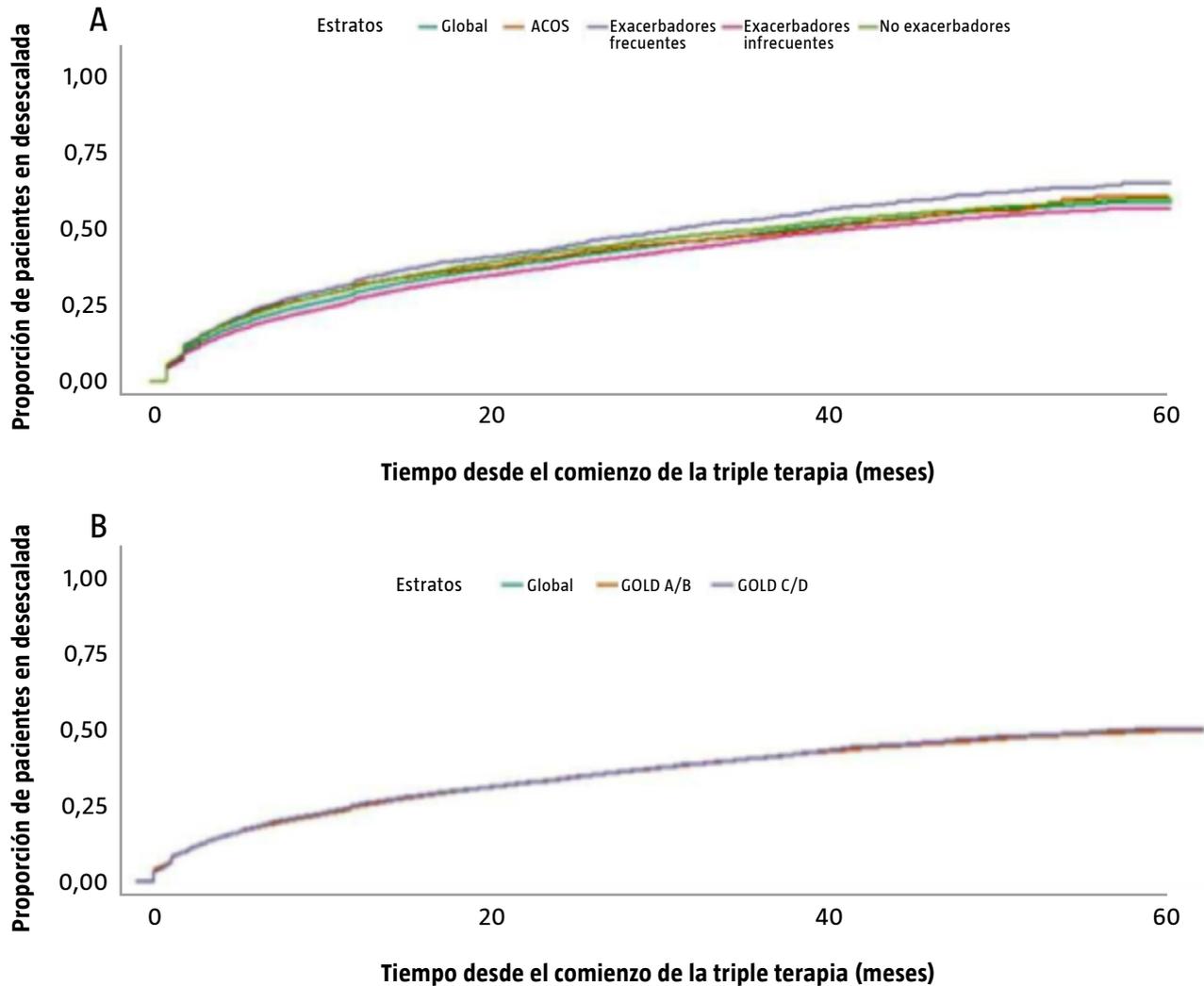
DISCUSIÓN

En este estudio de práctica clínica en vida real, realizado en el entorno de atención primaria, podemos observar cómo la prescripción de TT incidente es elevada y alcanza un 17%. Los pacientes a los que se prescribe una TT con frecuencia han recibido previamente combinaciones de tratamiento que incluyen ICS, sin tener en el año previo historia de agudizaciones y en hasta un 20% de casos no se había registrado ningún tratamiento previo para la EPOC. Estos datos

«En este estudio de práctica clínica en vida real, realizado en el entorno de atención primaria, podemos observar como la prescripción de TT incidente es elevada y alcanza un 17%»



Figura 2. Curvas de Kaplan Meier que muestran las ratios de desescalada tras 5 años de la data índice de iniciada la TT. (A) por fenotipo; (B) por grupos GOLD AB y CD



sugieren que los pacientes menos graves pueden estar recibiendo TT, al contrario de lo que indican las recomendaciones de las guías clínicas vigentes durante el período de estudio⁽¹⁾. Una vez iniciada la TT, se observó una tendencia a persistir en el tiempo, independientemente de la severidad y el riesgo de los pacientes, siendo más frecuente la desescalada en aquellos pacientes que precisamente son más graves. Debe destacarse el sobreuso de la TT en atención primaria, ya que la mayoría de los pacientes a los que se inició una TT fueron clasificados como GOLD A/B, grupos en los que la TT no está recomendada. Estos datos son coincidentes también con los observados en otros países^(4,5). Los autores sugieren que los médicos de atención primaria se focali-

zan probablemente más en los síntomas y no en las agudizaciones en el momento de decidir escalar a una TT, siendo la disnea el

representa un 5,3% del total, por lo que es poco probable que este fuera el motivo de la elevada prescripción de TT. Destacar

«En atención primaria la prescripción de tratamientos combinados con ICS y la posterior escalada a TT se realiza con independencia de la frecuencia de agudización del paciente»

principal impulsor de los cambios terapéuticos⁽⁵⁾. Podemos observar también que el porcentaje de pacientes con ACO es bajo,

que la concentración media de eosinófilos en sangre en la población estudiada era relativamente alta de 247,6 (± 162,2) células.



«Existe una amplia utilización de la TT en atención primaria y que en muchos casos esta no se corresponde con las recomendaciones del momento en las guías clínicas»

Estudios amplios realizados en España demuestran que aproximadamente el 15-25% de los pacientes con EPOC tiene >300 eosinófilos/mm³ en fase estable⁽⁶⁾ y, en caso de ser agudizadores, este es el grupo que puede experimentar una mayor respuesta clínica a los ICS, estando justificado su uso combinado con BDL. La respuesta a los ICS presenta una gradación según la concentración de eosinófilos en sangre, por lo que pueden ser útiles también a concentraciones <300 células/mm³, pero su eficacia será cada vez menor a medida que disminuya la eosinofilia periférica, siendo muy limitada con cifras de eosinófilos <100 células/mm³; cifra a partir del cual se desaconseja su uso para evitar sus efectos adversos^(7,8). Los resultados del presente estudio ponen de manifiesto que en atención primaria la prescripción de tratamientos combinados con ICS y la posterior escalada a TT se realiza con independencia de la frecuencia de agudización del paciente. Los autores destacan que la prescripción de TT puede estar justificada en algunos pacientes y que en determinados casos pueda deberse a que algunas de las AEPOC estén mal reportadas o exista un mal control de estas. Paralelamente, la probabilidad de desescalada terapéutica a los 5 años tras inicio de la TT alcanza el 50% y es más frecuente en aquellos pacientes más graves y agudizadores. Este hallazgo inesperado podría

ser atribuible a una falta de eficacia de la TT o, por el contrario, a una estabilización de la enfermedad, aunque como citan los autores falta información clínica para poder llegar a una conclusión firme en este punto. En muchos casos la desescalada consiste en la retirada de uno de los BDL, lo cual contrasta con los estudios y recomendaciones actuales que demuestran que una retirada de los ICS es segura en pacientes con EPOC estable, especialmente si tienen un perfil no agudizador y presentan niveles bajos de eosinófilos en sangre, siendo este el grupo de pacientes que puede beneficiarse más de una doble broncodilatación para alcanzar un mejor control sintomático⁽⁹⁾.

Entre las principales limitaciones del estudio, los autores destacan la escasa información sobre la decisión del cambio terapéutico, que en algunos casos no está registrada; la ausencia de aspectos importantes en la evaluación de los síntomas de los pacientes como son el grado de disnea o las puntuaciones en la escala CAT; y la no disponibilidad de un registro de las atenciones hospitalarias o de las AEPOC tratadas por los especialistas respiratorios.

CONCLUSIONES

El presente estudio sugiere que existe una amplia utilización de la TT en atención primaria y que en muchos casos esta no se corresponde con las recomendaciones del momento en las guías clínicas. En la mayoría de los pacientes a los que se inicia una TT esta indicación se mantiene en el tiempo con independencia de la severidad de la EPOC. La desescalada terapéutica se produce, curiosamente, con mayor frecuencia en aquellos pacientes más graves.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, et al.** Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1900164
2. **Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA et al.** Spanish COPD

- Guidelines (GesEPOC) 2021: Updated Pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol.* 2021. Advance online publication. DOI: 10.1016/j.arbr.2021.03.014
3. **Bolíbar B, Fina Avilés F, Morros R, Garcia-Gil M, del M, Hermosilla E, Ramos R, et al.** SIDIAP database: electronic clinical records in primary care as a source of information for epidemiologic research. *Med Clin.* 2012;138:617-21.
4. **Landis SH, Wurst K, Le HV.** Can Assessment of disease burden prior to changes in initial COPD maintenance treatment provide insight into remaining unmet needs? A retrospective database study in UK primary care. *COPD.* 2017;14:80-5.
5. **Price D, West D, Brusselle G, Gruffydd-Jones K, Jones R, Miravittles M, et al.** Management of COPD in the UK primary-care setting: an analysis of real-life prescribing patterns. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:889-904.
6. **Simeone JC, Luthra R, Kaila S, Pan X, Bhagnani TD, Liu J, et al.** Initiation of triple therapy maintenance treatment among patients with COPD in the US. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;12:73-83.
7. **Miravittles M, Monteagudo M, Soltseva I, Alcázar B.** Blood Eosinophil Counts and Their Variability and Risk of Exacerbations in COPD: A Population-Based Study. *Arch Bronconeumol.* 2021;57:13-20.
8. **Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, Matera MG.** Triple therapy versus single and dual long-acting bronchodilator therapy in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2018;52:1801586.
9. **Pascoe S, Barnes N, Brusselle G, Compton C, Criner G, Dransfield M, et al.** Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7:745-75.
10. **Miravittles M, Cosío BC, Arnedillo A, Calle M, Alcázar B, González C, et al.** A proposal for the withdrawal of inhaled corticosteroids in the clinical practice of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2017;18:198.



Clinical Characteristics and Prognosis of COPD Patients Hospitalized with SARS-CoV-2

Gómez Antúnez M, Muiño Míguez A, Bendala Estrada AD, Maestro de la Calle G, Monge Monge D, Boixeda R, Ena J, Mella Pérez C, Antón Santos JM, Lumbreras Bermejo C

ABSTRACT

Objective: To describe the characteristics and prognosis of patients with COPD admitted to the hospital due to SARS-CoV-2 infection.

Methods: The SEMI-COVID registry is an ongoing retrospective cohort comprising consecutive COVID-19 patients hospitalized in Spain since the beginning of the pandemic in March 2020. Data on demographics, clinical characteristics, comorbidities, laboratory tests, radiology, treatment, and progress are collected. Patients with COPD were selected and compared to patients without COPD. Factors associated with a poor prognosis were analysed.

Results: Of the 10,420 patients included in the SEMI-COVID registry as of May 21, 2020, 746 (7.16 %) had a diagnosis of COPD. Patients with COPD are older than those without COPD (77 years vs 68 years) and more frequently male. They have more comorbidities (hypertension, hyperlipidaemia, diabetes mellitus, atrial fibrillation, heart failure, ischemic heart disease, peripheral vascular disease, kidney failure) and a higher Charlson Comorbidity Index (2 vs 1, $p < 0.001$). The mortality rate in COPD patients was 38.3 % compared to 19.2 % in patients without COPD ($p < 0.001$). Male sex, a history of hypertension, heart failure, moderate-severe chronic kidney disease, presence of cerebrovascular disease with sequelae, degenerative neurological disease, dementia, functional dependence, and a higher Charlson Comorbidity Index have been associated with increased mortality due to COVID-19 in COPD patients. Survival was higher among patients with COPD who were treated with hydroxychloroquine (87.1 % vs 74.9 %, $p < 0.001$) and with macrolides (57.9 % vs 50 %, $p < 0.037$). Neither prone positioning nor non-invasive mechanical ventilation, high-flow nasal cannula, or invasive mechanical ventilation were associated with a better prognosis.

Conclusion: COPD patients admitted to the hospital with SARS-CoV-2 infection have more severe disease and a worse prognosis than non-COPD patients.

Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020;15:3433-45.

COMENTARIO

Morchón Simón D¹, Vega Tejedor G², Pineda Alonso M²

¹Hospital de Medina del Campo (Valladolid)

²Complejo Asistencial de Palencia

Revisiones previas parecen indicar que los pacientes EPOC con COVID-19 tienen un riesgo elevado de complicaciones graves y muerte. Este es el primer trabajo que describe las características y el pronóstico de pacientes EPOC hospitalizados con infección por SARS-CoV-2.

Se analizan y comparan los datos de los pacientes EPOC con los no EPOC incluidos en el registro SEMI-COVID-19. En este registro se incluyen pacientes con diagnóstico de COVID-19 ingresados de forma consecutiva en 150 hospitales españoles desde marzo de 2020. De los 10.420 pacientes incluidos hasta el 21 de mayo de 2020, 746 tienen diagnóstico de EPOC. Cabe destacar la baja prevalencia que podría deberse al uso crónico de medicación para patología respiratoria. Sin embargo, se confirma un peor pronóstico. La mortalidad por todas las causas es significativamente mayor frente al grupo de no EPOC (38,3 % vs. 19,2 %), que está relacionado con una mayor edad y comorbilidad. Asimismo, se observa que la mayor mortalidad está asociada con sexo masculino, insuficiencia cardiaca, enfermedad renal crónica moderada-severa, enfermedad cerebrovascular con secuelas, enfermedad neurodegenerativa, demencia, dependencia funcional, además de un índice de Charlson elevado.

Los autores concluyen que la identificación precoz de los pacientes con un peor pronóstico permitiría establecer medidas preventivas que reduzcan el riesgo e implementar un manejo adecuado.

Osteoporosis and fractures risk associated with inhaled corticosteroid use among Swedish COPD patients: the ARCTIC study

Janson C, Lisspers K, Ställberg B, Johansson G, Gutzwiller FS, Mezzi K, Mindeholm L, Bjerregaard BK, Jorgensen L, Larsson K

ABSTRACT

The effect of inhaled corticosteroids (ICS) on the risk of osteoporosis and fracture in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) remains uncertain. The aim of this study was to assess this risk in patients with COPD.

Electronic medical record data linked to National Health Registries were collected from COPD patients and matched reference controls at 52 Swedish primary care centers from 2000 to 2014. The outcomes analyzed were the effect of ICS on all fractures, fractures typically related to osteoporosis, recorded osteoporosis diagnosis, prescriptions of drugs for osteoporosis and a combined measure of any osteoporosis-related event. The COPD patients were stratified by the level of ICS exposure.



A total of 9,651 patients with COPD and 59,454 matched reference controls were analyzed. During the follow-up, 19.9% of COPD patients had at least one osteoporosis-related event compared with 12.9% of reference controls ($p < 0.0001$). Multivariate analysis in the COPD population demonstrated a dose-effect relationship, with high-dose ICS being significantly associated with any osteoporosis-related event (risk ratio 1.52 (95% CI 1.24–1.62)), while the corresponding estimate for low-dose ICS was 1.27 (95% CI 1.13–1.56) compared with COPD patients not using ICS. A similar dose-related adverse effect was found for all four of the specific osteoporosis-related events: all fractures, fractures typically related to osteoporosis, prescriptions of drugs for osteoporosis and diagnosis of osteoporosis.

We conclude that patients with COPD have a greater risk of bone fractures and osteoporosis, and high-dose ICS use increased this risk further.

Eur Respir J. 2021;57:2000515.

COMENTARIO

Morchón Simón D¹, Pineda Alonso M², Vega Tejedor G²

¹Hospital de Medina del Campo (Valladolid)

²Complejo Asistencial de Palencia

Los corticoides inhalados (CI) son un tratamiento ampliamente utilizado para el manejo de la EPOC, incluso en muchos pacientes que no cumplen criterios para su indicación. Su uso, especialmente a altas dosis, se ha asociado a distintos efectos secundarios. En 2013 se publicó un metaanálisis que demostraba un incremento modesto, pero significativo, en el riesgo de fracturas entre los pacientes con EPOC tratados a largo plazo con CI. Sin embargo, estudios posteriores presentaron resultados contradictorios.

Este estudio de cohortes, prospectivo, realizado en vida real, se diseñó para analizar los factores de riesgo para osteoporosis y fractura entre pacientes EPOC y su relación con el uso de CI. Se incluyeron 9.651 pacientes con EPOC y 59.454 controles. Se analizó la asociación de este tratamiento con fracturas totales, fracturas típicamente osteoporóticas, diagnóstico de osteoporosis, prescripción de tratamiento para osteoporosis o cualquier evento relacionado con osteoporosis.

A lo largo de un seguimiento medio superior a 5 años, el 19,9% de pacientes del grupo EPOC sufrieron al menos un evento relacionado con osteoporosis frente al 12,9% de la población control, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. La mayor incidencia se encontró en el subgrupo tratado con dosis altas de CI aunque a dosis bajas también se demostró un incremento significativo del riesgo.

Se concluyó que el riesgo de osteoporosis es superior en individuos con EPOC, encontrándose además una relación dosis-efecto entre el uso de CI y su diagnóstico. Sería recomendable, por tanto:

- Seleccionar a los pacientes que realmente se benefician del tratamiento con CI.
- Hacer cribado de osteoporosis e identificar a los que tienen un alto riesgo de fractura.

Blood Eosinophil Counts and Their Variability and Risk of Exacerbations in COPD: A Population-Based Study

Miravittles M, Monteagudo M, Soltsevac I, Alcázar B

ABSTRACT

Background: There is controversy regarding the role of blood eosinophil levels as a biomarker of exacerbation risk in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Our aim was to quantify blood eosinophil levels and determine the risk of exacerbations associated with these levels and their variability.

Methods: Observational, retrospective, population-based study with longitudinal follow-up in patients with COPD identified in a primary care electronic medical record database in Catalonia, Spain, covering 80% of the general population. Patients were classified into 4 groups using the following cut-offs: (a) <150 cells/ul; (b) ≥150 and <300 cells/ul; (c) ≥300 and <500 cells/ul.

Results: A total of 57,209 patients were identified with a mean age of 70.2 years, a mean FEV₁ (% predicted) of 64.1% and 51.6% had at least one exacerbation the previous year. The number of exacerbations in the previous year was higher in patients with the lowest and the highest eosinophil levels compared with the intermediate groups. During follow-up the number of exacerbations was slightly higher in the group with the lowest blood eosinophil levels and in those with higher variability in eosinophil counts, but ROC curves did not identify a reliable threshold of blood eosinophilia to discriminate an increased risk of exacerbations.

Conclusions: Our results do not support the use of blood eosinophil count as a reliable biomarker of the risk of exacerbation in COPD in a predominantly non-exacerbating population. Of note was that the small group of patients with the highest variability in blood eosinophils more frequently presented exacerbations.

Arch Bronconeumol. 2021;57(1):13-20.

COMENTARIO

Pineda Alonso M¹, Vega Tejedor G¹, Morchón Simón D²

¹Complejo Asistencial de Palencia

²Hospital de Medina del Campo (Valladolid)

Hay pocos estudios que aborden la asociación de los eosinófilos en sangre y el riesgo de aumento de exacerbaciones. Este estudio tiene como objetivo cuantificar los niveles de eosinófilos en sangre, describir las características de los pacientes con los diferentes niveles sanguíneos y determinar el riesgo de exacerbaciones asociadas con los niveles de eosinófilos en sangre en pacientes EPOC.

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, realizado en Cataluña en el año 2014 utilizando una base de datos que incluye al 80% de la población general.





Se incluyeron 57.209 pacientes con EPOC con un recuento medio de eosinófilos de 253,9 céls/ul. La media de edad fue 70,2 años y el 74% de los pacientes incluidos fueron hombres. Solo el 44% tenía una espirometría con un FEV₁ medio del 64%.

Se clasificaron en cuatro grupos dependiendo del nivel de eosinófilos: < 150 céls/ul, ≥ 150 y < 300 céls/ul, ≥ 300 y < 500 céls/ul y ≥ 500 céls/ul. Se midió la variabilidad de los niveles de eosinófilos, distribuyéndose en no variables (mismo nivel), poco variables (variación en nivel consecutivo) o gran variabilidad (si cambio al menos de dos categorías).

La mayor frecuencia de exacerbaciones y hospitalizaciones por EPOC se observó en los pacientes con niveles más bajos de eosinófilos, seguido de los pacientes con recuento más elevado. El análisis de pacientes no tratados con corticoides inhalados, 24.014, también mostró una frecuencia más alta de exacerbaciones, ingresos y visitas a urgencias en los pacientes con niveles más bajos de eosinófilos.

Respecto a los niveles de eosinófilos, un 62% permanecieron estables, el 33,6% tuvieron baja variabilidad y un 4,3% presentaron una gran variabilidad. La frecuencia de exacerbaciones aumentó significativamente con el aumento de variabilidad, observándose también más hospitalizaciones y mayor porcentaje de exacerbadores frecuentes (≥ 2 exacerbaciones/año).

En diversos estudios se ha demostrado que los recuentos altos de eosinófilos en sangre se asocian a una mejor respuesta de los corticoides inhalados. Sin embargo, no se ha podido identificar ningún valor de corte que indique de manera fiable un mayor riesgo de exacerbaciones o exacerbaciones frecuentes, por lo que los resultados del estudio no avalan el recuento de eosinófilos como biomarcador del riesgo de exacerbaciones en el paciente EPOC.

Non-invasive ventilation at home improves survival and decreases healthcare utilization in Medicare beneficiaries with Chronic Obstructive Pulmonary Disease with chronic respiratory failure

Frazier WD, Murphy R, van Eijndhoven E

ABSTRACT

Background: Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease with chronic respiratory failure (COPD-CRF) experience high mortality and healthcare utilization. Non-invasive home ventilation (NIVH) is increasingly used in such patients. We examined the associations between NIVH and survival, hospitalizations, and emergency room (ER) use in COPD-CRF Medicare beneficiaries.

Materials and methods: Retrospective cohort study using the Medicare Limited Data Set (2012-2018). Patients receiving NIVH within two months of CRF diagnosis (treatment group)

were matched on demographic and clinical characteristics to patients never receiving NIVH (control group). CRF diagnosis was identified using ICD9-CM/ICD-10-CM codes. Time to death, first hospitalization, and first ER visit were estimated using Cox regressions. Results: After matching, 517 patients receiving NIVH and 511 controls (mean age: 70.6 years, 44% male) were compared. NIVH significantly reduced risk of death (aHR: 0.50; 95%CI: 0.36-0.65), hospitalization (aHR: 0.72; 95%CI: 0.52-0.93), and ER visit (aHR: 0.48; 95%CI: 0.38-0.58) at diagnosis. The NIVH risk reduction became smaller over time for mortality and ER visits but continued to accrue for hospitalizations. One-year post-diagnosis, 28% of treated patients died versus 46% controls. For hospitalizations and ER visits, 55% and 72% treated patients experienced an event, respectively, versus 67% and 92% controls. The relative risk reduction was 39% for mortality, 17% for hospitalizations, and 22% for ER visits. Number needed to treat were 5.5, 9, and 5 to prevent a death, hospitalization, or ER visit one-year post-diagnosis, respectively.

Conclusion: NIVH treatment is associated with reduced risk of death, hospitalizations, and ER visits among COPDCRF Medicare beneficiaries.

Respiratory Medicine. 2021;177:106291.

COMENTARIO

Pineda Alonso M¹, Vega Tejedor G¹, Morchón Simón D²

¹Complejo Asistencial de Palencia

²Hospital de Medina del Campo (Valladolid)

El desarrollo de insuficiencia respiratoria crónica (IRC) en pacientes EPOC no tiene tratamiento curativo, solo de soporte, siendo la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) domiciliar una posibilidad avalada con distintos estudios, pero infrautilizada.

Entre enero de 2012 a diciembre de 2018 se recogieron datos del seguro de salud americano (Medicare) de pacientes EPOC recién diagnosticados de IRC, que se emparejaron con sujetos controles con características similares respecto a la raza, etnia, género, edad, país, índice de Charlson, tabaquismo, hipercapnia etc. Se excluyeron los pacientes diagnosticados de SAHS.

El criterio de valoración principal fue la mortalidad por todas las causas y los criterios secundarios fueron el tiempo hasta el primer ingreso y hasta la primera visita a urgencias.

Los pacientes con VMNI tuvieron un 50% menos de riesgo de muerte en el momento del diagnóstico de IRC en comparación con el grupo control (aHR: 0,502; IC 0,359-0,646; p < 0,001). Esta reducción fue disminuyendo con el tiempo y desapareciendo a los 23 meses del uso de VMNI. La mayor reducción se produjo en el momento inicial posterior al diagnóstico de IRC.

La VMNI proporcionó una reducción del 28% del tiempo hasta la primera hospitalización, que se mantuvo a lo largo de los 7 años del estudio.

Respecto al tiempo hasta la primera visita a urgencias, el grupo con VMNI experimentó una reducción del 52% (aHR 0,481; IC 95% 0,381-0,580; p < 0,001); reduciéndose la magnitud con el tiempo y desapareciendo a los 24,5 meses.

El primer año tras el diagnóstico de IRC se observó un porcentaje significativamente menor de muertes en el grupo de VMNI

(28 % vs. 46 %, $p < 0,001$). El NNT para prevenir una muerte al año fue de 5,5; el NNT de la primera hospitalización fue de 9 y el NNT de la primera visita a urgencias fue de 5.

Estos resultados son muy significativos desde el punto de vista clínico, ya que el único tratamiento que reduce mortalidad en pacientes EPOC con IRC es el abandono del hábito tabáquico.

Las limitaciones que muestra el estudio se basan en la no aleatorización del mismo y los hallazgos no se pueden correlacionar con las horas de uso de la VMNI. No hay datos suficientes de la hipercapnia, por lo que los resultados no se pueden extrapolar a diferentes fenotipos.

Interstitial Lung Abnormalities and the Clinical Course in Patients with COPD

Lee TS, Jin KN, Lee HW, Yoon SY, Park TY, Heo EY, Kim DK, Chung HS, Lee JK

ABSTRACT

Background: The presence and progression of interstitial lung abnormalities (ILAs) is known to be associated with a decline of lung function and increased risk of mortality.

Research question: We aimed to elucidate the clinical course according to ILAs in patients with COPD.

Study design and methods: A retrospective study was conducted between January 2013 and December 2018 of COPD patients who underwent chest CT imaging and longitudinal pulmonary function tests. We evaluated radiologic findings, history of acute exacerbations of COPD, and lung function changes during the longitudinal follow-up.

Results: Of 363 patients with COPD, 44 and 103 patients had equivocal and definite ILAs, respectively. Patients with ILAs were significantly older and had lower FEV₁ and FVC than patients without ILAs. During the mean follow-up period of 5.2 years, ILAs were associated significantly with the annual incidence of moderate to severe acute exacerbation of COPD ($\beta \pm SD$, 0.38 ± 0.12 ; $P = .002$) and with the risk of frequent exacerbation (adjusted OR, 2.03; $P = .045$). Patients with progressive ILAs showed a significantly higher rate of annual decline in FEV₁ and FVC than those showing no change in, or improved, ILAs.

Interpretation: ILAs were associated significantly with moderate to severe acute exacerbation in patients with COPD, and the progression of ILAs was associated with an accelerated decline in lung function.

Chest. 2021;159(1):128-37.

COMENTARIO

Vega Tejedor G¹, Pineda Alonso M¹, Morchón Simón D²

¹Complejo Asistencial de Palencia

²Hospital de Medina del Campo (Valladolid)

Diferentes alteraciones parenquimatosas tempranas han sido descritas con el TC detector múltiple, definiéndose esas áreas de atenuación pulmonares como anomalías pulmonares intersticiales (ILA) que son precursoras de enfermedad pulmonar intersticial.

Las ILA se observan en fumadores, en la exposición a contaminantes ambientales y también por el propio envejecimiento. Los pacientes con ILA tienen más riesgo de fibrosis pulmonar. La EPOC está fuertemente asociada al tabaco, un factor de riesgo que comparte con las ILA. Se ha visto que los pacientes EPOC con ILA asociadas presentan peor DLCO, peor calidad de vida y mayor mortalidad que los que no presentan estas lesiones. En este estudio se pretende evaluar si la presencia y progresión de la ILA afecta al desarrollo clínico de la EPOC durante un seguimiento longitudinal.

Se trata de un estudio retrospectivo que analiza datos de pacientes entre enero de 2013 y diciembre de 2018 en el hospital metropolitano de Seúl. El objetivo primario fue objetivar la incidencia anual de exacerbaciones de EPOC moderadas y severas y el objetivo secundario fue objetivar el descenso de la función pulmonar en este tiempo.

De los 521 pacientes diagnosticados de EPOC, 363 tenían TC realizado y de estos, 216 no presentaban ILA y 147 tenían lesiones. Se realizó un seguimiento durante 5 años. Los pacientes con ILA tenían mayor edad, peor DLCO, peores resultados en el test de la marcha y peor FEV₁/FVC.

Durante los 5 años de seguimiento, el análisis multivariante mostró una frecuencia dos veces mayor de exacerbaciones moderadas y severas en los pacientes con ILA. Además, el descenso anual en la función respiratoria fue mayor en estos pacientes.

En el grupo que no presentaban ILA, el 70% permanecieron sin aparición de lesiones en estos 5 años de evolución. Sí que se objetivó que en aproximadamente el 20% de los pacientes que presentaban ILA al inicio del estudio, estas desaparecieron con la evolución, pero un 30% progresaron a fibrosis.

Lo novedoso del artículo es que las lesiones pulmonares incipientes son un importante factor de riesgo para presentar agudizaciones moderado-severas que, como ya se sabe, son una de las principales causas del deterioro y progresión de la EPOC.

Diagnostic and therapeutic challenges of chronic obstructive pulmonary disease in the elderly

Allen B, Aboussouan LS

ABSTRACT

Purpose of review: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) imposes a large burden on the global population and even more so for the elderly who face significant obstacles in the diagnosis, management, and psychosocial effects of the disease. This review describes the current challenges and key points in the management of COPD in the elderly.





Recent findings: Lower limit rather than fixed cut off of the FEV₁/FVC ratio can improve the diagnosis and better predict COPD mortality. High relative to standard dose influenza vaccination reduces confirmed cases of influenza overall and reduces hospitalizations in older nursing home residents. Simple interventions that include electronic health record tracking can significantly improve vaccination rates. Although many inhalers and nebulized medications are available for the elderly, the final regimen is usually determined by a combination of expense, issues with proper device use (from difficulty with coordination, hand grip, inspiratory flows or cognitive function) and the side effect profile. Fortunately, the switch to cheaper or better covered alternatives can be well tolerated with improvement in adherence and exacerbations of COPD. Finally, caution should be made against ageism, which may be a factor in the recommendation of rehabilitation or palliative care in the elderly COPD patient, as both are underused despite evidence of benefit.

Summary: Although care for the elderly COPD patient can be difficult, we summarize key points that the physician should be cognizant of to provide comprehensive care.

Curr Opin Pulm Med. 2021;27:113-9.

COMENTARIO

Vega Tejedor G¹, Morchón Simón D², Pineda Alonso M¹

¹Complejo Asistencial de Palencia

²Hospital de Medina del Campo (Valladolid)

En este artículo se revisa las particularidades de la EPOC en la edad anciana. Además, resume los elementos a tener en cuenta para un mejor control de la enfermedad en estas edades, ya que es una causa frecuente de morbimortalidad y hospitalizaciones. El descenso de FEV₁/FVC puede estar sobrediagnosticado, ya que desciende como consecuencia del envejecimiento sin relación con el tabaquismo.

Un pilar importante del control de complicaciones es la vacunación antigripal con altas dosis, que promueve una mayor respuesta de anticuerpos, reduciendo la frecuencia de infecciones gripales y sus complicaciones asociadas. La vacunación antineumocócica reduce también las exacerbaciones de la EPOC y las neumonías.

Otros factores a tener en cuenta son los inhaladores y las técnicas de inhalación, que se deben ajustar a las limitaciones de cada paciente (neurólogicas, tipo Parkinson o secuelas de ictus, y articulares) y que influyen para la manipulación correcta de los inhaladores, decidiendo en cada caso nebulizadores o inhaladores según las limitaciones de cada paciente. Por otra parte, casi el 40% de los paciente con EPOC presentan cierto grado de deterioro cognitivo que aumenta aún más si se asocia EPOC y SAHS, por lo que nos debemos asegurar que el paciente entiende y realiza correctamente las técnicas de inhalación, evitando de esta forma, incrementar los efectos secundarios sin aumentar los beneficios, o bien asegurarnos de que el cuidador sabe realizar la técnica correctamente.

Los pacientes ancianos habitualmente están polimedicados, lo que aumenta los efectos secundarios de los fármacos. Se debe recordar que los efectos secundarios más frecuentes relacionados con los agonistas beta-2 son las arritmias cardíacas y los temblores. Un test broncodilatador nos puede ayudar a decidir si son útiles en cada paciente. Los efectos secundarios más frecuentes de los anticolinérgicos son la sequedad de boca y la retención urinaria en los varones, y si la nebulización no se hace correctamente y se pone en contacto con los ojos, puede producir dilatación pupilar y ataque agudo de glaucoma. En cuanto a los esteroides, el efecto secundario más frecuente, como ya indicó el estudio TORCH, es el aumento de la incidencia de neumonías, especialmente en la EPOC grave, las cataratas y la osteoporosis.

Se debe animar a realizar rehabilitación pulmonar y motora, ya que mejora significativamente la distancia caminando y la calidad de vida.

Por último, debemos evaluar un plan de cuidados paliativos para evitar el ensañamiento terapéutico.

Otros artículos recomendados

Ramakrishnan S, Janssens W, Burgel P-R, et al. Standardisation of Clinical Assessment, Management and Follow-up of Acute Hospitalised Exacerbation of COPD: a Europe-Wide Consensus. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2021;16:321-32.

Soriano JB, Alfageme I, Miravittles M, et al. Prevalence and Determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. *Arch Bronconeumol.* 2021;57(1):61-9.

Dosis acumulada de corticoides: una información relevante en medicina

Cristina Martínez González⁽¹⁾, Pere Casan Clarà⁽²⁾

⁽¹⁾ Área del Pulmón. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA).

Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Fundación para la Investigación y la Innovación Biosanitaria de Asturias (FINBA)

⁽²⁾ Universidad de Oviedo. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA).

Fundación para la Investigación y la Innovación Biosanitaria de Asturias (FINBA)

La historia clínica es el punto de partida fundamental para realizar un diagnóstico correcto. La información que se recoge del propio paciente o de su entorno más cercano debe ser siempre lo más objetiva y cuantificable posible. Si podemos expresar las sensaciones de los pacientes, ya sean el dolor o la disnea, como una cifra medible y comparable en el tiempo, mucho mejor que si nos limitamos a expresarlas únicamente con palabras imprecisas. Bienvenidas las escalas de disnea del tipo de la introducida por el Medical Research Council (MRC)⁽¹⁾ o la cuantificación global de la situación clínica de la EPOC, propuesta por Bartolomé Celli *et al.*, la ya famosa BODE⁽²⁾. Los médicos estamos habituados a cuantificar la mayoría de la información que manejamos. De esta forma, tallamos y pesamos a nuestros pacientes, anotamos los valores de la temperatura corporal, las cifras de presión arterial o las frecuencias cardíaca y respiratoria, cuantificamos la cantidad de tabaco consumido y lo expresamos en forma de (paquetes × año), el total de alcohol que ha ingerido una persona a lo largo de su vida (gramos) y tantas otras variables que forman parte del conjunto de datos a interpretar en una historia clínica. Como dice el viejo aforismo, «medir es perturbar, pero solo conocemos lo que medimos», y medir no debería ser nunca una aproximación sino una cuantificación (**tabla 1**).

La cantidad de corticoides que ha recibido un paciente a lo largo de su vida es una variable que tiene mucho interés y de

la que pueden derivarse numerosas consecuencias. Por este motivo no debería quedar en una simple información del tipo «uso habitual de corticoides sistémicos», sino que deberíamos concretar la cantidad y el tiempo en que han sido administrados. Sus acciones sistémicas, las consecuencias de

«Deberíamos acostumbrarnos a objetivar al máximo la dosis de corticoides que ha recibido o está recibiendo cada enfermo»

sus efectos indeseables o el coste de los procesos que pueden derivarse de su uso son aspectos que se relacionan con la cantidad de cortisona utilizada y, en consecuencia, deberíamos acostumbrarnos a objetivar al máximo la dosis de corticoides que ha recibido o está recibiendo cada enfermo.

El uso de corticoides en medicina se remonta al primer tercio del siglo pasado. En el año 1933, un grupo de investigadores que trabajaban conjuntamente en la McGill

University de Montreal⁽³⁾ sintetizaron la hormona hipofisaria (ACTH) estimuladora de la corteza suprarrenal, y tanto su producto final, la cortisona, como la propia ACTH pasaron a ser sustancias al alcance de la medicina moderna para uso terapéutico. Unos pocos años más tarde (1949), ambas hormonas se utilizaron con éxito en pacientes con artritis reumatoide⁽⁴⁾ y, en el mismo año, un médico de la Johns Hopkins de Baltimore empleó la ACTH por primera vez en pacientes asmáticos con un resultado extraordinario⁽⁵⁾. El éxito del tratamiento fue comprobado por otros autores en diferentes países (Reino Unido, Suecia, Alemania) y en el año siguiente (1950) dos médicos de Chicago⁽⁶⁾ administraron también con excelente resultado la ACTH o el acetato de cortisona intramuscular a cinco pacientes asmáticos, comprobando una clara mejoría de los síntomas, de la capacidad vital, de la frecuencia respiratoria y del número de eosinófilos en sangre. Esta mejoría era superior si se administraban conjuntamente con vitamina C. La prueba de la relación entre profesionales se evidencia con la publicación en el mismo año 1950 de resultados similares en 6 pacientes asmáticos de Montreal⁽⁷⁾. Estos pacientes tenían además alteraciones reumáticas y pólipos, y experimentaron una franca mejoría clínica y analítica. En el año siguiente, Feinberg *et al.*⁽⁸⁾ estudiaron en Chicago su efecto en 22 pacientes asmáticos graves, algunos con varios episodios de agudizaciones, y establecieron que ambas hormonas no eran equivalentes en



Tabla 1. Ejemplos de cuantificación de variables en la historia clínica

Edad	años
Talla	centímetros o metros (cm o m)
Peso	kilogramos (kg)
Índice de masa corporal*	kg/m ²
Tabaco**	paquetes × año
Alcohol***	gramos (g)
Disnea	escala MRC
Valoración global EPOC****	Índice BODE
Dosis acumulada de corticoides	Dosis total utilizada en equivalentes de prednisona/años de utilización (mg/año)

* Peso expresado en kg/talla en m²

** (cigarrillos día × años en los que se han fumado)/20

*** (volumen consumido en ml × graduación % × 0,8)/100

**** Índice de masa corporal, FEV₁ (volumen espiratorio en el primer segundo), grado de disnea por MRC y resultado del test de la marcha de 6 min (puntuación entre 0 y 10)

Tabla 2. Resumen de la introducción de los corticoides en medicina

Año	Referencia	Acción
1933	3	Síntesis de la ACTH
1949	4	Utilización en artritis reumatoide
1949	5	Utilización de la ACTH en asma
1950	6	Utilización acetato de cortisona en asma
1953	9	Insuficiencia suprarrenal como efecto secundario
1956	10	Utilización cortisona en niños asmáticos

ACTH: hormona adrenocorticotropa

cuanto al resultado y que debían procurarse medidas a largo plazo, dado que su efecto era perecedero. Al mismo tiempo se publicaron caídas en insuficiencia suprarrenal por su uso mantenido, e incluso algunos fallecimientos⁽⁹⁾. La eficacia del tratamiento en niños asmáticos se comprobó pocos años más tarde⁽¹⁰⁾ (**tabla 2**).

En la actualidad, los corticoides sistémicos, en cualquiera de sus formas (prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, dexametasona, etc.) (**tabla 3**) forman parte del conjunto terapéutico utilizado en múltiples enfermedades y, en muchos casos, se emplean de forma mantenida. Todas las especialidades médicas utilizan estos recursos ante diferentes pacientes y es útil recordar que, desde su introducción en medicina, han contribuido a resolver un elevado número de problemas. Probablemente no existe ninguna guía de

práctica médica que no contemple el uso de estos fármacos, especialmente ante situaciones críticas o que supongan un compromiso para la vida del paciente. La reciente pandemia vírica es un buen ejemplo de ello y la administración de dexametasona ha representado una gran ayuda para resolver el problema de los pacientes graves.

En un estudio realizado en el Reino Unido en 1996⁽¹¹⁾, el grupo de la Dra. A. Tattersfield mostraba la enorme cantidad de pacientes que recibían corticoides sistémicos de forma mantenida. En todos ellos se derivaban una elevada prevalencia de secuelas en forma de efectos secundarios y, en todos los casos, se podía establecer una clara relación con la dosis y el tiempo en que fueron administrados^(12,13). Estos efectos eran aún más evidentes ante la coincidencia con otros procesos inflamatorios crónicos (Crohn, artritis reumatoide, asma,

Tabla 3. Equivalencias de corticoides sistémicos

Prednisona	1
Prednisolona	1
Metilprednisolona	0,8
Hidrocortisona	4
Dexametasona	0,15
Deflazacort	1,5

0,75 mg de dexametasona = 4 mg metilprednisolona = 5 mg prednisolona = 20 mg hidrocortisona = 25 mg cortisona = 7,5 mg deflazacort

«El uso de corticoides en las formas inhaladas es una buena manera de evitar la mayoría de los efectos indeseables atribuidos a estos fármacos por vía oral o parenteral»



etc.), susceptibles actualmente de recibir tratamientos biológicos muy eficaces y que contribuyen a reducir la dosis de corticoides sistémicos utilizada.

El profesor Ian D. Pavord⁽¹⁴⁾, que ha dedicado numerosas publicaciones a destacar este concepto del uso y abuso de los corticoides sistémicos, especialmente en el asma y la EPOC, remarca de forma contundente la necesidad de cuantificar la cantidad administrada y de sustituir el efecto de este tipo de fármacos por los nuevos medicamentos biológicos. En todo caso, el uso de corticoides en las formas inhaladas es una buena manera de evitar la mayoría de los efectos indeseables atribuidos a estos fármacos por vía oral o parenteral. La vía inhalatoria es la preferida por la mayoría de los especialistas que tratan procesos respiratorios crónicos. Tanto el asma como la EPOC se benefician enormemente de esta forma de hacer que los fármacos lleguen a sus receptores específicos. Los corticoides existentes en el mercado en esta forma (beclometasona, fluticasona, ciclesonida, mometasona, budesonida y flunisolida), con sus correspondientes dispensadores, representan una gran ventaja frente a los corticoides sistémicos, muy especialmente en cuanto a la reducción de sus efectos secundarios. Es difícil establecer una comparación en cuanto a las equivalencias entre estos fármacos, ya que el depósito final en los receptores depende de múltiples variables (dispensador utilizado, capacidad del paciente para realizar las maniobras, etc.).

En cualquier caso, nos parece evidente que debemos tener siempre anotado en la historia clínica toda la información disponible sobre el uso de corticoides, ya sea en la forma sistémica o en aerosol. En cuanto a los primeros, ¿cuál es la cantidad y el tiempo en que se han utilizado? ¿Cuál es la que podríamos denominar «dosis acumulada de corticoides»? En cuanto a los segundos, el tipo y la dosis utilizada y los controles clínicos y analíticos pertinentes con los planes

«Los efectos secundarios atribuibles a la administración de un procedimiento no son solo molestias para el paciente sino que son responsables del encarecimiento de la sanidad»

para evitar mantener dosis elevadas durante mucho tiempo. Las oportunas revisiones clínicas con el intento permanente de reducir la dosis evitaría también la presencia de efectos indeseables de los mismos.

El concepto de «dosis acumulada» de un fármaco se utiliza ampliamente en toxicología o en radioterapia y se ha relacionado con la cantidad utilizada del mismo durante un tiempo. Podríamos definirla como la cantidad de un agente con una acción mantenida que es absorbida por el organismo durante un periodo determinado. Así podríamos denominar «dosis acumulada de corticoides sistémicos» (DACS) a la cantidad de corticoides recibida durante un año y relacionar los efectos clínicos, tanto positivos como negativos con esta cantidad. Para ello deberemos tener en cuenta no solo la cantidad y el tiempo transcurrido sino las equivalencias farmacológicas. Nos atrevemos a sugerir que la DACS podría calcularse en relación con la prednisona dado que es uno de los corticoides sistémicos más utilizados. De esta forma el cálculo se realizaría sumando la cantidad total administrada (equivalentes de prednisona expresados en mg), relacionados con los años transcurridos. La unidad sería finalmente mg/año.

Asistimos a un momento muy especial de la práctica médica. No solo debe tenerse en cuenta la eficacia de un nuevo medicamento sino que debe valorarse detalladamente su eficiencia. Los efectos secundarios atribuibles a la administración de un procedimiento no son solo molestias para el

paciente sino que son responsables del encarecimiento de la sanidad. Véase el ejemplo que suponen los corticoides sistémicos en cuanto a la aparición de osteoporosis, fracturas, diabetes, hipertensión, riesgo de infecciones, cataratas, etc. Todo ello conlleva nuevas visitas médicas, analíticas, controles, desplazamientos y, muy especialmente, reducción de la calidad de vida de nuestros pacientes. Por este motivo, existe actualmente un amplio movimiento internacional para valorar con detalle el uso de corticoides, especialmente los administrados por vía sistémica, aunque el uso indiscriminado y mantenido de corticoides inhalados no está ausente de riesgos.

Nuestra sugerencia final es que los médicos incorporem el hábito de cuantificar la dosis acumulada de corticoides sistémicos que reciben nuestros pacientes y lo reflejemos siempre en la historia clínica. Esta población, al igual que ocurre con los enfermos diabéticos, hipertensos o con otras patologías crónicas, tienen mayor riesgo de padecer las consecuencias de la utilización mantenida de estos fármacos y son objeto de observación. Muchos de ellos acuden con mayor frecuencia a los servicios de urgencias por agudizaciones de su patología de base y en estos casos es habitual que reciban dosis elevadas de cortisona, que se añade a la cantidad que ya reciben habitualmente. No son solo las consecuencias citadas, que se verán agravadas, sino que el riesgo de infecciones por gérmenes estacionales u oportunistas se añade a la situación de estos enfermos. Se establece así un círculo vicioso difícil de romper y que el conocimiento de la dosis acumulada de corticoides y el estudio de la situación del eje hipófisis-suprarrenales ayudará a resolver. La progresiva sustitución de la vía sistémica por la vía inhalada y, en su caso, la búsqueda del fármaco biológico más adecuado para la enfermedad de cada paciente son también un buen punto de partida para

«Para objetivar y relacionar mejor estos efectos con la cantidad de cortisona recibida, deberíamos contar siempre con la información objetiva tan necesaria en medicina»





romper esta dinámica perversa. En cualquier caso todos debemos recordar que, ante la imposibilidad de la sustitución, la mejor solución es atender el problema con la menor dosis efectiva posible^(15,16).

Existe un amplio movimiento internacional a favor de esta idea y con una clara tendencia a reducir la cantidad de corticoides sistémicos que se utilizan. La identificación de los denominados «rasgos tratables» en las enfermedades crónicas ha supuesto una nota de cautela sobre los efectos no deseados de algunos medicamentos y la búsqueda de estos rasgos y su oportuno control ha mejorado la calidad de vida de los enfermos con estas patologías, entre ellas el asma y la EPOC⁽¹⁷⁾. Los rasgos identificables en estas enfermedades respiratorias crónicas susceptibles de mejoría con el uso de corticoides son la presencia de eosinófilos, ya sea en sangre o en el esputo. La coincidencia de una obstrucción bronquial con un cierto grado de respuesta positiva frente a los broncodilatadores sería una indicación indirecta de esta circunstancia, como podría serlo también la determinación de la concentración de óxido nítrico en el aire exhalado, pero es mucho mejor disponer de la determinación directa de la actividad inflamatoria eosinofílica⁽¹⁸⁻²¹⁾. Al mismo tiempo, la reducción de estas células en sangre periférica o en el esputo inducido es un buen termómetro de la eficacia del tratamiento y un indicador de la actividad biológica que subyace en estas patologías.

Estamos convencidos de la eficacia de los corticoides para resolver numerosas y diversas situaciones patológicas, especialmente cuando son graves. Existen pocos medicamentos que hayan probado su bondad ante tan diferentes patologías como los corticoides, pero al mismo tiempo debemos atender diariamente los diversos efectos secundarios de su amplísimo uso. Para objetivar y relacionar mejor estos efectos con la cantidad de cortisona recibida, deberíamos contar siempre con la información objetiva tan necesaria en medicina. Nuestra propuesta es anotar en la historia clínica esta información de una manera lo más precisa posible. La DACS (mg/ml) aportaría este dato y permitiría establecer estos efectos no deseados de una forma sistemática a la vez que las personas con valores elevados serían potenciales dianas para la orientación hacia otro tipo de tratamientos.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Medical Research Council's Committee on Environmental and Occupational Health.** Questionnaire on respiratory symptoms. London: MRC. 1986;2.
2. **Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al.** The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2004; 350:1005-12. DOI:10.1056/NEJMoa021322.
3. **Collip JB, Anderson E, Thomson DL.** The adrenotropic hormone of the anterior pituitary lobe. *The Lancet.* 1933;222:347-8. DOI:10.1016/S0140-6736(00)44463-6.
4. **Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF.** Effect of a hormone of the adrenal cortex (17 Hydroxy – 11 Dehydrocorticosterone, Compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on Rheumatoid Arthritis: Preliminary Report. *Proc Staff Meet Mayo Clinic.* 1949;24:181-97.
5. **Bordley JE, Carey RA, Harvey AMcG, Howard JE, Kattua AA, Newman EV, Winkenwerder WL.** Preliminary Observations on Effect of Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) in Allergic Diseases. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 1949;85:396-8.
6. **Randolph TG, Rollins JP.** The effect of cortisone on bronchial asthma. *J Allergy.* 1950;21:288-95.
7. **Rose B, Pare JAP, Pump K, Stanford RL.** Preliminary report on adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in asthma. *Canad M.A.J.* 1950;62:6-9.
8. **Feinberg SM, Dannenberg TB, Malkiel S.** ACTH and cortisone in allergic manifestations. Therapeutic results and studies on immunological and tissue reactivity. *J Allergy.* 1951;22:195-210.
9. **Salassa RM, Bennett WA, Keating Jr. FR, Sprague RG.** Postoperative adrenal cortical insufficiency occurrence in patients previously treated with cortisone. *JAMA.* 1953;152:1509-15.
10. **Kennedy MCS, Thursby-Pelham DC.** Cortisone in treatment of children with chronic asthma. *Brit Med J.* 1956;i:1511-5.
11. **Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE.** Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *BMJ* 1996;313:344-6.
12. **Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Begaud B, Zhang B, Cooper C.** Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *Q J Med* 2000;93:105-11.
13. **Walsh LJ, Wong CA, Osborne J, Cooper S, Lewis SA, Pringle M, et al.** Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax.* 2001;56:279-84.
14. **Pavord ID.** Oral corticosteroid-dependent asthma: current knowledge and future needs. *Curr Opin Pulm Med.* 2019;25:51-8.
15. **Marcos PJ, Nieto-Codesido I, Domínguez-Pazos SJ, Huerta A, Márquez E, Maiso A, et al.** Tratamiento con esteroides sistémicos en agudización grave de enfermedad pulmonar obstructiva crónica: empleo de pautas cortas en práctica clínica habitual y relación con la estancia hospitalaria. *Arch Bronconeumol.* 2017;53:611-5.
16. **Rueda-Camino JA, Bernal-Bello D, Cano-Lebrato J, Velázquez-Ríos L, García de Viedma-García V, Guerrero-Santillán M, et al.** Dosis altas de corticoides sistémicos en pacientes ingresados por exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Un estudio de cohortes. *Rev Clin Esp.* 2017;217:504-9. DOI:10.1016/j.rce.2017.07.012.
17. **Heaney LG, McGarvey LPA.** Personalised Medicine for Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration* 2017;93:153-61. DOI:10.1159/000455395.
18. **Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al.** Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360:1715-21. DOI:10.1016/S0140-6736(02)11679-5.
19. **Siva R, Green RH, Brightling CE, Shelley M, Hargadon B, McKenna S, et al.** Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J.* 2007;29:906-13. DOI:10.1183/09031936.00146306.
20. **Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, Boulet P, Lemièrre C, Pizzichini A, et al.** Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J.* 2006;27:483-94. DOI:10.1183/09031936.06.00137704.
21. **Berry M, Hargadon B, Morgan A, Shelley M, Richter J, Shawet D, et al.** Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. *Eur Respir J.* 2005;25:986-91. DOI:10.1183/09031936.05.00132404.

Teleconsulta para el paciente con EPOC en el entorno de la COVID-19

Bernardino Alcázar Navarrete

UGC de Neumología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada)

Departamento de Medicina. Universidad de Granada

CIBER de Enfermedades Respiratorias. Instituto de Salud Carlos III (Madrid)

En febrero de 2020, la OMS (Organización Mundial de la Salud) declaró la situación de pandemia a nivel mundial por la aparición de un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) que producía una nueva enfermedad (denominada *coronavirus disease 19* o COVID-19), caracterizada por la aparición de insuficiencia respiratoria aguda grave en el contexto de neumonía bilateral. Esta enfermedad fue inicialmente detectada en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan en China y rápidamente demostró una capacidad de diseminación entre la población general con un elevado número de casos asintomáticos⁽¹⁾. Más de un año después del inicio de la pandemia, y a la espera de que las distintas vacunas frente al SARS-CoV-2 lleven a la inmunidad de la mayoría de la población mundial, podemos afirmar que la pandemia ha modificado la forma en la que los sistemas de salud atienden a los pacientes, especialmente en el caso de aquellos con enfermedades crónicas o no comunicables.

latoria de los pacientes con enfermedades distintas a la COVID-19⁽²⁾, lo que obligó a ser imaginativos, por lo que se empezó a atender a los pacientes mediante métodos telemáticos que ya se habían utilizado previamente, pero que en este contexto se hicieron imprescindibles y generalizables a la toda la población (**figura 1**).

Por lo tanto, la teleconsulta ha pasado de ser un acto médico exclusivo de estudios de validación y pilotos a formar parte del seguimiento de pacientes con enfermedades crónicas, especialmente las respiratorias como la EPOC y el asma bronquial. Esta modalidad de seguimiento y visita virtual ha demostrado sus bondades durante el tiempo de pandemia, permitiendo el contacto seguido con el paciente y la resolución de determinados problemas de salud, evitando el contacto directo con el sistema sanitario y la posibilidad de contagio. También ha demostrado debilidades, como veremos más adelante, que vienen determinadas

entrevista clínica necesarios para la toma de decisiones, remarcando que la teleconsulta es un acto médico más y, por tanto, susceptible de evaluación que puede tener consecuencias legales. Como parte de las iniciativas puestas en marcha en este último año destaca la guía de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) para la teleconsulta⁽³⁾.

TELECONSULTA PARA LA EPOC

Sin embargo, a pesar de la importancia que ha demostrado tener la teleconsulta en un periodo en el que las visitas presenciales para pacientes con EPOC estaban limitadas, no se había desarrollado ninguna guía de teleconsulta para pacientes con EPOC que pudiera ser implementada en el ámbito de la atención primaria y que, además, contara con la visión tanto del paciente como de la enfermería especializada en neumología. Recientemente se ha desarrollado una iniciativa de teleconsulta para pacientes con EPOC, que se detalla a continuación⁽⁴⁾.

La iniciativa está pensada para la atención telemática de pacientes con EPOC previamente diagnosticada o con sintomatología respiratoria aguda no debida a la infección por SARS-CoV-2, tanto en el ámbito de la atención primaria como de la atención especializada. Ha sido desarrollada por un comité científico en el que participaron tanto médicos especialistas en medicina familiar y comunitaria como especialistas en neumología o medicina interna y también (y en este aspecto la iniciativa es realmente novedosa) ha contado con la opinión de grupos de pacientes y enfermeros especializados en respiratorio. Está disponible para toda la población en la web www.avancesenrespiratorio.com.

«La pandemia ha modificado la forma en la que los sistemas de salud atienden a los pacientes»

Durante los primeros meses del año 2020 los gobiernos se vieron obligados a tomar medidas de cuarentena obligatoria para la población general como medio para frenar la expansión del virus y disminuir la presión hospitalaria, que por entonces desbordaba la mayoría de los centros hospitalarios nacionales. Esta decisión incluyó también un cambio en la atención ambu-

principalmente por la falta de preparación de los propios sistemas de salud para realizar este tipo de consultas.

Con el fin de ayudar a los clínicos y a los pacientes a realizar de forma reglada una teleconsulta, diversas iniciativas han intentado sistematizar los aspectos básicos que esta debería tener para pacientes con EPOC, detallando los puntos de la





El protocolo está diseñado para poder llevar a cabo la teleconsulta en pacientes con EPOC siguiendo tres posibles escenarios:

1. Paciente diagnosticado de EPOC que consulta para revisión periódica de su enfermedad.
2. Paciente diagnosticado de EPOC que consulta tras episodio de exacerbación reciente.
3. Paciente sin diagnóstico previo de EPOC que consulta por sintomatología respiratoria de instauración aguda.

Para cualquiera de estas situaciones, el protocolo proporciona unas pautas de seguimiento del paciente con preguntas que debe realizar el clínico y que ayudan a detectar las necesidades del paciente, permitiendo el acceso de forma sencilla a recursos clínicos útiles para valorar mejor la situación clínica como guías de práctica clínica, escalas de valoración de la sintomatología (CAT, mMRC) o escalas de valoración de adherencia terapéutica (cuestionario TAI), y permiten seguir un algoritmo de apoyo que oriente al clínico en la toma de decisiones.

Por otra parte, el protocolo de teleconsulta también ayuda al paciente, preparando este acto médico, de forma que le permite disponer de la información necesaria para poder plantear las cuestiones que estime oportunas y también responder a las preguntas de la entrevista clínica.

Por último, el protocolo incluye enlaces a diferentes recursos que permiten tanto al

clínico como al paciente el acceso a información sobre estilos de vida saludables, pautas de ejercicio físico, vacunación en el paciente respiratorio crónico y distintos aspectos relacionados con la terapia inhalada a través de diferentes vídeos y manuales que explican cómo debe administrarse la medicación para cada tipo de sistema de inhalación.

NECESIDADES Y RETOS FUTUROS

La pandemia de la COVID-19 ha representado un reto para el manejo y seguimiento de pacientes con enfermedades crónicas, especialmente para aquellos con enfermedades respiratorias crónicas. Tanto los pacientes como los clínicos han tenido que transformar, de la noche a la mañana, la forma en la que se realizaban las visitas de seguimiento, pasando a un formato híbrido en donde las visitas presenciales se alternan con visitas virtuales o teleconsultas.

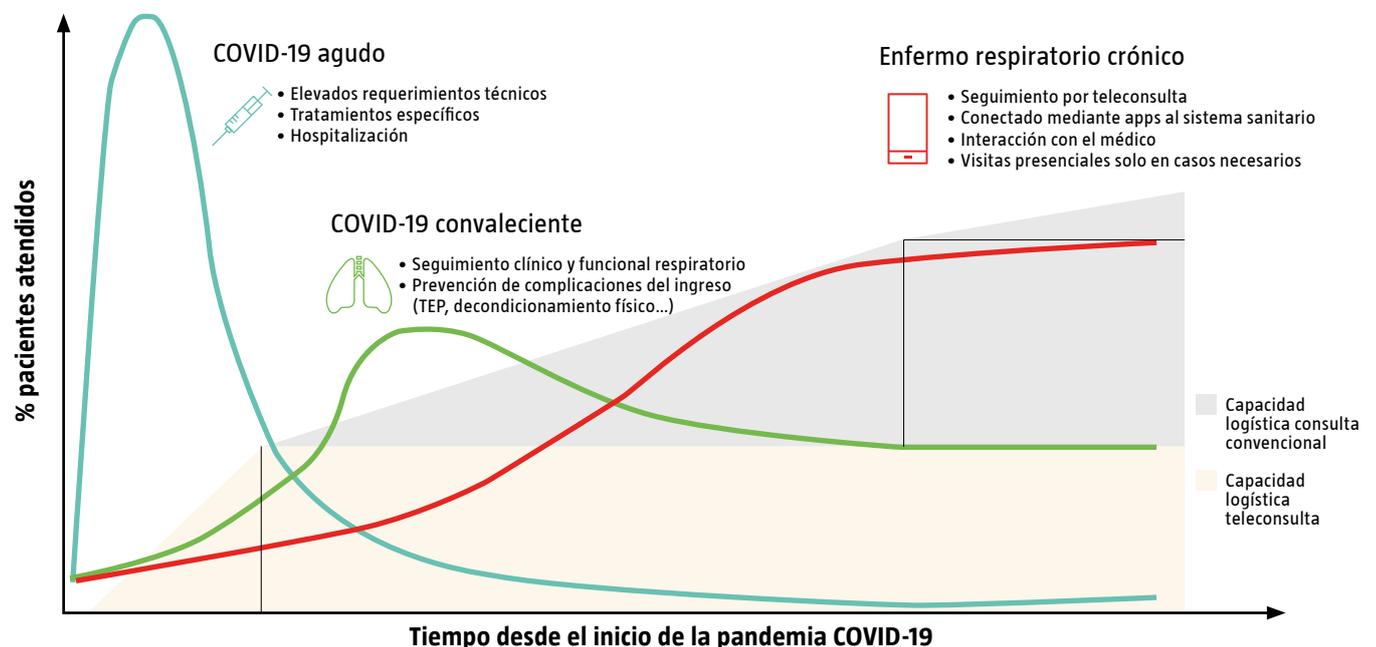
Sin embargo, a pesar de mostrar sus virtudes, hemos de ser conscientes de que la teleconsulta realizada hasta la fecha es solo una (mínima) parte de lo que la telemedicina puede aportar al paciente respiratorio crónico. En este sentido, la incorporación y generalización de tecnología que permita el acceso a parámetros de salud del paciente, como saturación periférica de O₂, registro de actividad física, videollamada o incluso la posibilidad de tener datos de función pulmonar de forma remota⁽⁵⁾ son necesidades no cubiertas con el actual sistema de teleconsulta.

Por lo tanto, aunque la teleconsulta ha llegado para quedarse en el seguimiento de pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, todavía estamos lejos de una situación deseable en la que tanto el clínico como el propio paciente puedan establecer los vínculos necesarios de la relación médico-paciente de forma segura y eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Rossmann H, Keshet A, Shilo S, Gavrieli A, Bauman T, Cohen O, et al.** A framework for identifying regional outbreak and spread of COVID-19 from one-minute population-wide surveys. *Nature Medicine*. 2020;2020.03.19.20038844.
2. **Alcázar-Navarrete B, Molina-París J, Martín-Sánchez FJ.** Management and follow up of respiratory patients in the post-Covid-19 era: Are we ready yet? *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*. 2020;56:685-6.
3. **Almonacid Sánchez C, Plaza V.** Guía SEPAR para la teleconsulta de pacientes respiratorios. Editorial Respira; 2020.
4. **Ocaña D, Alcázar-Navarrete B.** Protocolo de teleconsulta EPOC. Disponible en https://www.avancesenrespiratorio.com/Protocolo_teleconsulta_EPOC_consensu_2021 (acceso 30 de mayo de 2021)
5. **Alcázar-Navarrete B, Echave-Sustaeta JM.** Microspirometers in the Follow-Up of COPD: Advantages and Disadvantages. *Archivos de Bronconeumología* 2021;57:160-1.

Figura 1. Cambios en la atención al paciente con enfermedad respiratoria previa a raíz de la pandemia producida por el SARS-CoV-2⁽²⁾



COVID y EPOC: una asociación de alto riesgo

Miriam Gabella Martín

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



Presentamos el caso de un varón en la tercera edad, fumador activo y con antecedentes de EPOC y alto riesgo cardiovascular, que ingresa por infección por SARS-CoV-2, desarrollando múltiples complicaciones tanto vasculares como infecciosas, asociadas a la inmunosenescencia.

Varón de 72 años, fumador activo con un índice paquete-año de 80 y antecedentes personales de HTA, dislipemia y EPOC tipo enfisematoso que ingresa desde el Servicio de Urgencias por episodio sincopal en el contexto de cuadro de 5 días de evolución de fiebre hasta 38 °C, asociado a disnea progresiva hasta hacerse de reposo en las últimas horas.

En la exploración física destaca soplo sistólico panfocal y crepitantes en ambos hemitórax. Dada la actual situación epidemiológica de pandemia COVID-19, se realiza PCR para SARS-CoV-2 en exudado nasofaríngeo con resultado positivo. Ante dímero D elevado, se realiza TC torácica, que confirma la existencia de pequeños trombos distales en ramas segmentarias del lóbulo inferior izquierdo, así como enfisema marcado en campos medios y superiores con infiltrados en vidrio deslustrado subpleurales bilaterales que sugieren infección viral atípica, compatible con afectación bilateral moderada por SARS-CoV-2.

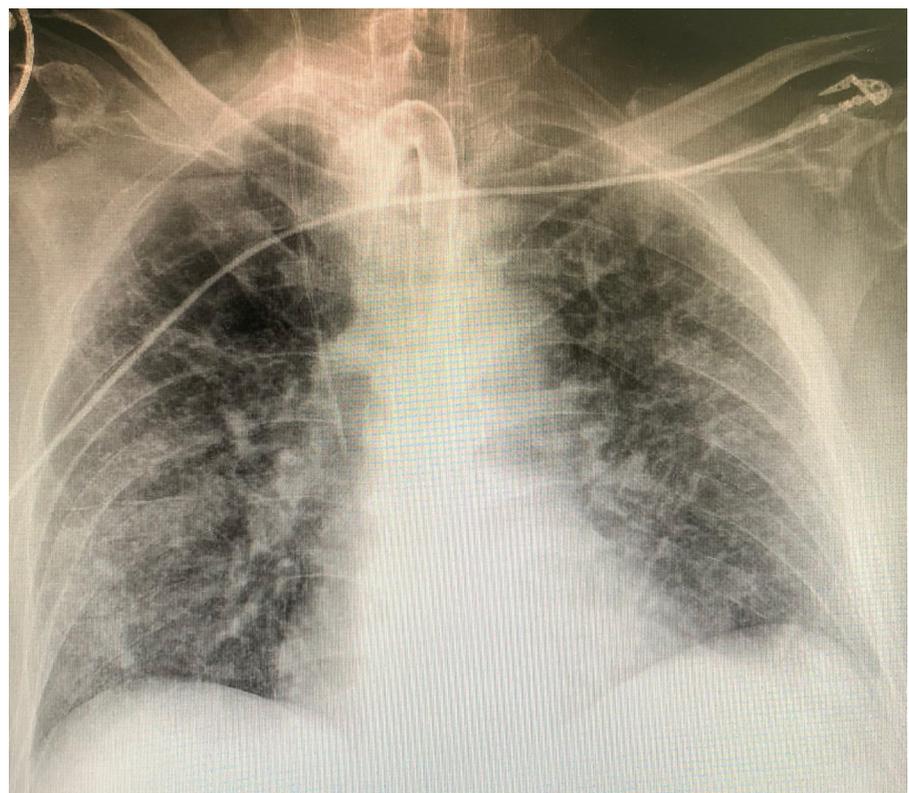
Ante esta situación, se inicia anticoagulación a dosis plenas, antibioterapia empírica por sospecha de sobreinfección bacteriana, ante la persistencia de la fiebre y la elevación de reactantes de fase aguda en plasma, así como tratamiento corticoideo con dexametasona, según los protocolos clínicos del momento y la evidencia clínica a nivel internacional.

El paciente presenta mala evolución desde el punto de vista respiratorio, progresando hacia un síndrome de distrés agudo respiratorio (SDRA) (**figura 1**), que precisó

traslado a la unidad de cuidados intensivos (UCI) para iniciar soporte respiratorio con ventilación mecánica invasiva. Durante su estancia en UCI, el paciente presentó múltiples complicaciones, incluyendo aspergilosis pulmonar y arritmia por fibrilación auricular. Ante el hallazgo de repetidas bacteriemias por *S. epidermidis* se realizó ecocardiograma transesofágico con identifica-

ción de masa redondeada a nivel de velo no coronario de válvula aórtica sospechosa de vegetación, por lo que se inició antibioterapia con daptomicina. Además, el paciente presentó lesiones isquémicas en ángulo hepático de colon como posible fenómeno embólico por endocarditis con hemorragia digestiva secundaria. Se comentó el caso con el departamento de cirugía cardíaca,

Figura 1.



que, dada la situación del paciente y el elevado riesgo quirúrgico, recomendó manejo conservador, continuando con tratamiento antibiótico y seguimiento ecográfico

durante 6 semanas. Afortunadamente, el paciente presentó buena evolución clínica, permitiendo ser extubado tras 54 días de estancia en UCI y fue trasladado a planta

convencional de medicina interna donde continúa ingresado actualmente en fase de convalecencia, realizando ejercicios de fisioterapia y rehabilitación.



A debate

Laisa Socorro Briongos Figuero

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid

Desde finales del aparentemente lejano 2019, el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 se ha hecho omnipresente, extendiéndose sin control a lo largo de todo el mundo. Los datos actuales, y tras cuatro «olas» desde el inicio de la pandemia, reflejan una incidencia acumulada en nuestro país (a fecha de 9 de mayo de 2021) de 73,7 casos/100.000 habitantes en las tres últimas semanas en el grupo de 70 a 79 años, que aún se encuentra en proceso de vacunación, y un exceso de mortalidad por todas las causas en mayores de 74 años del 21% en el primer trimestre del presente año 2021⁽¹⁾.

El SARS-CoV-2 es el causante de la conocida como enfermedad COVID-19, un cuadro infeccioso de alta contagiosidad. Los casos más graves se complican con neumonía intersticial periférica bilateral y atípica, daño miocárdico, convulsiones y disnea con distres respiratorio (SDRA) debido a daño alveolar difuso.

La longevidad no es una característica determinada únicamente por la biología sino que recibe influencia de factores ecológicos, psicológicos, sociales y culturales. La inmunosenescencia es una condición multifactorial y dinámica que se define como el deterioro fisiológico gradual y no aleatorio del sistema inmunitario a causa del envejecimiento y que afecta tanto a la inmunidad innata como a la adaptativa⁽²⁾.

El SARS-CoV-2 penetra en las células humanas a través de la unión de su proteína S a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) de células epiteliales bronquiales del tracto respiratorio superior. Dado que estos receptores también se encuentran en tejido endotelial, cardíaco, renal y gastrointes-

tinal, los antígenos del SARS-CoV-2 se presentan de manera generalizada por las células presentadoras de antígenos a los linfocitos CD8+ y CD4+, induciendo la respuesta inmune celular y humoral sistémica en forma de cascada inflamatoria, conocida como «tormenta de citoquinas» cuya intensidad puede llegar a ser no controlada, desequilibrada y devastadora, dando lugar a la liberación de grandes cantidades de citoquinas inflamatorias como IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-1b, IL-10 y TNF- α , que propician la aparición SDRA y el fallo multiorgánico mediado por el tropismo vírico. La heterogeneidad en la intensidad de esta respuesta condiciona la gravedad de la enfermedad COVID-19, que se ha descrito mayor en pacientes con elevada comorbilidad, incluyendo la EPOC⁽³⁾. En los pacientes longevos con enfermedad COVID-19, los procesos de inmunosenescencia e *inflammaging* se encuentran exacerbados con una marcada elevación de los linfocitos T CD28 y una reducción en sangre periférica de los linfocitos T CD4+ y CD8+ que ocasiona la característica linfopenia de los pacientes infectados, más acentuada en la población anciana⁽⁴⁻⁶⁾. En los pacientes de mayor edad, la elevación de citoquinas propias de la inmunosenescencia provoca una desregulación del sistema inmunitario innato y adaptativo, de tal manera que la infección por SARS-CoV-2 potencia la inducción de mediadores inflamatorios, hechos que se han relacionado con una sobreproducción de ACE2, lo cual favorece la entrada del virus en las células y desencadena el daño tisular sistémico, incluidos los trastornos en la microcirculación y en la cascada de la coagulación.

La diferente respuesta a la infección por el nuevo coronavirus en adultos y en ancianos viene determinado por el grado de inmunosenescencia, *inflammaging* y fragilidad de las personas longevas, así como la presencia de comorbilidades, como la EPOC, a pesar de que los mecanismos que predisponen al desarrollo de una tormenta de citoquinas descontrolada en población mayor nos son aún desconocidos^(2,5).

BIBLIOGRAFÍA

1. **Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.** Informes Situación COVID-19 en España. Disponible en <https://cneovid.isciii.es/> [Consultado el 9 de mayo de 2021].
2. **Mueller AL, McNamara MS, Sinclair DA.** Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging (Albany NY)*. 2020;12:9959-81.
3. **Vellas C, Delobel P, de Souto Barreto P, Izopet J.** COVID-19, *Virology and Geroscience: A Perspective*. *J Nutr Health Aging*. 2020;24:685-91
4. **Napoli C, Tritto I, Mansueto G, Coscioni E, Ambrosio G.** Immunosenescence exacerbates the COVID-19. *Arch Gerontol Geriatr*. 2020;90:104174.
5. **Lio D, Scola L, Giarratana RM, Cando-re G, Colonna-Romano G, Caruso C, et al.** SARS CoV2 infection – The longevity study perspectives. *Ageing Res Rev*. 2021;67:101299.
6. **Ciabattini A, Garagnani P, Santoro F, Rappuoli R, Franceschi C, Medagliani D.** Shelter from the cytokine storm: pitfalls and prospects in the development of SARS-CoV-2 vaccines for an elderly population. *Semin Immunopathol*. 2020;42:619-34.

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 Respimat. Una dosis son dos pulsaciones del inhalador Respimat. **Adultos.** La dosis recomendada es de 5 microgramos de tiotropio y 5 microgramos de olodaterol administrados en dos pulsaciones mediante el inhalador 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 ≤ 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 a 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 ≤ 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 beta₂-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 beta₂-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 beta₂-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_c $> 0,44$ s) y en pacientes especialmente sensibles a los efectos de las aminas simpaticomiméticas. **Hipopotasemia.** Los agonistas beta₂-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 beta₂-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 beta₂ broncodilatadores. Spiolto Respimat no debe utilizarse en combinación con otras medicaciones que contengan agonistas beta₂-adrenérgicos de acción prolongada. A los pacientes que hayan estado tomando agonistas beta₂-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 beta₂-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 beta₂-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 beta₂-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 beta₂-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 beta₂-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* (≥1/10); *frecuentes* (≥1/100 a <1/10); *poco frecuentes* (≥1/1.000 a <1/100); *raras* (≥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 beta₂-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 beta₂-adrenérgicas. Olodaterol, un componente de Spiolto Respimat forma parte del grupo farmacoterapéutico de los agonistas beta₂-adrenérgicos de acción prolongada. Por ello, debe considerarse la aparición de otros efectos adversos no listados arriba, relacionados con la familia de los agonistas beta₂-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. **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 beta₂-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 beta₂-agonista.** Una sobredosis de olodaterol probablemente provoque efectos exagerados típicos de los agonistas beta₂-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 Periodo de validez.** 3 años. Periodo de validez en uso del cartucho: 3 meses. Periodo 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 silicona 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
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Deshidratación	no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	poco frecuente
	Insomnio	rara
	Cefalea	poco frecuente
Trastornos oculares	Visión borrosa	rara
	Glaucoma	no conocida
	Aumento de la presión intraocular	no conocida
Trastornos cardiacos	Fibrilación auricular	rara
	Taquicardia	poco frecuente
	Palpitaciones	rara
	Taquicardia supraventricular	rara
Trastornos vasculares	Hipertensión	rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	poco frecuente
	Disfonía	poco frecuente
	Laringitis	rara
	Faringitis	rara
	Epistaxis	rara
	Broncoespasmo	rara
	Sinusitis	no conocida
Trastornos gastrointestinales	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
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos del sistema inmunológico	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
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	rara
	Dolor de espalda ¹	rara
	Tumefacción en articulación	rara
Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria	rara
	Infección del tracto urinario	rara
	Disuria	rara

¹ 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 beta₂-adrenérgicas. Olodaterol, un componente de Spiolto Respimat forma parte del grupo farmacoterapéutico de los agonistas beta₂-adrenérgicos de acción prolongada. Por ello, debe considerarse la aparición de otros efectos adversos no listados arriba, relacionados con la familia de los agonistas beta₂-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. **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 beta₂-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 beta₂-agonista.** Una sobredosis de olodaterol probablemente provoque efectos exagerados típicos de los agonistas beta₂-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 Periodo de validez.** 3 años. Periodo de validez en uso del cartucho: 3 meses. Periodo 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 silicona 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^{1,2}

- ✓ Fácil de inhalar^{3,4}
- ✓ Mínimo esfuerzo inspiratorio^{1,2}
- ✓ Elevado depósito pulmonar^{5,6}
- ✓ Bajo impacto orofaríngeo^{3,4}
- ✓ Mínima coordinación^{7,8}
- ✓ Único LAMA/LABA que se puede acoplar a cámara⁹

NUEVO

**RESPIMAT® CON
CARACTERÍSTICAS
MEJORADAS**



SPIOLTO®
RESPIMAT®

TIOTROPIO & OLODATEROL