

# Actualización en EPOC

28

NÚMERO 28 / julio 2022



## Futuro de los broncodilatadores en EPOC



Material promocional de  
**Boehringer  
Ingelheim**





# Actualización en EPOC

28

## Sumario

### EN PERSPECTIVA

#### **3. Futuro de los broncodilatadores en EPOC**

José Luis Izquierdo Alonso

### ESTUDIO RELEVANTE

#### **8. Biomarcadores para la predicción de exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica**

Bernardino Alcázar Navarrete

### EPOC AL DÍA

#### **13. Selección bibliográfica**

David Morchón Simón, Mónica Pineda Alonso, Gemma Vega Tejedor

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

#### **18. Análisis combinado de mortalidad en pacientes con EPOC que reciben broncodilatación dual con/sin corticosteroides inhalados**

Patricia García Sidro

### DOCUMENTO DE REFERENCIA

#### **23. In-Check DIAL G16®: la necesidad de medir el flujo inspiratorio para la elección correcta de un dispositivo de inhalación**

Belén Alonso Ortiz

### CASO CLÍNICO

#### **27. EPOC y desnutrición: el factor olvidado**

Miriam Gabella Martín

#### **29. A debate**

Laisa Socorro Briongos Figuero

**Coordinación:** Juan Carlos Martín Escudero.

**Autores:** Bernardino Alcázar Navarrete, Belén Alonso Ortiz, Miriam Gabella Martín, Patricia García Sidro, José Luis Izquierdo Alonso, David Morchón Simón, Mónica Pineda Alonso, 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.

© 2022 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.



# Futuro de los broncodilatadores en EPOC

José Luis Izquierdo Alonso

Departamento de Medicina y Especialidades. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares (Madrid).  
Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Guadalajara.

## RESUMEN

La eficacia de un tratamiento broncodilatador en monoterapia, en doble terapia con otro broncodilatador o en triple o cuádruple terapia con antiinflamatorios (fundamentalmente, corticoides inhalados y/o roflumilast) debe ser evaluada no solo midiendo la función pulmonar, sino también valorando otras medidas como la mejoría en los síntomas a corto y a largo plazo, la mejoría en las actividades de la vida diaria y en la capacidad de ejercicio y analizando su efecto sobre las exacerbaciones.

Siguiendo este planteamiento, las evidencias disponibles muestran que los pacientes sintomáticos deben ser tratados de inicio con un broncodilatador de acción prolongada, bien sea un anticolinérgico de larga duración (LAMA) o un agonista  $\beta_2$  de larga duración (LABA), junto con un broncodilatador de acción corta a demanda como complemento para situaciones puntuales. Decidir si empezar con una clase u otra puede ser motivo de controversia, pero la opción de empezar con un LAMA tiene más peso al basarnos en la mayor experiencia clínica (eficacia y seguridad) y en su superioridad en prevenir exacerbaciones. La asociación de un LABA y un LAMA permite mejorar los resultados clínicos en pacientes que no se controlan con un LAMA. Dado su buen perfil de seguridad, también debe valorarse de inicio en pacientes con síntomas que limiten las actividades de la vida diaria.

Existen múltiples moléculas con acción broncodilatadora en investigación, pero o bien son simples variaciones de los fármacos actuales con poco valor añadido, o bien se encuentran en fases preclínicas muy iniciales, por lo que no es previsible que ninguna de ellas tenga un impacto relevante en

«Se debería iniciar el tratamiento con el broncodilatador que presente una mayor eficacia, una posología más conveniente y una menor incidencia de efectos secundarios»

los próximos años. De este modo, los tratamientos actuales son y van a seguir siendo la base del tratamiento farmacológico de la EPOC a corto y medio plazo.

## INTRODUCCIÓN

La EPOC se define como una enfermedad parcialmente reversible. La mayor parte de los pacientes con EPOC responden favorablemente al tratamiento con broncodilatadores, aunque la mejoría de la disnea y/o tolerancia al esfuerzo y la reducción de las exacerbaciones no siempre se correlacionan con los cambios espirométricos. De hecho, en la práctica, en pacientes con prueba broncodilatadora negativa puede haber respuestas clínicamente relevantes que se justifican por cambios en el volumen pulmonar al final de la espiración. Por este motivo, en la elección de un fármaco broncodilatador es necesario valorar no solo el grado de reversibilidad, sino también el alivio sintomático que el fármaco produce en el paciente, lo cual puede evaluarse de forma individualizada con una prueba terapéutica, al analizar, además de

los cambios en  $FEV_1$ , la mejoría en los síntomas y la tolerancia al esfuerzo. Con esta premisa se debería iniciar el tratamiento con el broncodilatador que presente una mayor eficacia, una posología más conveniente y una menor incidencia de efectos secundarios.

Durante muchos años solo se prestó atención al paciente con EPOC cuando este presentaba síntomas. Sin embargo, en estos casos el primer objetivo del tratamiento no se centró en el paciente, pues hemos asistido a prácticas cuya obsesión era mejorar la función respiratoria, valorada de forma casi exclusiva con el  $FEV_1$ . En la última década se ha producido un importante salto cualitativo, ya que los nuevos enfoques terapéuticos, sin abandonar el  $FEV_1$ , tienen en cuenta otros aspectos de la mecánica respiratoria, las variables clínicas como la disnea y las exacerbaciones, el grado de tolerancia al esfuerzo, el impacto de la enfermedad y del tratamiento en la calidad de vida, y su efecto sobre la supervivencia.

Al definir la EPOC como un trastorno prevenible y tratable parece lógico intentar realizar el diagnóstico en las fases iniciales de su historia natural e intervenir lo antes posible en cualquier fase de la enfermedad. Con este planteamiento, los broncodilatadores deben ser la base del tratamiento sobre la cual pueden asociarse otros fármacos en función de las características del paciente.

## FÁRMACOS BRONCODILADORES ACTUALES

### Anticolinérgicos

El nervio vago inerva las vías aéreas proximales y su estimulación produce la liberación de acetilcolina, que activa los receptores M3 localizados en las células del músculo liso de la vía aérea. En las vías aéreas más periféricas



los receptores M3 están presentes en el músculo liso, pero no existe innervación vagal, por lo que la liberación de acetilcolina a ese nivel (denominada «no neurogénica») ocurre a partir de las células epiteliales que poseen actividad acetilcolintransferasa. Los anticolinérgicos actúan bloqueando los receptores muscarínicos del músculo liso de la vía aérea, inhibiendo de este modo el tono colinérgico, que es el mayor componente reversible de la obstrucción al flujo aéreo que se observa en los pacientes con asma y EPOC. El grado de absorción de estos fármacos es muy bajo, lo cual hace que sus efectos secundarios sean escasos.

### Agonistas $\beta_2$

Las células del músculo liso de la vía aérea apenas poseen innervación adrenérgica directa, pero los receptores  $\beta$  están altamente expresados en este tipo celular. El principal mecanismo de acción de los agonistas  $\beta_2$  es a través de la estimulación de los receptores  $\beta$  de la vía aérea, originando un incremento del AMPc intracelular que, al inhibir la fosforilación de la miosina y reducir el calcio iónico intracelular, produce la relajación del músculo liso.

### Teofilina

Las principales normativas para el tratamiento de la EPOC aceptan que las metilxantinas pueden incorporarse al tratamiento del paciente con EPOC sintomático como fármacos de tercera línea, tras los anticolinérgicos y la combinación de agonistas  $\beta_2$  inhalados con un corticoide inhalado (CI), siempre que con su introducción sea posible apreciar una significativa mejoría clínica sin la aparición de efectos secundarios destacables. La acción terapéutica se observa con una concentración en sangre de 5 mcg/ml y los efectos secundarios aumentan notablemente con niveles superiores a 15 mcg/ml, por lo que se aconseja utilizar este margen en la práctica clínica. Es necesario monitorizar los niveles pico en sangre al menos una vez cada 6-12 meses, siempre que se cambie el tipo de preparado o cuando existan factores que puedan afectar a su metabolismo. Dado que una de las principales limitaciones de las metilxantinas son sus efectos secundarios, que pueden aparecer incluso con niveles en el rango terapéutico, es necesario conocer los múltiples factores que pueden afectar a su metabolismo con el fin de ajustar la medicación si es preciso.

Su uso ha disminuido progresivamente en los países desarrollados tras la introducción de fármacos más eficaces y seguros. Dado que el efecto terapéutico de la teofilina es muy limitado y que tiene un balance desfavorable en eficacia y seguridad, no se recomienda su uso a menos que no se pueda disponer de otros broncodilatadores de acción prolongada.

### Roflumilast

Aunque algunos autores erróneamente identifican los inhibidores de la fosfodiesterasa IV como fármacos con un perfil similar a la teofilina, roflumilast debe valorarse como un fármaco eminentemente antiinflamatorio, por lo que, al igual que ocurre con los CI, la mejoría en la función pulmonar, que suele ser modesta (alrededor de 50 ml/año), debe atribuirse a una mejoría en los cambios inflamatorios en la vía aérea, y no como un verdadero efecto broncodilatador.

Con este arsenal terapéutico actualmente disponible, los datos científicos apoyan que la optimización del tratamiento broncodilatador se alcanza al actuar sobre el sistema nervioso autónomo a través de dos vías: a) bloqueando el sistema parasimpático a través de los receptores muscarínicos; y b) mediante un estímulo de los receptores  $\beta_2$  en el músculo liso de la vía aérea a través de agonistas selectivos. Actualmente, esto se consigue mediante el uso conjunto de la denominada doble broncodilatación con un LABA y un LAMA. Actuando sobre mecanismos de acción diferentes es posible conseguir un efecto terapéutico aditivo, lo que permite obtener mejores resultados clínicos con dosis más bajas de cada uno de los componentes, y que en la práctica se traduce en un mejor perfil de seguridad. Esta seguridad se ve incrementada con el uso de la vía inhalada, que debe ser de elección en prácticamente todos los pacientes.

### MEJORAS DE LOS FÁRMACOS BRONCODILATADORES ACTUALES

#### Nuevos agonistas de los receptores adrenérgicos $\beta_2$

A pesar del fracaso de múltiples agonistas  $\beta_2$ , todavía hay interés en identificar nuevos fármacos con una estructura molecular diferente. Sin embargo, aunque a medio plazo es factible encontrar mejores agonistas  $\beta_2$ , previsiblemente su desarrollo acaba siendo limitado, debido a que el coste económico es superior a las mejoras que

pueden aportar estos fármacos. Con un enfoque diferente, los superagonistas de los receptores acoplados a proteína G (GPCR) podrían tener utilidad en la clínica, ya que pueden compensar la reducción de la eficacia que a veces presentan los agonistas  $\beta_2$  después de un tratamiento prolongado.

#### Nuevos anticolinérgicos

De momento el desarrollo de diversas variaciones a partir del bromuro de aclidinio y del bromuro de glicopirronio no se ha traducido en ninguna mejora relevante frente a los anticolinérgicos actualmente disponibles. Tampoco se dispone de datos sobre la utilidad clínica de otras moléculas en desarrollo, especialmente para su uso mediante nebulizadores. De este modo, en los próximos años no es previsible ninguna mejora relevante frente a los LAMA actualmente disponibles.

#### Inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa (PDE)

La PDE3 es la isoenzima predominante en el músculo liso de la vía aérea. Su inhibición produce relajación, mientras que la isoenzima PDE4 es predominante en la inflamación celular involucrada en la patogenia del asma y la EPOC. Se ha demostrado que los inhibidores de la PDE3 inducen broncodilatación en pacientes con asma. Estudios preclínicos sugieren que la inhibición conjunta de la PDE3 y la PDE4 suprime la contracción del músculo liso de la vía aérea de manera sinérgica. Esta observación se ha confirmado usando un inhibidor dual de la PDE3 y de la PDE4 (ensifentrina) que es capaz de inducir una relajación bronquial significativa *in vitro*, pudiendo proporcionar una broncodilatación rápida y sostenida en pacientes con asma o con EPOC. Sin embargo, la PDE3 también participa en la regulación del músculo liso vascular y en la función del músculo cardíaco, por lo que su inhibición tiene el potencial de provocar eventos adversos particularmente a nivel cardiovascular. Estos efectos extrapulmonares han limitado el desarrollo de estos fármacos. Hasta la fecha ninguno ha sido aprobado para el tratamiento del asma o la EPOC.

#### Nuevas xantinas

La teofilina es un broncodilatador débil en comparación con otros broncodilatadores inhalados y tiene un desfavorable perfil de seguridad. A pesar de ello, existen líneas de trabajo para el desarrollo de formulaciones



inhaladas de teofilina. De momento los resultados son poco alentadores.

**Fármacos broncodilatadores bifuncionales**

En el asma y la EPOC el uso de combinaciones de fármacos con acciones farmacológicas complementarias ha propiciado el desarrollo de moléculas capaces de producir dos acciones farmacológicas primarias diferentes. Estas moléculas han sido denominadas «fármacos bifuncionales». Posiblemente los más conocidos sean los MABA, que tienen actividad anticolinérgica y agonista β2 en la misma molécula. En teoría, estos fármacos podrían ser más fáciles de formular que las combinaciones de múltiples medicamentos en un solo inhalador y, además, podrían ofrecer un beneficio aditivo o incluso sinérgico, ya que pueden actuar a diferentes niveles que las asociaciones de fármacos por separado. Aunque los primeros resultados, especialmente con batenfenterol, fueron muy prometedores en su respuesta broncodilatadora, la falta de datos clínicos consistentes desde entonces cuestiona su utilidad real frente a las asociaciones actuales.

**MOLÉCULAS EN INVESTIGACIÓN CON POTENCIAL EFECTO BRONCODILATADOR**

**Agonistas del receptor 4 de prostanoïdes E**

Las acciones biológicas de la prostaglandina E2 (PGE2) están mediadas fundamentalmente por la activación de cuatro receptores EP (EP1-EP4). Las propiedades broncodilatadoras de la PGE2 en las vías respiratorias están mediadas a través de la activación de los receptores EP4, mientras que los efectos adversos, a través de los nervios sensoriales de las vías respiratorias, están relacionados con la activación de los receptores EP3. Por lo tanto, parece plausible que los agonistas de los receptores selectivos EP podrían tener potencial terapéutico como broncodilatadores. Sin embargo, hasta la fecha, ninguno de los agonistas de los receptores EP4 disponibles han sido probados como broncodilatadores en humanos.

**Agonistas del receptor del sabor amargo**

Los receptores del gusto tipo 2 (TAS2R) son miembros de una familia de 25 receptores acoplados a proteínas G (GPCR). Su estimulación en el epitelio respiratorio tiene un efecto

**Tabla 1. Innovación en tratamientos broncodilatadores con potencial uso en la clínica en los próximos años**

<b>1. Mejoras de los fármacos broncodilatadores actuales</b>
Nuevos agonistas de los receptores adrenérgicos β2
Nuevos anticolinérgicos
Inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa 3
Nuevas xantinas
<b>2. Moléculas en investigación con potencial efecto broncodilatador</b>
Agonistas del receptor 4 de prostanoïdes E
Agonistas del receptor del sabor amargo
Calcioilíticos
Inhibidores de la quinasa Rho
Agonistas del receptor del péptido de la familia de las relaxinas
Agonistas de los receptores activados por proliferación de peroxisomas
Pepducinas
Activadores solubles de guanilil ciclasa

protector sobre los reflejos de las vías respiratorias, aumenta la frecuencia del movimiento ciliar de las células epiteliales de las vías respiratorias e induce la broncodilatación. Aunque varios medicamentos, actualmente comercializados con otras indicaciones, activan los TAS2R (cafeína, azelastina, colchicina, etc.), existe muy poca evidencia que apoye su utilidad como broncodilatadores.

**Calcioilíticos**

Los calcioilíticos son pequeñas moléculas que bloquean la proteína G acoplada al receptor sensible al calcio (CaSR). La activación del CaSR en las células del músculo liso bronquial induce la hiperreactividad y el remodelado de las vías respiratorias. Los CaSR tienen una expresión aumentada y están activados en las vías respiratorias obtenidas de sujetos con asma. Los calcioilíticos han sido desarrollados como medicamentos para regular los niveles sistémicos de calcio. Sin embargo, los calcioilíticos también pueden, teóricamente, actuar como broncodilatadores y agentes antiinflamatorios. Su administración local a nivel pulmonar no parece modificar significativamente las concentraciones de calcio en sangre, pero no existen estudios que demuestren su eficacia clínica como broncodilatadores.

**Inhibidores de la quinasa Rho**

La ROCK1 y la ROCK2 son quinasas que pueden regular la contracción del músculo liso bronquial. Sin embargo, no hay datos clínicos que hayan demostrado la eficacia

clínica de ningún fármaco que actué sobre esta diana en el tratamiento de pacientes con asma o con EPOC. Se ha sugerido que los inhibidores de ROCK pueden actuar sinérgicamente con otras clases de broncodilatadores, por lo que podrían añadir un beneficio adicional al que se puede obtener con los broncodilatadores actuales.

**Agonistas del receptor del péptido de la familia de las relaxinas**

La serelaxina, como forma recombinante del péptido humano relaxina-2, es una hormona vasodilatadora pleiotrópica que se ha investigado como un tratamiento potencial de la insuficiencia cardíaca aguda, pero con resultados decepcionantes. Aunque se ha demostrado que la serelaxina aumenta la relajación del músculo liso de la vía aérea, no existe ninguna evidencia clínica sobre su utilidad por su efecto broncodilatador.

**Agonistas de los receptores activados por proliferación de peroxisomas**

Desarrollados para un uso terapéutico diferente, se ha demostrado que *in vitro* producen relajación del músculo liso bronquial. Estas observaciones experimentales se han extendido a pacientes asmáticos sin tratamiento previo con esteroides en los que se ha demostrado que la rosiglitazona puede mejorar tanto la hiperreactividad de las vías respiratorias como el volumen espiratorio en 1 segundo (FEV<sub>1</sub>). Tampoco existe evidencia clínica sobre su utilidad como broncodilatador.



**Pepducinas**

Las pepducinas son lipopéptidos que actúan sobre los receptores de proteínas G específicas (GPCR). A diferencia de otros fármacos, las pepducinas penetran en las membranas celulares y actúan sobre la superficie intracelular de estos receptores. Aunque teóricamente pueden ser eficaces, tampoco existe información sobre su utilidad clínica como broncodilatador.

**Activadores solubles de guanilil ciclasa**

Los compuestos donantes de óxido nítrico son fármacos que relajan las vías respiratorias humanas *in vitro*, aumentando la probabilidad de que puedan ser útiles como una nueva clase de broncodilatador. Actualmente, tampoco existe evidencia clínica sobre su utilidad por este mecanismo.

Prácticamente todas estas moléculas se encuentran en fases muy iniciales, por lo que no está prevista su utilización en la clínica en los próximos años, incluso si los ensayos clínicos acaban siendo favorables en eficacia y en seguridad. Además, habrá que establecer si estas nuevas moléculas superan en eficacia o en seguridad a las actualmente disponibles. También habrá que analizar si estos nuevos fármacos pueden ser útiles asociados a los tratamientos actuales, para lograr una mayor optimización de la broncodilatación, y no solo como sustitución de la terapia broncodilatadora actual.

**ÁREAS DE CONTROVERSIA. BRONCODILADORES: ¿CUÁL? ¿CÓMO?**

Tanto los agonistas β2 de acción larga (LABA) como los anticolinérgicos de acción larga (LAMA) mejoran los síntomas, la función pulmonar, la calidad de vida y se reducen las exacerbaciones. Actualmente, si hay que elegir uno de estos fármacos, las monoterapias con un LAMA son el estándar del tratamiento farmacológico de la EPOC dada su superioridad frente a los LABA en la prevención de exacerbaciones y de hospitalizaciones. Por este motivo, una vez instauradas las medidas preventivas imprescindibles en un paciente con EPOC (no fumar, vacunación y actividad física regular), en enfermos leves poco sintomáticos es recomendable el empleo de un LAMA. En este grupo, además de la mejoría en variables clínicas, se ha demostrado una disminución de la caída de la función pulmonar posbroncodilatación.

Si el paciente permanece sintomático, puede estar indicada la asociación de un LABA. La asociación de este segundo fármaco puede mejorar la disnea y la calidad de vida y reducir las exacerbaciones, todo ello con un buen perfil de seguridad.

**«Las monoterapias con un LAMA son el estándar del tratamiento farmacológico de la EPOC dada su superioridad frente a los LABA en la prevención de exacerbaciones y de hospitalizaciones»**

**POSICIONAMIENTO DE LOS BRONCODILADORES EN LAS GUÍAS CLÍNICAS GesEPOC**

Aunque GesEPOC mantiene la opción de usar broncodilatadores de acción corta a demanda en pacientes con obstrucción leve y con escasos síntomas o con síntomas intermitentes, su uso debe considerarse marginal como tratamiento de base. Sin embargo, los anticolinérgicos de acción corta (SAMA), como el bromuro de ipratropio, y los agonistas β2 de acción corta (SABA), como salbutamol o terbutalina, debido a su rápido mecanismo de acción, son de elección para el tratamiento a demanda en momentos puntuales en cualquier nivel de gravedad de la enfermedad. La gran mayoría de pacientes con EPOC presentan síntomas persistentes, en mayor o menor grado, que limitan sus actividades de la vida diaria. Estos pacientes deben ser tratados con broncodilatadores de larga duración (BDLD), LABA o LAMA. Para GesEPOC los BDLD deben utilizarse como primer escalón en el tratamiento de todos los pacientes con síntomas persistentes

que precisan tratamiento de forma regular porque permiten un mayor control de los síntomas, mejoran la función pulmonar, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida. Además, los BDLD, especialmente los LAMA, han demostrado reducir el número de exacerbaciones. Si el efecto con cualquiera de los dos fármacos en monoterapia es solo parcial, se recomienda asociar dos BDLD para optimizar el efecto broncodilatador. El uso de teofilina en GesEPOC se mantiene como tratamiento de tercera línea, aunque en la práctica, en nuestro medio, su uso debe ser muy limitado.

**GOLD**

Las recomendaciones de GOLD para el uso de broncodilatadores son similares a GesEPOC. Con un nivel de evidencia A, desde 2003 recomienda el uso de los BDLD frente a los de acción corta. En el informe de 2017 se estableció que el tratamiento con la asociación de un LAMA y un LABA aumenta el FEV<sub>1</sub> y reduce los síntomas y las exacerbaciones en comparación con la monoterapia (evidencia A). Desde el informe de 2017 hasta el actual GOLD se apoyan en que los LAMA tienen un mayor efecto sobre las exacerbaciones y las hospitalizaciones que los LABA (evidencia A). Desde 2011, GOLD también ha observado que un LAMA (tiotropio) puede mejorar la eficacia de la rehabilitación pulmonar. En 2019, GOLD destacó que varios estudios (no todos) identificaron mayores beneficios de las combinaciones LABA/LAMA en comparación con cualquiera de ellos en monoterapia. En el último posicionamiento

**«Los datos disponibles en la actualidad no hacen previsible la incorporación en la clínica a corto o medio plazo de nuevos fármacos que aporten un valor clínico relevante»**





de GOLD el tratamiento fundamental del paciente con EPOC son los broncodilatadores, preferentemente de acción prolongada. Los LAMA presentan ventajas en la reducción de exacerbaciones, por lo que debe ser el tratamiento de primera elección si solo se plantea monoterapia. Si el paciente no se controla con un broncodilatador, debe recomendarse el uso conjunto de un LAMA y un LABA (doble broncodilatación). El uso de teofilina en GOLD está condicionado por unas recomendaciones globales a nivel mundial, incluyendo países donde el acceso a LAMA y LABA no siempre está garantizado.

### CONCLUSIÓN

Aunque existen múltiples moléculas en investigación, los datos disponibles en la

actualidad no hacen previsible la incorporación en la clínica a corto o medio plazo de nuevos fármacos que aporten un valor clínico relevante respecto a los broncodilatadores actualmente comercializados. Los LAMA y/o la asociación de un LAMA con un LABA son la mejor opción para aquellos pacientes que requieren un tratamiento broncodilatador óptimo, sobre el cual pueden asociarse fármacos antiinflamatorios cuando las características del paciente lo hagan recomendable.

### BIBLIOGRAFÍA

1. **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.** Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2022). 2021. Disponible en: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.pdf)
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. 2022;58(1):69-81. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.03.005>
3. **Mathioudakis AG, Vestbo J, Singh D.** Long-Acting Bronchodilators for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Which One(S), How, and When? Clin Chest Med. 2020;41(3):463-74. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2020.05.005>
4. **Cazzola M, Rogliani P, Matera MG.** The Future of Bronchodilators in COPD and Asthma. Arch Bronconeumol. 2022;58(2):107-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.06.005>



# Biomarcadores para la predicción de exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica



Alcázar-Navarrete B, Díaz-Lopez JM, García-Flores P, Ortega-Antelo M, Aguilar-Cruz I, Ruiz-Rodríguez O, et al. Arch Bronconeumol. 2021.

**Bernardino Alcázar Navarrete**

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

Departamento de Medicina. Universidad de Granada.

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

NÚMERO 28 / julio 2022



## INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un problema de salud pública a nivel mundial, tanto por su elevada prevalencia como por ser la tercera causa de muerte detrás de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer, además de ser una de las razones más frecuentes de años de vida vividos con discapacidad<sup>(1,2)</sup>. La definición actual de la EPOC incluye la presencia de síntomas respiratorios, la exposición a agentes nocivos (principalmente, el humo de tabaco) y una función pulmonar anormal con limitación crónica no totalmente reversible al flujo aéreo<sup>(3,4)</sup>.

Aunque la definición de la enfermedad está acotada a unos términos fácilmente reconocibles que permiten un diagnóstico accesible a cualquier nivel clínico asistencial, los procesos patológicos que llevan a ella son muy distintos, lo que hace que la expresión clínica de la EPOC sea diversa y, por lo tanto, su heterogeneidad y su complejidad, dos características fundamentales de la misma. Por lo tanto, dos pacientes con características similares (mismo nivel de función pulmonar y de síntomas e igual consumo de tabaco) pueden ser muy distintos en términos de pronóstico y de respuesta a tratamientos. Esta complejidad hace que las variables clínicas que se empleen de forma habitual para tomar decisiones con los pacientes sean insuficientes y se

necesiten otras herramientas que ayuden a caracterizarlos, mejorando la capacidad discriminativa y asegurando el acceso a una medicina de precisión<sup>(5)</sup>. Dentro de estas herramientas, en las últimas décadas, el descubrimiento de biomarcadores que permiten acercarse mejor al paciente con EPOC ha marcado diferentes hitos que ya tienen aplicación en la práctica clínica.

En la actualidad, un biomarcador se define como una «característica que puede medirse de forma objetiva, y evaluarse como un indicador de un proceso biológico normal o patológico, o como un indicador de una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica»<sup>(6)</sup>. En general, en el ámbito de la EPOC, un biomarcador suele hacer referencia a una molécula o material (celular o titular) que refleja los procesos

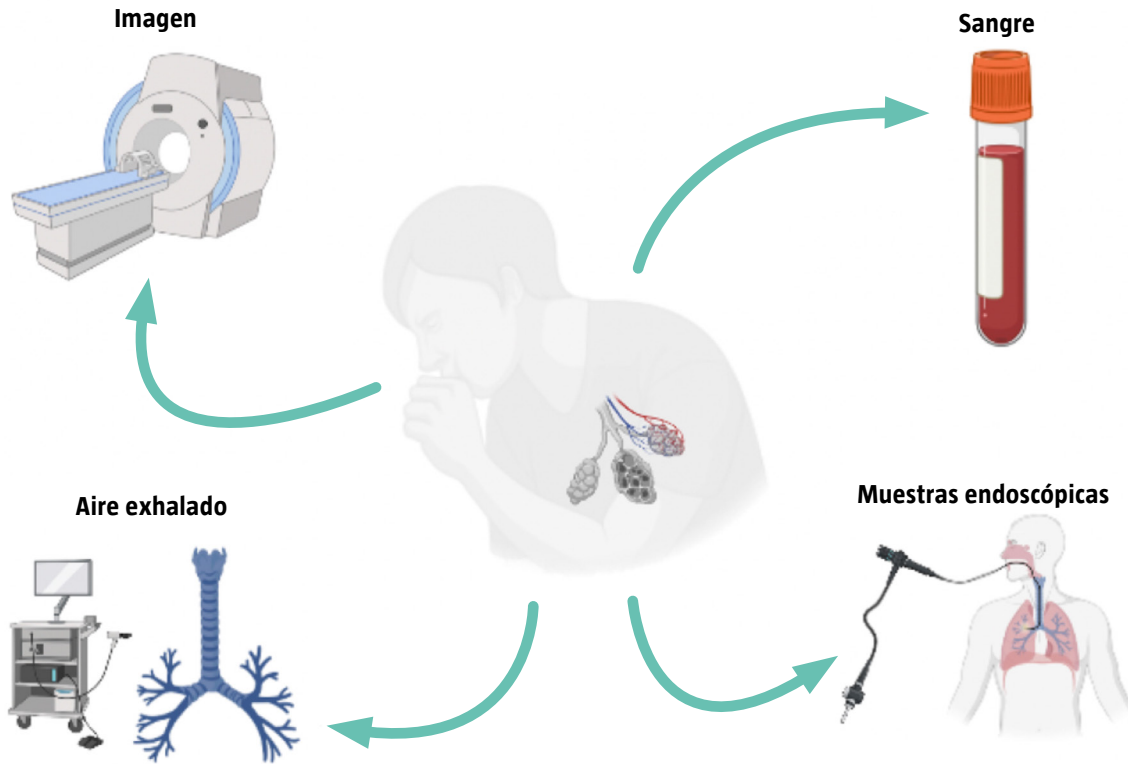
**«La definición actual de la EPOC incluye la presencia de síntomas respiratorios, la exposición a agentes nocivos (principalmente, el humo de tabaco) y una función pulmonar anormal con limitación crónica no totalmente reversible al flujo aéreo»**

patológicos subyacentes o a una respuesta a un tratamiento. Por lo tanto, un biomarcador en la EPOC puede referirse a un parámetro derivado de la función pulmonar (por ejemplo, la tasa de caída del volumen espiratorio máximo en el primer segundo [FEV<sub>1</sub>] o el consumo de oxígeno [VO<sub>2</sub>] máximo de una prueba de esfuerzo cardiopulmonar), un dato extraído del análisis cuantitativo de la imagen pulmonar (por ejemplo, el porcentaje de áreas de enfisema en una tomografía computarizada [TC]), un marcador en aire exhalado o, más comúnmente, una determinación disponible en sangre periférica de los pacientes (**figura 1**). En general, cuando en EPOC se habla de biomarcadores, se suele hacer referencia a estos últimos.

Idealmente, un biomarcador empleado para el manejo de la EPOC debería tener las

**Figura 1. Biomarcadores que se han investigado en el campo de la EPOC.**

Diferentes posibilidades de biomarcadores que se han estudiado en el campo de la EPOC, que incluyen desde técnicas de imagen, biomarcadores sanguíneos, biomarcadores de análisis del aire exhalado (dentro del que se incluyen la espirometría y el FeNO) y biomarcadores obtenidos mediante endoscopia respiratoria.



siguientes características: que se obtenga de una forma sencilla y no invasiva, que tenga un método de detección que sea a la vez sensible y específico, así como reproducible entre distintos laboratorios, y que permita disponer de resultados de forma rápida para poder tomar decisiones terapéuticas y monitorizar la respuesta al tratamiento.

Esta revisión intenta ordenar los avances producidos en la búsqueda de biomarcadores para la EPOC, así como esbozar líneas de trabajo futuro.

**BIOMARCADORES SANGUÍNEOS DE RIESGO DE EXACERBACIÓN**

Las exacerbaciones de la EPOC son eventos en la historia natural de la enfermedad, ya que se asocian a una peor calidad de vida, a un mayor deterioro de la función pulmonar, a un aumento de los parámetros inflamatorios y, por último, a un incremento del riesgo de muerte, especialmente con los pacientes que precisan ingreso hospitalario<sup>(7)</sup>. Además, pueden prevenirse con tratamientos farmacológicos y no farmacológicos<sup>(8)</sup>.

Por lo tanto, el hecho de predecir qué pacientes tienen un mayor riesgo de padecer una exacerbación mediante el análisis de biomarcadores es una cuestión científica de especial interés clínico.

Múltiples biomarcadores han demostrado una asociación con el riesgo de exacerbaciones en estudios bien diseñados ajustando por factores de confusión, lo que indica la posibilidad de actuación con tratamiento farmacológico. De entre todos los estudios, destacan la asociación entre marcadores de inflamación sistémica (PCR y fibrinógeno) con las exacerbaciones totales<sup>(9-11)</sup> y con los ingresos hospitalarios.

Por otro lado, los biomarcadores asociados a inflamación de tipo 2, como el recuento de eosinófilos en sangre, han demostrado su utilidad como marcadores de riesgo futuro de exacerbaciones, aunque su efecto global es limitado<sup>(9,12,13)</sup>. En España disponemos de datos que refuerzan la idea de que los eosinófilos en sangre periférica discriminan un mayor riesgo de exacerbación entre la población general

de pacientes con EPOC. Los datos de un estudio publicado, realizado sobre una base de datos poblacional de Atención Primaria que incluía a más de 57.000 pacientes con EPOC, mostraron que la relación entre la

**«El hecho de predecir qué pacientes tienen un mayor riesgo de padecer una exacerbación mediante el análisis de biomarcadores es una cuestión científica de especial interés clínico»**





## «En España disponemos de datos que refuerzan la idea de que los eosinófilos en sangre periférica discriminan un mayor riesgo de exacerbación entre la población general de pacientes con EPOC»

tasa anual de exacerbaciones y el recuento de eosinófilos en sangre periférica tiene forma de U, en la que los extremos (tanto por número muy bajo como por número muy alto) se asocian a un mayor riesgo de exacerbaciones moderadas y graves<sup>(14)</sup>, aunque el efecto era limitado (tasas de 1,06 vs. 0,94 vs. 1,04 para cuartiles extremos de eosinófilos,  $p < 0,001$ ). Por otro lado, en este mismo estudio se apreció que la variabilidad en el recuento de eosinófilos en sangre entre varias determinaciones se asociaba a un incremento del riesgo de exacerbaciones en el tiempo.

### BIOMARCADORES EN AIRE EXHALADO DE RIESGO DE EXACERBACIÓN

La presencia de rasgos de inflamación T2 es un factor de riesgo para el desarrollo de exacerbaciones en pacientes con EPOC, aunque la magnitud del efecto sea moderada. Al igual que en sangre periférica, dicha inflamación T2 puede detectarse también mediante el análisis del aire exhalado, particularmente mediante la medición de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO)<sup>(15)</sup>. Este biomarcador en el aire exhalado es producido por el epitelio bronquial gracias a la iNO sintetasa (sintetasa inducible de óxido nítrico) en presencia de inflamación por eosinófilos en la vía aérea mediante la IL-13.

Diferentes estudios han demostrado que existe un grupo de pacientes con EPOC

que tiene niveles de FeNO más elevados, principalmente relacionados con la presencia de eosinófilos en la vía aérea<sup>(16-18)</sup> o con el antecedente de asma bronquial. Además, los niveles de FeNO pueden verse afectados por la presencia de tabaquismo y por la inhalación de fármacos habitualmente empleados en la EPOC, como son los agonistas beta-adrenérgicos<sup>(19)</sup> o los corticoides inhalados<sup>(20)</sup>.

La relación del FeNO con el riesgo de exacerbaciones fue demostrada en un estudio observacional realizado en un único centro con más de 200 participantes con EPOC, en el que se observó que la presencia de valores de FeNO elevados ( $> 20$  ppb) de forma persistente se asociaban a un incremento del riesgo de padecer una exacerbación moderada o grave en el seguimiento a 1 año (HR: 1,579, intervalo de confianza al 95% [IC 95%]: 1,049-2,378,  $p = 0,029$ ) tras ajustar por variables de confusión. Más concretamente, el riesgo era especialmente mayor para las exacerbaciones graves (aquellas que precisan de ingreso hospitalario)<sup>(21)</sup>.

Sin embargo, habitualmente la medición de FeNO solo está disponible en consultas especializadas de asma bronquial, lo que plantea la verdadera utilidad de esta medición, especialmente si ya disponemos del recuento de eosinófilos en sangre periférica de forma rutinaria en hemogramas.

Para responder a esta pregunta, un estudio publicado recientemente ha comparado la utilidad predictiva del recuento de eosinófilos en sangre periférica con la medición de FeNO en pacientes con EPOC. Los autores realizaron un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico en consultas de Neumología y compararon la capacidad predictiva de exacerbaciones moderadas y graves del FeNO y del recuento de eosinófilos. Los autores demostraron que el recuento de eosinófilos

parece predecir mejor las exacerbaciones moderadas en el seguimiento, y el FeNO, por el contrario, parece predecir mejor las exacerbaciones que van a requerir ingreso hospitalario. Combinando ambos biomarcadores, la capacidad predictiva era mejor que la individual y, por tanto, los autores concluyeron que es preferible disponer de ambas determinaciones en el seguimiento del paciente, probablemente poniendo de manifiesto que, aunque los dos reflejan la presencia de una inflamación T2, pueden expresar diferentes vías patogénicas por las que se producen estos episodios<sup>(22)</sup>.

### BIOMARCADORES DE RESPUESTA A TRATAMIENTO EN EXACERBACIONES

Si hay un campo donde la investigación de biomarcadores ha sufrido un cambio importante, que se ha traducido, además, en una aplicación en la práctica diaria, este es, sin lugar a dudas, el de los marcadores de inflamación T2 y la respuesta al tratamiento con corticoides inhalados (CI). Desde el primer estudio de Pascue *et al.*<sup>(23)</sup>, publicado como un análisis *post hoc* de un ensayo clínico que comparaba agonista  $\beta_2$  de acción prolongada (LABA)/CI frente a LABA en prevención de exacerbaciones entre pacientes con EPOC, diferentes estudios habitualmente basados en análisis de ensayos clínicos<sup>(24-28)</sup> han demostrado de forma consistente que el recuento de eosinófilos en sangre periférica se asocia con la efectividad de los tratamientos que incluyen CI medida en términos de reducción de exacerbaciones, entendida esta relación como una variable continua y con un punto de corte de eficacia mínima de 100 células/mm<sup>3</sup> (a partir del que se empieza a percibir beneficio) y un punto evidente de eficacia de  $> 300$  células/mm<sup>3</sup> (a partir del cual los beneficios clínicos son realmente importantes). Del mismo modo que los eosinófilos en sangre periférica son un biomarcador óptimo para

**«Diferentes estudios han demostrado que existe un grupo de pacientes con EPOC que tienen niveles de FeNO más elevados, principalmente, relacionados con la presencia de eosinófilos en la vía aérea o con el antecedente de asma bronquial»**



predecir la respuesta al tratamiento con CI, los efectos secundarios asociados al empleo de dicho fármaco son también dependientes del recuento de eosinófilos<sup>(29,30)</sup>. Estos datos se han incorporado a las diferentes guías de práctica clínica, tanto nacionales como internacionales, que recomiendan la valoración del recuento de eosinófilos a la hora de decidir tanto la prescripción de CI en pacientes con EPOC como su retirada<sup>(3,4)</sup>.

**«Del mismo modo que los eosinófilos en sangre periférica son un biomarcador óptimo para predecir la respuesta al tratamiento con CI, los efectos secundarios asociados al empleo de dicho fármaco son también dependientes del recuento de eosinófilos»**

La presencia de eosinófilos en el esputo también es reconocida como un marcador de respuesta a tratamiento con CI. En un ensayo clínico de diseño cruzado que incluyó a 40 pacientes tratados con budesónida inhalada durante 4 semanas, la presencia de eosinófilos en el esputo (>3%) se asoció a una mejoría significativa del FEV<sub>1</sub> con respecto a placebo de aproximadamente 100 ml, acompañada de mejoras significativas en cuestionarios de calidad de vida (*Chronic Respiratory Questionnaire* [CRQ]) y en la disnea de los pacientes<sup>(31)</sup>. Otro estudio de similares características con un número mayor de pacientes tuvo resultados similares en la función pulmonar<sup>(32)</sup>. Otro trabajo incluyó a 82 pacientes con EPOC que se aleatorizaron

a tratamiento según las guías de práctica clínica o tratamiento antiinflamatorio dirigido a mantener una tasa de eosinófilos en esputo <3%, con un seguimiento de un año. Los pacientes incluidos en la estrategia basada en el recuento celular del esputo tuvieron una disminución del número de exacerbaciones graves del 62% (IC 95%: 5-72%), aunque no se demostró una reducción del número total de agudizaciones entre los dos grupos<sup>(33)</sup>.

**CONCLUSIONES**

La EPOC es una enfermedad altamente heterogénea en la que participan numerosos procesos patológicos complejos que no pueden ser discriminados con pruebas clásicas como la espirometría o la radiografía de tórax. Dentro de este campo, en los últimos 20 años ha habido un progreso llamativo en la búsqueda de biomarcadores que permitan una aproximación más individualizada, tanto del riesgo futuro de exacerbaciones como de la probabilidad de respuesta al tratamiento inhalado. Algunos de estos biomarcadores y su desarrollo han sido ya incluidos en guías de práctica clínica. Nuevos avances en este campo permitirán la posibilidad de terapias dirigidas y abrirán la puerta al campo de la medicina personalizada en la EPOC.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. **GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators.** Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir. Med.* 2017;5(9):691-706. doi: [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(17\)30293-x](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(17)30293-x)
2. **GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators.** Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388(10053):1603-58. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31460-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31460-x)
3. **Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, et al.** Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J.* 2019;53(5):1900164. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.00164-2019>

4. **Grupo de Trabajo de GesEPOC.** Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) – Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Versión 2017. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(Supl. 1):1-64. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/es-vol-53-num-s1-sumario-S0300289617X72001>
5. **Leung JM, Obeidat M, Sadatsafavi M, Sin DD.** Introduction to precision medicine in COPD. *Eur Respir J.* 2019;53(4):1802460. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.02460-2018>
6. **Rolan P, Atkinson AJ, Lesko LJ.** Use of biomarkers from drug discovery through clinical practice: report of the Ninth European Federation of Pharmaceutical Sciences Conference on Optimizing Drug Development. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;73(4):284-91. doi: [https://doi.org/10.1016/s0009-9236\(02\)17625-9](https://doi.org/10.1016/s0009-9236(02)17625-9)
7. **Soler-Cataluña J, Martínez García M, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R.** Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60(11):925-31. doi: <https://doi.org/10.1136/thx.2005.040527>
8. **Alcázar Navarrete B, Ancochea Bermúdez J, García-Río F, Izquierdo Alonso JL, Miravittles M, Rodríguez González-Moro JM, et al.** Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: Recommendations for Diagnosis, Treatment and Care. *Arch Bronconeumol.* 2019;55(9):478-87. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.02.020>
9. **Thomsen M, Ingebrigtsen TS, Marott JL, Dahl M, Lange P, Vestbo J, et al.** Inflammatory Biomarkers and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JAMA.* 2013;309(22):2353-61. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.5732>
10. **Fermont JM, Masconi KL, Jensen MT, Ferrari R, di Lorenzo VAP, Marott JM, et al.** Biomarkers and clinical outcomes in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2019;74(5):439-46. doi: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211855>
11. **Zemans RL, Jacobson S, Keene J, Kechris K, Miller BE, Tal-Singer R, et al.** Multiple biomarkers predict disease severity, progression and mortality in COPD. *Respir Res.* 2017;18:117.
12. **Zeiger RS, Tran TN, Butler RK, Schatz M, Li Q, Khattry DB, et al.** Relationship of Blood Eosinophil Count to Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(3):944-954.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.10.004>





13. **Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG.** Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(9):965-74. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201509-1869oc>
14. **Miravittles M, Monteagudo M, Soltseva I, Alcázar B.** Blood Eosinophil Counts and Their Variability and Risk of Exacerbations in COPD: A Population-Based Study. *Arch Bronconeumol.* 2021;57(1):13-20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.12.015>
15. **Horváth I, Barnes PJ, Loukides S, Sterk PJ, Högman M, Olin AC, et al.** A European Respiratory Society technical standard: exhaled biomarkers in lung disease. *Eur Respir J.* 2017;49(4):1600965. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.00965-2016>
16. **Alcázar-Navarrete B, Romero-Palacios PJ, Ruiz-Sancho A, Ruiz-Rodríguez O.** Diagnostic performance of the measurement of nitric oxide in exhaled air in the diagnosis of COPD phenotypes. *Nitric Oxide - Biology and Chemistry.* 2016;54:67-72. doi: <https://doi.org/10.1016/j.niox.2016.02.003>
17. **Malerba M, Radaeli A, Olivini A, Damiani G, Ragnoli B, Montuschi P, et al.** Exhaled nitric oxide as a biomarker in COPD and related comorbidities. *BioMed Res Int.* 2014;2014:271918. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/271918>
18. **de Laurentiis G, Maniscalco M, Cianciulli F, Stanzola A, Marsico S, Lundberg JO, et al.** Exhaled nitric oxide monitoring in COPD using a portable analyzer. *Pulm Pharmacol Ther.* 2008;21(4):689-93. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2008.04.006>
19. **Amer M, Cowan J, Gray A, Brockway B, Dummer J.** Effect of Inhaled  $\beta$ 2-Agonist on Exhaled Nitric Oxide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS One.* 2016;11(6):e0157019. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157019>
20. **Feng J, Lin Y, Lin J, He S, Chen M, Wu X, et al.** Relationship between Fractional Exhaled Nitric Oxide Level and Efficacy of Inhaled Corticosteroid in Asthma-COPD Overlap Syndrome Patients with Different Disease Severity. *J Korean Med Sci.* 2017;32(3):439-47. doi: <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.3.439>
21. **Alcázar-Navarrete B, Ruiz Rodríguez O, Conde Baena P, Romero Palacios PJ, Agustí A.** Persistently elevated exhaled nitric oxide fraction is associated with increased risk of exacerbation in COPD. *Eur Respir J.* 2018;51(1):1701457. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.01457-2017>
22. **Alcázar-Navarrete B, Díaz-Lopez JM, García-Flores P, Ortega-Antelo M, Aguilar-Cruz I, Ruiz-Rodríguez O, et al.** T2 Biomarkers as Predictors of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Bronconeumol.* 2021;S0300-2896(21)00386-0. doi: <https://www.archbronconeumol.org/en-t2-biomarkers-as-predictors-exacerbations-avance-S0300289621003860>
23. **Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID.** Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2015;3(6):435-42. doi: [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(15\)00106-x](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(15)00106-x)
24. **Bafadhel M, Peterson S, de Blas MA, Calverley PM, Rennard SI, Richter K, et al.** Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med.* 2018;6(2):117-26. doi: [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(18\)30006-7](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(18)30006-7)
25. **Watz H, Tetzlaff K, Wouters EFM, Kirsten A, Magnussen H, Rodríguez-Roisin R, et al.** Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: A post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4(5):390-8. doi: [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(16\)00100-4](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(16)00100-4)
26. **Harries TH, Rowland V, Corrigan CJ, Marshall IJ, McDonnell L, Prasad V, et al.** Blood eosinophil count, a marker of inhaled corticosteroid effectiveness in preventing COPD exacerbations in post-hoc RCT and observational studies: systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2020;21(1):3. doi: <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1268-7>
27. **Pavord ID, Lettis S, Locantore N, Pascoe S, Jones PW, Wedzicha JA, et al.** Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting  $\beta$ -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax.* 2016;71(2):118-25. doi: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207021>
28. **Pascoe S, Barnes N, Brusselle G, Compton C, Criner GJ, Dransfield MT, et al.** Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7(9):745-56. doi: [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(19\)30190-0](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(19)30190-0)
29. **Pavord ID, Lettis S, Anzueto A, Barnes N.** Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2016;4(9):731-41. doi: [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(16\)30148-5](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(16)30148-5)
30. **Martínez-García MA, Faner R, Oscullo G, de la Rosa D, Soler-Cataluña JJ, Ballesster M, et al.** Inhaled steroids, circulating eosinophils, chronic airway infection, and pneumonia risk in chronic obstructive pulmonary disease: A network analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(9):1078-85. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1550oc>
31. **Leigh R, Pizzichini MMM, Morris MM, Maltais F, Hargreave FE, Pizzichini E.** Stable COPD: Predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. *Eur Respir J.* 2006;27:964-71. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00072105>
32. **Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Biring S, Green R, Siva R, et al.** Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60(3):193-8. doi: <https://doi.org/10.1136/thx.2004.032516>
33. **Siva R, Green RH, Brightling CE, Shelley M, Hargadon B, McKenna S, et al.** Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: A randomised controlled trial. *Eur Respir J.* 2007;29(5):906-13. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00146306>

## Effects of Inhaled Corticosteroid/Long-Acting $\beta$ 2-Agonist combination on the Airway Microbiome of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial (DISARM)

Leitao Filho FS, Takiguchi H, Akata K, Won Ra S, Moon JY, Kim HK, Cho Y, Yamasaki K, Milne S, Yang J, Yang CWT, Li X, Nislow C, van Eeden SF, Shaipanich T, Lam S, Leung JM, Sin DD

### ABSTRACT

**Rationale:** Inhaled corticosteroids (ICS) are commonly prescribed with long-acting  $\beta$ 2-agonists (LABA) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). To date, the effects of ICS therapy on the airway microbiome in COPD are unknown.

**Objectives:** To determine the effects of ICS/LABA on the airway microbiome of patients with COPD.

**Methods:** Clinically stable patients with COPD were enrolled into a 4-week run-in period during which ICS was discontinued and all participants were placed on formoterol (Form) 12  $\mu$ g twice daily (BID). The participants were then randomized to budesonide/formoterol (Bud + Form; 400/12  $\mu$ g BID), fluticasone/salmeterol (Flu + Salm; 250/50  $\mu$ g BID), or formoterol only (12  $\mu$ g BID) for 12 weeks. Participants underwent bronchoscopy before and after the 12-week treatment period. The primary endpoint was the comparison of changes in the airway microbiome over the trial period between the ICS/LABA and LABA-only groups.

**Measurements and main results:** Sixty-three participants underwent randomization: Bud + Form ( $n = 20$ ), Flu + Salm ( $n = 22$ ), and Form ( $n = 21$ ) groups; 56 subjects completed all visits. After the treatment period, changes in  $\alpha$ -diversity were significantly different across groups, especially between Flu + Salm and Form groups ( $\Delta$ richness:  $P = 0.02$ ;  $\Delta$ Shannon index:  $P = 0.03$ ). Longitudinal differential abundance analyses revealed more pronounced microbial shifts from baseline in the fluticasone (vs. budesonide or formoterol only) group. Conclusions: Fluticasone-based ICS/LABA therapy modifies the airway microbiome in COPD, leading to a relative reduction in  $\alpha$ -diversity and a greater number of bacterial taxa changes. These data may have implications in patients who develop pneumonia on ICS.

*Am J Respir Crit Care Med.* 2021;204(10):1143-2.

### COMENTARIO

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

<sup>1</sup>Complejo Asistencial de Palencia.

<sup>2</sup>Hospital de Medina del Campo (Valladolid).

Los corticoides inhalados (CI), generalmente asociados a un agonista  $\beta$ 2 (LABA), forman parte frecuentemente del tratamiento de la EPOC. Los beneficios del tratamiento combinado frente a solo LABA incluyen una mejoría de la función pulmonar, una disminución de las exacerbaciones y una mejoría del estado general del paciente. Existen bastantes evidencias de que el tratamiento con corticoides inhalados está asociado con el incremento de las neumonías. La neumonía está asociada a alteraciones en la microbiota pulmonar, pero los efectos de los CI en la microbiota pulmonar aún son desconocidos.

El objetivo del estudio fue determinar si el tratamiento con CI y LABA modificaba la microbiota de las vías respiratorias. Este es el primer estudio aleatorizado y controlado para investigar los posibles cambios en la microbiota antes y después del tratamiento con CI/LABA vs. solo LABA. Así mismo, se compararon dos diferentes combinaciones de CI/LABA.

Se incluyeron pacientes EPOC estables y durante 4 semanas estuvieron en tratamiento únicamente con formoterol. Posteriormente, los participantes se dividieron en 3 grupos: budesonida/formoterol dos veces al día, fluticasona/salmeterol dos veces al día y formoterol dos veces al día durante 12 semanas. Los pacientes que tenían terapia anticolinérgica previamente al estudio la mantuvieron. A los pacientes se les hizo broncoscopia antes y después de las 12 semanas de tratamiento.

Se seleccionaron 63 pacientes: 20 fueron tratados con budesonida/formoterol, 22 con fluticasona/salmeterol y 21 con formoterol.

Después de las 12 semanas de tratamiento se objetivaron cambios en la microbiota, especialmente en el grupo de fluticasona/salmeterol y en el grupo de budesonida/formoterol. En los grupos con corticoides inhalados se objetivó una reducción de la diversidad de la microbiota, lo que podría implicar el desarrollo de neumonía en estos pacientes.

## Effectiveness and Safety of Inhaled Antibiotics in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Multicentre Observational Study

De la Rosa Carrillo D, Martínez-García MA, Barreiro E, Tabernero Huguet E, Costa Sola R, García-Clemente MM, Celorrio Jiménez N, Rodríguez Pons L, Calero Acuña C, Rodríguez Hermosa JL, Golpe R, Dacal Quintas R, Sánchez-Cuellar S, Torres Arroyo I, Blanco Aparicio M, Almadana Pacheco V, Miravittles M

### ABSTRACT

**Background:** We aimed to describe the effectiveness and safety of inhaled antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients, as well as the patient profile in which they are usually prescribed and the patient groups that can most benefit from this treatment.





**Methods:** Multicentre retrospective observational cohort study in COPD patients who had received  $\geq 1$  dose of inhaled antibiotics in the last 5 years. Clinical data from the two years prior to and subsequent to the start of the treatment were compared.

**Primary outcome:** COPD exacerbations. Secondary outcomes: side effects, symptomatology (sputum purulence, dyspnoea), microbiological profile and pathogen eradication.

**Results:** Of 693 COPD patients analyzed (aged 74.1; 86.3% men; mean FEV<sub>1</sub> = 43.7%), 71.7% had bronchiectasis and 46.6% presented chronic bronchial infection (CBI) by *Pseudomonas aeruginosa* (PA). After 1 year of treatment with inhaled antibiotics, there was a significant decrease in the number of exacerbations (-33.3%;  $P < .001$ ), hospital admissions (-33.3%;  $P < .001$ ) and hospitalization days (-26.2%;  $P = .003$ ). We found no difference in effectiveness between patients with or without associated bronchiectasis. Positive patient outcomes were more pronounced in PA-eradicated patients. We found a significant reduction in daily expectoration (-33.1%;  $P = .024$ ), mucopurulent/purulent sputum (-53.9%;  $P < .001$ ), isolation of any potentially pathogenic microorganisms (PPM) (-16.7%;  $P < .001$ ), CBI by any PPM (-37.4%;  $P < .001$ ) and CBI by PA (-49.8%;  $P < .001$ ). CBI by any PPM and  $\geq 3$  previous exacerbations were associated with a better treatment response. 25.4% of patients presented non-severe side-effects, the most frequent of these being bronchospasm (10.5%), dyspnoea (8.8%) and cough (1.7%).

**Conclusions:** In COPD patients with multiple exacerbations and/or CBI by any PPM (especially PA), inhaled antibiotics appear to be an effective and safe treatment, regardless of the presence of bronchiectasis.

*Arch Bronconeumol.* 2022;58(1):11-21.

## COMENTARIO

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

<sup>1</sup> Complejo Asistencial de Palencia.

<sup>2</sup> Hospital de Medina del Campo (Valladolid).

Casi la mitad de los pacientes con EPOC estable pueden presentar infecciones por microorganismos potencialmente patógenos en el curso de la evolución de la enfermedad. Esta infección crónica está asociada a un aumento de la inflamación bronquial y sistémica y a la frecuencia de agudizaciones, acelerando la pérdida de la capacidad pulmonar y empeorando la calidad de vida de los pacientes. El microorganismo más frecuentemente aislado en los cultivos es el *Haemophilus influenzae*, pero las agudizaciones más graves están producidas por bacilos gramnegativos, en especial la *Pseudomonas aeruginosa*. El uso de antibióticos inhalados está ampliamente descrito y utilizado en los pacientes con fibrosis quística o en aquellos con bronquiectasias. Hay descritas evidencias similares en pacientes EPOC con frecuentes exacerbaciones o con infecciones bronquiales crónicas, pero se precisan más estudios para poder implementarlo en las guías clínicas.

El objetivo del estudio era describir la efectividad y la seguridad de los antibióticos inhalados en la EPOC, así como el perfil de los pacientes a los que habitualmente se prescribe, y describir aquellos grupos de pacientes que se beneficiarían más de ellos.

Se trata de un estudio de cohorte observacional retrospectivo

y multicéntrico en pacientes con EPOC que habían recibido una o más dosis de antibióticos inhalados entre 2013 y 2018. Los datos se recogieron en 2019, por lo que todos los casos tenían al menos un año de seguimiento. Se compararon los datos clínicos de los años anteriores y posteriores al inicio del tratamiento.

Se analizaron 693 pacientes de 35 hospitales de toda España. El análisis efectivo fue de 443 pacientes, de los cuales 308 tenían bronquiectasias.

Después de un año de tratamiento con antibióticos inhalados, se produjo una reducción significativa en el número de exacerbaciones, de los ingresos hospitalarios y de los días de hospitalización. No se encontraron diferencias de efectividad en los pacientes con o sin bronquiectasias. Los resultados más positivos fueron en aquellos pacientes que erradicaron *Pseudomonas aeruginosa*. Se objetivó una reducción de la expectoración mucopurulenta y una reducción del aislamiento de cualquier microorganismo potencialmente patógeno.

El 25% de los pacientes presentaron efectos secundarios, ninguno severo: broncoespasmo (10,5%), disnea (8,8%) y tos (1,7%).

En conclusión, en pacientes con EPOC con exacerbaciones frecuentes o con infección bronquial crónica por cualquier microorganismo, en especial la *Pseudomonas aeruginosa*, los antibióticos inhalados son una terapia eficaz y segura, independientemente de la presencia de bronquiectasias, y usados precozmente podrían retrasar el desarrollo de bronquiectasias y mejorar el pronóstico de la enfermedad.

## Personalized Variable vs Fixed-Dose Systemic Corticosteroid Therapy in Hospitalized Patients With Acute Exacerbations of COPD. A Prospective, Multicenter, Randomized, Open-Label Clinical Trial

Li L, Zhao N, Ma X, Sun F, He B, Qin Z, Wu K, Wang X, Zhao Q, Zhang S, Nie N, Luo D, Sun B, Shen Y, He Y, Wen F, Zheng J, Jones P, Cao G

### ABSTRACT

**Background:** Systemic corticosteroids for the treatment of COPD exacerbations decrease treatment failure and shorten the length of hospitalization. However, the optimal dose is unclear.

**Research question:** Is personalized-dose corticosteroid administered according to a dosing scale more effective than fixed-dose corticosteroid administration in hospitalized patients with COPD with exacerbations?

**Study design and methods:** This was a prospective, randomized, open-label trial. In-hospital patients with COPD with exacerbations were randomly assigned at a 1:1 ratio to either the fixed-dose group (receiving the equivalent of 40 mg of prednisolone) or the



personalized-dose group for 5 days. The primary end point was a composite measure of treatment failure that included in-hospital treatment failure and medium-term (postdischarge) failure.

Secondary end points were length of stay and cost.

**Results:** A total of 248 patients were randomly assigned to the fixed-dose group ( $n = 124$ ) or personalized-dose group ( $n = 124$ ). One patient in each group was not included in the intention-to-treat population because of incorrect initial COPD diagnosis. Failure of therapy occurred in 27.6% in the personalized-dose group, compared with 48.8% in the fixed-dose group (relative risk, 0.40; 95% CI, 0.24-0.68;  $P = .001$ ). The in-hospital failure of therapy was significantly lower in the personalized-dose group (10.6% vs 24.4%;  $P = .005$ ), whereas the medium-term failure rate, adverse event rate, hospital length of stay, and costs were similar between the two groups. After treatment failure, a lower additional dose of corticosteroids and a shorter duration of treatment were needed in the personalized-dose group to achieve control of the exacerbation. In the personalized-dose cohort, those receiving 40 mg or less had an average failure rate of 44.4%, compared with 22.9% among those receiving more than 40 mg ( $P = .027$ ).

**Interpretation:** Personalized dosing of corticosteroids reduces the risk of failure because more patients were provided with a higher initial dose, especially >60 mg, whereas 40 mg or less was too low in either group.

*Chest.* 2021;160(5):1660-9.

## COMENTARIO

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

<sup>1</sup>Complejo Asistencial de Palencia.

<sup>2</sup>Hospital de Medina del Campo (Valladolid).

La medicina respiratoria de precisión pretende integrar distintas variables (dependientes del entorno, las conductuales y las genéticas) para aportar a cada paciente concreto las mejores medidas preventivas y terapéuticas. En este sentido se han estudiado distintos biomarcadores por su potencial para guiar el tratamiento broncodilatador, antibiótico y esteroideo en las agudizaciones de pacientes con EPOC.

Las principales guías internacionales sugieren la dosis equivalente a 40 mg de prednisona diaria durante 5 a 14 días en el tratamiento de las agudizaciones graves de EPOC. Por el contrario, distintos estudios de práctica clínica apuntan a que las dosis utilizadas en la práctica diaria superan esta recomendación.

En este artículo se propone una escala basada en 5 factores que permitiría personalizar la dosis de corticosteroides en el tratamiento de la agudización de EPOC. Asimismo, se diseña un ensayo prospectivo, aleatorizado y de diseño abierto para comparar su efectividad frente a la dosis habitualmente recomendada.

Las variables incluidas en esta escala son:

- Tipo de Anthonisen de agudización.
- Puntuación en CAT (COPD Assessment Test).
- Dosis previa de corticosteroides utilizada (en anteriores agudizaciones).
- Marcadores de inflamación sistémica (proteína C reactiva >7 mg/l y eosinófilos >2%).
- Análisis de gases sanguíneos.

Los resultados demuestran una menor tasa de fracaso terapéutico en el grupo de tratamiento personalizado. Esto se consigue por una reducción significativa de fracaso intrahospitalario definido por el compuesto de muerte y la necesidad de intensificar el tratamiento por mala evolución clínica. Este beneficio se atribuye a la utilización de una dosis inicial mayor a la fijada en el otro grupo, pero con una menor duración de tratamiento y con incidencia de efectos adversos similar.

Este estudio presenta distintas limitaciones, principalmente derivadas del tamaño muestral. Por otro lado, es preciso definir las mejores variables y biomarcadores. Con todo, se sugiere que muchos pacientes con EPOC se beneficiarían de una dosis mayor de corticosteroides y de un tratamiento personalizado en las agudizaciones graves.

## 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  $\beta$  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 FEV<sub>1</sub> progression in current smokers.

**Research question:** Is use of ACEi and ARB associated with less progression of emphysema and FEV<sub>1</sub> 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 volume <-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 FEV<sub>1</sub>, % predicted, 0.83; 95% CI, -0.62 to 2.3), but was when analysis was limited to consistent ACEi and ARB users (aMD of FEV<sub>1</sub>, % 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;160(4):1245-54.

### COMENTARIO

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

<sup>1</sup> Complejo Asistencial de Palencia.

<sup>2</sup> Hospital de Medina del Campo (Valladolid).

Es conocido el impacto de la pérdida de función pulmonar y la progresión del enfisema en forma de exacerbaciones, del empeoramiento de la capacidad funcional y de la muerte, entre otras. Por tanto, reducir la actividad de la enfermedad resultaría de vital importancia en el tratamiento de la EPOC. Sin embargo, no se conocen factores modificadores de su curso más allá del abandono del hábito tabáquico, el ejercicio físico o los tratamientos respiratorios (broncodilatadores y corticosteroides).

Se ha propuesto la implicación del factor TGF- $\beta$  en el desarrollo del enfisema, de la EPOC y en la afectación funcional pulmonar. Esto ha conducido al interés en el uso de IECA y ARAII por su papel antagónico sobre el mismo factor. No existía hasta el momento evidencia del papel de estos fármacos como atenuador sobre la progresión del enfisema o la EPOC en pacientes con enfermedad establecida.

Para intentar aclarar este efecto se diseña este estudio observacional que incluye a los 4.224 pacientes del estudio COPDGene en los que se pudo evaluar la evolución radiológica y funcional respiratoria a lo largo de 5 años. De todos ellos, el 28% tomaba IECA o ARAII al inicio. En este grupo se demuestra una menor progresión del enfisema frente al grupo control, siendo el efecto mayor entre los que mantuvieron el tratamiento a lo largo de los 5 años de seguimiento. El resultado se presenta también positivo, aunque no estadísticamente significativo entre los pacientes que al inicio no cumplían criterios de EPOC o enfisema. Igualmente se evidencia una atenuación en la pérdida de función pulmonar en el grupo de IECA/ARAI, especialmente entre aquellos pacientes exfumadores.

Con estos resultados se apoya la hipótesis de que el tratamiento con IECA/ARAII enlentece la progresión de la EPOC, si bien, por ser un estudio observacional, no se puede asegurar la relación causal ni se puede analizar el efecto dosis-respuesta. Por otra parte, sería interesante analizar este efecto en las distintas subpoblaciones de pacientes con EPOC y aislando el efecto del tabaquismo. Así pues, se concluye que son necesarios ensayos clínicos aleatorizados para definir el beneficio de los tratamientos cardiovasculares sobre la EPOC.

## Inhaled Corticosteroid Use Among COPD Patients in Primary Care in Spain

Miravittles M, Roman-Rodríguez M, Ribera X, Ritz J, Izquierdo JL. OPTI investigator's group

### ABSTRACT

**Purpose:** Inhaled corticosteroids (ICS) are frequently used to treat chronic obstructive pulmonary disease (COPD) outside the current recommendations. Our aim was to describe ICS use in COPD patients and to identify factors associated with ICS use among COPD patients treated within primary care in Spain.

**Patients and methods:** This was a cross-sectional, non-interventional and multicenter study of patients with COPD treated in primary care. Patient characteristics and exacerbations were described in terms of ICS use among the overall cohort, and among those with spirometry confirmed COPD (post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 second [FEV<sub>1</sub>]/forced vital capacity [FVC] ratio <70%). Multivariable logistic regression was used to identify factors associated with ICS use.

**Results:** A total of 901 patients were included, of which 47.9% (n = 432) were treated with ICS. A total of 240 patients (26.6%) experienced moderate/severe exacerbations in the prior year, while 309 (34.3%) during the previous two years. History of asthma totaled 11.6% (n = 105). The most frequent phenotype was non-exacerbator (51.6%), and the proportion of patient with moderate or severe exacerbations was significantly higher among ICS treated patients compared to non-treated: 37.5% versus 16.6% during the previous year (p<0.001), and 46.8% versus 22.8% during the previous 2-years (p<0.001), respectively. Patient characteristics were similar among spirometry confirmed patients and the overall population. Factors significantly associated with ICS use were a history of asthma (OR = 4.39, 95% CI: 2.67-7.26), the presence of moderate or severe exacerbations in the last year (OR = 2.52, 95% CI: 1.81-3.49), followed by higher mMRC and higher CAT score.

**Conclusion:** Nearly half of patients in primary care in Spain are treated with ICS, despite most of them being non-exacerbators. History of asthma, exacerbations, and worse dyspnea and CAT scores are associated with ICS use.

*Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17: 245-58.

### COMENTARIO

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

<sup>1</sup> Complejo Asistencial de Palencia.

<sup>2</sup> Hospital de Medina del Campo (Valladolid).

Los corticoides inhalados (CI) disminuyen el número de exacerbaciones y mejoran la calidad de vida en exacerbadores frecuentes. A largo plazo se asocian a un mayor riesgo de efectos secundarios, por lo que deben reservarse para personas con alto riesgo de exacerbaciones (historia previa de estas y recuento alto de eosinófilos en sangre).

Este estudio observacional, transversal, no intervencionista y multicéntrico tiene como objetivo describir el uso de CI en EPOC e identificar factores predictivos de su uso en Atención Primaria en España.

Se reclutaron pacientes EPOC (al menos dos años con el diagnóstico) de 182 centros sin exacerbación las 4 semanas previas entre septiembre de 2018 y enero de 2020. Se registraron variables sociodemográficas, así como el número de exacerbaciones en los dos años previos. El recuento de eosinófilos se clasificó como alto/bajo usando  $\geq 300$  cel/ $\mu$ L (3,6% en porcentaje).

La media de edad fue de 71 años, 80,4% fueron hombres, con un 60% de exfumadores. El FEV<sub>1</sub> medio posbroncodilatador fue 65,9%. Un 28% tuvieron niveles elevados de eosinófilos y un 51,6% eran no agudizadores. El grupo GOLD más prevalente fue el B (61,5%), seguido del D (27,2%).

Hasta el 47,9% fueron tratados con CI. El mayor uso se dio en el fenotipo EPOC-asma, en pacientes con exacerbaciones en el último año, en el grupo GOLD D y en los subgrupos de gravedad III y IV. El aumento en cada grado de la escala de disnea mMRC y de cada unidad en CAT se asoció con mayor uso de los mismos.

En la muestra, la utilización de CI no se asoció con el recuento de eosinófilos, lo que podría sugerir una falta de conocimiento y, sin embargo, se asoció con el mMRC y el CAT, lo que indica que el control de síntomas impulsa la prescripción.

## Otros artículos recomendados

**Stefan M, Pekow S, Priya A, ZuWallack R, Spitzer KA, Lagu TC, et al.** Association between Initiation of Pulmonary Rehabilitation and Rehospitalizations in Patients Hospitalized with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;204(9):1015-23. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.202012-4389oc>

**Miravittles M, Calle M, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, Cosío BG, et al.** Actualización 2021 de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Arch Bronconeumol.* 2022;58(1):69-81. doi: <https://www.archbronconeumol.org/en-actualizacion-2021-guia-espanola-epoc-articulo-S0300289621001034>

**Soler-Cataluña JJ, Piñera P, Trigueros JA, Calle M, Casanova C, Cosío BG, et al.** Actualización 2021 de la guía española de la EPOC (GesEPOC). Diagnóstico y tratamiento del síndrome de agudización de la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2022; 58(2): 159-170. doi: <https://www.archbronconeumol.org/en-actualizacion-2021-guia-espanola-epoc-articulo-S0300289621001666>





# Análisis combinado de mortalidad en pacientes con EPOC que reciben broncodilatación dual con/sin corticosteroides inhalados

Patricia García Sidro

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de la Plana (Castellón).

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) está asociada a una gran carga económica, social y sanitaria. Según datos de la OMS, en 2019 ocasionó 3,23 millones de defunciones en todo el mundo, lo que posiciona esta patología en el tercer puesto de causas de muerte<sup>(1)</sup>. Las guías clínicas para el tratamiento de la EPOC han recomendado y recomiendan consistentemente los broncodilatadores inhalados de acción prolongada (BDLD), ya sean antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA) o agonistas  $\beta_2$  inhalados de acción prolongada (LABA), como terapia inicial de mantenimiento. Los BDLD deben utilizarse como primer escalón en el tratamiento de todos los pacientes con síntomas persistentes que precisan tratamiento de forma regular porque permiten un mayor control de los síntomas que el conseguido con los BD inhalados de corta duración (BDCD) y mejoran la función pulmonar, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida<sup>(2)</sup>. Además, los BDLD han demostrado reducir el número de exacerbaciones, tanto los LABA como los LAMA<sup>(3)</sup>. Si no se logra el control de la enfermedad con un solo BD, las guías recomiendan su uso combinado<sup>(4,5)</sup>.

Aunque existe un acuerdo general sobre el papel de los LAMA y los LABA en el tratamiento de la EPOC, el papel de los glucocorticoides inhalados (CI) ha sido objeto de mucho debate, debido a las preocupaciones sobre la seguridad, particularmente sobre el riesgo de neumonía<sup>(6)</sup>.

En la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD)<sup>(7)</sup> se recomienda limitar su indicación a pacientes con pérdida grave de la función

**«En 2019 ocasionó 3,23 millones de defunciones en todo el mundo, lo que posiciona esta patología en el tercer puesto de causas de muerte»**

pulmonar y las exacerbaciones frecuentes, a pesar de un tratamiento óptimo con BD, los denominados «grupo D». No obstante, clasificar a un paciente como D no se asocia a ningún tratamiento concreto, sino que requiere una subclasificación para definir la opción más adecuada, siendo las distintas opciones: LABA/LAMA en pacientes muy sintomáticos; LABA/CI en los que tienen más de 300 eosinófilos/ $\mu\text{l}$ ; LAMA/LABA/CI como tratamiento inicial para pacientes con mayor riesgo de exacerbaciones y niveles de eosinófilos en sangre  $\geq 300$  células/ $\mu\text{l}$ ; y como seguimiento para pacientes con

mayor riesgo de exacerbaciones, a pesar del tratamiento con LABA/CI o LAMA/LABA, y con niveles de eosinófilos en sangre  $\geq 100$  células/ $\mu\text{l}$ , dejando LAMA de primera opción para el resto. En cuanto a la nueva actualización de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC)<sup>(8)</sup>, en la mayoría de las recomendaciones de tratamiento coinciden con los expuestos en GOLD e, incluso, plantea los mismos puntos de corte en la concentración de eosinófilos en sangre para recomendar el uso de CI, cosa que no es de extrañar, ya que parten de la evaluación de las mismas evidencias. Como particularidad, aquellos pacientes que mantienen síntomas importantes, a pesar de optimizar el tratamiento inhalado, recomienda la evaluación de los rasgos tratables y un tratamiento de segunda línea o no inhalado, además del uso de la herramienta de control de la EPOC para evaluar el posible escalado o desescalado del tratamiento. Se podría decir que GOLD y GesEPOC utilizan dos caminos para llegar al mismo lugar.

Reducir la elevada mortalidad asociada a la EPOC ha sido motivo de estudio y objetivo de ensayos clínicos y análisis *post hoc* que intentan analizar el impacto de los tratamientos en su evolución desde hace más de una década. Recientemente, hemos asistido a la publicación de varios ensayos que analizan la tasa de muerte en pacientes con EPOC tratados con una combinación de dos BDLD (LABA/LAMA) con o sin CI. El resultado de estos estudios sugiere que los pacientes que reciben triple terapia (TT), dos



BD (LABA/LAMA) más CI, tienen un menor riesgo de muerte en comparación con los tratados con dos BD sin CI. Es importante destacar que estos estudios solo incluyeron pacientes con antecedentes de exacerbaciones, un subgrupo cualitativamente muy importante, pero cuantitativamente más limitado dentro de esta patología<sup>(9)</sup>. En concreto, el estudio IMPACT reportó un riesgo de mortalidad por todas las causas o *hazard ratio* (HR) en un año de 0,72 (IC95%: 0,53-0,99)<sup>(10)</sup> comparando la TT con la terapia dual. En el estudio ETHOS se constató una HR de 0,51 (0,33-0,80)<sup>(11)</sup>. Sin embargo, en ambos estudios, la reducción en la mortalidad no es del todo uniforme a lo largo del año, apreciándose una mayor reducción durante los tres primeros meses tras el inicio del tratamiento en comparación con el resto del año de seguimiento, probablemente debido a la población de estudio elegida, es decir, pacientes con dos o más exacerbaciones en el año anterior, que en un gran porcentaje ya llevaban CI (más del 70%) antes de entrar en el ensayo. Quizá la evidencia mostrada refleja más el efecto de la retirada del tratamiento para muchos pacientes que se benefician de los CI que realmente de la contribución de la escalada a TT en reducir la mortalidad, una diferencia más marcada entre los pacientes con niveles elevados de eosinófilos en sangre respecto al resto, sin obviar que la tasa de neumonía fue más de un 50% mayor con la TT que la BD dual (9,6 vs. 6,1 por 100 pacientes/año). Un análisis de tres ensayos clínicos de 52 semanas de la TT con dipropionato de beclometasona/

«Reducir la elevada mortalidad asociada a la EPOC ha sido motivo de estudio y objetivo de ensayos clínicos y análisis *post hoc* que intentan analizar el impacto de los tratamientos en su evolución desde hace más de una década»

glicopirrolato/fumarato de formoterol (TRIBUTE, TRINITY y TRILOGY) sugirió que los pacientes que recibieron esta TT tenían un riesgo de muerte menor que los que recibieron LAMA o LAMA/LABA; sin embargo, no se alcanzó la significación estadística<sup>(12)</sup>. Es importante remarcar que ninguno de estos ensayos fue diseñado o potenciado para valorar la mortalidad.

No obstante, la realidad es que la mayoría de los pacientes con EPOC no tienen exacerbaciones frecuentes y disponemos de pocos datos sobre la mortalidad en pacientes

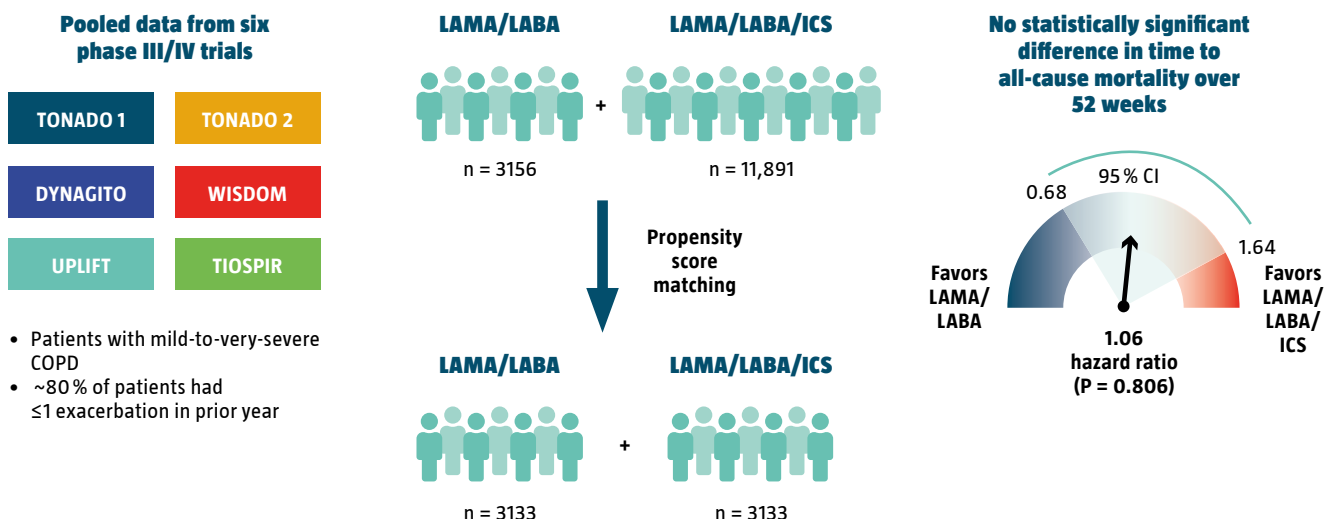
que reciben un tratamiento BD dual frente a una TT con un menor riesgo de exacerbar. Es por eso que los resultados del estudio analizado en este documento son tan interesantes para nuestra práctica clínica diaria, ya que se investiga el riesgo de muerte en pacientes con un bajo riesgo de exacerbaciones en relación al tratamiento inhalado habitual. En este sentido, encuentran que no hay diferencia en el riesgo de muerte para los pacientes con EPOC tratados con terapia doble o triple, unos hallazgos que apoyan el beneficio en la supervivencia con la TT observado en los estudios comentados anteriormente, lo que podría ser específico de una población determinada.

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

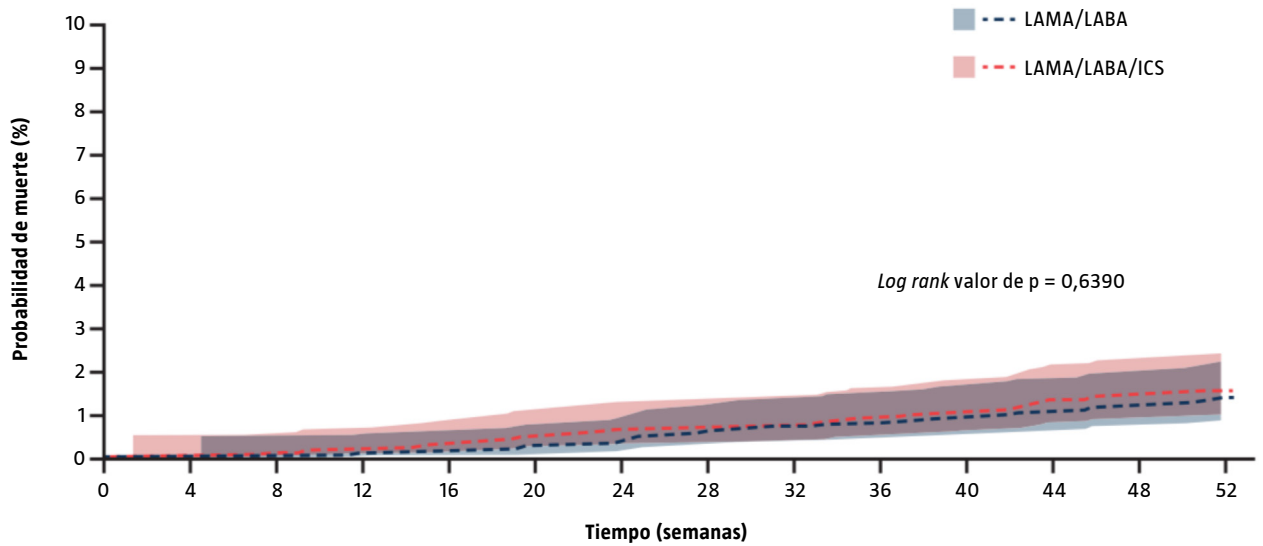
En el estudio que es objeto de este análisis se extraen los datos de seis ensayos clínicos, incluyendo un total de más de 6.000 pacientes, con el objetivo de comparar el riesgo de mortalidad por todas las causas en pacientes con EPOC de leve a muy grave con bajo riesgo de exacerbar que reciben tratamiento con BD dual o TT<sup>(13)</sup> (figura 1). Solo el 19% de los pacientes había experimentado más de una exacerbación en el año anterior a su participación en un estudio.

Los hallazgos de mortalidad obtenidos en esta población ponen en evidencia que la TT no conlleva un beneficio de la supervivencia en comparación con la BD dual en pacientes con un bajo riesgo de exacerbación, una población que refleja a la mayor parte de pacientes con EPOC (figura 2). En varios ensayos clínicos previos ya se había

Figura 1. Cuadro resumen del estudio analizado.



**Figura 2. Probabilidad estimada de mortalidad por todas las causas durante 52 semanas (en tratamiento).**  
Las regiones sombreadas representan bandas de igual precisión del 95 %.



Número en riesgo														
LAMA/LABA	3133	3109	3057	3013	2979	2945	2919	2882	2860	2839	2817	2801	2784	2104
LAMA/LABA(ICS)	3133	3116	3044	2990	2956	2915	2886	2857	2837	2816	2793	2769	2754	2342



evaluado el efecto sobre la mortalidad de diferentes tratamientos inhalados para la EPOC, aunque ninguno de ellos había analizado una BD dual frente a una TT. En los ensayos TORCH y SUMMIT (LABA/CI, LABA solo o CI solo en comparación con placebo) no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad<sup>(14,15)</sup>. En el estudio UPLIFT, la reducción en la mortalidad por todas las causas con LAMA frente a placebo no alcanzó una significación estadística tras 4 años de tratamiento<sup>(16)</sup>. Tampoco se demostró la diferencia significativa en la mortalidad entre los pacientes tratados con BD dual frente a la monoterapia LAMA o LABA o al comparar esta BD dual con combinaciones de LABA/CI<sup>(17)</sup>.

En este estudio más del 35% de los pacientes analizados no tenían antecedentes de exacerbaciones en el año previo. Aunque, desafortunadamente, no se recogen los datos de eosinofilia en sangre periférica para poder investigar la influencia de los eosinófilos en los resultados obtenidos, todo indica que los CI no son necesarios para el tratamiento en pacientes con bajo riesgo de exacerbaciones, en los que no parece ser importante considerar el recuento de eosinófilos a la hora de plantear el tratamiento más adecuado. Contrariamente, en los estudios ya comentados IMPACT y ETHOS, los pacientes con niveles altos de eosinofilia

**«En el estudio que es objeto de este análisis se extraen los datos de seis ensayos clínicos, incluyendo un total de más de 6.000 pacientes, con el objetivo de comparar el riesgo de mortalidad por todas las causas en pacientes con EPOC de leve a muy grave con bajo riesgo de exacerbar que reciben tratamiento con BD dual o TT»**

en sangre periférica (>150 células/ $\mu$ l) son los que muestran mayor probabilidad de beneficiarse de añadir CI a su tratamiento BD, además de permitirse en la inclusión pacientes con características de asma, excluidos en todos los estudios utilizados para este análisis. Además, ningún paciente en el grupo LAMA/LABA había usado previamente CI, mientras que los del grupo de TT habían recibido CI antes de entrar en el estudio, por lo que un «efecto retirada» no puede haber influido en los resultados presentados. Por el contrario, en los estudios IMPACT y ETHOS, en los últimos 9 meses de seguimiento la incidencia de exacerbaciones con BD dual fue prácticamente idéntica a la de la TT, un efecto que probablemente también explique la menor incidencia de exacerbaciones con LABA/CI que con BD dual y totalmente opuesto a los resultados del ensayo FLAME, en el que la BD dual resultó ser la opción más adecuada para prevenir exacerbaciones<sup>(18)</sup>.

El ensayo controlado y aleatorizado es el método científico por excelencia para evaluar la eficacia de los fármacos, en particular para obtener la aprobación de las agencias reguladoras. En un estudio para valorar la eficacia de un fármaco como los CI sobre la mortalidad, previamente a la aleatorización, los pacientes que ya reciben TT deberían quedar completamente excluidos para la

rama de tratamiento con LABA/LAMA, mientras que los demás se deberían asignar de modo aleatorio a los grupos de tratamiento, de modo que los pacientes tratados con BD dual deben ser asignados al azar al brazo de TT o al brazo de LAMA/LABA, pero no al brazo de LABA/CI. Para escalar de LABA/CI a TT, el diseño debe seleccionar solo pacientes ya tratados con LABA/CI para ser aleatorizados a TT o LABA/CI, pero no al BD dual, evitando así los efectos de la retirada de los CI que han podido afectar a los resultados de los recientes ensayos de TT. Las inconsistencias en los hallazgos de los ensayos recientes de TT en la EPOC se deben, al menos en parte, al diseño basado en la aleatorización «no seleccionada» y a la interrupción de los tratamientos ya utilizados previamente por los pacientes incluidos, si bien estas inconsistencias se han puesto en evidencia sobre todo en los análisis *post hoc* que analizan el resultado en la mortalidad y que también influyen en el resultado primario sobre la reducción de exacerbación moderada o grave.

Con los resultados obtenidos, se afianzan más las recomendaciones de las guías más extendidas para el manejo de la EPOC que aconsejan reservar la TT para un subgrupo de pacientes muy concreto: aquellos que tienen un mayor riesgo de exacerbaciones y niveles de eosinófilos  $\geq 300$  células/ $\mu\text{l}$ , evitando así un uso innecesario de los CI, no exentos de efectos adversos (mayor riesgo de neumonía, mal control de la diabetes,

menos muertes por causas cardiovasculares en los grupos de CI en comparación con el grupo LAMA/LABA. Los beneficios del tratamiento con CI sobre los efectos cardiovasculares también se han remarcado en otros estudios. Los mecanismos precisos de estos efectos siguen sin estar aclarados, postulando algunas teorías que los CI podrían reducir la inflamación sistémica<sup>(19)</sup>, aunque habría que destacar el efecto que una BD dual ejerce sobre la mecánica cardíaca al mejorar la hipersuflación pulmonar<sup>(20)</sup>.

Es importante puntualizar que las combinaciones de dosis fijas (CDF) de BD (LABA/LAMA) actualmente comercializadas pueden tener efectos diferentes sobre el FEV<sub>1</sub>, el TDI (índice de disnea transicional), el SGRQ (*St. George Respiratory Questionnaire*) y el riesgo de efectos adversos cardiovasculares. Concretamente, en una reciente revisión sistemática asociada a un metaanálisis de las CDF de LABA/LAMA actualmente autorizadas, tiotropio/olodatreol fue en general la CDF más eficaz, caracterizada por un buen perfil de seguridad, y aclidinio/formoterol fue la CDF más segura<sup>(21)</sup>.

### CONCLUSIONES

El resultado de estos estudios respalda las recomendaciones actuales de las guías sobre la EPOC, que indican que la piedra angular para el tratamiento de la mayoría de los pacientes sigue siendo la BD y que la TT debe reservarse para aquellos

en un dispositivo ofrece simplicidad en el tratamiento de la EPOC, cualquier posible beneficio podría ensombrecerse por los potenciales efectos adversos si la TT se expande a pacientes menos graves o sin riesgo de agudización. Es importante tener en cuenta que cada una de las combinaciones de dosis fijas de LABA/LAMA disponibles tiene un perfil de eficacia-seguridad específico que es preciso tener en cuenta para un tratamiento personalizado de la EPOC.

El tratamiento de la EPOC se podría resumir en 3 principios: 1) optimizar la BD para paliar los síntomas y reducir el riesgo de agudizaciones; 2) añadir CI si, a pesar de la BD, siguen existiendo agudizaciones y el paciente es de perfil eosinofílico; y 3) si, a pesar de un tratamiento inhalado óptimo, persisten los síntomas o las agudizaciones, evaluar los rasgos tratables y la necesidad de tratamientos de segunda línea<sup>(22)</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. **Organización Mundial de la Salud.** Las 10 principales causas de defunción [internet]. [Consultado: mayo 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. **Anzueto A, Miravittles M.** The role of fixed-dose dual bronchodilator therapy in treating COPD. *Am J Med.* 2018;131(6):608-22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.12.018>
3. **Puhan MA, Bachmann LM, Kleijnen J, Riet GT, Kessels AG.** Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *BMC Med.* 2009;7:2. doi: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-7-2>
4. **Mammen MJ, Pai V, Aaron SD, Nici L, Alhazzani W, Alexander PE.** Dual LABA/LAMA Therapy versus LABA or LAMA Monotherapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systematic Review and Meta-analysis in Support of the American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(9):1133-43. doi: <https://doi.org/10.1513/annalsats.201912-915oc>
5. **Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M.** A Systematic Review With Meta-Analysis of Dual Bronchodilation With LAMA/LABA for the Treatment of Stable COPD. *Chest.* 2016;149(5):1181-96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.02.646>
6. **Ernst P, Saad N, Suissa S.** Inhaled corticosteroids in COPD: the clinical evidence. *Eur Respir J.* 2015;45(2):525-37. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00128914>

**«El resultado de estos estudios respalda las recomendaciones actuales de las guías sobre la EPOC que indican que la piedra angular para el tratamiento de la mayoría de los pacientes sigue siendo la BD y la TT debe reservarse para aquellos pacientes con un alto riesgo de exacerbaciones»**

osteoporosis, cataratas, etc.). No obstante, quizá atribuir un efecto sobre la mortalidad global a solo un año de seguimiento sea un poco aventurado.

Cabe destacar que la causa de mortalidad más común en ETHOS e IMPACT fue la cardiovascular y ambos estudios reportaron

pacientes con un alto riesgo de exacerbaciones. Hasta que no haya más evidencia rigurosa disponible, la escalada a la TT debe realizarse solo después de un tratamiento BD optimizado en pacientes con EPOC más sintomática con exacerbaciones frecuentes con perfil eosinofílico. Aunque la TT solo





7. **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.** Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2021). GOLD; 2021 [consultado: abril 2022]. Disponible en: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf)
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.* 2022;58(1):69-81. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.03.005>
9. **Calle Rubio M, Casamor R, Miravittles M.** Identification and distribution of COPD phenotypes in clinical practice according to Spanish COPD Guidelines: the FenePOC study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:2373-83. doi: <https://doi.org/10.2147/copd.s137872>
10. **Lipson DA, Crim C, Criner GJ, Day NC, Dransfield MT, Halpin DMG, et al.** Reduction in all-cause mortality with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(12):1508-16. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201911-2207oc>
11. **Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, et al.** Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide/glycopyrrolate/formoterol for chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, double-blind, multicenter, parallel-group study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(5):553-64. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2618oc>
12. **Vestbo J, Fabbri L, Papi A, Petruzzelli S, Scuri M, Guasconi A, et al.** Inhaled corticosteroid containing combinations and mortality in COPD. *Eur Respir J.* 2018;52(6):1801230. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.01230-2018>
13. **Miravittles M, Verhamme K, Calverley PM et al.** A Pooled Analysis of Mortality in Patients with COPD Receiving Dual Bronchodilation with and without Additional Inhaled Corticosteroid. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:545-58. doi: <https://doi.org/10.2147/copd.s350167>
14. **Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al.** Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007;356(8):775-89. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa063070>
15. **Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, Crim C, et al.** Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10030):1817-26. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30069-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30069-1)
16. **Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Mehra S, Tashkin DP, et al.** Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(10):948-55. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.200906-0876oc>
17. **Oba Y, Keeney E, Ghatehorde N, Dias S.** Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;12(12):CD012620. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012620.pub2>
18. **Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al.** Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med.* 2016;374(23):2222-34. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1516385>
19. **Rabe KF, Hurst JR, Suissa S.** Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? *Eur Respir Rev.* 2018;27(149):180057. doi: <https://doi.org/10.1183/16000617.0057-2018>
20. **Hohlfeld JM, Vogel-Claussen J, Biller, H et al.** Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(5):368-78. doi: [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(18\)30054-7](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(18)30054-7)
21. **Rogliani P, Matera MG, Ritondo BL, De Guido I, Puxeddu E, Cazzola, et al.** Efficacy and cardiovascular safety profile of dual bronchodilation therapy in chronic obstructive pulmonary disease: A bidimensional comparative analysis across fixed-dose combinations. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019;59:101841. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2019.101841>
22. **Miravittles M.** GesEPOC 2021 y GOLD 2021. ¿Más cerca o más lejos? *Arc Bronconeumol.* 2002;58(1):1-2. doi: <https://www.arch-bronconeumol.org/en-gesepoc-2021-gold-2021-mas-articulo-S0300289621001307>



# In-Check DIAL G16®: la necesidad de medir el flujo inspiratorio para la elección correcta de un dispositivo de inhalación

Belén Alonso Ortiz

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Doctor Negrín de Gran Canaria (Las Palmas de Gran Canaria).  
Coordinadora del Grupo de Trabajo EPOC de la Sociedad Española de Medicina Interna.

En los últimos años, nuevos dispositivos de inhalación se han ido incorporando al gran mapa de la terapia inhalada<sup>(1)</sup>, así como la medida del flujo de inspiración a través de un dispositivo de entrenamiento de técnicas de inhalación<sup>(2)</sup>. El mayor uso de estos dispositivos de entrenamiento por parte de los profesionales de la medicina permite proveer de información real y objetiva del flujo inspiratorio de cada paciente, detectar errores en la técnica de inhalación y pautar el inhalado más adecuado a cada paciente.

In-Check DIAL G16® (Clement Clarke International Ltd, Edimburgo, Q3 2016) es un dispositivo de tercera generación de gran

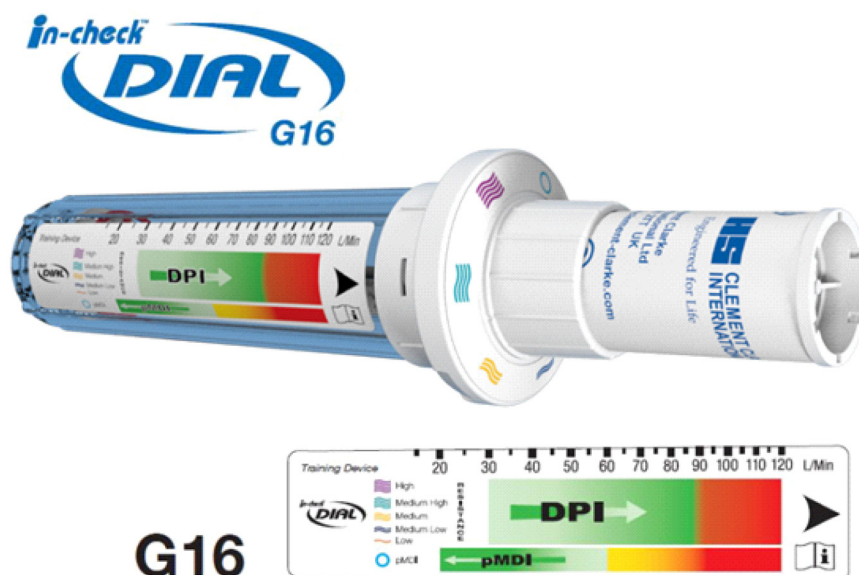
ayuda para los profesionales sanitarios en su práctica diaria. Asimismo, permite a los pacientes la posibilidad de entrenar y mejorar la técnica inhalatoria con el inhalador seleccionado (figura 1)<sup>(2-4)</sup>.

Este dispositivo mide de forma rápida el flujo inspiratorio máximo del paciente simulando las características de resistencia interna de un dispositivo de inhalación específico. El paciente puede ser entrenado para llevar a cabo una correcta técnica de inhalación a una ratio de flujo conocido que se ajusta con su dispositivo de inhalación (DPI o pMDI).

Así es como la última versión de este dispositivo, In-Check DIAL G16®, agrupa los

**«Permite proveer de información real y objetiva del flujo inspiratorio de cada paciente, detectar errores en la técnica de inhalación y pautar el inhalado más adecuado a cada paciente»**

Figura 1. Dispositivo In-Check DIAL G16®.

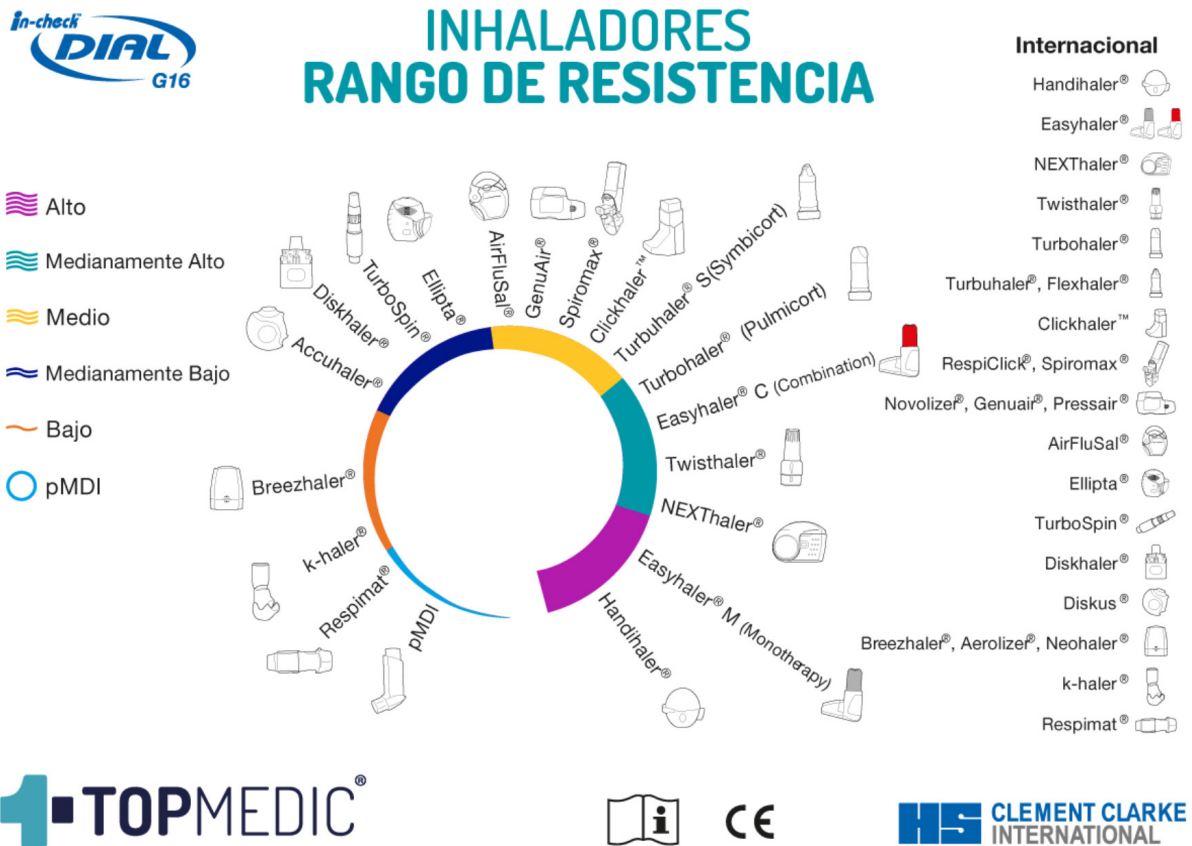


distintos dispositivos de inhalación disponibles en el mercado en función de su resistencia interna al flujo de aire. Hay seis grupos de resistencia, cinco de los cuales se relacionan con los inhaladores de polvo seco (DPI) y uno relacionado con los inhaladores de dosis medida presurizados (pMDI). Algunas de las marcas de inhaladores incluidas son: Turbuhaler®, Twisthaler®, Aerolizer®, Handihaler®, Accuhaler®, Ellipta® y Respimat®<sup>(3,4)</sup>.

Incorpora una guía breve que permite identificar de manera sencilla el grupo de resistencia al que pertenece cada tipo de inhalador hasta un total de 16 dispositivos. La misma información se suministra también en una hoja plastificada que incluye un par de esquemas muy gráficos y sencillos de interpretar (figuras 2 y 3).



Figura 2. Esquema de los 16 dispositivos de inhalación según el rango de resistencias.



Dos piezas fundamentales de este dispositivo de entrenamiento son el adaptador y la boquilla de inspiración unidireccional<sup>(3,4)</sup>:

**Adaptador**

In-Check DIAL G16® puede medir el caudal de flujo específico de un inhalador concreto

**Boquilla**

La boquilla de inspiración con válvula anti-retorno permite utilizar este dispositivo en diferentes tipos de pacientes; es adaptable para su uso en adultos y en niños, protegiendo al paciente y al dispositivo de contaminaciones cruzadas. Es de uso individual y desechable.

nuevamente, con un leve golpe el equipo se reinicia para repetir el proceso.

**CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES<sup>3</sup>**

- Agrupación de inhaladores en función de su resistencia interna de flujo para adaptarse a los inhaladores más clásicos, pero también a los nuevos inhaladores.

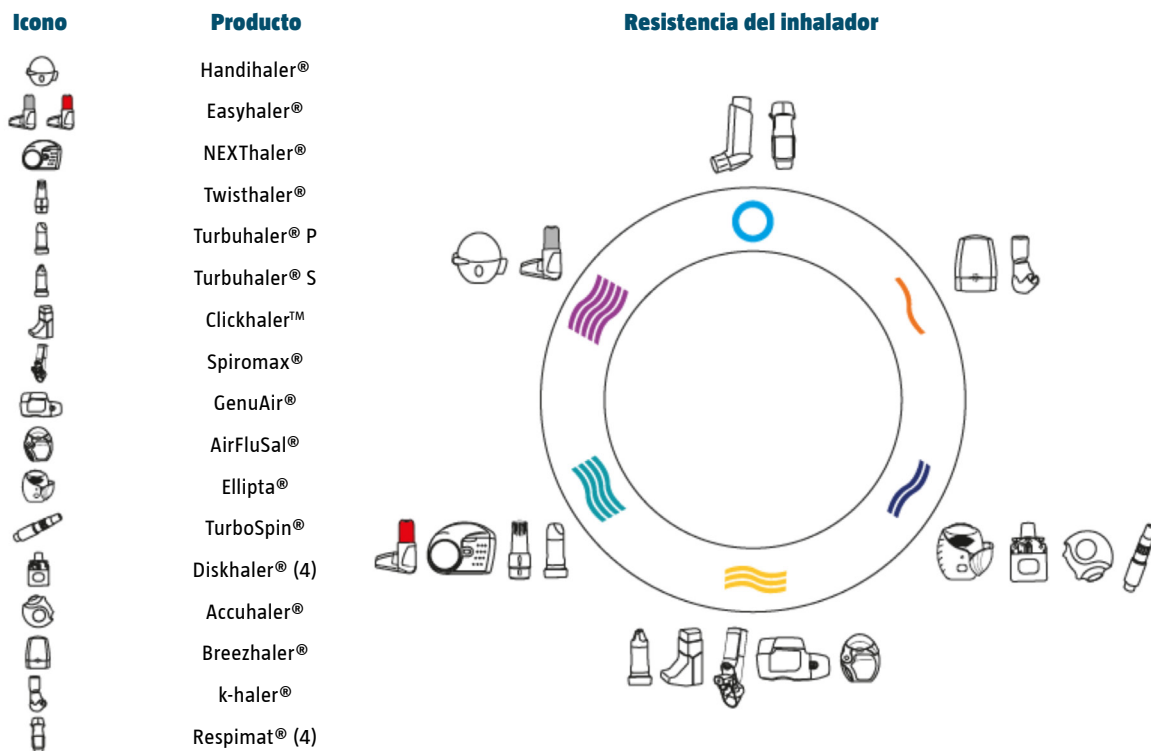
**«Debido a que muchos pacientes no utilizan de manera correcta sus inhaladores, el dispositivo de entrenamiento In-Check Dial G16® es el mejor aliado para pautar el inhalador más adecuado para cada paciente»**

mediante el uso de un adaptador restrictivo específico. El pack incluye un adaptador de ejemplo. Existe igualmente la posibilidad de solicitar al fabricante otros adaptadores a medida.

El uso de este dispositivo es muy sencillo y de fácil configuración. Se maneja con un magnetismo que mantiene su ubicación después de que el paciente realice la técnica inhalatoria y, para reiniciar y usar

- Calibrado individualmente para conseguir la máxima precisión.
- Fácil de limpiar.
- Posibilidad de entrenar la técnica inhalatoria tanto de los dispositivos

Figura 3. Iconos, marcas de dispositivos e iconos de los seis grupos de resistencia interna que incluyen a los 16 inhaladores.



de cartucho presurizado (pMDI) como los de polvo seco (DPI).

- Posibilidad de aprendizaje para los pacientes de cómo inhalar a una ratio de flujo correcto según el dispositivo de inhalación que utilicen.
- El entrenamiento de inhalación puede ser realizado rápidamente.
- Bajo coste, herramienta sencilla de usar tanto para sanitarios como para pacientes y/o cuidadores, método efectivo para el aprendizaje de la técnica de inhalación.

- El entrenamiento de inhalación puede ser realizado rápidamente.
- Bajo coste, simple, método sencillo y efectivo para el aprendizaje de la técnica de inhalación correcta.

**¿QUÉ TIPOS DE DISPOSITIVO DE INHALACIÓN INCLUYE?**

Además de los inhaladores pMDI, el dispositivo de entrenamiento permite medir el

caudal de flujo y entrenarse en la técnica inhalatoria de las siguientes marcas de inhaladores. Se detallan los 16 inhaladores siguiendo el orden alfabético<sup>(3)</sup>:

- Accuhaler®/Diskus®
- AirFluSal®
- Breezhaler®
- Clickhaler™
- Diskhaler®
- Easyhaler® M (Monotherapy)
- Easyhaler® C (Combination)
- Ellipta®
- Genuair®/Novolizer®/PressAir®
- HandiHaler®
- k-haler®
- NEXThaler®
- Respimat®
- Spiromax®/Respiclick®
- Turbohaler® (Symbicort)/Flexhaler®
- Turbohaler® MK II (Pulmicort)
- TurboSpin®
- Twisthaler®

**ESPECIFICACIONES TÉCNICAS**

- Dimensiones: 174 x 58 mm sin boquilla; 213 x 58 mm con boquilla.
- Peso: 106 gramos.
- Rango de medición: 15-120 l/min.
- Precisión: ±10% o 10 l/min.
- Repetibilidad: 5 l/min.
- Máxima precisión.
- Fácil de limpiar.
- Entrenamiento de la técnica de inhalación tanto para dispositivos DPI o pMDI.
- Los pacientes pueden aprender cómo inhalar a una ratio de flujo correcto.

**«El dispositivo mide el flujo inspiratorio máximo del paciente, simulando las características de cada inhalador, al tener en cuenta la resistencia interna del dispositivo»**

Conviene recordar que el buen uso de un inhalador depende del flujo de inspiración. Para conseguir un buen depósito pulmonar de los fármacos inhalados, los inhaladores DPI dependen particularmente





de la adecuación de los flujos generados al inicio de la inhalación, mientras que los inhaladores pMDI dependen de no exceder un cierto caudal<sup>5</sup>. Por todo ello, el uso habitual del dispositivo de entrenamiento In-Check DIAL G16<sup>®</sup> resulta de gran interés para clínicos y pacientes con indicación de uso de inhaladores.

**¿CÓMO USAR EL DISPOSITIVO DE ENTRENAMIENTO IN-CHECK DIAL G16<sup>®</sup>?**

**1. Reinicie el dispositivo In-Check DIAL G16<sup>®</sup>.** Sostenga el instrumento verticalmente con la boquilla hacia arriba, de modo que el extremo redondeado del dispositivo de entrenamiento se puede golpear firmemente contra la otra mano o contra una superficie horizontal, como una mesa. Esta acción desalojará el peso de restablecimiento magnético, lo que devolverá el cursor rojo a la posición de salida. El dispositivo ahora debe girarse 180 grados para devolver el peso magnético a su posición de inicio.

**2. Alinear el selector de cuadrante con el icono de color deseado.** Se debe apreciar un clic audible.

**3. Coloque una boquilla limpia.** Es preferible el uso de las boquillas inspiratorias unidireccionales desechables.

**4. Pida al paciente que exhale todo el aire de los pulmones que le sea posible.**

**5. Pida al paciente que selle los labios alrededor de la boquilla.** Según el inhalador elegido, indique al paciente que inhale de la manera recomendada por el fabricante del inhalador.

**6. Registre el flujo inspiratorio máximo desde la posición del cursor rojo contra la escala.** Reiniciar y repetir dos veces más, asegurando la técnica inhalatoria correcta cada vez.

**7. Compare los valores logrados con los flujos objetivo para ese dispositivo.** Para operar un dispositivo inhalador correctamente, el paciente debe ser capaz de alcanzar una velocidad de flujo dentro del rango clínicamente efectivo.  
\*P.ej.: Accuhaler<sup>®</sup>: tasa de flujo clínicamente efectiva 30-90 l/min.

**8. Si después de un entrenamiento repetido el paciente no puede alcanzar el rango de flujo adecuado para ese inhalador, el profesional sanitario deberá considerar el cambio de dispositivo de inhalación.**

Cabe mencionar que la medición del flujo inspiratorio y el dispositivo de entrenamiento In-Check DIAL se han estudiado extensamente, existiendo muchas referencias en la literatura científica<sup>(7-14)</sup>. A reseñar que en la tarjeta de información del kit del dispositivo de entrenamiento In-Check DIAL G16<sup>®</sup> se incluyen algunas referencias bibliográficas.

Por último, incluimos los siguientes enlaces de dos vídeos muy sencillos que explican el uso correcto de In-Check DIAL G16<sup>®</sup>:

- <https://www.youtube.com/watch?v=bGCfCGw9h24&t=3s> (2'50'')
- <https://www.youtube.com/watch?v=n8MQUfjnEY> (1'33'')

**BIBLIOGRAFÍA**

1. **Mapa de la terapia inhalada.** Tratamientos disponibles en la terapia de mantenimiento de la EPOC. [Consulta: mayo 2022]. Disponible en: [https://www.avancesenrespiratorio.com/mapa\\_terapia\\_inhalada](https://www.avancesenrespiratorio.com/mapa_terapia_inhalada)
2. **Sanders MJ.** Guiding inspiratory flow: development of the In-Check DIAL G16, a tool for improving inhaler technique. *Pulm Med.* 2017;2017:1495867. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/1495867>
3. **Top Medic.** Ficha técnica In-Check Dial G16 [Internet]. [Consultado: mayo 2022]. Disponible en: <https://topmedic.cl/wp-content/uploads/2020/09/Ficha-Tecnica-In-Check-DIAL-G16.pdf>
4. **Top Medic.** Manual entrenador técnicas inhalación In-Check Dial G16 [Internet]. [Consultado: mayo 2022]. Disponible en: <https://topmedic.cl/wp-content/uploads/2020/09/Manual-Entrenador-Tecnicas-Inhalacion-In-Check-DIAL-G16.pdf>
5. **Sanchis J, Corrigan C, Levy ML, Viejo JL.** Inhaler devices - from theory to practice. *Respir Med.* 2013;107(4):495-502.
6. **Clement Clarke International.** Disposable inspiratory one-way mouthpiece with In-Check DIAL G16. Instructions for use [Internet]. [Consultado: mayo 2022]. Disponible en: [https://www.haag-streit.com/fileadmin/Clement\\_Clarke/Inhaler\\_Technique\\_Training/In-Check\\_DIAL\\_G16/3109305\\_In-ChDIAL\\_G16\\_\\_12\\_Lang\\_\\_\\_-issue\\_10.pdf](https://www.haag-streit.com/fileadmin/Clement_Clarke/Inhaler_Technique_Training/In-Check_DIAL_G16/3109305_In-ChDIAL_G16__12_Lang___-issue_10.pdf)

7. **Baloira A, Abad A, Fuster A, García Rivero JL, García-Sidro P, Márquez-Martín, et al.** Lung deposition and inspiratory flow rate in patients with chronic obstructive pulmonary disease using different inhalation devices: a systematic literature review and expert opinion. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:1021-33. doi: <https://doi.org/10.2147/copd.s297980>
8. **Leving MT, Kocks J, Bosnic-Anticevich S, Dekhuijzen R, Usmani OS.** Relationship between peak inspiratory flow and patient and disease characteristics in individuals with COPD - a systematic scoping review. *Biomedicines.* 2022;10(2):458. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020458>
9. **Mahler DA, Halpin DM.** Peak inspiratory flow as a predictive therapeutic biomarker in COPD. *Chest.* 2021;160(2):491-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.03.049>
10. **Leving M, Wouters H, de la Hoz A, Bosnic-Anticevich S, Dekhuijzen R, Gardev A, et al.** Impact of PIF, inhalation technique and medication adherence on health status and Exacerbations in COPD: protocol of a real-world observational study (PIFotal COPD Study). *Pulm Ther.* 2021;7(2):591-606. doi: <https://doi.org/10.1007/s41030-021-00172-7>
11. **Mahler DA.** The role of inspiratory flow in selection and use of inhaled therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2020;161:105857. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.105857>
12. **Chen SY, Huang CK, Peng HC, Tsai HC, Huang SY, Yu CJ, et al.** Peak inspiratory-flow-rate guided inhalation therapy reduce severe exacerbation of COPD. *Front Pharmacol.* 2021;12:704316. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.704316>
13. **Represas-Represas C, Aballe-Santos L, Fernández-García A, Priegue-Carrera A, López-Campos JL, González-Montaos A, et al.** Evaluation of suboptimal peak inspiratory flow in patients with stable COPD. *J Clin Med.* 2020;9(12):3949. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9123949>
14. **Kawamatawong T, Khiawwan S, Pornsuriyasa P.** Peak inspiratory flow rate measurement by using In-Check DIAL for the different inhaler devices in elderly with obstructive airway diseases. *Asthma Allergy.* 2017;10:17-21. doi: <https://doi.org/10.2147/jaa.s127580>



# EPOC y desnutrición: el factor olvidado

Miriam Gabella Martín

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



*El estado nutricional frecuentemente afecta a la respuesta del paciente ante las diversas patologías. Presentamos el caso de un varón EPOC con desnutrición y disfunción musculoesquelética y pérdida de masa muscular secundarias en el que se implementa el tratamiento mediante intervención nutricional.*

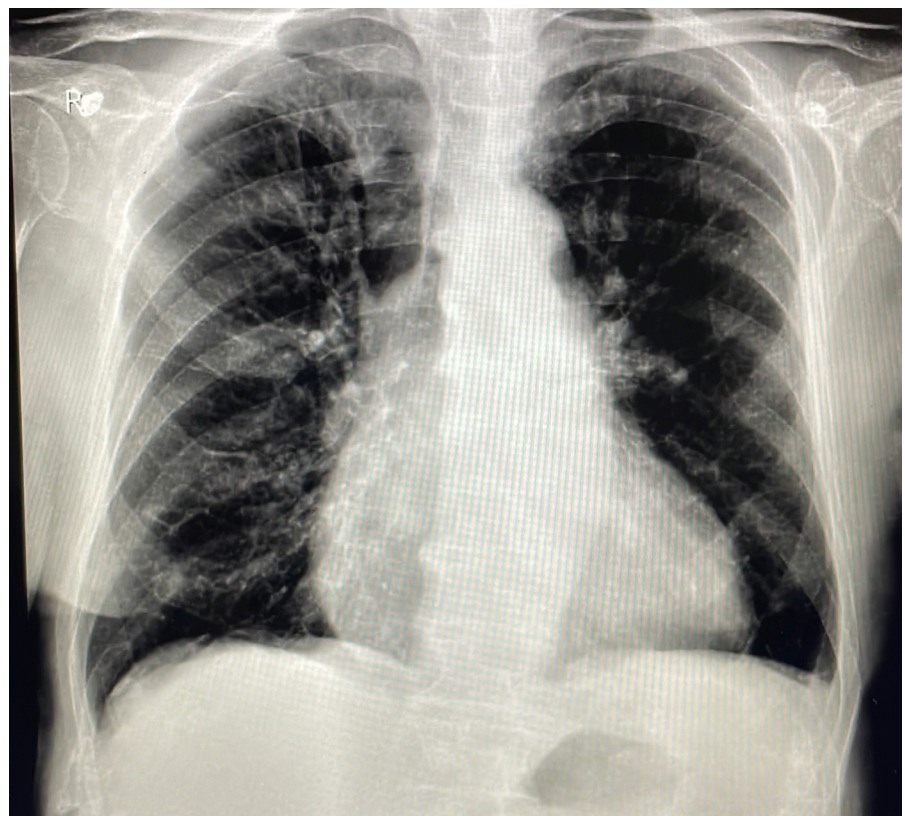
Se presenta el caso de un varón de 72 años, exfumador (IPA 50) con antecedentes de hipertensión arterial (HTA) de larga evolución, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva y EPOC GOLD 2 (última espirometría basal realizada en consulta: VCIN 2,41 (69%); FVC 2,33 (50%); FEV<sub>1</sub> 1,26 (51%), FEV<sub>1</sub>/FCV máx. 52%, con varios ingresos en el último año por descompensación de su enfermedad. Se administró el tratamiento habitual con triple terapia (LAMA+LABA+CI), anticoagulantes de acción directa, betabloqueantes (bisoprolol), antihipertensivo (enalapril) y diurético del asa, administrándose la pauta completa de vacunación para COVID-19 (tres dosis), así como las vacunas para gripe y neumococo.

(mMRC 2-3) hasta hacerse de reposo, asociado a tos con expectoración purulenta y astenia intensa con sensación de debilidad en miembros inferiores, sin clínica de insuficiencia cardíaca ni otra sintomatología.

A la exploración física presenta un estado general regular, deshidratación

mucocutánea leve y delgadez extrema, manteniendo una saturación del 92% con gafas nasales a 2 lpm, sin trabajo respiratorio, pero con hipoventilación generalizada en ambos hemitórax. Resto de la exploración anodina. La analítica al ingreso objetiva leucocitosis leve con neutrofilia,

**Figura 1.** Radiografía de tórax donde se aprecia un patrón enfisematoso con índice cardiotorácico aumentado.



**«Exfumador (IPA 50) con antecedentes de HTA de larga evolución, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva y EPOC GOLD 2»**

Ingresó en el Servicio de Medicina Interna por un incremento de su disnea habitual

anemia normocítica normocrómica con hemoglobina de 10,3 g/dl, sin alteraciones hidroelectrolíticas y función renal conservada. La gasometría arterial constata hipoxemia ( $pO_2$  75 mmHg) y elevación de lactato (2,2 mmol/l). En la radiografía de tórax (**figura 1**) se aprecia un patrón enfisematoso con índice cardiotorácico aumentado, sin otras alteraciones pleuroparenquimatosas.

Ante el diagnóstico de EPOC agudizado, se inicia antibioterapia empírica y se optimiza tratamiento con broncodilatador con buena evolución a nivel respiratorio. Para implementar el tratamiento del paciente y dado su estado de delgadez/caquexia, se realizó un perfil nutricional bioquímico

de masa corporal [IMC] 19,7). Asimismo se realizó una Mini Encuesta Nutricional del Anciano *short-form* (MNA-SF), obteniéndose una puntuación de 10 (riesgo de desnutrición) con un gasto energético basal de 1.536 kcal/día (estimación Harris-Benedict). Ante la dificultad manifiesta de realización de otras técnicas de imagen, como la resonancia de evaluación de tejido adiposo o la absorciometría de doble energía, se evalúan el índice muscular de manera manual con un dinamómetro, los pliegues corporales con un plicómetro y el perímetro muscular del brazo y la pantorrilla con una cinta métrica inelástica, con hallazgo de valores inferiores al percentil 50 de la población general.

Ante el aporte nutricional insuficiente con la dieta, se implementa el tratamiento con inicio de rehabilitación respiratoria y con

**«Tras 6 días de ingreso, el paciente recibió el alta hospitalaria con mejoría subjetiva de su sensación de astenia y su debilidad en los miembros inferiores»**

**«Ante el diagnóstico de EPOC agudizado se inicia antibioterapia empírica y se optimiza tratamiento con broncodilatador con buena evolución a nivel respiratorio»**

(proteínas totales de 4,77 mg/dl, albúmina 2,1 g/dl, colesterol total 113 mg/dl, triglicéridos 58 mg/dl, calcio 7,48 mg/dl y fosfato 1,75 mg/dl) y se realizó valoración antropométrica (peso 57 kg, altura 170 cm, índice

Estos hallazgos, unidos al bajo peso por IMC, la pérdida progresiva de peso y la dificultad para la movilización condicionada por su disnea habitual, apuntan a un diagnóstico de desnutrición mixta y sarcopenia.

soporte calórico-proteico con suplementos alimenticios en forma de batido para aportar 2 kcal/ml, con un 20% de componente proteico. Tras 6 días de ingreso, el paciente recibió el alta hospitalaria con mejoría subjetiva de su sensación de astenia y su debilidad en los miembros inferiores, logrando el paciente deambular por la habitación y el pasillo de la planta de hospitalización.



# A debate

**Laisa Socorro Briongos Figuero**

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

La EPOC, que representa la tercera causa de muerte a nivel mundial, es una enfermedad heterogénea y compleja con múltiples manifestaciones no limitadas al espectro de la fisiopatología respiratoria, como la disfunción musculoesquelética, un fenómeno conocido que se caracteriza por atrofia, debilidad y un cambio en el patrón de las fibras musculares hacia un perfil menos oxidativo<sup>(1)</sup>.

La malnutrición, que afecta tanto al compartimento graso como a los proteicos visceral y muscular, inspiratorio y espiratorio, es una comorbilidad frecuente que afecta a entre el 10 y 45% de los pacientes EPOC, pudiendo llegar hasta el 35,7% de los pacientes con EPOC leve y el 63% en pacientes con EPOC moderada-grave, al ser una prevalencia que aumenta también con la edad. Por otro lado, se ha descrito una relación inversa entre la afectación espirométrica en FEV<sub>1</sub> y el índice de masa corporal<sup>(2,3)</sup>. Existen publicaciones que indican que una dieta rica en frutas y verduras, así como en fibra y pescado, podría disminuir el riesgo de desarrollo de EPOC, mientras que una ingesta excesiva en carnes, dulces y cereales refinados podría incrementar dicho riesgo e incluso aumentar la posibilidad de un reingreso<sup>(4)</sup>. Por otro lado, los pacientes EPOC presentan un aumento del gasto energético basal, que se estima un 15-20% mayor del esperado, lo que, junto al efecto de determinados fármacos y la elevada respuesta inflamatoria sistémica (con altas concentraciones de TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 y miostatina), constituye un pilar de la desnutrición en estos pacientes<sup>(5)</sup>. Un análisis reciente de la población del estudio ECLIPSE ha identificado un subgrupo de pacientes con enfisema más avanzado que se caracterizan por presentar desnutrición, un perfil metabólico de predominio catabólico y un peor pronóstico<sup>(6)</sup>.

La complejidad del estado nutricional y metabólico de los pacientes con EPOC y desnutrición ha llevado a desarrollar protocolos dietéticos hiperproteicos y normocalóricos dirigidos a estos pacientes, con el objetivo de cubrir las necesidades energético-proteicas de la situación inflamatoria sistémica debida a la propia cronicidad de la enfermedad. El soporte o la terapia nutricional médica puede llevarse a cabo en el ámbito hospitalario o en el domicilio junto con el abandono del tabaco, la actividad física regular, la rehabilitación respiratoria, la evaluación y el tratamiento de las comorbilidades y la vacunación.

Uno de los objetivos de la suplementación nutricional es conseguir un aumento de la masa magra mayor que el de la masa grasa que favorezca la mecánica respiratoria. En este sentido, no se ha encontrado evidencia de que el aporte de aminoácidos específicos represente beneficios significativos, aunque la implementación de un programa de atención integral en pacientes EPOC desnutridos, mediante la suplementación con fórmulas hiperproteicas (mínimo 1,5 g/kg/d) durante al menos 8-12 semanas, mejora no solo la fuerza y la resistencia de los músculos respiratorios, sino también la respuesta al ejercicio y la calidad de vida, sugiriendo, de esta forma, una mayor supervivencia de los pacientes en los que se aplica esta intervención<sup>(5)</sup>.

La evaluación y el tratamiento médico-nutricional deben formar parte del manejo integral de los pacientes con EPOC, teniendo en cuenta la elevada prevalencia de desnutrición y sus consecuencias clínicas, y deben seguirse unos algoritmos similares a los que se emplean en otras patologías.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debigare R, et al.** An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:e15-62. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201402-0373st>
2. **Battaglia S, Spatafora M, Paglino G, Pedone C, Corsonello A, Scichilone N, et al.** Ageing and COPD affect different domains of nutritional status: the ECCE study. *Eur Respir J.* 2011;37:1340-5. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00032310>
3. **Benito Martínez MP, La Serna Infantes JE, Guarro Riba M, Morera Inglés M, Camere Colarossi DM, Camere Torrealva MA.** Estado nutricional y funcional en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica: efectos de la suplementación nutricional oral (estudio OFOS). *Nutr Hosp.* 2017;34(4):776-83. doi: <https://dx.doi.org/10.20960/nh.748>
4. **Hanson C, Sayles H, Rutten EEP, Wouters EFM, MacNee W, Calverley P, et al.** The association between dietary intake and phenotypical characteristics of COPD in the ECLIPSE cohort. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2014;1(1):115-24. doi: <https://doi.org/10.15326%2Fjcopdf.1.1.2014.0113>
5. **Schols AM, Ferreira IM, Franssen FM, Gosker HR, Janssens W, Muscaritoli M, et al.** Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1504-20. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00070914>
6. **Celli BR, Locantore N, Tal-Singer R, Riley J, Miller B, Vestbo J, et al.** Emphysema and extrapulmonary tissue loss in COPD: a multi-organ loss of tissue phenotype. *Eur Respir J.* 2018; 51(2):1702146. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.02146-2017>





## FICHA TÉCNICA SPIOLOT<sup>®</sup> RESPIMAT<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> RESPIMAT<sup>®</sup>. 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 beta<sub>2</sub>-adrenérgicos, olodaterol puede producir un efecto cardiovascular clínicamente significativo en algunos pacientes medido por aumentos de la frecuencia del pulso, de la presión arterial y/u otros síntomas. En caso de producirse estos efectos, puede ser necesario interrumpir el tratamiento. Además, se ha notificado que los agonistas beta-adrenérgicos producen cambios en el electrocardiograma (ECG), como aplanamiento de la onda T y depresión del segmento ST, aunque se desconoce la relevancia clínica de estas observaciones. Los agonistas beta<sub>2</sub>-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 beta<sub>2</sub>-adrenérgicos pueden producir hipopotasemia significativa en algunos pacientes, lo cual puede aumentar el riesgo de que se produzcan efectos adversos cardiovasculares. El descenso de los niveles de potasio en sangre suele ser transitorio y no requiere suplementos. En pacientes con EPOC grave, la hipopotasemia se puede ver potenciada por la hipoxia y por el tratamiento concomitante (ver sección 4.5), lo que puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas. **Hiper glucemia.** La inhalación de dosis elevadas de agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos puede producir aumentos de la glucosa en sangre. **Anestesia.** Se requiere precaución en el caso de intervención quirúrgica planificada con anestésicos de hidrocarburos halogenados debido al aumento de la susceptibilidad a los efectos cardíacos adversos de los agonistas beta broncodilatadores. Spiolto Respimat no debe utilizarse en combinación con otras medicaciones que contengan agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos de acción prolongada. A los pacientes que hayan estado tomando agonistas beta<sub>2</sub>-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 beta<sub>2</sub>-adrenérgicos, olodaterol puede producir un efecto cardiovascular clínicamente significativo en algunos pacientes medido por aumentos de la frecuencia del pulso, de la presión arterial y/u otros síntomas. En caso de producirse estos efectos, puede ser necesario interrumpir el tratamiento. Además, se ha notificado que los agonistas beta-adrenérgicos producen cambios en el electrocardiograma (ECG), como aplanamiento de la onda T y depresión del segmento ST, aunque se desconoce la relevancia clínica de estas observaciones. Los agonistas beta<sub>2</sub>-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 beta<sub>2</sub>-adrenérgicos pueden producir hipopotasemia significativa en algunos pacientes, lo cual puede aumentar el riesgo de que se produzcan efectos adversos cardiovasculares. El descenso de los niveles de potasio en sangre suele ser transitorio y no requiere suplementos. En pacientes con EPOC grave, la hipopotasemia se puede ver potenciada por la hipoxia y por el tratamiento concomitante (ver sección 4.5), lo que puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas. **Hiper glucemia.** La inhalación de dosis elevadas de agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos puede producir aumentos de la glucosa en sangre. **Anestesia.** Se requiere precaución en el caso de intervención quirúrgica planificada con anestésicos de hidrocarburos halogenados debido al aumento de la susceptibilidad a los efectos cardíacos adversos de los agonistas beta broncodilatadores. Spiolto Respimat no debe utilizarse en combinación con otras medicaciones que contengan agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos de acción prolongada. A los pacientes que hayan estado tomando agonistas beta<sub>2</sub>-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  $\beta_2$ -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  $\beta$ -adrenérgicas debido a sus componentes tiotropio y olodaterol. **Perfil de reacciones adversas anticolinérgicas.** En los ensayos clínicos a largo plazo de 52 semanas de duración con Spiolto Respimat, la reacción adversa anticolinérgica observada más frecuentemente fue la sequedad de boca que ocurrió en aproximadamente el 1,3% de los pacientes tratados con Spiolto Respimat y en 1,7% y 1% en los brazos de tiotropio 5 microgramos y olodaterol 5 microgramos, respectivamente. La sequedad de boca provocó el abandono en 2 de 4.968 pacientes tratados con Spiolto Respimat (0,04 %). Reacciones adversas graves relacionadas con efectos anticolinérgicos incluyen glaucoma, estreñimiento, obstrucción intestinal incluyendo íleo paralítico y retención urinaria. **Perfil de reacciones adversas  $\beta$ -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](http://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  $\beta_2$  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  $\beta_2$ -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
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Nasofaringitis	no conocida
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Deshidratación	no conocida
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Mareos	poco frecuente
	Insomnio	rara
	Cefalea	poco frecuente
<b>Trastornos oculares</b>	Visión borrosa	rara
	Glaucoma	no conocida
	Aumento de la presión intraocular	no conocida
<b>Trastornos cardiacos</b>	Fibrilación auricular	rara
	Taquicardia	poco frecuente
	Palpitaciones	rara
	Taquicardia supraventricular	rara
<b>Trastornos vasculares</b>	Hipertensión	rara
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Tos	poco frecuente
	Disfonía	poco frecuente
	Laringitis	rara
	Faringitis	rara
	Epistaxis	rara
	Broncoespasmo	rara
	Sinusitis	no conocida
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Sequedad de boca	poco frecuente
	Estreñimiento	rara
	Candidiasis orofaríngea	rara
	Gingivitis	rara
	Náuseas	rara
	Obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico	no conocida
	Disfagia	no conocida
	Reflujo gastroesofágico	no conocida
	Glositis	no conocida
	Estomatitis	rara
	Caries dental	no conocida
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos del sistema inmunológico</b>	Hipersensibilidad	rara
	Angioedema	rara
	Urticaria	rara
	Prurito	rara
	Reacción anafiláctica	no conocida
	Erupción	rara
	Infección de la piel/úlceras en la piel	no conocida
	Piel seca	no conocida
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Artralgia	rara
	Dolor de espalda <sup>1</sup>	rara
	Tumefacción en articulación	rara
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Retención urinaria	rara
	Infección del tracto urinario	rara
	Disuria	rara

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

de que se han notificado mareos y visión borrosa con el uso de Spiolto Respimat. Por ello, se recomienda tener precaución al conducir un coche o utilizar máquinas. Si los pacientes experimentan dichos síntomas, deben evitar realizar tareas potencialmente peligrosas como conducir o utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas. a. Resumen del perfil de seguridad.** Muchas de las reacciones adversas listadas pueden asignarse a las propiedades anticolinérgicas de bromuro de tiotropio o a las propiedades  $\beta_2$ -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  $\beta$ -adrenérgicas debido a sus componentes tiotropio y olodaterol. **Perfil de reacciones adversas anticolinérgicas.** En los ensayos clínicos a largo plazo de 52 semanas de duración con Spiolto Respimat, la reacción adversa anticolinérgica observada más frecuentemente fue la sequedad de boca que ocurrió en aproximadamente el 1,3% de los pacientes tratados con Spiolto Respimat y en 1,7% y 1% en los brazos de tiotropio 5 microgramos y olodaterol 5 microgramos, respectivamente. La sequedad de boca provocó el abandono en 2 de 4.968 pacientes tratados con Spiolto Respimat (0,04 %). Reacciones adversas graves relacionadas con efectos anticolinérgicos incluyen glaucoma, estreñimiento, obstrucción intestinal incluyendo íleo paralítico y retención urinaria. **Perfil de reacciones adversas  $\beta$ -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](http://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  $\beta_2$  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  $\beta_2$ -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...

# *inhale*ability

Inhalar sin esfuerzo

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

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

**NUEVO**

**RESPIMAT® CON  
CARACTERÍSTICAS  
MEJORADAS**



**SPIOLTO®**  
**RESPIMAT®**

TIOTROPIO & OLODATEROL