

Actualización en Epoc

27

NÚMERO 27 / enero 2022

Deconstruyendo los fenotipos en la EPOC



Material promocional de
**Boehringer
Ingelheim**

Actualización en EPOC

27

Sumario

EN PERSPECTIVA

3. **Deconstruyendo los fenotipos en la EPOC**

José Luis López Campos

ESTUDIO RELEVANTE

8. **Systematic review on long-term adverse effects of inhaled corticosteroids in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease**

Cristina Represas Represas, Alberto Fernández-Villa

EPOC AL DÍA

11. **Selección bibliográfica**

David Morchón Simón, Mónica Pineda Alonso, Gemma Vega Tejedor

ARTÍCULO DE REVISIÓN

16. **Tratamiento inicial de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en fase estable, de acuerdo con las guías GOLD y GesEPOC 2021**

Pere Almagro Mena

DOCUMENTO DE REFERENCIA

21. **App Inhaladores**

Juan Carlos Martín Escudero

CASO CLÍNICO

24. **EPOC y diabetes mellitus tipo 2, una asociación a tener en cuenta**

Laisa Socorro Briongos Figuero

26. **A debate**

José Pablo Miramontes González

Coordinación: Juan Carlos Martín Escudero.

Autores: Pere Almagro Mena, Alberto Fernández-Villa, José Luis López Campos, Juan Carlos Martín Escudero, José Pablo Miramontes González, David Morchón Simón, Mónica Pineda Alonso, Cristina Represas Represas, Laisa Socorro Briongos Figuero, Gemma Vega Tejedor.

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

© 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.

Deconstruyendo los fenotipos en la EPOC

José Luis López Campos

Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS).
Hospital Universitario Virgen del Rocío/Universidad de Sevilla, España.
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES).
Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, con la incorporación de nuevas opciones terapéuticas y la sistematización de las pruebas diagnósticas, la evaluación de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ha presenciado una evolución considerablemente notable hacia una aproximación mucho más centrada en el paciente. Lejos de los paradigmas clásicos en los que la EPOC se clasificaba en pacientes tipo bronquitis crónica o enfisematosos⁽¹⁾, en el momento actual las diversas presentaciones clínicas han experimentado una eclosión entre variables clínicas relevantes, fenotipos clínicos y la identificación de rasgos tratables. Esta concepción multidimensional ha llevado a la propuesta de diversas clasificaciones de los pacientes con la intención de identificar tratamientos concretos para tipos de pacientes concretos⁽²⁾. Como consecuencia, existe una creciente evidencia de que la EPOC no es una sola enfermedad, sino más bien un conjunto de anomalías relacionadas con diferentes procesos moleculares o fisiopatológicos. Por lo tanto, para los médicos en ejercicio, implementar tratamientos basados en datos de grandes ensayos terapéuticos para pacientes individuales en su práctica diaria resulta un desafío enorme.

Consecuentemente, el desarrollo de un enfoque de terapia escalonada de los primeros documentos de recomendaciones para tratar la enfermedad, en las que se agregan o se retiran medicamentos en función de la presentación clínica, conlleva algunas controversias. Esta terapia escalonada estableció el paradigma de tratamiento dominante de la EPOC y se caracterizaba

por la escalada gradual de broncodilatadores de acción prolongada o corticosteroides inhalados según la presentación clínica⁽³⁾. Si bien este enfoque mejoró significativamente los resultados clínicos, la variabilidad individual, tanto en la presentación clínica como en la respuesta al tratamiento, ha condicionado los documentos de recomendaciones, lo que ha llevado a la ideación de nuevas formas de clasificar a los pacientes.

Por un lado, algunos autores han empleado la combinación de variables clínicas individuales de manera que juntas sean

«La evaluación de los pacientes con EPOC ha presenciado una evolución considerablemente notable hacia una aproximación mucho más centrada en el paciente»

capaces de identificar tipos de pacientes a los que aplicar tratamientos diferentes⁽⁴⁾. Otros autores han combinado diversas variables clínicas para obtener índices multidimensionales que sirvan para graduar la gravedad de los pacientes con una implicación directa en los tratamientos⁽⁵⁾. Sin em-

bargo, una de las aproximaciones que más repercusión ha tenido para el clínico son los denominados «fenotipos clínicos de la EPOC»⁽⁶⁾. La utilización de fenotipos clínicos implica algunas ventajas, ya que se trata de una noción ampliamente aceptada por la comunidad médica, muy intuitiva y a la que se asocian fácilmente tratamientos concretos. Desde la publicación inicial de la primera guía basada en fenotipos clínicos, la *Guía española de la EPOC* (GesEPOC) en 2012⁽⁷⁾, el concepto de fenotipo clínico ha ido madurando, perfilando mejor sus componentes hasta que adquirió su madurez con la guía GesEPOC 2017⁽⁸⁾ (**figura 1**). Desde entonces, hemos aprendido a usar fenotipos clínicos en la valoración del paciente con EPOC, pero, por otro lado, hemos podido aprender a valorar sus limitaciones. En las próximas líneas abordaremos el concepto de fenotipos clínicos en la EPOC, debatiremos las fortalezas y debilidades de la adaptación de este concepto por GesEPOC 2012, su evolución en el tiempo hasta GesEPOC 2017⁽⁸⁾ y avanzaremos hacia las alternativas planteadas por GesEPOC 2021⁽⁹⁾, junto con las opciones de futuro.

ADAPTACIÓN DE LOS FENOTIPOS CLÍNICOS EN GesEPOC

La introducción de los fenotipos clínicos como base para el manejo de la EPOC fue sugerida por un grupo de investigadores internacionales en 2010⁽⁶⁾ y, finalmente, implementada por GesEPOC en 2012⁽¹⁰⁾. Desde entonces, su uso se ha extendido por España y por otros países⁽¹¹⁾ como una forma de practicar una medicina más centrada en el paciente.



Figura 1. Evolución de los fenotipos clínicos en las sucesivas versiones de la guía GesEPOC.

A) GesEPOC 2012

			Fenotipo mixto EPOC-asma
Fenotipo agudizador (≥ 2 agudizaciones/año)	C	D	B
Fenotipo no agudizador (< 2 agudizaciones/año)	A		
	Fenotipo enfisema	Fenotipo bronquitis crónica	

B) GesEPOC 2014

Fenotipo agudizador (≥ 2 agudizaciones/año)	Fenotipo agudizador con enfisema	Fenotipo agudizador con bronquitis crónica	Fenotipo mixto EPOC-asma
Fenotipo no agudizador (< 2 agudizaciones/año)	Fenotipo no agudizador		
	Fenotipo enfisema	Fenotipo bronquitis crónica	

C) GesEPOC 2017

Bajo riesgo

Alto riesgo

Fenotipo agudizador (≥ 2 agudizaciones/año o 1 ingreso)

Fenotipo no agudizador (< 2 agudizaciones/año), sin ingreso

Fenotipo agudizador con enfisema	Fenotipo agudizador con bronquitis crónica	Fenotipo mixto EPOC-asma
Fenotipo no agudizador		
Fenotipo enfisema	Fenotipo bronquitis crónica	

D) GesEPOC 2021

Bajo riesgo

Alto riesgo

Fenotipo agudizador (≥ 2 agudizaciones/año o 1 ingreso)

Fenotipo no agudizador (< 2 agudizaciones/año), sin ingreso

Fenotipo agudizador con eosinofilia	Fenotipo agudizador sin eosinofilia
Fenotipo no agudizador	
Con eosinofilia	Sin eosinofilia



En la versión de 2012⁽⁷⁾, GesEPOC adoptó por primera vez la clasificación de pacientes según estos fenotipos (**figura 1a**). En esta propuesta, los autores emplearon una terminología similar a la por entonces reciente aproximación del documento de la Iniciativa Global para la EPOC (GOLD, del inglés, *Global Initiative for Obstructive Lung Disease*) 2011, que clasificaba a los pacientes con letras de la A a la D según la presentación clínica⁽¹²⁾. A pesar de que emplear una nomenclatura parecida podría sugerir una aproximación similar, realmente las concepciones de GOLD 2011 y GesEPOC 2012 eran muy diferentes en cuanto a la clasificación de pacientes. Además, emplear la misma nomenclatura en ambos documentos resultaba confuso, puesto que había que especificar a qué normativa se hacía referencia cuando se decía que un paciente era tipo D, por ejemplo. Por otro lado, tal y como se planteó GesEPOC 2012, podría haber solapamiento de fenotipos en un mismo paciente. De hecho, GesEPOC 2012 presentaba un esquema en el que se establecía un orden de prelación en caso de conflictos entre fenotipos. Por tanto, un paciente sería clasificado con un determinado fenotipo, aunque cumpliera los criterios diagnósticos de otro de los fenotipos.

La actualización de 2014 de GesEPOC⁽¹³⁾ fue una breve descripción de pequeños cambios sobre la versión previa, por lo que no se publicó como una guía completa. En esta versión la filosofía de clasificación de los fenotipos se mantuvo impertérrita, con la diferencia de que los autores retiraron las letras para poner los nombres de los fenotipos clínicos, evitando así la coincidencia terminológica que persistía desde la versión 2011 de GOLD⁽¹²⁾ (**figura 1b**).

El gran cambio conceptual se produjo con la versión 2017 de GesEPOC (**figura 1c**). En esta nueva entrega, los autores establecieron un escalón previo a la clasificación de fenotipos. Esta valoración previa clasificaba a los pacientes en bajo riesgo y alto riesgo según tres variables clínicas: gravedad de la obstrucción, síntomas en fase estable y agudizaciones en el año previo. La idea subyacente en esta clasificación es que los pacientes de bajo riesgo, o sea con función pulmonar preservada, con síntomas poco intensos y sin agudizaciones, serían un grupo que necesitaría poca intensidad de tratamiento y sin riesgo de complicaciones, por lo que podrían ser atendidos en atención

primaria. Por tanto, para esta clasificación de riesgo, los autores proponían usar las mismas variables que GOLD, lo que facilitaba la labor del clínico. Sin embargo, no usaron los mismos puntos de corte en el caso de la disnea media por la escala modificada del Medical Research Council (mMRC). Según GOLD, un paciente poco sintomático es aquel que tiene una puntuación en la mMRC de 0-1 puntos. Sin embargo, para GesEPOC 2017, un paciente de bajo riesgo sería aquel con una puntuación 0-2 en la mMRC si no tenía tratamiento. Sin embargo, si el paciente estaba en tratamiento activo, entonces el bajo riesgo era de 0-1 puntos, como indicaba GOLD. Esto añadía un punto de complejidad a la clasificación de paciente poco sintomático, por los dos puntos de corte y por no coincidir plenamente con GOLD. Como consecuencia, era necesario especificar a qué normativa nos referíamos cuando identificábamos a un paciente como poco sintomático. Como se comentará más adelante, esta versión 2017 de GesEPOC aportaba otra novedad en los fenotipos como una nueva definición del concepto de solapamiento entre asma y EPOC que luego comentaremos.

Finalmente, la última versión de GesEPOC 2021, actualmente vigente, ha hecho un giro hacia la simplicidad (**figura 1d**). Ha mantenido los grupos de alto y bajo riesgo, pero unificando los puntos de corte con GOLD y ha excluido el fenotipo de solapamiento con asma, para transformarlo en la identificación del paciente agudizador frecuente con elevación de eosinófilos en sangre por encima de 300 células/ μ L como marcador de respuesta a corticoides inhalados (ICS). En este sentido, la relación de los fenotipos clínicos en GesEPOC con el asma bronquial merece un comentario aparte.

LA CONTROVERTIDA RELACIÓN CON EL ASMA

Desde que se comenzaron a describir las enfermedades crónicas de la vía aérea, la coincidencia de ambas broncopatías crónicas, asma y EPOC, ha estado sujeto a un constante debate, aún abierto. En el siglo pasado, este debate fue puesto en escena por dos concepciones distintas del solapamiento de ambas enfermedades. Por un lado, la denominada hipótesis holandesa defendía que el asma y la bronquitis crónica no eran más que expresiones de una misma enfermedad, moduladas de forma distinta

según los agentes externos y unidas por el nexo común de la atopia y la hiperreactividad bronquial⁽¹⁴⁾. Por otro lado, la denominada hipótesis británica propugnaba la infección bronquial y la polución ambiental como elemento patogénico fundamental en el desarrollo de la EPOC, que era una enfermedad diferente del asma bronquial⁽¹⁴⁾. En 1959, el simposio CIBA reconoció la existencia de procesos respiratorios diferentes sobre los que existía una gran confusión terminológica. Uno de los logros iniciales de esta reunión fue definir las características diferenciales de las patologías más comunes incluidas en el epígrafe de las enfermedades pulmonares obstructivas. En este grupo se incluyeron el asma, la bronquitis crónica y el enfisema, cada una de las cuales se definían con términos distintos.

Desde entonces, la coexistencia de asma y EPOC nos ha acompañado en el estudio de las broncopatías crónicas con un debate fundamentado en una realidad que los clínicos observan con frecuencia: algunos pacientes tienen un comportamiento mixto entre ambas condiciones clínicas⁽¹⁵⁾. Esta confusión se fundamenta en dos aspectos clave: 1) la expresión clínica de las broncopatías crónicas es limitada, por lo que es fácil que haya cierto solapamiento clínico y

«La coexistencia de asma y EPOC nos ha acompañado en el estudio de las broncopatías crónicas con un debate fundamentado en una realidad que los clínicos observan con frecuencia: algunos pacientes tienen un comportamiento mixto entre ambas condiciones clínicas»





2) existe una considerable variabilidad clínica y funcional en la presentación clínica de estas enfermedades. Para complicar más el debate, en los últimos años se ha sumado otra tercera opción, que es considerar al solapamiento de ambos procesos como un cuadro clínico independiente. De esta manera comenzó a acuñarse el término de síndrome de solapamiento entre asma y EPOC (ACOS, del inglés *Asthma and COPD Overlap Syndrome*), al que posteriormente se le ha quitado la palabra síndrome, dejándolo simplemente en ACO.

El problema inicial con este ACOS surgió cuando se trató de establecer criterios diagnósticos concretos para identificar a estos pacientes. En España, el estudio de las propuestas para identificar criterios diagnósticos de ACOS comenzó en una reunión de expertos en EPOC que tuvo lugar en Palma

que se recogieron en GesEPOC 2017⁽¹⁷⁾. Sin embargo, debido a la confusión generada, GesEPOC 2021 ha optado por la simplicidad y ha vuelto a considerar que asma y EPOC son dos enfermedades distintas, con criterios diagnósticos propios⁽¹⁸⁾. En su lugar, GesEPOC 2021 emplea el conteo de eosinófilos en sangre como un marcador sustituto de la respuesta a ICS, lo que constituye la actual visión de la EPOC.

LA DECONSTRUCCIÓN DE LOS FENOTIPOS

La introducción del concepto de fenotipo clínico, acuñado para la EPOC en 2010⁽⁶⁾, representó un giro considerable en el abordaje de la enfermedad, permitiendo una aproximación a la vez intuitiva para el clínico y cercana a la realidad de los pacientes, por lo que ha tenido una considerable

alto riesgo. El fenotipo más frecuente fue el no agudizador (44,9% de los pacientes de alto riesgo). El 20,6% de los pacientes de bajo riesgo cumplían criterios de solapamiento entre EPOC y asma. El 9,2% de la cohorte no cumplía los criterios diagnósticos de ningún fenotipo y el 19,1% cumplía los criterios de dos fenotipos, sin diferencias entre grupos de riesgo. Estos resultados mostraban claramente que los pacientes de bajo riesgo pueden tener un fenotipo ACO, que existe un porcentaje de pacientes que no se ajustan a ningún fenotipo clínico y que, por otro lado, existen pacientes que cumplen los criterios de más de un fenotipo. Consecuentemente, aun siendo los fenotipos clínicos un buen punto de partida, probablemente haya llegado el momento de dar un nuevo paso con una concepción distinta de la enfermedad y que consiga mantener el espíritu de medicina centrada en el paciente, de manera que sea intuitiva para el clínico y aplicable en el día a día con los recursos y el tiempo disponible. Recientemente, se ha propuesto el abordaje de la enfermedad basado en rasgos tratables⁽²²⁾ y comienza a dibujarse alguna iniciativa que recoge la mayoría de estos rasgos en una sola propuesta⁽²³⁾.

En respuesta a las limitaciones de la terapia escalonada, ha surgido el enfoque de rasgos tratables. «Rasgos tratables» es una nueva estrategia en la que los pacientes son evaluados individualmente para un conjunto específico de problemas tratables, para los que se desarrolla e implementa un programa de tratamiento individualizado basado en estas características. Este nuevo paradigma de manejo de enfermedades ofrece una gran promesa para individualizar la atención y mejorar los resultados para los pacientes con enfermedades de las vías respiratorias, en particular para afecciones complejas como asma y EPOC. En artículos anteriores se han descrito los rasgos tratables clave y su reconocimiento⁽²⁴⁾ y se han propuesto metodologías de investigación para probar el concepto, pero hay muchas preguntas relacionadas con la implementación práctica. No sabemos si el futuro se enfocará en mejorar los fenotipos clínicos, cambiar hacia una estrategia basada en rasgos tratables u otra iniciativa distinta, pero seguro que estará lleno de retos que los próximos proyectos podrán ir despejando en el camino hacia la medicina personalizada en la EPOC.

«La introducción del concepto de fenotipo clínico representó un giro considerable en el abordaje de la enfermedad permitiendo una aproximación a la vez intuitiva para el clínico y cercana a la realidad de los pacientes»

de Mallorca el 12 de marzo de 2011, donde se comenzaron a definir los criterios que luego formarían parte de la primera definición de ACOS que posteriormente figuraría en GesEPOC 2012⁽¹⁶⁾. A partir de aquí, sucesivas versiones y diversos grupos de trabajo han ido identificando y proponiendo criterios diagnósticos de lo más variado, sin llegar a una validación prospectiva de ninguno de ellos. La confusión sobre los criterios para definir un ACO puso de manifiesto que se trata de una realidad ampliamente aceptada, pero poco definida, hasta el punto de que algunos autores han definido ACOS como *Another Confusing Obstructive Syndrome*⁽²⁾.

Para superar diferencias y unificar criterios, desde las áreas de trabajo de asma y EPOC de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), se creó un nuevo grupo de trabajo, en esta ocasión contando con las dos perspectivas del problema para crear los criterios diagnósticos

implementación en España⁽¹⁹⁾ y ha sido adoptada en otros países⁽¹¹⁾. Sin embargo, algo no explícitamente indicado en GesEPOC, pero implícitamente sugerido en el concepto de fenotipo, es que sería deseable que, en una guía basada en fenotipos, todos los pacientes pudieran adscribirse al menos a un fenotipo concreto. Además, debido a las implicaciones de la distinta estrategia terapéutica para cada fenotipo, sería igualmente deseable que cada paciente tuviera un solo fenotipo al que adscribirse. Estas premisas han sido recientemente cuestionadas en el estudio TRACE^(20,21). TRACE es un estudio observacional, prospectivo, de cohortes, no intervencionista, de un solo centro de pacientes con EPOC. Esta cohorte analizó la clasificación de fenotipos de GesEPOC 2017⁽⁸⁾. El análisis incluyó 970 pacientes con diagnóstico confirmado de EPOC, divididos en 427 (44,02%) pacientes de bajo riesgo y 543 (55,9%) de

BIBLIOGRAFÍA

1. **Scadding JG.** Principles of definition in medicine with special reference to chronic bronchitis and emphysema. *Lancet*. 1959 Feb 14; 1(7068): 323-325. doi: 10.1016/S0140-6736(59)90308-3.
2. **Lopez-Campos JL, Centanni S.** Current Approaches for Phenotyping as a Target for Precision Medicine in COPD Management. *COPD*. 2018 Abril; 15(2): 108-117. doi: 10.1080/15412555.2018.1443064.
3. **Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS, GOLD Scientific Committee.** Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163(5): 1256-1276. doi: 10.1164/ajrccm.163.5.2101039.
4. **Halpin DMG, Criner GJ, Papi A, et al.** Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021; 203(1): 24-36. doi: 10.1164/ajrccm.163.5.2101039.
5. **Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA.** The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004; 350(10): 1005-1012. doi: 10.1056/NEJMoa021322.
6. **Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al.** Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182(5): 598-604. doi: 10.1164/rccm.200912-1843CC.
7. **Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al.** Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Arch. Bronconeumol*. 2012; 48(7): 247-257. doi: 10.1016/j.arbres.2012.04.001.
8. **Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al.** Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase. *Arch Bronconeumol* 2017 Jun; 53(6): 324-335. doi: 10.1016/j.arbres.2017.03.018.
9. **Miravittles M, Calle M, Molina J, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al.** Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021: Updated Pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol*. 2021 Mar 17; S0300-2896(21)00103-4. doi: 10.1016/j.arbres.2021.03.005.
10. **Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al.** Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol*. 2012 Jul; 48(7): 247-257. doi: 10.1016/j.arbres.2012.04.001.
11. **Koblizek V, Chlumsky J, Zindr V, Neumannova K, Zatloukal J, Zak J, et al.** Chronic Obstructive Pulmonary Disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthysiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2013 Jun; 157(2): 189-201. doi: 10.5507/bp.2013.039.
12. **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease I.** Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2011.
13. **Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA et al.** Spanish guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. *Arch Bronconeumol*. 2014 Ene; 50 Suppl 1: 1-16. doi: 10.1016/S0300-2896(14)70070-5.
14. **Chambliss JM, Sur S, Tripple JW.** Asthma versus chronic obstructive pulmonary disease, the Dutch versus British hypothesis, and role of interleukin-5. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018 Feb; 18(1): 26-31. doi: 10.1097/ACI.0000000000000409.
15. **Bateman ED, Reddel HK, van Zyl-Smit RN, Agusti A.** The asthma-COPD overlap syndrome: towards a revised taxonomy of chronic airways diseases? *Lancet Respir Med*. 2015 Sep; 3(9): 719-728. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00254-4.
16. **Soler-Cataluña JJ, Cosío B, Izquierdo JL, López-Campos JL, Marín JM, Agüero R, et al.** Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Arch Bronconeumol* 2012; 48(9): 331-337. doi: 10.1016/j.arbres.2011.12.009.
17. **Plaza V, Alvarez F, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López-Viña A, et al.** Consensus on the Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) Between the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) and the Spanish Guidelines on the Management of Asthma (GEMA). *Arch Bronconeumol*. 2017; 53(8): 443-449. doi: 10.1016/j.arbres.2017.04.002.
18. **Lopez-Campos JL, Almagro P, Gómez JT, Chiner E, Palacios L, Hernández C, et al.** Actualización de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC): comorbilidades, automanejo y cuidados paliativos. *Arch Bronconeumol*. 2021. doi: 10.1016/j.arbres.2021.08.002.
19. **Calle Rubio M, Rodríguez Hermosa JL, Soler-Cataluña JJ, López-Campos JL, Alcazar Navarrete B et al.** Medical Care According to Risk Level and Adaptation to Spanish COPD Guidelines (Gesepoc): The Epoconsul Study. *Arch Bronconeumol*. 2018; 54(5): 270-279. doi: 10.1016/j.arbres.2017.11.015.
20. **Carrasco Hernandez L, Caballero Eraso C, Abad Arranz M, Márquez Martín E, Calero Acuña C, Lopez-Campos JL.** Time-based Register and Analysis of COPD Endpoints (TRACE) Project: Methodology and Workflow. *Arch Bronconeumol*. 2020 Nov 20; S0300-2896(20)30515-9. doi: 10.1016/j.arbres.2020.10.022.
21. **Fundación Pública Andaluza para la gestión de la Investigación en Sevilla.** Time-based Register and Analysis of COPD Endpoints (TRACE). [Internet]. 2018. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03485690>.
22. **Agusti A, MacNee W.** The COPD control panel: towards personalised medicine in COPD. *Thorax*. 2013 Jul; 68(7): 687-690. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202772.
23. **Pérez de Llano L, Miravittles M, Golpe R, Álvarez-Gutiérrez FJ, Cisneros C, Almonacid C, et al.** A Proposed Approach to Chronic Airway Disease (CAD) Using Therapeutic Goals and Treatable Traits: A Look to the Future. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020 Sep; 15: 2091-2100. doi: 10.2147/COPD.S263430.
24. **Jacobsen PA, van't Hul AJ, Djamin RS, Antons JC, de Man M, Weinreich UM, et al.** Characteristics and treatable traits of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with and without paid employment. *Respir Res*. 2021 May 12; 22(1): 147. doi: 10.1186/s12931-021-01736-6.



Systematic review on long-term adverse effects of inhaled corticosteroids in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease



Miravittles M, Auladell-Rispau A, Monteaguo M, Vázquez-Niebla JC, Mohammed J, Urrútia G. *Eur Resp Rev.* 2021 Jun 23;30(160):210075.

Cristina Represas Represas¹, Alberto Fernández-Villa²

¹Servicio de Neumología. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo.

²Grupo de Investigación NeumoVigo I+i. Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur.

La base del tratamiento de los pacientes con EPOC son los broncodilatadores inhalados. Los corticoides inhalados (CI), si bien son básicos en el tratamiento del asma, durante años han sido un tema de gran controversia en el manejo de los pacientes con EPOC. Las guías de práctica clínica establecen cuáles serían los pacientes EPOC que se beneficiarían de este tratamiento con CI: agudizadores, con eosinofilia (al menos con eosinófilos mayores de 100) o con antecedentes de asma según GOLD⁽¹⁾, en los fenotipos agudizador eosinofílico, y también se puede plantear en el no eosinofílico (salvo con menos de 100 eosinófilos), según GesEPOC⁽²⁾. Pero, a pesar de esto, sabemos que un gran número de pacientes con EPOC tienen prescrito un CI sin que esto les suponga ningún beneficio, y sí puede haber posibles efectos secundarios, a los que no siempre se les presta la atención que se merecen.

En una reciente revisión sistemática de Miravittles *et al.*, se analizan los efectos adversos a largo plazo de los CI en el tratamien-

to de la EPOC⁽³⁾. En este trabajo se analizan un total de 90 referencias correspondientes a 83 estudios, incluidos ensayos clínicos aleatorizados (ECA), estudios de cohortes y estudios de casos y controles. Los principales efectos adversos evaluados en estos manuscritos fueron los infecciosos (neumonía, infección por micobacterias, sepsis), metabólicos (osteoporosis, fracturas, diabetes), complicaciones locales (alteraciones oculares, candidiasis oral, disfonía) y otros como hipertensión o supresión adrenal. A continuación, resumiremos los resultados más relevantes sobre cada uno de estos efectos.

NEUMONÍA

Es el efecto adverso más evaluado por su frecuencia y su impacto. El análisis agrupado de 19 ECA (**figura 1**), con 66.485 participantes, mostró que la exposición a CI durante al menos 1 año incrementa el riesgo de neumonía en un 41%. Además, se observó una interacción entre el riesgo de neumonía y el tipo de CI, de tal forma que el

mayor riesgo se asoció con fluticasona; en el caso de beclometasona y mometasona, se evidenció una tendencia similar, pero el bajo número de estudios disponibles limita el poder estadístico del análisis; la budesonida no se asoció con un mayor riesgo de neumonía, pero la heterogeneidad de los seis estudios que evalúan este aspecto tampoco permite extraer conclusiones válidas.

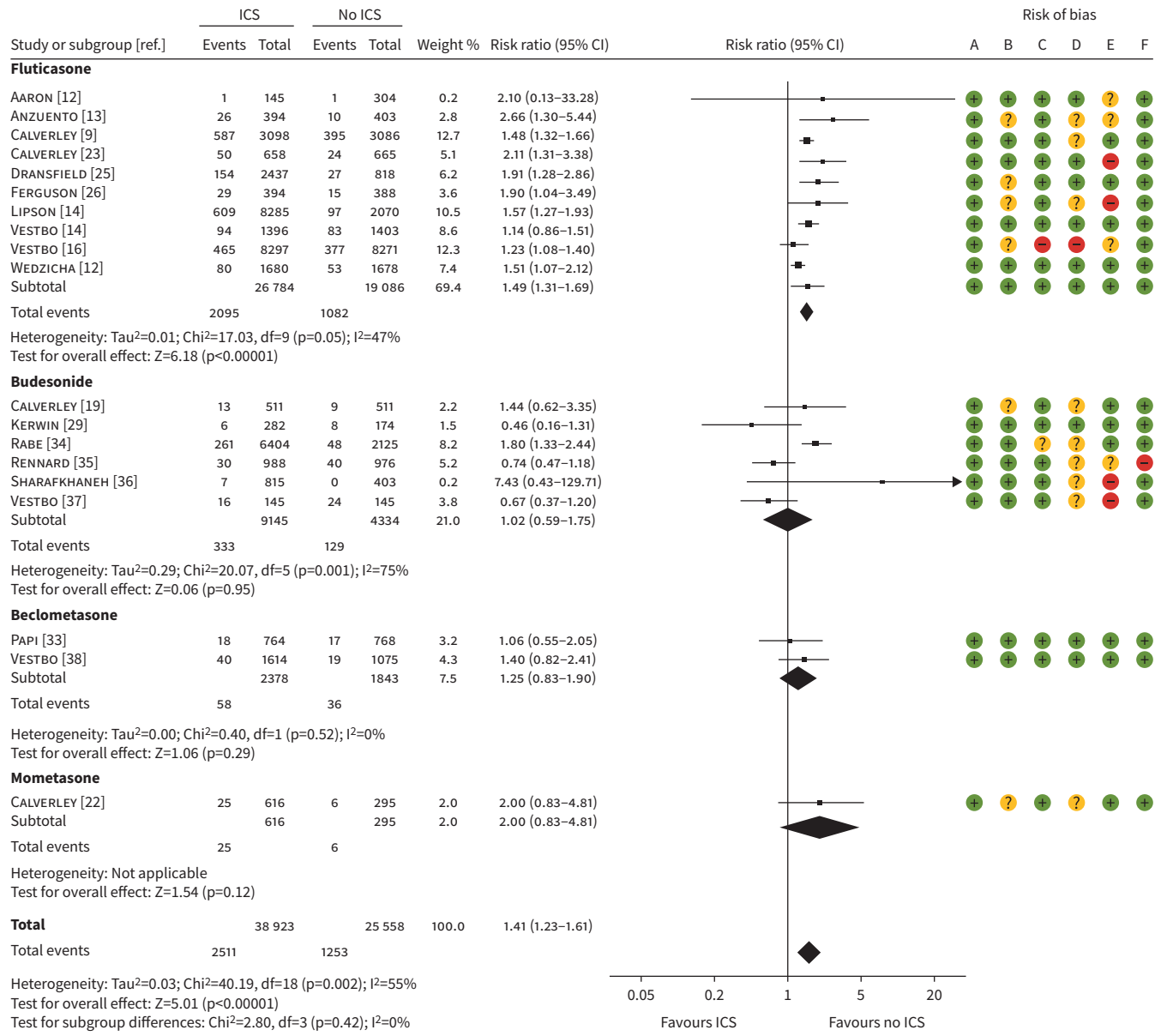
En cuanto a los 21 estudios de cohortes, 16 de ellos pudieron agruparse en un metaanálisis, mostrando que la exposición a CI durante al menos 1 año incrementa el riesgo de neumonía en un 26%. Según los resultados de uno de estos estudios incluidos en el metaanálisis (estudio ARCTIC), el riesgo de neumonía se asoció con altas dosis de CI y en pacientes con FEV₁ (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) $\geq 50\%$. Los resultados de 8 estudios de casos y controles confirman la asociación entre exposición a CI y riesgo de neumonía, siendo mayor este riesgo con altas dosis de CI y con el uso de fluticasona.

TUBERCULOSIS Y MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS

Aunque son pocos los estudios que evalúan este efecto adverso, sí demuestran una asociación entre el uso de CI y el riesgo de desarrollar tuberculosis, especialmente cuando se emplean dosis altas de CI y en paciente con historia previa de tuberculosis

«Sabemos que un gran número de pacientes con EPOC tienen prescrito un CI sin que esto le suponga ningún beneficio, y sí puede haber posibles efectos secundarios»

Figura 1. Cocientes de riesgo agrupados de neumonía (Mantel-Haenszel, modelo de efectos aleatorios).



Risk of bias legend
 A Random sequence generation (selection bias)
 B Allocation concealment (selection bias)
 C Blinding of participants and personnel (performance bias)
 D Blinding of outcome assessment (detection bias)
 E Incomplete outcome data (attrition bias)
 F Selective reporting (reporting bias)

ICS: corticosteroide inhalado.

pulmonar. También dos estudios observan asociación entre CI e infecciones por microbacterias no tuberculosas.

SEPSIS

La evidencia sobre este efecto es muy limitada, con solo un estudio de cohortes y otro de casos y controles. Este último, con un amplio número de pacientes tratados por EPOC, demuestra que el riesgo de sepsis

no se incrementa con el uso de CI, incluso a altas dosis; en cambio, sí aumenta con los corticoides orales.

OSTEOPOROSIS Y FRACTURAS

En total, 11 estudios reportaron datos sobre osteoporosis y tratamiento con CI en EPOC. Los métodos de notificación de los datos de densidad mineral ósea (DMO) en los ECA impidieron agrupar los resultados en un

metaanálisis. Estos estudios muestran una disminución significativa de la DMO con el uso de CI y una relación dosis-respuesta evidente, con un mayor riesgo de osteoporosis con exposiciones medias de CI de 500 µg/día o superior.

De los 19 estudios que evalúan el riesgo de fracturas, el análisis agrupado de 10 ECA y 3 estudios de cohortes no observan un mayor riesgo de fracturas con el uso de CI.



«Aunque los CI tienen unos efectos adversos significativamente menores que los de los corticoides orales, esta revisión sistemática pone de manifiesto que no están exentos de ellos»

En cambio, 4 estudios de casos y controles sí observan esta relación. Dos de ellos muestran que el riesgo de fractura se incrementa con mayores dosis de CI y otro objetiva el mayor riesgo solo con el uso de fluticasona. La falta de asociación observada en los ECA puede deberse a la menor duración del seguimiento y a la selección de participantes de menor edad y con menos comorbilidades. De la evaluación de los resultados, parece que el riesgo de fracturas solo es significativo cuando se utilizan CI en dosis elevadas durante periodos prolongados de tiempo y, en particular, en pacientes con otros factores de riesgo.

DIABETES

El análisis agrupado de 4 ECA con más de 30.000 participantes demostró que la exposición a largo plazo a CI no se asoció con un incremento en el riesgo de diabetes. Sin embargo, 4 estudios de cohortes encontraron que el uso de CI durante más de 1 año aumentó ligeramente el riesgo de diabetes de nueva aparición. De estos estudios, dos encontraron una asociación entre los CI y el riesgo de aparición de diabetes, uno encontró un mayor riesgo de progresión al tratamiento con insulina con dosis altas de CI y otro encontró una asociación entre las dosis altas de CI y mayor riesgo de hospitalización

relacionadas con la diabetes. También dos estudios de casos y controles encontraron esta asociación positiva, sobre todo con dosis más altas de CI.

COMPLICACIONES LOCALES Y OTROS EFECTOS ADVERSOS

Los ECA que evalúan alteraciones oculares muestran una tendencia a un mayor riesgo en los pacientes expuestos a CI, pero el incremento no fue estadísticamente significativo, sin cambios en los resultados cuando se evaluaban por separado cataratas y otros trastornos oculares. Dos estudios de cohortes muestran resultados contradictorios: uno observa mayor riesgo de cataratas en relación con la exposición acumulativa a CI, y otro no encuentra tal asociación. Tampoco se observó asociación con el glaucoma.

Sí que parece muy evidente la relación entre los CI y la candidiasis. El análisis agrupado de 16 ECA demostró que el uso de CI triplicaba el riesgo de candidiasis oral. Se observó, además, que el riesgo aumentaba de forma proporcional a las dosis más altas de CI, sin evidenciarse diferencias entre el uso de budesonida y fluticasona en un estudio de cohortes. Del mismo modo, también el análisis agrupado de 9 ECA demostró un aumento significativo del riesgo de disfonía con el uso de CI.

Por otra parte, no se demostró asociación entre el uso de CI y un riesgo incrementado de hipertensión. Sobre la supresión suprarrenal, dos ECA evaluaron este resultado: en un estudio se observó un caso de insuficiencia suprarrenal en más de 4.000 pacientes tratados con fluticasona; el otro ensayo no encontró evidencia de que el uso a largo plazo de una dosis moderada de triamcinolona inhalada suprimiera la función suprarrenal. Por tanto, no se pueden extraer conclusiones válidas sobre el riesgo de supresión suprarrenal asociado con el uso de CI.

Aunque los CI tienen unos efectos adversos significativamente menores que los de los corticoides orales, esta revisión sistemática pone de manifiesto que no están exentos de ellos, sobre todo relacionados con las dosis más altas. Una de las fortalezas de este análisis es que incluyeron no

solo ECA, sino también estudios de cohortes y casos-controles, porque la mayoría de los ECA tienen una duración de 1 año y esta duración puede no ser lo suficientemente larga para investigar determinados riesgos asociados con el tratamiento con CI. Los estudios observacionales fueron incluidos solo en la revisión narrativa. Una de las limitaciones de esta revisión, como los propios autores indican, es que la búsqueda se restringió a estudios sobre pacientes con EPOC y, por lo tanto, es posible que se haya perdido información de los estudios que analizaron los efectos adversos de los CI en pacientes respiratorios en general, sin una identificación clara de aquellos con EPOC.

A la vista del exhaustivo análisis llevado a cabo por los autores de esta revisión sistemática, parece claro que el tratamiento de los pacientes con EPOC debe ser individualizado, y acorde a las guías, seleccionando los pacientes que se beneficiarán del CI, puesto que no podemos perder de vista los efectos secundarios que pueden aparecer a lo largo del tiempo con este tratamiento. El mayor riesgo correspondió a trastornos locales, como candidiasis oral y disfonía, seguidos de complicaciones infecciosas como neumonía y enfermedades micobacterianas y efectos relacionados con la diabetes, aunque con menor frecuencia. Los riesgos de osteoporosis, fracturas óseas y trastornos oculares son menos claros. Además, para la mayoría de estas complicaciones se observó una relación dosis-respuesta, por lo que, cuando el CI sea necesario, este debe ser prescrito a las dosis más bajas posibles.

BIBLIOGRAFÍA

1. **2021 GOLD Reports - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.** [Internet]. 2021. Disponible en: <https://goldcopd.org/2021-gold-reports>.
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 Mar 17; S0300-2896(21)00103-4. doi: 10.1016/j.arbres.2021.03.005.
3. **Miravittles M, Auladell-Rispau A, Montegudo M, Vázquez-Niebla JC, Mohammed J, Nuñez A, et al.** Systematic review on long-term adverse effects of inhaled corticosteroids in the treatment of COPD. Eur Respir Rev. 2021 Jun;30(160):210075. doi: 10.1183/16000617.0075-2021.

«Parece claro que el tratamiento de los pacientes con EPOC debe ser individualizado»



Emphysema Progression and Lung Function Decline Among Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin-Receptor Blockade Users in the COPDGene Cohort

Tejwani V, Fawzy A, Putcha N, Castaldi PJ, Cho MH, Pratte KA, Bhatt SP, Lynch DA, Humphries SM, Kinney GL, D'Alessio FR, Hansel NN, COPDGene Investigators

ABSTRACT

Background: Attenuation of transforming growth factor β by blocking angiotensin II has been shown to reduce emphysema in a murine model. General population studies have demonstrated that the use of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEis) and angiotensin-receptor blockers (ARBs) is associated with reduction of emphysema progression in former smokers and that the use of ACEis is associated with reduction of FEV1 progression in current smokers.

Research question: Is use of ACEi and ARB associated with less progression of emphysema and FEV1 decline among individuals with COPD or baseline emphysema?

Methods: Former and current smokers from the Genetic Epidemiology of COPD Study who attended baseline and 5-year follow-up visits, did not change smoking status, and underwent chest CT imaging were included. Adjusted linear mixed models were used to evaluate progression of adjusted lung density (ALD), percent emphysema (% total lung volumen < -950 Hounsfield units [HU]), 15th percentile of the attenuation histogram (attenuation [in HU] below which 15 % of voxels are situated plus 1,000 HU), and lung function decline over 5 years between ACEi and ARB users and nonusers in those with spirometry-confirmed COPD, as well as all participants and those with baseline emphysema. Effect modification by smoking status also was investigated.

Results: Over 5 years of follow-up, compared with nonusers, ACEi and ARB users with COPD showed slower ALD progression (adjusted mean difference [aMD], 1.6; 95% CI, 0.34-2.9). Slowed lung function decline was not observed based on phase 1 medication (aMD of FEV₁, % predicted, 0.83; 95% CI, -0.62 to 2.3), but was when analysis was limited to consistent ACEi and ARB users (aMD of FEV₁, % predicted, 1.9; 95% CI, 0.14-3.6). No effect modification by smoking status was found for radiographic outcomes, and the lung function effect was more pronounced in former smokers. Results were similar among participants with baseline emphysema.

Interpretation: Among participants with spirometry-confirmed COPD or baseline emphysema, ACEi and ARB use was associated with slower progression of emphysema and lung function decline.

Chest. 2021 Oct;160(4):1245-54.

COMENTARIO

Pineda Alonso M¹, Morchón Simón D², Vega Tejedor G¹

¹ Complejo Asistencial de Palencia

² Hospital de Medina del Campo (Valladolid)

Las variantes genéticas de TGF- β 2 (factor de crecimiento transformante β) y los *loci* relacionados con TGF- β han sido implicados en el enfisema, la función pulmonar y la susceptibilidad de la EPOC. Esto ha aumentado el interés por el posible uso terapéutico del antagonismo de TGF- β con IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) y con ARA (antagonistas de los receptores de angiotensina); formulando en este estudio la siguiente pregunta: ¿la utilización de IECA/ARA en el EPOC enlentece la progresión de enfisema?

El estudio parte del COPDGene, que es prospectivo, observacional y multicéntrico y en el que se incluyeron más de 10.000 participantes entre 45-80 años. Se seleccionaron pacientes incluidos entre 2008-2011 con datos completos de medicación y visita a los 5 años (2013-2016). Se debía disponer de la TAC pulmonar de ambas visitas.

Se seleccionaron 4.224 participantes de los 10.198 incluidos en el COPDGene. De estos, 1.687 (40%) tenían EPOC, 677 (16%) tenían enfisema definido cuantitativamente y 2.571 (61%) tenían enfisema. Una cuarta parte (n = 427) usaban IECA/ARA y, entre estos, 325 lo usaron durante todo el estudio. Los pacientes que usaban IECA/ARA eran más mayores, con más probabilidad de ser hombres y exfumadores, IMC más alto y mayor prevalencia de diabetes y enfermedades cardiovasculares, así como de uso de aspirina y estatinas.

Como resultados del estudio, los pacientes con EPOC confirmado que usaban IECA/ARA mostraron menos empeoramiento de la densidad pulmonar durante 5 años en comparación con los que no tomaban esta medicación, independiente del grado de tabaquismo en ese momento o previamente.

Para los participantes con enfisema inicial, los resultados fueron más fuertes en aquellos con enfisema cuantitativo y más consistentes en aquellos que mantuvieron la medicación durante todo el seguimiento. En ninguno de los dos casos hubo diferencia entre IECA y ARA.

Como limitaciones hay que destacar que se excluyeron los pacientes que no llegaron a la visita 2 (los más graves) y que no se analizaron las dosis de los fármacos.

Los resultados del estudio apoyan la realización de nuevos ensayos controlados para determinar el potencial terapéutico beneficioso del uso de IECA/ARA en pacientes con EPC y/o enfisema.

Clinical and Prognostic Impact of Low Diffusing Capacity for Carbon Monoxide Values in Patients With Global Initiative for Obstructive Lung Disease I COPD

de Torres JP, O'Donnell DE, Marín JM, Cabrera C, Casanova C, Marín M, Ezponda A, Cosío BG, Martínez C, Solanes I, Fuster A, Neder JA, González-Gutierrez J, Celli BR



ABSTRACT

Background: The Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) does not promote diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO) values in the evaluation of COPD. In GOLD spirometric stage I COPD patients, the clinical and prognostic impact of a low DLCO has not been explored.

Research question: Could a DLCO threshold help define an increased risk of death and a different clinical presentation in these patients?

Study design and methods: GOLD stage I COPD patients (n = 360) were enrolled and followed over 109 ± 50 months. Age, sex, pack-years' history, BMI, dyspnea, lung function measurements, exercise capacity, BODE index, and history of exacerbations were recorded. A cutoff value for DLCO was identified for all-cause mortality and the clinical and physiological characteristics of patients above and below the threshold compared. Cox regression analysis explored the predictive power of that cutoff value for all-cause mortality.

Results: A DLCO cutoff value of < 60 %: 23 %, P = .01). At a same FEV1 % predicted and Charlson score, patients with DLCO < 60 % had lower BMI, more dyspnea, lower inspiratory capacity (IC)/total lung capacity (TLC) ratio, lower 6-min walk distance (6MWD), and higher BODE. Cox multiple regression analysis confirmed that after adjusting for age, sex, pack-years history, smoking status, and BMI, a DLCO < 60 % is associated with all-cause mortality (hazard ratio [HR], 95 % CI = 3.37, 1.35-8.39; P = .009)

Interpretation: In GOLD I COPD patients, a DLCO < 60 % predicted is associated with increased risk of death and worse clinical presentation. What the cause(s) of this association are and whether they can be treated need to be determined.

Chest. 2021 Sep;160(3):872-8.

COMENTARIO

Pineda Alonso M¹, Vega Tejedor G¹, Morchón Simón D²

¹ Complejo Asistencial de Palencia

² Hospital de Medina del Campo (Valladolid)

Se sabe que valores bajos de DLCO (capacidad de difusión del monóxido de carbono) se asocian con una capacidad de ejercicio reducida, aumento de síntomas, mayor riesgo de exacerbaciones graves y mayor mortalidad. Sin embargo, los estudios no suelen incluir pacientes en estadio I de la clasificación GOLD (FEV₁/FVC < 0,7, FEV₁ ≥ 80 %). El presente estudio valoró si la medición de DLCO en estos pacientes podría seleccionar un grupo con peor evolución y mayor riesgo de muerte.

El estudio incluyó tres cohortes multicéntricas, observacionales y prospectivas de 1995 a 2011. Se incluyeron 145 pacientes en la cohorte BODE (Canadá), 138 en la cohorte CHAIN (España) y 77 pacientes de la cohorte Kingston. Todos los pacientes pertenecían, por espirometría, al estadio I GOLD; predominantemente eran varones, con sobrepeso, pocas comorbilidades, disnea leve, test de la marcha normal y pocas exacerbaciones.

Una DLCO < 60 %, después de ajustarlo por todas las causas, predijo un aumento de mortalidad (triplicó el riesgo de muerte) durante los 10 años de seguimiento.

Además, los pacientes con DLCO baja presentaron un perfil distinto: mayor proporción de mujeres, mayor historial de paquetes de tabaco/año (54 vs. 43), menor IMC (25 vs. 27), menor relación entre capacidad inspiratoria y capacidad pulmonar total (0,37 vs. 0,4), expresaron más disnea (MRC 1,1 vs. 0,7), caminaron menos (443 vs. 485 m), mayor índice de BODE (0,5 vs. 0,2) y más exacerbaciones al año (0,3 vs. 0,5). Todos estos parámetros podrían explicar la mayor mortalidad.

Como principal limitación al estudio se constata la falta de información detallada de las comorbilidades y de las causas específicas de mortalidad.

Estudios más exhaustivos pueden ayudar a planificar intervenciones dirigidas a mejorar las causas de DLCO bajo.

Respiratory exacerbations are associated with muscle loss in current and former smokers

Mason SE, Moreta-Martinez R, Labaki WW, Strand M, Baraghoshi D, Regan EA, Bon J, San Jose Estepar R, Casaburi R, McDonald MLN, Rossiter H, Make BJ, Dransfield MT, Han MK, Young KA, Kinney G, Hokanson JE, San Jose Estepar R, R Washko G, COPDGene Investigators

ABSTRACT

Objectives: Muscle wasting is a recognized extra-pulmonary complication in chronic obstructive pulmonary disease and has been associated with increased risk of death. Acute respiratory exacerbations are associated with reduction of muscle function, but there is a paucity of data on their long-term effect. This study explores the relationship between acute respiratory exacerbations and long-term muscle loss using serial measurements of CT derived pectoralis muscle area (PMA).

Design and setting: Participants were included from two prospective, longitudinal, observational, multicenter cohorts of ever-smokers with at least 10 pack-year history.

Participants: The primary analysis included 1,332 (of 2,501) participants from Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) and 4,384 (of 10 198) participants from Genetic Epidemiology of COPD (COPDGene) who had complete data from their baseline and follow-up visits.

Interventions: PMA was measured on chest CT scans at two timepoints. Self-reported exacerbation data were collected from participants in both studies through the use of periodic longitudinal surveys.

Main outcome measures: Age-related and excess muscle loss over time.

Results: Age, sex, race and body mass index were associated with baseline PMA. Participants experienced age-related decline at the upper end of reported normal ranges. In ECLIPSE, the exacerbation rate over time was associated with an excess muscle area loss of 1.3 % (95 % CI 0.6 to 1.9, p<0.001) over 3



years and in COPD Gene with an excess muscle area loss of 2.1 % (95 % CI 1.2 to 2.8, $p < 0.001$) over 5 years. Excess muscle area decline was absent in 273 individuals who participated in pulmonary rehabilitation.

Conclusions: Exacerbations are associated with accelerated skeletal muscle loss. Each annual exacerbation was associated with the equivalent of 6 months of age-expected decline in muscle mass. Ameliorating exacerbation-associated muscle loss represents an important therapeutic target.

Thorax. 2021 Jun;76(6):554-60.

COMENTARIO

Morchón Simón D¹, Pineda Alonso M², Vega Tejedor G²

¹Hospital de Medina del Campo (Valladolid)

²Complejo Asistencial de Palencia

Existe suficiente evidencia científica que relaciona las enfermedades crónicas como la EPOC con el desarrollo de sarcopenia. Distintos métodos permiten medir la masa muscular. En este trabajo se propone aprovechar la realización de la TAC de tórax, solicitada frecuentemente para cribado de cáncer de pulmón o por otros motivos clínicos, para medir el área muscular pectoral.

A partir de las cohortes de los estudios ECLIPSE y COPDgene se diseñó un estudio longitudinal que incluyó pacientes de ambos estudios (1.332 y 4.384, respectivamente). El estudio demostró una asociación entre las exacerbaciones de EPOC y la pérdida de masa muscular acelerada a lo largo de 3 y 5 años, respectivamente. Asimismo, se objetivó que:

- En el pequeño número de pacientes que fueron incluidos en un programa de rehabilitación pulmonar, las exacerbaciones no se asociaron a pérdida de masa muscular.
- Otras variables con frecuencia utilizadas, como son el test de la marcha de 6 minutos o el índice de masa corporal (IMC), infraestimaron la pérdida de masa muscular y, por tanto, no resultaron de utilidad para este fin.

En conclusión, planteándose detener la pérdida de masa muscular acelerada en relación con las exacerbaciones de EPOC como un objetivo terapéutico relevante:

- La medición del área muscular pectoral resulta una técnica accesible y con mejor correlación frente a otras más frecuentemente empleadas.
- Es necesario desarrollar mayores estudios que evalúen la capacidad de los programas de rehabilitación pulmonar para preservar la masa muscular, y así modificar el pronóstico.

COPD maintenance medication is linked to left atrial size: Results from the COSYCONET cohort

Kellerer C, Kahnert K, Trudzinski FC, Lutter J, Berschneider K, Speicher T, Watz H, Bals R, Welte T, Vogelmeier CF, Jörres RA, Alter P

ABSTRACT

Background: Lung function impairment in COPD is known to be related to reductions of left heart size, while short-term interventional trials with bronchodilators showed positive effects on cardiac parameters. We investigated whether COPD maintenance therapy has analogous long-term effects.

Methods: Pooled data of GOLD grade 1-4 patients from visits 1 and 3 (1.5 year apart) of the COSYCONET cohort were used. Medication was categorized as use of ICS, LABA + ICS, LABA + LAMA and triple therapy (LABA + LAMA + ICS), contrasting "always" versus "never". Echocardiographic parameters comprised left ventricular end-diastolic and -systolic diameter (LVEDD, LVESD), ejection fraction (LVEF) and left atrial diameter (LA). Associations were identified by multiple regression analysis, as well as propensity score analysis.

Results: Overall, 846 patients (mean age 64.5 years; 41 % female) were included, 53 % using ICS at both visits, 51 % LABA + ICS, 56 % LABA + LAMA, 40 % LABA + LAMA + ICS (triple) therapy. Conversely, 30 %, 32 %, 28 % and 42 % had no ICS, LABA + ICS, LABA + LAMA or triple therapy, respectively, at both visits. Among echocardiographic measures, only LA showed statistically significant associations (increases) with medication, whereby significant effects were linked to ICS, LABA + ICS and LABA + LAMA ($p < 0.05$ each, "always" versus "never") and propensity score analyses underlined the role of LABA + LAMA.

Conclusions: In this observational study, COPD maintenance therapy, especially LABA + LAMA, was linked to left atrial size, consistent with the results of short-term interventional trials. These findings suggest that maintenance medication for COPD does not only improve lung function and patient reported outcomes but may also have an impact on the cardiovascular system.

Respir Med. 2001 Aug; 185:106461.

COMENTARIO

Morchón Simón D¹, Vega Tejedor G², Pineda Alonso M²

¹Hospital de Medina del Campo (Valladolid)

²Complejo Asistencial de Palencia

Las comorbilidades cardiovasculares son frecuentes entre los pacientes con EPOC. Más allá de los factores de riesgo compartidos por ambas patologías o la inflamación sistémica, se han descubierto interacciones directas entre pulmón y corazón que pretenden clarificar su asociación. Por ejemplo, la obstrucción de la vía aérea y la hiperinsuflación pulmonar se han relacionado con la reducción en el tamaño de las cavidades cardíacas izquierdas medidas por resonancia magnética. Incluso se ha demostrado cómo la mejoría de la obstrucción al flujo aéreo y de la hiperinsuflación pulmonar con el tratamiento de la EPOC se traduce en una mejoría de la función cardíaca. Hasta el momento, este efecto de la terapia broncodilatadora solo se ha comprobado a corto plazo.

No existen estudios prospectivos que investiguen el efecto cardíaco a largo plazo de terapia inhalada, motivo por el que se planteó este estudio multicéntrico. El estudio analiza los datos clínicos, de función respiratoria y ecocardiográficos de pacientes con EPOC en tratamiento de mantenimiento incluidos en la cohorte COSYCONET. Se incluyeron 846 pacientes de los que se disponía



de todos los parámetros requeridos, que fueron distribuidos en cuatro grupos en función del tratamiento de mantenimiento de la EPOC que recibían: corticoide inhalado (CI), terapia combinada (CI+LABA), doble broncodilatación (LABA+LAMA) o triple terapia (LABA+LAMA+CI). Se analizó la asociación entre la medicación recibida y distintas medidas ecocardiográficas.

Los resultados demuestran un efecto estadísticamente significativo en los grupos tratados con CI, CI+LABA y, especialmente, con LABA+LAMA sobre el diámetro de la aurícula izquierda. No se evidencia, por el contrario, efecto sobre las distintas medidas ecocardiográficas que se refieren al ventrículo izquierdo. Estos resultados apoyarían la hipótesis de un efecto potencial a largo plazo en el corazón de la medicación de mantenimiento para la EPOC, si bien es obligado esperar la confirmación a través de mayores estudios prospectivos.

Sex Differences in the Incidence and Outcomes of COPD Patients Hospitalized with Ischemic Stroke in Spain: A Population-Based Observational Study

de Miguel-Díez J, López-de-Andrés A, Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, Jiménez-Trujillo I, Ji Z, de Miguel-Yanes JM, López-Herranz M

ABSTRACT

Purpose: To compare the incidence, clinical characteristics and outcomes of patients admitted with ischemic stroke (IS) according to the presence of COPD and sex in Spain (2016-2018). Patients

and Methods: We selected all admissions with IS (≥ 35 years) included in the Spanish National Hospital Discharge Database. We matched each patient suffering COPD with a non-COPD patient with identical age, sex, IS type and year of hospitalization.

Results: IS was coded in 92,524 men and 79,731 women (8.67% with COPD). The incidence of IS was higher in COPD men than in non-COPD men (IRR 1.04; 95% CI 1.03-1.06), although the differences were not significant among women. COPD men had twice higher incidence of IS than COPD women (IRR 2.00; 95% CI 1.93-2.07). After matching, COPD men had a higher in-hospital mortality (IHM) than non-COPD men (11.48% vs 9.80%; $p < 0.001$), and the same happened among women (14.09% vs 11.96%; $p = 0.002$). COPD men received thrombolytic therapy less frequently than non-COPD men. For men and women, the risk of dying in the hospital increased with age, some comorbidities and mechanical ventilation use. After multivariable adjustment, COPD increased the risk of IHM in men (OR 1.16; 95% CI 1.06-1.28) and women (OR 1.12; 95% CI 1.01-1.27). Finally, among COPD patients, being women increased the risk of dying during the hospitalization with IS by 15% (OR 1.15; 95% CI 1.03-1.28).

Conclusion: Incidence of IS was higher in COPD patients, although the difference was only significant for men. COPD was associated

with an increased risk of IHM. Among COPD patients, women had higher IHM.

Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021 Jun;18(16):1851-62.

COMENTARIO

Vega Tejedor G¹, Morchón Simón D², Pineda Alonso M¹

¹ Complejo Asistencial de Palencia

² Hospital de Medina del Campo (Valladolid)

La EPOC es una de las principales causas de mortalidad en el mundo. Las enfermedades cardiovasculares están frecuentemente asociadas a la EPOC y contribuyen a la progresión de la enfermedad, con peor pronóstico y mayor mortalidad. En los últimos años varios estudios señalan que los pacientes con EPOC tienen más riesgo de presentar ictus. Los factores que relacionan la EPOC y los ictus aún no están del todo definidos. Además de la edad y el tabaquismo, el proceso inflamatorio crónico subyacente, la hipoxia crónica y el estrés oxidativo contribuyen a esta asociación. Recientes estudios señalan un mayor riesgo de ictus hemorrágico en los pacientes con EPOC. Asimismo, se ha objetivado que las placas carotídeas en los pacientes EPOC tienen mayor tendencia a la ruptura debido a su mayor contenido en lípidos. No existen estudios que evalúen si existen diferencias entre sexos en pacientes EPOC que presentan un ictus.

El artículo valorado se basa en un estudio retrospectivo observacional, de la base de datos de ingresos hospitalarios del Sistema Nacional de Salud español.

Los objetivos del estudio fueron determinar las diferencias de incidencia de ictus isquémico en pacientes con EPOC según su sexo, comparando las características clínicas y la evolución hospitalaria. También intentaba determinar que variables estaban asociadas a una mayor mortalidad según su sexo.

Se analizaron los datos de todos los ingresos hospitalarios en España por ictus isquémico en mayores de 35 años entre 2016 y 2018. La población fue estratificada según el sexo y la presencia o no de EPOC.

Entre los años 2016 y 2018 se registraron 172.255 ingresos hospitalarios por ictus isquémico en mayores de 35 años, de los cuales el 53,71% fueron varones y un 46,29% mujeres. La prevalencia de EPOC en varones fue 8,67% y en mujeres, 6,08%. En este estudio observaron que los pacientes EPOC tienen mayor incidencia de ictus que los no EPOC. Por sexos, la incidencia de ictus isquémico fue mayor en varones EPOC que no EPOC, no observando diferencias significativas en las mujeres. Los hombres EPOC tenían el doble de incidencia de ictus isquémico que las mujeres EPOC y mayor tasa de comorbilidades (obesidad, diabetes mellitus, dislipemia, insuficiencia renal, fibrilación auricular, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardíaca, anemia, síndrome depresivo y abuso del alcohol). Sin embargo, la hipertensión y la demencia estaba más frecuentemente asociada a las mujeres EPOC. La mortalidad hospitalaria de los pacientes EPOC con ictus isquémico estaba incrementada en ambos sexos, aunque las mujeres presentaron un riesgo aumentado de muerte durante el ingreso hospitalario. Los varones EPOC recibieron menos frecuentemente la terapia trombolítica que los no EPOC. No se encontraron diferencias en el tratamiento trombolítico



en mujeres EPOC y no EPOC. El uso de ventilación mecánica fue más frecuente en mujeres.

Treating COPD Patients with Inhaled Medications in the Era of COVID-19 and Beyond: Options and Rationales for Patients at Home

Ari A, Blain K, Soubra S, Hanania NA

ABSTRACT

COVID-19 has affected millions of patients, caregivers, and clinicians around the world. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spreads via droplets and close contact from person to person, and there has been an increased concern regarding aerosol drug delivery due to the potential aerosolizing of viral particles. To date, little focus has been given to aerosol drug delivery to patients with COVID-19 treated at home to minimize their hospital utilization. Since most hospitals were stressed with multiple admissions and experienced restricted healthcare resources in the era of COVID-19 pandemic, treating patients with COPD at home became essential to minimize their hospital utilization. However, guidance on how to deliver aerosolized medications safely and effectively to this patient population treated at home is still lacking. In this paper, we provide some strategies and rationales for device and interface selection, delivery technique, and infection control for patients with COPD who are being treated at home in the era of COVID-19 and beyond.

Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021 Sep 28;16:2687-95.

COMENTARIO

Vega Tejedor G¹, Pineda Alonso M¹, Morchón Simón D²

¹Complejo Asistencial de Palencia

²Hospital de Medina del Campo (Valladolid)

La COVID-19 causada por el SARS-CoV-2 ha afectado a millones de personas en todo el mundo. La transmisión de la enfermedad es de persona a persona por gotas y por contacto estrecho. Los pacientes con EPOC frecuentemente utilizan medicación aerosolizada que puede producir la dispersión de partículas de virus y extender la enfermedad. La sobrecarga de los hospitales durante esta pandemia ha hecho que nos olvidemos de los pacientes EPOC tratados en el domicilio. El propósito del artículo es revisar los dispositivos adecuados según el paciente, así como la interfaz, la técnica de administración y el manejo y control de los pacientes EPOC durante esta pandemia.

La gravedad de la infección COVID-19 es mayor en pacientes con EPOC, y deben continuar con los tratamientos inhalados. Algunos estudios han demostrado una menor incidencia de EPOC y asma en los pacientes con COVID-19. Los autores postulan que probablemente el tratamiento crónico con corticoides inhalados reduzca la incidencia y los síntomas severos de la infección por COVID-19.

Las medidas para evitar el contagio en el domicilio y el intrafamiliar son las habituales: permanecer en una habitación individual y bien ventilada, no compartir toallas o cubiertos y mantener la distancia de más de un metro y el uso de la mascarilla cuando se utilicen los elementos comunes.

Pero, además, los pacientes EPOC precisan continuar tratamiento con inhaladores, que pueden favorecer el contagio. La elección del dispositivo de inhalación dependerá de la edad, del grado de obstrucción pulmonar y de las capacidades físicas y cognitivas.

Para evitar la dispersión de virus, en principio es preferible el uso de inhaladores que el de nebulizadores, pero se utilizarán los nebulizadores si el paciente no es capaz de entender la técnica de inhalación, si no tiene la fuerza muscular suficiente, si la obstrucción es severa o si la inhalación causa irritación o tos.

En la elección de interfaz, es preferible los dispositivos en la boca que los que utilizan una máscara facial para reducir la dispersión de aerosoles. El riesgo de contaminación durante la preparación de los inhaladores es menor que el de los nebulizadores. Existen dos tipos de nebulizadores en domicilio. Los «nebulizadores jet», que son más baratos, aunque el riesgo de aerosolización ambiental es muy alta y el riesgo de contagio a cuidadores o familia es elevada, y los «nebulizadores de malla», más caros, pero con menor riesgo de contagio a los demás. Los nebulizadores de malla pueden ser una alternativa a la terapia de aerosoles en los pacientes positivos de COVID-19.

La mejor interfaz es la mejor tolerada por el paciente. No todos los inhaladores se pueden adaptar a todas las interfaces, por lo que el clínico debe elegir el tratamiento en función de la que se va a utilizar.

El uso de cámara Prochamber® reduce el riesgo de infección, así como el uso de filtros en los nebulizadores. La administración de aerosoles y nebulizadores en el exterior (porche, patio, etc.) también disminuye el riesgo de infección.

Es muy importante la limpieza con agua y jabón de las manos, y de los dispositivos tras cada uso.

La ventilación de los ambientes es fundamental para evitar los contagios. Existen dispositivos de purificación ambiental, que son muy útiles, ya que reducen la concentración de aerosoles. El problema es el coste, la necesidad de cambiar los filtros con regularidad y que no deben almacenarse/guardarse detrás de muebles o debajo de las mesas.

Para mejorar el control de los pacientes EPOC durante la pandemia es muy importante la telemedicina, que permite evaluar y monitorizar a los pacientes, reduciendo las visitas a urgencias, así como insistir en el entrenamiento de la adecuada forma de inhalación tanto a pacientes como a cuidadores.





Tratamiento inicial de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en fase estable, de acuerdo con las guías GOLD y GesEPOC 2021

Pere Almagro Mena

Jefe Clínico Medicina Interna. Hospital Universitario Mutua de Terrassa.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una de las patologías más prevalentes y que ocasionan una mayor mortalidad, morbilidad y gasto sanitario a nivel mundial⁽¹⁾. Los datos del *Global Burden of Disease Study*, correspondientes al año 2019, consideran a la EPOC como la tercera causa de muerte por enfermedades crónicas, solo por detrás de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular, enfermedades con las que, además, la EPOC está frecuentemente asociada⁽²⁾. En España, los datos del estudio epidemiológico EPISCAN II, realizado entre los años 2017 y 2019, en 9.092 personas mayores de 40 años, estiman una prevalencia de EPOC, definida como una ratio $FEV_1/FVC < 0,7$, del 11,8%. En este estudio, la prevalencia fue mayor en hombres que en mujeres y aumentaba en ambos sexos con la edad. Cabe resaltar que las cifras de infradiagnóstico en el EPISCAN II fueron del 74,7%, similares a las observadas en el EPISCAN I realizado 10 años antes y semejantes a los de otros estudios internacionales⁽³⁻⁵⁾.

En esta revisión abordaremos el tratamiento farmacológico inicial de los pacientes con EPOC de acuerdo con las recomendaciones de las dos guías más utilizadas en nuestro país (GOLD y GesEPOC). Por motivos de espacio, no se incluyen los tratamientos no farmacológicos, ni los cambios de tratamiento recomendados durante el seguimiento de los pacientes, que están ampliamente desarrollados en ambas guías.

«La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es una de las patologías más prevalentes y que ocasionan una mayor mortalidad, morbilidad y gasto sanitario a nivel mundial»

BREVE HISTORIA DE GOLD Y GesEPOC

La normativa de la *Global Obstructive Lung Disease* se publicó por primera vez en el año 2001 como un proyecto colaborativo de la Organización Mundial de la Salud y los National Heart, Lung, and Blood Institute americanos. Desde entonces ha sido actualizada en varias ocasiones y desde el 2017 se publica de forma anual. Entre las diversas actualizaciones destaca la del año 2013, en la que se sustituyó el tratamiento basado en el $FEV_1\%$, esto es el volumen espiratorio forzado durante el primer segundo, expresado en porcentaje del teórico que le correspondería a un individuo de edad, raza, sexo e índice de masa corporal similares por una aproximación multidimensional en la

que se incluyeron la función pulmonar, los síntomas y las exacerbaciones. Con algún cambio, esta clasificación se ha mantenido hasta la actualidad⁽⁶⁾.

Por su parte, la *Guía española de la EPOC* (GesEPOC) se publicó por primera vez en el año 2012, liderada por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), con la colaboración de las diferentes sociedades implicadas en el tratamiento de los pacientes con EPOC y el Foro Español de pacientes. En su primera edición, GesEPOC basó el tratamiento de la EPOC estable en los fenotipos clínicos, incluyendo el denominado fenotipo mixto EPOC-asma⁽⁷⁾. Posteriormente, se han publicado diversas actualizaciones, la última en el año 2021⁽⁸⁾. Una de las características diferenciales de GesEPOC es que sus recomendaciones se basan en la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), realizadas mediante preguntas PICO (Paciente, Intervención, Comparación y Resultados u *Outcomes*, por sus siglas en inglés). En la práctica, esto quiere decir que, por cada pregunta de interés planteada por el comité científico de GesEPOC, el centro Cochrane Iberoamericano realizó una revisión sistemática de los estudios publicados, asignando una calidad de la evidencia y una fuerza de la recomendación. Por ejemplo, una de las preguntas PICO realizadas en la actualización del año 2021 fue si la doble broncodilatación era superior a la monoterapia en pacientes con bajo riesgo de exacerbaciones. En este ejemplo, el Centro Cochrane Iberoamericano

realizó diferentes subanálisis comparativos entre ambas estrategias, analizando por separado la mejoría de la disnea, la calidad de vida, la presencia de exacerbaciones o la mortalidad, entre otras. La información detallada de cada una de estas preguntas PICO está disponible en el suplemento de la publicación.

FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE INICIO DE LA EPOC ESTABLE

El tratamiento de inicio de la EPOC en fase estable se basa en el uso de la terapia inhalada, quedando en segunda línea los fármacos orales como el roflumilast, el uso crónico de macrólidos, la teofilina o los mucolíticos, que en todo caso se añadirán como fármacos de segunda elección durante el seguimiento. Dentro de la terapia inhalada destacan dos grandes grupos: los broncodilatadores (anticolinérgicos o adrenérgicos) y los antiinflamatorios (corticoides inhalados o CI). Mientras que los primeros se pueden utilizar asociados o de forma aislada, en la EPOC los CI se deben administrar siempre junto a un fármaco broncodilatador, usualmente un betaadrenérgico.

El tono del músculo liso bronquial depende fundamentalmente del sistema nervioso parasimpático a través de los receptores colinérgicos, que provocan un aumento del tono de la musculatura lisa respiratoria. Por tanto, su inhibición mediante los fármacos anticolinérgicos produce broncodilatación. Esta vía parasimpática inerva las vías pequeñas y medianas de las áreas bronquiales, aunque su presencia es menor en los bronquiolos respiratorios.

Una vía complementaria de broncodilatación es la estimulación adrenérgica. En el músculo liso respiratorio solo existen receptores betamiméticos del subtipo β_2 , por lo que en la actualidad no existen indicaciones para el uso de betamiméticos no selectivos. Los agonistas β_2 predominan en las pequeñas vías respiratorias y producen broncodilatación por un estímulo directo de los receptores β_2 de la musculatura lisa bronquial, induciendo su relajación y, por tanto, broncodilatación.

Los primeros fármacos broncodilatadores desarrollados fueron los SABA (por sus siglas en inglés, *short-acting β_2 -agonist*) y, posteriormente, los SAMA (*short-acting muscarinic antagonist*). Ambos grupos tienen un rápido inicio de acción, de unos 3 minutos para los SABA y de unos 15 minutos

«Por cada pregunta de interés planteada por el comité científico de GesEPOC, el centro Cochrane Iberoamericano realizó una revisión sistemática de los estudios publicados, asignando una calidad de la evidencia y una fuerza de la recomendación»

para los SAMA, con una vida media de aproximadamente 6 horas. Aunque la guía GOLD sigue contemplando su uso como terapia de inicio en pacientes con EPOC leve y pocos síntomas, en general su uso se halla limitado como tratamiento de rescate.

Para el tratamiento de la EPOC en fase estable son preferibles los broncodilatadores de larga duración. Dependiendo del fármaco, su vida media oscila entre las 12 y 24 horas, lo que permite su administración en una o dos dosis diarias. De nuevo disponemos de fármacos anticolinérgicos de larga duración o LAMA (*long-acting muscarinic antagonist*) y adrenérgicos β_2 de larga duración o LABA (*long-acting β_2 agonist*). Además de los diferentes LABA y LAMA, disponemos de la combinación de ambos (doble broncodilatación), de la asociación de LABA y CI y de la combinación de LABA+LAMA+CI en el mismo dispositivo (triple terapia). Los principales fármacos comercializados en España y sus combinaciones se detallan en la **tabla 1**, aunque la triple terapia no tiene indicación como tratamiento de inicio.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO INICIAL

Para el tratamiento farmacológico inicial, GOLD y GesEPOC utilizan un sistema de

estratificación diferente. Así, GOLD clasifica a los pacientes para su tratamiento de acuerdo con los síntomas, medidos con la escala de disnea modificada del Medical Research Council (mMRC) o la escala de calidad de vida COPD Assessment Test (CAT), junto con el historial de exacerbaciones (**figura 1**). Es importante puntualizar que, aunque GOLD considera un punto de corte para la disnea de 0-1 en la escala mMRC como equivalente a una puntuación inferior a 10 puntos en el CAT y de 2 a 4 en el mMRC como similar a más de 10 puntos en el CAT, en los estudios prospectivos la equivalencia entre un mMRC de 2 estaría entre los 16 y 18 puntos en el CAT, por lo que utilizar el umbral propuesto por la GOLD para el CAT tiende a desplazar a los pacientes de los grupos A y C hacia los apartados B y D^(9,10). Otro punto de interés es que, aunque GOLD contempla como paso previo a su clasificación la gravedad de la obstrucción pulmonar medida con el FEV₁%, en su versión del año 2021 el FEV₁% no afecta al tratamiento recomendado de inicio, mientras que en GesEPOC sí se considera como de alto riesgo a aquellos pacientes con un FEV₁% inferior al 50%.

Las diferentes opciones de ambas guías para el tratamiento de inicio se recogen en la **figura 2**.

Aunque esta figura puede ser compleja si no estamos acostumbrados a su uso, su interpretación puede simplificarse, ya que tanto el grupo A de la GOLD como los pacientes clasificados como de bajo riesgo en GesEPOC tienen características similares con poca carga sintomática y bajo riesgo de exacerbaciones. Aunque GOLD propone para estos pacientes del grupo A, un broncodilatador sin más especificaciones, en el texto reconoce que los SABA y los SAMA no deberían utilizarse de forma prolongada y solo en aquellos pacientes muy poco sintomáticos. Por tanto, ambas guías consideran que el tratamiento inicial en estos pacientes debe ser un broncodilatador de acción prolongada, en general un LAMA por su mayor capacidad de evitar exacerbaciones. Esta recomendación sobre la superioridad de los LAMA en la prevención de las exacerbaciones se basa fundamentalmente en 2 ensayos clínicos aleatorizados realizados con tiotropio. El primero de ellos (POET) comparó salmeterol con tiotropio, demostrando este último una reducción del total de exacerbaciones del 11% al año, con una disminución del 30% en hospitalizaciones⁽¹¹⁾. El segundo estudio (INVIGORATE) comparó tiotropio con indacaterol,



Tabla 1. Fármacos inhalados para el tratamiento de la EPOC disponibles en España

	Fármaco	Presentación	Dosis recomendada
SABA	Salbutamol	ICP: 100 µg/inh	200 µg/4-6 h
	Terbutalina	TH: 500 µg/inh	500 µg/6 h
LABA	Salmeterol	ICP: 25 µg/inh	50 µg/12 h
		AH: 25 µg/inh	
	Formoterol	TH: 9 µg/inh	9 µg/12 h
		ICP/BH/AL: 12 µg/inh	12 µg/12 h
	Indacaterol	BH: 150 µg/inh	150 µg/24 h
BH: 300 µg/inh			
Olodaterol	RM: 2,5 µg/inh	5 µg/24 h	
SAMA	Ipratropio	ICP: 20 µg	24-40 µg/6-8 h
LAMA	Tiotropio	HH: 18 µg/inh	18 µg/24 h
		RM: 2,5 µg/inh	5 µg/24 h
		ZO: 10 µg/inh	10 µg/24 h
	Aclidinio	GN: 322 µg GN	322 µg/12 h
	Glicopirronio	BH: 44 µg/inh	44 µg/24 h
Umeclidinio	ELL: 62,5 µg/inh	62,5 µg/24 h	
LABA+LAMA	Indacaterol/glicopirronio	BH: 110/50 µg/inh	110/50 µg/24 h
	Aclidinio/formoterol	GN: 340/12 µg/inh	340/12 µg/12 h
	Umeclidinio/vilanterol	ELL: 62,5/25 µg/inh	62,5/25 µg/24 h
	Tiotropio/olodaterol	RM: 2,5/2,5 µg/inh	5/5 µg/24 h
LABA+CI	Beclometasona/formoterol	NH/ICP: 100/6 µg/inh	200/12 µg/12 h
		TH/SP/EA: 4,5/160 µg/inh	9/320 µg/12 h
	Formoterol/budesonida	TH: 9/320 µg/inh	
	Salmeterol/propionato de fluticasona	AC/FR: 50/500 µg/inh	50/500 µg/inh
Vilanterol/furoato de fluticasona	ELL: 25/100 µg/inh	25/100 µg/24 h	
LABA+LAMA+CI	Beclometasona/formoterol/glicopirronio	ICP: 100/6/12,5 µg/inh	200/12/25 µg/24 h
	Furoato de fluticasona/vilanterol/umeclidinio	ELL: 100/25/62,5 µg/inh	100/25/62,5 µg/24 h

SABA: β₂-adrenérgico de acción corta; LABA: β₂-adrenérgico de acción larga; SAMA: anticolinérgico de acción corta; LAMA: anticolinérgico de acción corta; ICP: inhalador en cartucho presurizado; TH: Turbuhaler®; AH: Accuhaler®; BH: Breezhaler®; AL: Aerolizer®; RM: RespiMat®; HH: Handihaler®; ZO: Zonda®; GN: Genuair®; ELL: Ellipta®; SP: Spiromax®; EA: Easyhaler®; FR: Forspiro®.

mostrando una reducción del 10% en las exacerbaciones al año en el brazo del tiotropio⁽¹²⁾. Sin embargo, debemos puntualizar que ambos estudios se realizaron en pacientes con historia de exacerbaciones previas y una obstrucción respiratoria grave (FEV₁ medio del 49% y del 40,5%, en los estudios POET e INVIGORATE, respectivamente).

Dada la prevalencia del infradiagnóstico en la EPOC, un número significativo de pacientes serán diagnosticados cuando su función pulmonar se encuentre ya deteriorada o hayan presentado exacerbaciones. Esto es especialmente relevante en los pacientes atendidos en los servicios de medicina interna, en los que no es raro diagnosticar a los pacientes tras una exacerbación

que requiera ingreso o en los que la disnea puede quedar enmascarada por otras patologías. En estos pacientes, aunque el tratamiento de inicio puede ser un LAMA, si la respuesta no es óptima debería escalarse a doble broncodilatación con LAMA+LABA.

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO INICIAL SEGÚN EL NIVEL DE EOSINÓFILOS EN SANGRE PERIFÉRICA

La controversia sobre el uso de los CI en la EPOC sigue vigente. Aunque existe consenso en su sobreutilización, las indicaciones concretas para su uso siguen siendo objeto de debate. En su primera edición, la guía GesEPOC diferenció a un subgrupo de pacientes a los que denomino fenotipo

«El tratamiento de inicio de la EPOC en fase estable se basa en el uso de la terapia inhalada»

mixto EPOC-asma y que la GOLD y la Global Initiative for Asthma (GINA) redefinieron, posteriormente, como *asthma-COPD overlap syndrome* (ACOS)⁽¹³⁾. Aunque el asma y la EPOC son enfermedades conceptualmente distintas, su coexistencia en el mismo pa-



Figura 1. Clasificación de GOLD y GesEPOC para el inicio del tratamiento de la EPOC.

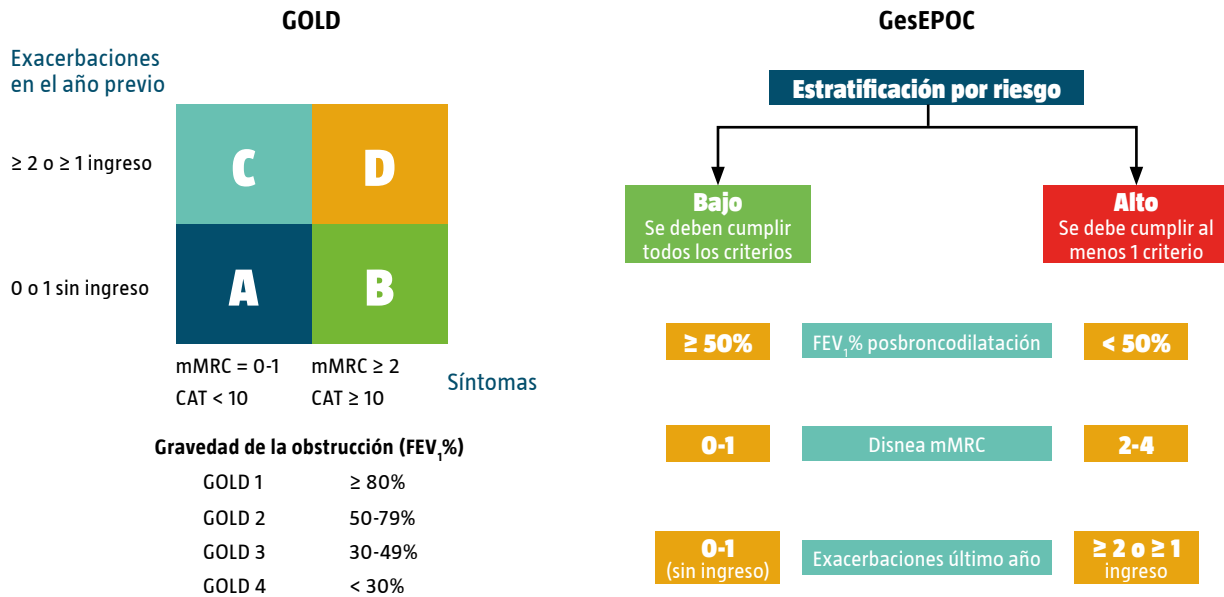
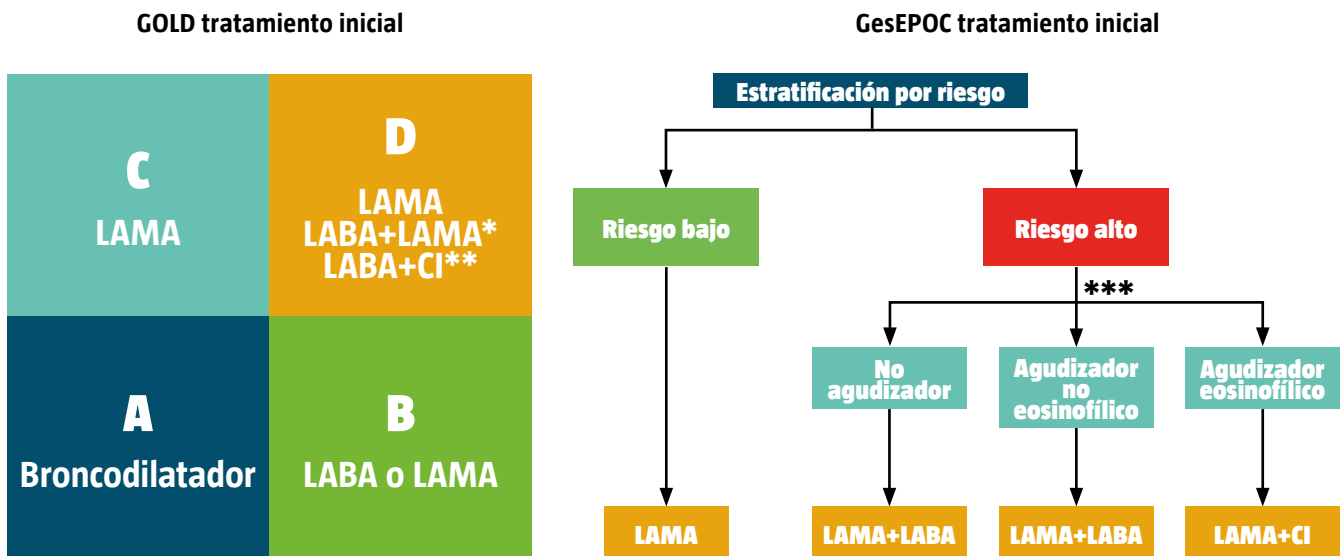


Figura 2. Opciones de tratamiento inicial recomendadas por GOLD y GesEPOC.



*Considerar si síntomas altos (p.ej., CAT > 20)
 **Considerar si el número de eosinófilos plasmáticos > 300

ciente ha sido reconocida desde hace más de 60 años y se pueden detectar rasgos asmáticos en un número significativo de pacientes con EPOC⁽¹⁴⁾. La relevancia práctica de este hecho es que el tratamiento de estos pacientes es diferente e incluye el uso de CI ya desde el inicio. En su última edición, GesEPOC considera el asma como una comorbilidad de la EPOC y tanto GOLD como GesEPOC basan sus recomendaciones sobre el uso de CI en el nivel de eosinófilos en

sangre periférica. Un nivel de eosinófilos en sangre periférica inferior a 100 células/μL se asocia a una previsible baja respuesta a los CI inhalados, mientras que niveles superiores a 300 predicen mejores respuestas. En la práctica tanto GOLD como GesEPOC restringen el tratamiento inicial de la EPOC con un LABA+CI a pacientes con historia de exacerbaciones y un nivel de eosinófilos plasmáticos superior a 300. En caso de sospecha de coexistencia en el mismo paciente

de EPOC y asma, el tratamiento inicial se basará en el recomendado para el asma.

CUESTIONES PENDIENTES

Ambas guías definen la EPOC de acuerdo con el conocido como índice fijo, determinado por un grado de obstrucción del cociente FEV₁/FVC < 0,7. Aunque algunos autores han recomendado sustituirlo por el límite inferior de la normalidad, este último es, en la gran mayoría de los casos, más restrictivo y



«La controversia sobre el uso de los CI en la EPOC sigue vigente»



Los estudios longitudinales han demostrado que algunos pacientes clasificados como no obstructivos por este índice van a requerir hospitalizaciones por exacerbaciones durante el seguimiento⁽¹⁵⁾. Por otra parte, ambos métodos suponen utilizar un punto de corte único para una variable cuantitativa y que se deteriora progresivamente. Diferentes estudios han demostrado que algunos de los pacientes que no han alcanzado los niveles considerados como obstructivos presentan síntomas, exacerbaciones y alteraciones radiológicas en la TAC similares a los pacientes con EPOC establecida. Además, dado que la mayor parte de estos sujetos durante el seguimiento desarrollaran el grado de obstrucción considerado como diagnóstico, podemos considerar que estos pacientes están en una fase inicial de la enfermedad, que en algunos trabajos se ha denominado pre-EPOC⁽¹⁶⁾. Aunque estos enfermos no están incluidos en las guías, en caso de presentar síntomas, la conducta más adecuada parece tratarlos como pacientes de bajo riesgo. En este momento se están realizando ensayos para valorar el inicio precoz del tratamiento en estos pacientes⁽¹⁷⁾.

La segunda cuestión es en qué momento debe iniciarse la doble broncodilatación con LABA+LAMA. Dado que, como se ha especificado previamente, las 2 vías de broncodilatación son complementarias y no parecen aumentar los efectos secundarios, varios expertos consideran que la doble broncodilatación sería la opción inicial para la mayor parte de los pacientes, aunque de nuevo son necesarios más estudios para valorar si esta aproximación es válida⁽¹⁸⁾.

En resumen, ambas guías coinciden en que para la gran mayoría de los pacientes el tratamiento inicial debe basarse en un broncodilatador de larga duración, con preferencia para un LAMA, aunque GesEPOC recomienda el uso de la doble broncodilatación de inicio en los pacientes considerados de alto riesgo, definidos como aquellos con al menos una de las siguientes características: a) FEV1 < 50 % del teórico, o b) una pun-

tuación en la escala de disnea del mMRC de entre dos y cuatro o c) 2 o más exacerbaciones moderadas o una grave en el año previo⁽¹⁹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. **López-Campos JL, Tan W, Soriano JB.** Global burden of COPD. *Respirology*. 2016 Ene;21(1):14-23. doi: 10.1111/resp.12660.
2. **GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators.** Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1204-1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
3. **Soriano JB S, Alfageme I, Miravittles M, de Lucas P, Soler-Cataluña JJ, García-Río F, et al.** Prevalence and Determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. *Arch Bronconeumol*. 2021 Ene;57(1): 61-69. doi: 10.1016/j.arbres.2020.07.024.
4. **Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sobradillo V, et al.** Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009 Oct;64(10):863-868. doi: 10.1136/thx.2009.115725.
5. **Almagro P, Soriano JB.** Underdiagnosis in COPD: a battle worth fighting. *Lancet Respir Med*. 2017; 5(5): 367-368. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30133-9.
6. **2021 GOLD Reports - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.** [Internet]. 2021. [Consultado 18 Oct 2021]. Disponible en: <https://goldcopd.org/2021-gold-reports/>.
7. **Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al.** Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): Pharmacological treatment of stable COPD. *Aten Primaria*. 2012 Jul; 44(7):425-437. doi: 10.1016/j.aprim.2012.04.005.
8. **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 Mar 17; S0300-2896(21)00103-4. doi: 10.1016/j.arbres.2021.03.005.
9. **Soler-Cataluña JJ, Almagro P, Huerta A, González-Segura D, Cosío BG, CLAVE study Investigators.** Clinical control criteria to determine disease control in patients with severe COPD: The CLAVE study. *Int J COPD*. 2021 Ene; 16:137-146. doi:10.2147/COPD.S285385.
10. **Smid DE, Franssen FME, Gonik M, Miravittles M, Casanova C, Cosío BG, et al.** Redefining Cut-Points for High Symptom Burden of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Classification in 18,577 Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Am Med Dir Assoc*. 2017 Dic;18(12):1097.e11-1097.e24. doi: 10.1016/j.jamda.2017.09.003.
11. **Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Mölken M, Beeh KM, et al.** Tiotropium versus Salmeterol for the Prevention of Exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;364(12):1093-1103. doi: 10.1056/NEJMoa1008378.
12. **Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouassoux G, Fritscher C, et al.** Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): A randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(7):524-533. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70158-9.
13. **GOLD-GINA.** Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma COPD and Asthma - COPD Overlap Syndrome (ACOS). [Internet]. 2014 [Consultado el 18 Oct 2021]. Disponible en: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/04/GOLD_ACOS_2015.pdf.
14. **Mekov E, Nuñez A, Si DD, Ichinose M, Rhee XK, Maselli DJ, et al.** Update on Asthma-COPD Overlap (ACO): A Narrative Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021 Jun; 16:1783-1799. doi: 10.2147/COPD.S312560.
15. **Llordés M, Jaen A, Zurdo E, Roca M, Vazquez I, Almagro P.** Fixed ratio versus lower limit of normality for diagnosing COPD in Primary Care: Long-term follow-up of EGAR-POC study. *Int J COPD*. 2020; 15:1403-1413. doi: 10.2147/COPD.S250720.
16. **Celli BR, Wedzicha JA.** Update on clinical aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2019 Sep;381(13):1257-1266. doi: 10.1056/NEJMra1900500.
17. **Han M.** RETHINC: REdefining THERapy In Early COPD for the Pulmonary Trials Cooperative. National Heart, Lung, and Blood Institute [Internet]. 2016. [Consultado el 19 Oct 2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02867761>.
18. **Agusti A, Alcazar B, Cosío B, Echave JM, Faner R, Izquierdo JL, et al.** Time for a change: anticipating the diagnosis and treatment of COPD. *Eur Respir J*. 2020 Jul 30;56(1):2002104. doi: 10.1183/13993003.02104-2020.
19. **Miravittles M.** GesEPOC 2021 and GOLD 2021. Closer Together or Further Apart? *Arch Bronconeumol*. 2021 Abril 20; S0300-2896(21)00130-7. doi: 10.1016/j.arbres.2021.04.009.

App Inhaladores

Juan Carlos Martín Escudero

Hospital Universitario Río Hortega, Servicio de Medicina Interna.

Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología. Universidad de Valladolid.

FINALIDAD, DESARROLLO Y CARACTERÍSTICAS DE LA APP INHALADORES

La **app Inhaladores** es un recurso informativo destinado a mejorar el conocimiento y empleo de los inhaladores, que contiene información de todos los dispositivos disponibles con sus características, principios activos y utilidades. Es una aplicación gratuita, que se puede descargar en Google Play de Android o App Store de Apple, solo si declaras ser profesional sanitario (**figura 1**).

La aplicación ha sido desarrollada por Leovigildo Ginel Mendoza (Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Ciudad Jardín, Málaga), Jordi Giner Donaire (enfermero del Servicio de Neumología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona), Vicente Plaza Moral (director del Servicio de Neumología de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona) y José Antonio Quintano Jiménez (Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Lucena, Córdoba; coordinador Grupo de Trabajo de Respi-

ratorio de Semergen), en colaboración con Boehringer Ingelheim.

La **app** contiene información referente a los productos inhalados comercializados en España y la Unión Europea. No recopila información de sus usuarios y es apta para iPhone e iPad o dispositivos con sistema Android. Su última versión, 1.6, ocupa un espacio reducido de 92,8 Mb.

DIRECTORIO

Al entrar en la aplicación se accede directamente al menú de «Manejo de Inhaladores». Al pie de la **app** existen unos iconos para navegar fácilmente a diferentes temas: Dispositivos, Vademécum, Utilidades e Información.

En **Manejo de Inhaladores**, se accede a un índice que lleva directamente a cada una de las 27 descripciones de interés, que detallan el funcionamiento correcto de cada dispositivo de inhalación (**tabla 1**). Por ejemplo:

Respimat® preparación para el uso, cámaras de inhalación con pMDI, cartucho presurizado pMDI convencional, nebulizador neumático domiciliario, niños < 4 años con pMDI, cámara y mascarilla facial, niños con nebulizador o polvo seco en cada sistema concreto.

En **Dispositivos (figura 2)** se pueden abrir diferentes enlaces de interés:

- **Inhaladores de niebla fina** (sistema Respimat®) con las técnicas de inhalación y sus ventajas. Preparación para el uso, consejos y mantenimiento. Técnica de inhalación y de inhalación con cámara (**figura 3**).
- **Cámaras de inhalación** con sus indicaciones, ventajas e inconvenientes, consejos y mantenimiento, errores comunes, todos los modelos y técnicas de inhalación.
- **Inhaladores de cartucho presurizado (pMDI) convencionales, de partículas**

Figura 1. Búsqueda en App Store.



Figura 2. Dispositivos, Utilidades y Vademécum.



Tabla 1. Contenidos incluidos en Manejo de inhaladores.

1.	Respimat® preparación para el uso
2.	Respimat® uso diario
3.	Respimat® cuando y como reemplazar el cartucho
4.	Cámaras de inhalación pMDI
5.	Cámaras de inhalación con Respimat®
6.	Cartucho presurizado convencional
7.	Cartucho presurizado pMDI activado por la inspiración, sistema BAI dispositivo Khaler
8.	Nebulizador neumático domiciliario
9.	Niños < 4 años con pMDI, cámara y mascarilla facial
10.	Niños entre 4-6 años con pMDI, cámara y boquilla
11.	Niños > 6 años con pMDI, cámara y boquilla
12.	Niños > 6 años con dispositivos de polvo seco Accuhaler
13.	Niños > 6 años con dispositivos de polvo seco Turbuhaler
14.	Niños con nebulizador
15.	Niños < 6 años con Respimat®
16.	Niños > 6 años con Respimat®
17.	Polvo seco Accuhaler® (GSK)
18.	Polvo seco Easyhaler® (Orion Pharma)
19.	Polvo seco Ellipta® (GSK)
20.	Polvo seco Genuair® (AstraZeneca)
21.	Polvo seco NEXThaler® (Pzifer)
22.	Polvo seco Spiromax® (Teva)
23.	Polvo seco Turbuhaler® (AstraZeneca)
24.	Polvo seco Twisthaler® (MSD)
25.	Polvo seco Novolizer® (Schering-Plough)
26.	Polvo seco Forspiro® (Kern-Pharma)
27.	Polvo seco unidosis Foradil® (Novartis)

ultrafinas y activados por la inspiración, sistema BAI, dispositivo K-haler. Con sus ventajas e inconvenientes y técnica de inhalación.

- *Inhaladores de polvo seco* con todos los dispositivos uni- y multidosis. Describiendo cada uno de los dispositivos existentes e incluyendo su imagen.
- *Inhaladores en pediatría.*
- *Nebulizadores:* neumáticos, ultrasónicos y de malla vibrante. Con su descripción de ventajas e inconvenientes.

En el enlace **Vademécum** se incluye un vademécum completo (**figura 2**) que permite localizar fácilmente los diferentes principios, agrupados por grupos terapéuticos. Y dentro de cada apartado, los diferentes principios comercializados, sus diferentes presentaciones y sus nombres comerciales:

- Glucocorticoides
- LABA
- Glucocorticoides+LABA
- SABA
- Glucocorticoides+SABA
- LAMA
- LABA+LAMA
- SAMA
- SABA+SAMA
- Glucocorticoide+LABA+LAMA

En el apartado **Utilidades (figura 2)** encontramos informaciones prácticas como:



Figura 3. Técnica de inhalación y de inhalación con cámara con Respimat®.



Presione el botón dosificador mientras coge aire lenta y profundamente.

Adapte la boquilla al orificio de entrada de la cámara.



- Comparativa de depósito pulmonar, formación y seguimiento de uso (instrucciones y planificación para la formación a pacientes sobre técnica inhalatoria).
- Evaluación de la adherencia al tratamiento y cuestionarios de adherencia (cuestionario de Morisky-Green y test de adherencia a los inhaladores -TAI-).
- Información sobre la financiación o no de los productos por el SNS o si son compatibles con otros productos. Por ejemplo: cámara Prochamber® sirve para todos los inhaladores, mascarilla opcional, también sirve para niños, volumen 145 cm³, financiada. Incorpora una imagen del dispositivo (figura 4).

El contenido se completa con instrucciones en audio en español, destinadas a los profesionales, fáciles y muy completas.

La app Inhaladores presenta la información neutra y más completa sobre inhaladores que incluye la totalidad de dispositivos y marcas comercializadas.

Figura 4. Cámara Prochamber®.



- Sirve para todos los inhaladores.
- Mascarilla opcional. Sirve para niños.
- Volumen 145 cm³.
- Financiada.

EPOC y diabetes *mellitus* tipo 2, una asociación a tener en cuenta



Laisa Socorro Briongos Figuero

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

NÚMERO 27 / enero 2022

24

Se presenta el caso de una mujer de 69 años, fumadora activa de 35 paquetes/año, con múltiples antecedentes de riesgo cardiovascular con irregular control, incluida la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), y EPOC, que ingresó en nuestro servicio por neumonía atípica.

Se trata de una paciente con antecedentes de tabaquismo intenso e hipertensión arterial controlada de forma irregular, que sigue tratamiento con triple terapia. En enero de 2015, en un control rutinario en su centro de salud para intervención de tabaquismo, se detecta hiperglucemia que se diagnosticó como DM2 sin complicaciones macro- ni microvasculares. A partir de ese momento, la paciente sigue tratamiento con metformina.

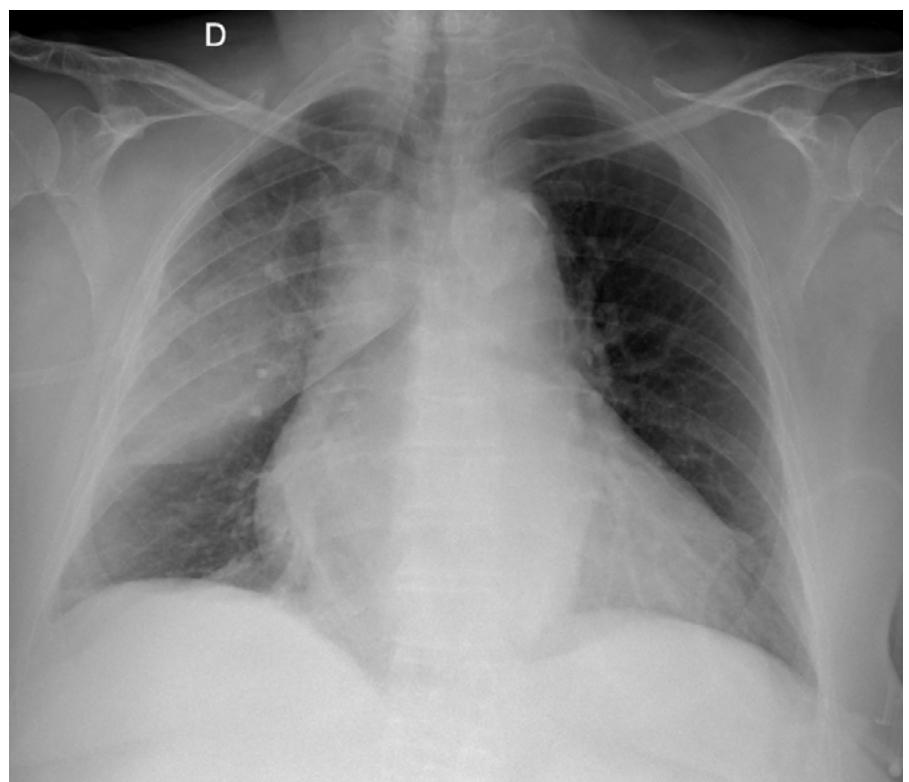
En diciembre de 2015 desarrolla cardiopatía hipertensiva, presentando un muy alto riesgo cardiovascular. En julio de 2016

En abril de 2017 padece un SCASEST Killip I con fracción de eyección preservada y sin lesiones coronarias en el cateterismo. Durante el ingreso por cardiopatía isquémica, se detecta poliglobulia, cumpliendo criterios de bronquitis crónica. Al alta hospitalaria se constata saturación basal de oxígeno de 88-90%, por lo que se pauta oxigenoterapia domiciliaria. También se observó

descompensación hiperglucémica hiperosmolar de la diabetes, evidenciándose un mal control con HbA1c de 8,5%, acompañada de complicaciones macrovasculares.

Se realiza espirometría ambulatoria en situación basal cuyos resultados indicaron FEV₁ del 75%, cumpliendo criterios de obstrucción y disnea en grado 2 en la escala *Modified British Medical Research Council*

Figura 1. Condensación en el lóbulo superior derecho abombando la cisura.



«Paciente con antecedentes de tabaquismo intenso e hipertensión arterial controlada de forma irregular, que sigue tratamiento con triple terapia»

la paciente sufre un ictus frontal derecho en territorio terminal de arteria cerebral anterior, afortunadamente sin secuelas, iniciándose tratamiento con antiagregantes.

(mMRC). Se cataloga a la paciente de EPOC GOLD 2, grupo B según la guía GOLD 2017. Se pauta un broncodilatador de acción lar-

8 días de evolución, acompañado de fiebre de hasta 38,5 °C, mialgias, malestar general, deposiciones diarreicas de hasta 6 veces

nicotínica en el proceso agudo en paciente con motivaciones y en fase de preparación (test de Prochaska i Diclemente).

La evolución de la paciente fue favorable. Al alta hospitalaria había abandonado el hábito tabáquico, comprometiéndose a realizar seguimiento ambulatorio y control estricto de los factores de riesgo cardiovascular presentes.

«Durante su evolución, la paciente presentó diversos cuadros anuales de agudización de la EPOC que precisaron valoración en el Servicio de Urgencia hospitalaria y, en todas las ocasiones, la paciente se negó a ser hospitalizada»

«La evolución de la paciente fue favorable. Al alta hospitalaria había abandonado el hábito tabáquico, comprometiéndose a realizar seguimiento ambulatorio y control estricto de los factores de riesgo cardiovascular presentes»

ga, juntamente con el tratamiento habitual de la paciente, retirando la oxigenoterapia domiciliaria. Acude a revisiones de manera irregular y persiste en su hábito tabáquico, a pesar de los múltiples intentos de intervención tanto en el centro de salud como en los servicios de neumología y rehabilitación cardiaca.

EVOLUCIÓN

Durante su evolución, la paciente presentó diversos cuadros anuales de agudización de la EPOC que precisaron valoración en el servicio de urgencias hospitalarias y, en todas las ocasiones, la paciente se negó a ser hospitalizada.

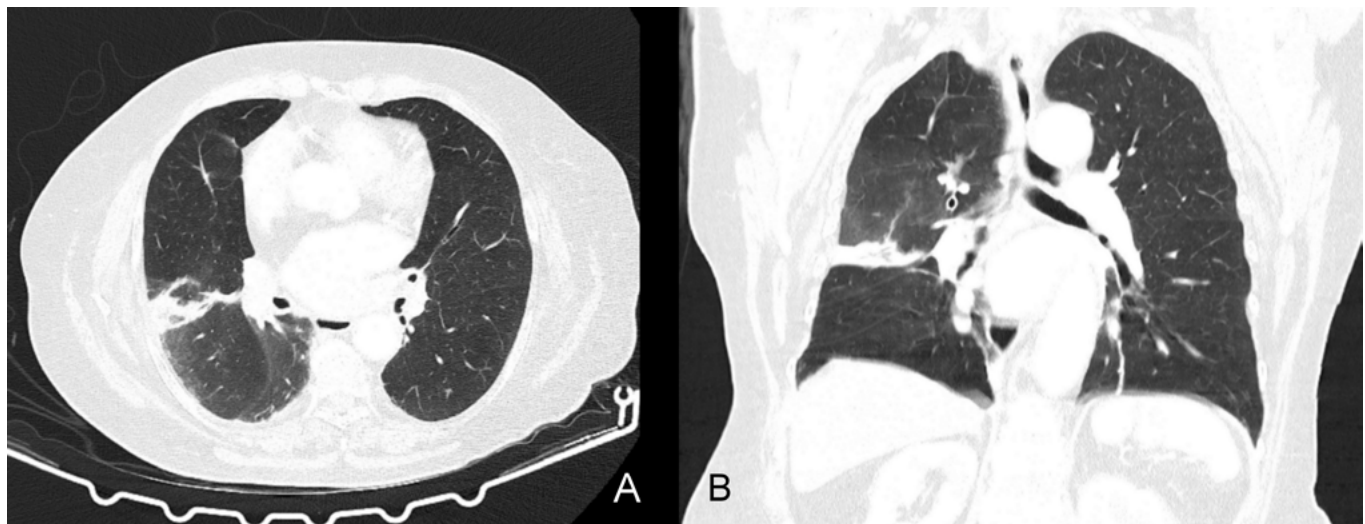
Posteriormente ingresó en el servicio de medicina interna por un cuadro de disnea de

al día y nuevo episodio de descompensación hiperglucémica hiperosmolar de la DM.

En la radiografía torácica se apreció condensación en lóbulo superior derecho que abomba la cisura (**figura 1**), hallazgo que se confirmó posteriormente en TAC (**figura 2 A y B**). Ante la sospecha de neumonía atípica, se completó el estudio con análisis serológicos, que detectaron antigenuria de *Legionella* positiva con anticuerpos tipo IgM en plasma positivos e IgG negativos. Estos resultados llevaron al diagnóstico final de neumonía por *Legionella*, procediendo el servicio de medicina preventiva a la declaración EDO de la infección.

En este momento la paciente solicitó ayuda para dejar de fumar, por lo que se realizó la intervención de la dependencia

Figura 2



A debate

José Pablo Miramontes González

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

La EPOC y la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) son dos de las enfermedades con mayor prevalencia en nuestro medio, presentando una gran comorbilidad y consumiendo elevados recursos sanitarios para su tratamiento. Según datos del estudio Ciberdem⁽¹⁾, se calcula que en España hay cerca de 5 millones de personas con diabetes, estimándose una incidencia ajustada por edad, sexo y forma de detección de la diabetes de 11,6 casos/1.000 personas-año.

El estudio IBERPOC⁽²⁾ indicó que la prevalencia de la EPOC en España en individuos de 40-69 años es del 9,1% (15% en los fumadores, 12,8% en los exfumadores y 4,1% en no fumadores). También se ha observado que los pacientes con EPOC tienen una prevalencia más alta de diabetes *mellitus* (18,7% frente a 10,5%) que la población general sin EPOC. Por todo ello, es frecuente que ambas patologías puedan coexistir en un mismo paciente. Distintos autores defienden una base fisiopatológica que retroalimenta ambas patologías, implicando un peor pronóstico de ambas.

En un estudio de cohorte prospectiva, realizado con más de 11.000 pacientes seguidos durante 9 años, se constató que los pacientes diabéticos presentaban un patrón respiratorio restrictivo leve, proporcional a los años de evolución de la diabetes y al grado de control glucémico⁽³⁾. Los autores concluyeron que los sujetos con menor capacidad vital forzada (CVF) tenían mayor riesgo de diabetes incidente.

Asimismo, se ha documentado que los pacientes con DM2 tienen valores espirométricos significativamente menores que los valores de referencia y que la exposición glucémica es un potente predictor negativo de la función pulmonar a largo plazo, hecho que sugiere que la disminución de volúmenes pulmonares y la limitación al flujo aéreo pueden ser complicaciones crónicas de la DM2⁽⁴⁾. Además, se ha objetivado que los pacientes diabéticos tienen más riesgo de presentar enfermedades

pulmonares distintas de la EPOC (asma, fibrosis, neumonía)⁽⁵⁾.

Estudios recientes indican que un defecto espirométrico restrictivo es habitual en pacientes prediabéticos y con síndrome metabólico y puede preceder, en años, al desarrollo de DM2, de modo que la disfunción pulmonar podría considerarse como un marcador de insulinorresistencia y de prediabetes. Por otro lado, existen datos que sugieren que la alteración del metabolismo de la glucosa se asocia a una alteración de la función pulmonar⁽⁶⁾.

Otro ejemplo es el que se extrae del *Nurses' Health Study*, en el que las mujeres con EPOC tuvieron mayor riesgo de desarrollar DM2 (RR: 1,8; IC95%: 1,1-2,8), aunque otros estudios solo encuentran asociación entre enfermedad pulmonar restrictiva y DM2, y no entre EPOC y diabetes⁽⁷⁾.

Además, el tabaco es un factor etiológico común a la EPOC y la DM2, sugiriendo que la inflamación podría ser el nexo patogénico común de ambas patologías. En la EPOC existe una inflamación pulmonar persistente y algunos autores sugieren que esta inflamación se convierte en sistémica. Experimentalmente, existe evidencia que demuestra que la inflamación pulmonar atenúa la supresión de la producción de glucosa hepática inducida por la insulina y altera moderadamente la acción de la insulina en los tejidos periféricos⁽⁸⁾. Por otra parte, la EPOC provoca, frecuentemente, reducción de la actividad física, en parte debido a la dificultad para respirar y en parte al desgaste muscular, pero simultáneamente los niveles bajos de actividad física se asocian con peores resultados de los pacientes con EPOC, cerrando un círculo de retroalimentación para el desarrollo y peor evolución de ambas enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, Vendrell J, Urrutia I, Pérez V et al.** Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.

Sci Rep. 2020 Feb 17;10(1):2765. doi: 10.1038/s41598-020-59643-7.

2. **Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, Viejo JL, Fernández-Fau L.** Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000 Oct;118(4):981-9. doi: 10.1378/chest.118.4.981.
3. **Yeh HC, Punjabi NM, Wang NY, Pankow JS, Duncan BB, Cox CE, et al.** Cross-sectional and prospective study of lung function in adults with type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care*. 2008; 31:741-6. doi: 10.2337/dc07-1464.
4. **Ehrlich SF, Quesenberry Jr CP, Van Den Eeden SK, Shan J, Ferrara A.** Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and pneumonia but not lung cancer. *Diabetes Care*. 2010 Ene;33(1):55-60. doi: 10.2337/dc09-0880.
5. **Leone N, Courbon D, Thomas F, Bean K, Jégo B, Leynaert B, et al.** Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Mar 15; 179(6):509-16. doi: 0.1164/rccm.200807-11950C.
6. **McKeever TM, Weston PJ, Hubbard R, Fogarty A.** Lung function and glucose metabolism: an analysis of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol*. 2005 Mar; 161(6):546-56. doi: 10.1093/aje/kwi076.
7. **Rana JS, Mittleman MA, Sheikh J, Hu FB, Manson JE, Colditz GA, et al.** Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*. 2004 Oct; 27(10): 2478-84. doi: 10.2337/diacare.27.10.2478.
8. **Cyphert TJ, Morris RT, House LM, Barnes TM, Otero YF, Barham WJ, et al.** NF-κB-dependent airway inflammation triggers systemic insulin resistance. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015 Nov 1;309(9):R1144-52. doi: 10.1152/ajpregu.00442.2014.



FICHA TÉCNICA SPIOLOT[®] 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 monohidrato) 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 moderada a grave (aclaramiento de creatinina \leq 50 ml/min) ver 4.4 y 5.2. Spiolto Respimat contiene olodaterol. La experiencia con el uso de olodaterol en pacientes con insuficiencia renal grave es limitada. **Población pediátrica.** No existe una recomendación de uso específica para Spiolto Respimat en la población pediátrica (menores de 18 años). **Forma de administración.** Para asegurar la correcta administración del medicamento, el paciente debe ser instruido por un médico u otros profesionales sanitarios sobre cómo usar el inhalador.

SPIOLOT[®] RESPIMAT[®]. Instrucciones de Uso. Introducción. Leer estas Instrucciones de Uso antes de empezar a usar Spiolto Respimat recargable. Respimat es un dispositivo inhalador que genera un spray para inhalación. 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 \leq 50 ml/min), Spiolto Respimat sólo debe utilizarse si el beneficio esperado supera el riesgo potencial, ya que la concentración plasmática de tiotropio aumenta cuando la función renal está disminuida. No existe experiencia a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal grave (ver 5.2). **Efectos cardiovasculares.** Se excluyeron de los ensayos clínicos los pacientes con historia de infarto de miocardio durante el año anterior, arritmia cardíaca inestable o potencialmente mortal, hospitalizados debido a insuficiencia cardíaca durante el año anterior o con diagnóstico de taquicardia paroxística (> 100 latidos por minuto). Por lo tanto, la experiencia en estos grupos de pacientes es limitada. Spiolto Respimat debe utilizarse con precaución en estos grupos de pacientes. Como con otros agonistas 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 beta-adrenérgicos producen cambios en el electrocardiograma (ECG), como aplanamiento de la onda T y depresión del segmento ST, aunque se desconoce la relevancia clínica de estas observaciones. Los agonistas 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 tirotoxicosis; en pacientes con prolongación del intervalo QT o sospecha de prolongación del intervalo QT (p.ej. QT > 0,44 s) y en pacientes especialmente sensibles a los efectos de las aminas simpaticomiméticas. **Hipopotasemia.** Los agonistas 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 beta 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



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 \leq 50 ml/min), Spiolto Respimat sólo debe utilizarse si el beneficio esperado supera el riesgo potencial, ya que la concentración plasmática de tiotropio aumenta cuando la función renal está disminuida. No existe experiencia a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal grave (ver 5.2). **Efectos cardiovasculares.** Se excluyeron de los ensayos clínicos los pacientes con historia de infarto de miocardio durante el año anterior, arritmia cardíaca inestable o potencialmente mortal, hospitalizados debido a insuficiencia cardíaca durante el año anterior o con diagnóstico de taquicardia paroxística (> 100 latidos por minuto). Por lo tanto, la experiencia en estos grupos de pacientes es limitada. Spiolto Respimat debe utilizarse con precaución en estos grupos de pacientes. Como con otros agonistas 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 beta-adrenérgicos producen cambios en el electrocardiograma (ECG), como aplanamiento de la onda T y depresión del segmento ST, aunque se desconoce la relevancia clínica de estas observaciones. Los agonistas 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 tirotoxicosis; en pacientes con prolongación del intervalo QT o sospecha de prolongación del intervalo QT (p.ej. QT > 0,44 s) y en pacientes especialmente sensibles a los efectos de las aminas simpaticomiméticas. **Hipopotasemia.** Los agonistas 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 beta 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 beta-adrenérgicos pueden atenuar o antagonizar el efecto de olodaterol. Se podría considerar la administración de betabloqueantes cardioselectivos, aunque éstos deben ser administrados con precaución. **Inhibidores de la MAO y antidepressivos tricíclicos, fármacos prolongadores del intervalo QTc.** Los inhibidores de la monoaminoxidasa o los antidepressivos 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 entre fármacos 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 exposición sistémica a olodaterol un 70 %, aproximadamente. No es necesario un ajuste de dosis de Spiolto Respimat. Las investigaciones *in vitro* han mostrado que olodaterol no inhibe las enzimas CYP o los transportadores de fármacos a las concentraciones plasmáticas alcanzadas en la práctica clínica. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo. Tiotropio.** Hay datos muy limitados relativos al uso de Spiolto Respimat en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción a niveles de exposición clínicamente relevante (ver sección 5.3). **Olodaterol.** No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de olodaterol durante el embarazo. Los datos no clínicos con olodaterol revelaron efectos típicos de otros agonistas beta,-adrenérgicos a dosis mayores a las terapéuticas (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Spiolto Respimat durante el embarazo. Como otros agonistas beta,-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 β_2 -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 períodos de tratamiento en un rango de 4 a 52 semanas. Las reacciones adversas notificadas en todos los ensayos clínicos con Spiolto Respimat se muestran a continuación siguiendo la clasificación por órganos y sistemas. También se incluyen todas las reacciones adversas previamente notificadas con uno de los componentes individuales. La frecuencia se define según la siguiente convención: *Muy frecuentes* ($\geq 1/10$); *frecuentes* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); *poco frecuentes* ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); *raras* ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); *muy raras* ($< 1/10.000$); *frecuencia no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas.** Spiolto Respimat combina propiedades anticolinérgicas y β -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 β -adrenérgicas.** Olodaterol, un componente de Spiolto Respimat forma parte del grupo farmacoterapéutico de los agonistas beta,-adrenérgicos de acción prolongada. Por ello, debe considerarse la aparición de otros efectos adversos no listados arriba, relacionados con la familia de los agonistas beta-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 Sobre dosis.** Hay información limitada sobre la sobre dosis 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 sobre dosis podría provocar efectos antimuscarínicos exagerados de tiotropio y/o efectos β_2 agonistas exagerados de olodaterol. **Síntomas. Sobre dosis 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. **Sobre dosis de olodaterol β_2 -agonista.** Una sobre dosis de olodaterol probablemente provoque efectos exagerados típicos de los agonistas beta,-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 sobre dosis.** El tratamiento con Spiolto Respimat debe ser interrumpido. Aplicar tratamiento de apoyo y sintomático. En casos graves se requiere hospitalización. Se puede considerar el uso de betabloqueantes cardioselectivos, pero sólo bajo vigilancia extrema ya que el uso de betabloqueantes adrenérgicos puede provocar broncoespasmo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. Ver ficha técnica completa. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Cloruro de benzalconio. Edetato disódico. Agua purificada. Ácido clorhídrico 1M (para ajustar el pH). **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 3 años. Período de validez en uso del cartucho: 3 meses. Período de validez en uso del inhalador: 1 año. Uso recomendado: 6 cartuchos por inhalador. Nota: el funcionamiento del inhalador RESPIMAT recargable se ha demostrado en pruebas para 540 pulsaciones (correspondiente a 9 cartuchos). **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No congelar. **6.5 Naturaleza 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.** Fecha de la primera autorización: 26 Junio 2015. Fecha de la renovación de la autorización: 20 Mayo 2020. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Diciembre 2020. **11. PRESENTACIONES Y PRECIO.** 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. Puede acceder a información detallada y actualizada sobre cómo administrar este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR incluido en el prospecto y cartón. También puede acceder a esta información en la siguiente dirección de internet: <https://cima.aemps.es/inf/79967>

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

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 β_2 -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 períodos de tratamiento en un rango de 4 a 52 semanas. Las reacciones adversas notificadas en todos los ensayos clínicos con Spiolto Respimat se muestran a continuación siguiendo la clasificación por órganos y sistemas. También se incluyen todas las reacciones adversas previamente notificadas con uno de los componentes individuales. La frecuencia se define según la siguiente convención: *Muy frecuentes* ($\geq 1/10$); *frecuentes* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); *poco frecuentes* ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); *raras* ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); *muy raras* ($< 1/10.000$); *frecuencia no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas.** Spiolto Respimat combina propiedades anticolinérgicas y β -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 β -adrenérgicas.** Olodaterol, un componente de Spiolto Respimat forma parte del grupo farmacoterapéutico de los agonistas beta,-adrenérgicos de acción prolongada. Por ello, debe considerarse la aparición de otros efectos adversos no listados arriba, relacionados con la familia de los agonistas beta-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 Sobre dosis.** Hay información limitada sobre la sobre dosis 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 sobre dosis podría provocar efectos antimuscarínicos exagerados de tiotropio y/o efectos β_2 agonistas exagerados de olodaterol. **Síntomas. Sobre dosis 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. **Sobre dosis de olodaterol β_2 -agonista.** Una sobre dosis de olodaterol probablemente provoque efectos exagerados típicos de los agonistas beta,-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 sobre dosis.** 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.

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