

BRONCODILADORES EN PERSONAS EXPUESTAS A TABACO CON SÍNTOMAS Y FUNCIÓN PULMONAR CONSERVADA



VOL 4 - N° 62

JOURNAL



OCTUBRE 2023

CONTENIDO

ABSTRACT

Introducción del tema a tratar en inglés y español

ARTÍCULO

Texto resumen del artículo original e interpretación realizada por el autor del equipo editorial MPG Journal sobre el artículo original

AUTOEVALUACIÓN

Cortas preguntas que determinan la asimilación del contenido

REFERENCIAS

Bibliografías consultadas para la confección de este artículo

EDITORIAL

AUTORES

María de la Fuente Grijalvo
Neumología. Hospital San Pedro. Logroño.

ESPECIALIDADES

Neumología
Medicina General

REVISTA ORIGINAL

N Engl J Med. 2022 Sep 29;387(13):1173-1184.
Bronchodilators in Tobacco-Exposed Persons with Symptoms and Preserved Lung Function. Han MK, Ye W, Wang D, White E, Arjomandi M, et al; RETHINC Study Group.
DOI: 10.1056/NEJMoa2204752.

PALABRAS CLAVE

Tabaco
Broncodilatadores

KEY WORDS

Tobacco
Bronchodilators

<https://doi.org/10.5281/zenodo.10199021>

VOL 4 - N° 62

JOURNAL



OCTUBRE 2023

ABSTRACT

El tabaquismo es una enfermedad adictiva, crónica y recidivante que conlleva una elevada morbilidad y mortalidad siendo uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial. Además, muchos individuos que padecen de tabaquismo llegan a desarrollar síntomas respiratorios (tos, aumento de expectoración y disnea) en ausencia de obstrucción al flujo aéreo, por lo que en muchas ocasiones esta sintomatología se trata como si fuera una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Este estudio demostró que el tratamiento con indacaterol más glicopirronio no disminuyó los síntomas respiratorios comparado con placebo.

Smoking is an addictive, chronic, and relapsing disease that drives to high morbidity and mortality, being one of the main public health problems worldwide. In addition, many individuals who suffer from smoking develop respiratory symptoms (cough, increased expectoration, and dyspnea) despite the absence of airflow obstruction, and therefore these symptoms are often treated as if it was a chronic obstructive pulmonary disease (COPD). This study demonstrated that treatment with indacaterol plus glycopyrronium did not reduce respiratory symptoms compared with placebo.

ARTÍCULO

Debido a la falta de evidencia que apoye el tratamiento broncodilatador en pacientes expuestos al tabaco con función pulmonar conservada medida mediante espirometría (FEV1/FVC ≥ 70 y FVC $\geq 70\%$ del valor teórico), pero con síntomas respiratorios, limitación de la actividad y exacerbaciones, se llevó a cabo el siguiente ensayo controlado, aleatorizado, ciego y multicéntrico: Redefining Therapy in Early COPD (RETHINC).

Desde julio de 2017 hasta marzo de 2021 se aleatorizaron 535 personas entre 40-80 años que fumaban o habían fumado al menos 10 paquetes por año, que tuvieran síntomas respiratorios definidos por una puntuación CAT (COPD Assessment Test) ≥ 10 y que tuvieran un FEV1/FVC ≥ 70 y FVC $\geq 70\%$ del valor teórico tras prueba broncodilatadora. Se excluyeron aquellas personas con asma, con otra enfermedad pulmonar concomitante y aquellos que ya usaban un LAMA (long acting muscarinic antagonist) inhalado, LABA (long-acting beta-2 agonist), combinación de LABA + corticoide inhalado, SABA (short-acting beta-2 agonist) y/o SAMA (long acting muscarinic antagonist), a no ser que se sometieran a un lavado de medicación de 30 días. Finalmente 261 participantes fueron asignados al azar a recibir tratamiento con indacaterol (27,5 μg) más glicopirronio (15,6 μg) y 274 recibieron placebo.

A estos participantes se les pasó el Cuestionario Respiratorio de St. George (SGRQ), el CAT, el índice de disnea basal (BDI) y el de disnea de transición (TDI) en el seguimiento y se les realizó una espirometría al inicio y a las 12 semanas.

El resultado primario fue valorar una disminución de al menos 4 puntos en la puntuación SGRQ, es decir, una mínima mejoría clínicamente importante en la sintomatología respiratoria después de 12 semanas de seguimiento sin fracaso del tratamiento (aumento de síntomas de las vías respiratorias inferiores que condujeran a otro tratamiento sintomático: broncodilatador, glucocorticoide o antibiótico de acción prolongada). El análisis primario, en el que se incluyó la población con intención de tratar, demostró que el tratamiento con indacaterol más glicopirronio no disminuyó los síntomas respiratorios comparado con placebo en personas que fumaban o había fumado y tenían síntomas respiratorios a pesar de una función pulmonar conservada, hecho que contrasta con los datos de reducción de síntomas en pacientes fumadores con criterios EPOC y tratamiento dual broncodilatador.

Otros resultados secundarios relevantes fueron:

- No se objetivó ningún efecto del tratamiento en una disminución de ≥ 4 puntos en el SGRQ más una puntuación en el TDI ≤ 1 punto sin fracaso del tratamiento, pero sí en la disminución de ≥ 2 puntos en el CAT y en una puntuación en el TDI ≤ 1 punto, ambos sin fracaso del tratamiento.
- No se observaron cambios estadísticamente significativos, tanto en el brazo tratamiento como en el placebo en la función pulmonar desde el inicio del estudio hasta la semana 12.

JOURNAL

VOL 4 - N° 62



OCTUBRE 2023

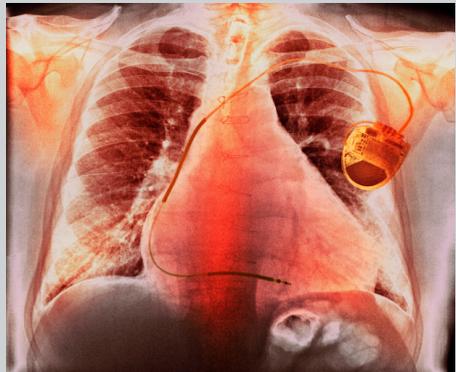
ARTÍCULO

Woodruff, en 2016, ya demostró que los síntomas respiratorios y agudizaciones son frecuentes en fumadores o exfumadores que presentan valores espirométricos dentro de la normalidad y que por entonces ya se trataban con medicación respiratoria sin evidencia de datos clínicos.

Hoy en día, los médicos siguen respondiendo a este tipo de población prescribiendo tratamientos que sabemos que funcionan para EPOC o asma, cuestión que se ha observado tanto en el estudio SPIROMICS (recopilación y análisis prospectivo de datos fenotípicos, biomarcadores, genética y datos clínicos de pacientes EPOC) que encontró que el 43% de estos pacientes usaba broncodilatadores; como en el estudio COPDGene en el que el 20% de los pacientes con función pulmonar normal que tenían algún síntoma respiratorio y/o antecedentes de exacerbación y/o anomalías en la TC (tomografía computarizada), usaban medicación respiratoria.

Con la evidencia actual, la terapia para dejar de fumar sigue siendo el tratamiento principal para esta población de pacientes, ya que los estudios desarrollados hasta el momento sugieren que el tratamiento broncodilatador no reduce los síntomas respiratorios. Esto podría estar en consonancia con que este tipo de tratamiento es ineficaz para la tos y producción de esputo, síntoma respiratorio más frecuente en personas fumadoras/exfumadoras. El próximo objetivo sería evaluar otro tipo de terapias más eficaces (glucocorticoides inhalados, inhibidores de la fosfodiesterasa-4, antagonistas del receptor P2X3...) que actúen contra esta sintomatología.

La guía GOLD indica que en aquellas personas con síntomas respiratorios o factores de riesgo (> 20 paquetes-año o infecciones respiratorias recurrentes), la espirometría debería considerarse un método para la detección temprana de EPOC, pero existe una limitación importante en esta prueba, que es que los valores que mide reflejan principalmente procesos patológicos de vías respiratorias grandes y la EPOC comienza en las vías respiratorias de pequeño calibre (< 2 mm) inflamándose y estrechándose en respuesta a la exposición prolongada al humo del tabaco. Ya que estos cambios son irreversibles, se debería de hacer hincapié en identificar personas jóvenes expuestas a tabaco con función pulmonar normal que pueden desarrollar EPOC y poder iniciar un tratamiento efectivo en las primeras etapas.



ARTÍCULO

Aunque ya existen pruebas complementarias prometedoras capaces de evaluar enfermedad de vía respiratoria pequeña (la oscilometría forzada, el índice de limpieza pulmonar, el mapeo de respuesta paramétrica con el uso de TC y RM – resonancia magnética – funcional y microestructural), se debería trabajar en el desarrollo e investigación de parámetros espirométricos y su relación con la sintomatología respiratoria en este tipo de pacientes. Además, estudios actuales nombrados previamente (SPIROMICS y COPDGene), trabajan en la identificación de genes y/o biomarcadores para guiar una intervención temprana en personas sintomáticas expuestas a tabaco con función pulmonar preservada.

Aun así, cabe destacar que otras condiciones coexistentes (anomalías cardiovasculares o metabólicas no diagnosticadas), pueden contribuir al desarrollo de síntomas respiratorios y de algunas exacerbaciones en este perfil de pacientes.

Puede que en un futuro tengamos mejor conocimiento sobre el porqué de la sintomatología y cómo tratarla en este tipo de pacientes, debido a que en la actualidad se está desarrollando un nuevo análisis (SPIROMICS II) en el que uno de los objetivos es definir la historia natural de "fumadores con síntomas a pesar de la espirometría conservada" y caracterizar las anomalías del moco de las vías respiratorias que subyacen a esta afección, entre otros objetivos.

JOURNAL

VOL 4 - N° 62



OCTUBRE 2023

REFERENCIAS

- 1.- Álvarez Mavárez JD, Mirambeaux Villalona RM, Raboso Moreno B, Segrelles Calvo G, Cabrera César E, de Higes-Martínez EB. Preguntas y respuestas en tabaquismo. Open Respiratory Archives .
- 2.- <https://www.catestonline.org/hcp-homepage.html>
- 3.- https://bibliopro.org/media/upload/pdf/descargables/descripcion_sgrq_bibliopro.pdf
- 4.- Índice de disnea inicial (BDI) e Índice de disnea de transición (TDI). Disponible en: <https://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/srn/questionnaires/bdi-tdi.php>
- 5.- Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, Christenson SA, Couper D, Curtis JL, et al. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. N Engl J Med. 12 de mayo de 2016;374(19):1811-21.
- 6.- Subpoblaciones y medidas de resultado intermedias en el estudio de la EPOC. Disponible en: <https://www.spiromics.org/spiromics/>
- 7.- Lowe KE, Regan EA, Anzueto A, Austin E, Austin JHM, Beaty TH, et al. COPDGene® 2019: Redefining the Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Chronic Obstr Pulm Dis. 6(5):384-99.
- 8.- Han MK, Ye W, Wang D, White E, Arjomandi M, Barjaktarevic IZ, et al. Bronchodilators in Tobacco-Exposed Persons with Symptoms and Preserved Lung Function. New England Journal of Medicine. 29 de septiembre de 2022;387(13):1173-84.
- 9.- Sin DD. RETHINCKing COPD – Bronchodilators for Symptomatic Tobacco-Exposed Persons with Preserved Lung Function? New England Journal of Medicine. 29 de septiembre de 2022;387(13):1230-1.
- 10.- https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2022/01/GuiasGOLD2022_XXXXXv2_ES-Pocket.pdf
- 11.- Couper D, LaVange LM, Han M, Barr RG, Bleecker E, Hoffman EA, et al. DESIGN OF THE SUBPOPULATIONS AND INTERMEDIATE OUTCOMES IN COPD STUDY (SPIROMICS). Thorax. mayo de 2014;69(5):492-5.

AUTOEVALUACIÓN

1.- ¿Cuál es el objetivo primario del estudio RETHINC?

- A)** Estudiar el empeoramiento de sintomatología respiratoria en pacientes fumadores con función pulmonar preservada mediante el aumento de puntuación en el CAT.
- B)** Estudiar el cambio en la función pulmonar tras doble broncodilatación en pacientes fumadores con función pulmonar preservada.
- C)** Valorar una mejoría clínicamente importante en la sintomatología respiratoria después de 12 semanas de seguimiento sin fracaso de tratamiento broncodilatador en pacientes fumadores con función pulmonar preservada.
- D)** Saber qué fármacos mejoran la sintomatología en pacientes fumadores no EPOC.

2.- ¿Cuál de las siguientes es falsa en cuanto al riesgo de sangrado?

- A)** RESCUE2 y PICKWICK
- B)** PINNACLE y CAPTUORE
- C)** RENEW y RELIPOSA
- D)** SPIROMICS y COPDGene