

Rehabilitación pulmonar, ejercicio y actividad física

Dr. José Carlos Arévalo Lorido

Servicio de Medicina Interna
Hospital comarcal de Zafra. Badajoz

Introducción

La rehabilitación pulmonar se define como aquella intervención exhaustiva basada en un abordaje integral del paciente con EPOC seguida de un tratamiento individualizado que incluye, pero que no se restringe a, un entrenamiento físico (o terapia física), pautas de educación para el paciente y modificaciones en el estilo de vida del mismo. Los programas de rehabilitación pulmonar (RP) se diseñan para mejorar las condiciones tanto físicas como psicológicas de los pacientes y para promover una mayor adherencia, y más prolongada

en el tiempo (mayor persistencia) referida a hábitos de vida saludables¹. La actividad física, tomada como un modo de comportamiento complejo, está influenciada por una combinación de factores individuales, socioculturales y del entorno (**figura 1**).

Debido a la clínica y las limitaciones que una patología como la EPOC conlleva, se sabe que los individuos que la padecen son menos activos que las personas de sus mismas características físicas y sociales pero que no la padecen. No obstante, esta característica no se objetiva en patologías que podrían



FIGURA 1. Condicionantes que producen incapacidad funcional e intolerancia al ejercicio físico en pacientes con EPOC

TABLA 1. Beneficios y niveles de evidencia de los beneficios de la rehabilitación pulmonar en EPOC

Beneficios	Evidencia
Mejoría de la capacidad para realizar ejercicio	A
Disminuye la percepción de dificultad respiratoria	A
Mejora la calidad de vida relacionada con la salud	A
Reduce el número de hospitalizaciones y la estancia media	A
Reduce la ansiedad y la depresión asociadas con la EPOC	A
El entrenamiento de fuerza y resistencia de las extremidades superiores mejora la función del brazo	B
Los beneficios se extienden más allá del periodo inmediato de entrenamiento	B
Mejora la supervivencia	B
El entrenamiento de los músculos respiratorios puede ser beneficioso, especialmente cuando se combina con el entrenamiento general	C
Categoría A: ensayos clínicos aleatorizados con riqueza de datos. Categoría B: ensayos clínicos aleatorizados con datos limitados. Categoría C: ensayos no aleatorizados o estudios observacionales.	

tener alguna similitud como son el asma y la fibrosis quística^{2,3}. En cualquier caso, la incapacidad funcional resultante en los enfermos con EPOC refleja un círculo vicioso que, como se observa en la **figura 1**, depende de la disnea de esfuerzo como síntoma de inicio, y que a lo largo de la enfermedad conllevará un mayor sedentarismo e inmovilidad seguido de un progresivo incremento de la disnea, y el resultado será una mayor incapacitación.

Consecuentemente, este progresivo sedentarismo (consecuencia además de complicaciones respiratorias y cardíacas) produce una amiotrofia y una progresiva intolerancia al ejercicio. Por otra parte, los factores psicológicos que acompañan a la enfermedad (depresión o ansiedad) también deben jugar su papel en este círculo vicioso, si bien sus efectos son contradictorios⁴.

Los programas de RP han demostrado con suficiente evidencia que son uno de los tratamientos no farmacológicos más efectivos para observar mejoras en estos pacientes.

En la **tabla 1**, se muestran los beneficios y evidencias que estos programas aportan al paciente con EPOC⁵.

En el presente artículo se muestra cómo implementar un programa de ejercicio físico y de intervención en hábitos de vida en estos pacientes.

Ejercicio físico (terapia física)

El ejercicio físico es uno de los pilares fundamentales de un programa de RP. A la hora de ejecutar un plan de ejercicio

físico se debe realizar inicialmente una evaluación del paciente; en función de esta, plantear posteriormente un esquema de entrenamiento y de duración de los ejercicios, y finalmente disponer de un sistema de evaluación de los resultados.

Evaluación del paciente

Cuando se realizan test para evaluar la situación funcional del paciente es importante detectar las principales limitaciones que pueda tener a la hora de realizar un plan de ejercicio. La realización de una batería de test es de gran ayuda para establecer de forma individualizada este plan.

La tolerancia al ejercicio se puede obtener mediante cicloergometría o ergometría en cinta de andar, con la consecución de múltiples variables. Entre ellas, la más importante es el consumo máximo de oxígeno (VO₂ máx.), la frecuencia cardíaca máxima y el esfuerzo máximo. No obstante, y dada la escasa accesibilidad de este tipo de aparataje, una manera más sencilla de realizar la evaluación es mediante el test de la marcha de seis minutos (6MWT). La realización de este test debe ser rigurosa y ajustada a los estándares establecidos⁶. Se debe acompañar de una escala de Borg para evaluar la fatiga de las piernas y se deben recoger la frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno al inicio y final de la prueba, así como si se percibe disnea a lo largo de la misma.

Otro test utilizado es la prueba de la caminata de ida y vuelta (*shuttle walking test*) o su variación, la caminata con carga progresiva (*endurance shuttle walking test*). Este test muestra una mejor correlación con el VO₂ máx. y es más sensible a los



Adaptado de Adrianopoulos V, et al. Clin Chest Med. 2014; 35:313-322

FIGURA 2. Tipos de ejercicio

cambios que se producen tras el inicio del plan de ejercicio⁷.

El test de levantarse de la silla, con sus diferentes variaciones, aún es más sencillo de realizar y puede ser de elección en pacientes que tienen altos grados de discapacidad. En estos casos tiene una aceptable correlación con el 6MWT⁸ e incluso ha mostrado ser predictor de mortalidad⁹ en EPOC.

Por último, como hemos adelantado en la introducción, los pacientes con EPOC presentan frecuentemente pérdida de masa muscular, por lo que es aconsejable realizar una evaluación de la fuerza muscular en las extremidades. En estos casos se suelen utilizar dinamómetros tanto para medición de la fuerza en las extremidades superiores como en las inferiores.

■ Programas de ejercicio físico

Existe una amplia gama de modalidades de ejercicio físico que pueden realizar los pacientes con EPOC y que se muestran en la **figura 2**.

Probablemente el entrenamiento de resistencia es la modalidad más utilizada en pacientes con EPOC. El objetivo principal de este tipo de entrenamiento es mejorar la capacidad aeróbica de los pacientes de forma que sirva para mantener de forma eficaz sus actividades de la vida diaria. Se ha demostrado que este entrenamiento mejora la función muscular de las extremidades¹⁰. Además, aquellos programas que incluyen ejer-

cicios de resistencia de alta intensidad (definidos por alcanzar entre un 60 % a 90 % del esfuerzo máximo obtenido en los test) producen más beneficios que los que tienen exclusivamente ejercicios de baja intensidad¹¹.

El principal problema de este tipo de terapia es que muchos pacientes no son capaces de realizar estos programas, fundamentalmente por acentuación de la disnea y la fatiga muscular. En este caso debe efectuarse un plan basado en intervalos de ejercicio como contraposición a un plan de ejercicios continuos. Una revisión sistemática en pacientes con EPOC concluyó que ambas modalidades son igualmente eficaces en mejorar la capacidad de ejercicio y la calidad de vida relacionada con la salud¹², pero en el caso de pacientes con enfermedad severa, el entrenamiento por intervalos se asocia con menos síntomas de disnea y menos caídas accidentales¹³, con una mejor ejecución del programa y, por tanto, buenos resultados. En la **tabla 2**, se muestran unas indicaciones prácticas para considerar como primera opción un entrenamiento por intervalos.

Otra modalidad de entrenamiento son los programas basados en ejercicios «de suelo» como la cinta de andar o los pedales estáticos. No obstante, entre estos dos programas es preferible la cinta si se puede disponer de ella. Un estudio que comparó ambas modalidades mostró que esta última fue más efectiva en mejorar la capacidad para la deambulación y la calidad de vida¹⁴.

TABLA 2. Indicaciones prácticas para indicar ejercicio por intervalos

– Disfunción severa del flujo espiratorio ($FEV_1 < 40\%$)
– Baja capacidad de ejercicio (esfuerzo máximo $< 60\%$)
– Marcada desaturación durante el ejercicio ($Sat O_2 < 86\%$)
– Aparición de disnea incapacitante durante el ejercicio de resistencia en pauta continua
FEV1 : volumen forzado espiratorio en el primer segundo. Sat O ₂ : saturación arterial de oxígeno medida por pulsioximetría.

Estos programas previos prácticamente se fundamentan en la realización de ejercicios aeróbicos; sin embargo, en la actualidad se sabe que la combinación de estos ejercicios con ejercicios de resistencia se complementa a fin de mejorar la sarcopenia y la fuerza muscular. De hecho, el entrenamiento de resistencia ha demostrado mantener e incluso mejorar la función muscular¹⁵. Las sociedades americana y europea de respiratorio (ATS/ERS) en su documento de RP recomiendan realizar de 2 a 4 series de 6 a 12 repeticiones que alcancen de un 50 % a un 85 % de la repetición máxima (1RM, definida como la mayor cantidad de peso que se puede levantar con una técnica correcta una sola vez), durante 2 a 3 días por semana¹⁶, **tabla 3**.

Además de todos estos programas, cada vez se investiga más en alternativas menos convencionales, pero que pueden ser útiles a la hora de implementar los programas de ejercicio en los pacientes con EPOC (**figura 2**). Una de estas alternativas son los programas basados en ejercicio acuático. Este tipo de programas permiten obtener la misma ganancia que los previos con la ventaja de que suponen menos riesgo de caídas (ejercitarse en medio acuático) y una mejoría en el balance y equilibrio. Aunque la mejoría en calidad de vida y capacidad de ejercicio es más lenta que con los programas de resistencia anteriormente descritos¹⁷, puede tener beneficios fisiológicos adicionales debido a la presión hidrostática durante la inmersión que puede ejercitar la espiración y reducir el grado de atrapamiento aéreo¹⁸. El taichi es otra alternativa que puede tener efectos beneficiosos sobre el balance muscular, la flexibilidad, el estado cardiovascular y la calidad del sueño. En pacientes con EPOC la experiencia es limitada, pero parece que puede ser igualmente beneficioso¹⁹. Otras alternativas que pueden incrementar la adherencia son los programas basados en la Wii o similares que pueden aportar también beneficios que se están desarrollando en el momento actual²⁰.

■ Evaluación de resultados

La forma de evaluar los resultados y el seguimiento tras la implementación de un programa de RP puede incluir cues-

TABLA 3. Recomendaciones prácticas para la implementación de entrenamiento de resistencia

Frecuencia	2-3 días por semana
Objetivo	Intentar el agotamiento muscular local dentro de un número determinado de repeticiones para los principales grupos musculares de la parte superior e inferior de las extremidades
Modo	2 a 4 series de 6 a 12 repeticiones cada una
Intensidad	Incrementar la carga/peso en un 2 % a un 10 % si hay capacidad de hacer una o dos repeticiones de más sobre las preestablecidas en dos sesiones de entrenamiento seguidas
Velocidad	Moderada (1 o 2 segundos por repetición)

tionarios de seguimiento, algunos de ellos validados para establecer comparaciones entre series de pacientes, que van dirigidos a aspectos concretos como la cantidad de actividad física realizada o qué tipo de actividad se realiza²¹. Además, en el momento actual existen dispositivos de fácil colocación y poco intrusivos que pueden medir diferentes aspectos de la actividad física y registrarlos. Los más básicos son los podómetros, pero también pueden usarse acelerómetros u otros dispositivos más evolucionados incluidos los móviles tipo Smartphone que pueden registrar varias actividades físicas, tiempo y gasto energético y que incluyen elementos de autoayuda que estimulan la realización de ejercicio y facilitan la adherencia. Existen algunos estudios que han identificado determinados instrumentos como superiores a otros en el seguimiento de la actividad física²².

Intervención en hábitos de vida saludable y educación

Como complemento al programa de actividad física, la RP también conlleva una parte de educación al paciente, no solo dedicada a enseñar el desarrollo de los ejercicios, sino a educar en hábitos de vida saludables, aspectos nutricionales y en comprender y manejar su propia enfermedad para capacitar al paciente en la toma de decisiones cuando pueda surgir alguna complicación²³. Recientemente se ha sugerido que las intervenciones de autocuidado que se centran en «aceptar los valores de los pacientes» y «encender la motivación interna» pueden ser las más exitosas. Una investigación cualitativa realizada en combinación con estrategias de entrevistas motivacionales ha mostrado resultados prometedores para au-

mentar la adherencia del paciente y mejorar la calidad de vida en pacientes con EPOC grave²⁴.

Conclusiones

En todos los estadios de EPOC, el ejercicio físico realizado en el contexto de un programa de RP ha mostrado ser efectivo en varios aspectos de los pacientes como la mejoría de la capacidad de ejercicio, mejoría de la sarcopenia y fuerza muscular, así como de la calidad de vida. Así pues la RP está reconocida como una herramienta de valor en el tratamiento de estos pacientes y la terapia física es la piedra angular de estos tratamientos.

Bibliografía

1. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: e-13-64.
2. Jerning C, Martinander E, Bjerg A, et al. Asthma and physical activity—a population based study results from the Swedish GA(2)LEN survey. *Respir Med* 2013; 107: 1651-8.
3. Savi D, Quattrucci S, Internullo M, et al. Measuring habitual physical activity in adults with cystic fibrosis. *Respir Med* 2013; 107:1888-94.
4. Nguyen HQ, Fan VS, Herting J, et al. Patients with COPD with higher levels of anxiety are more physically active. *Chest* 2013; 144: 145-51.
5. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2013. Disponible en: www.goldcopd.org.
6. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-117.
7. Revill SM, Morgan MD, Singh SJ, et al. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 213-222.
8. Canuto FF, Rocco CC, de Andrade DV, et al. Neurophysiological comparison between the sit-to-stand test with the 6-minute walk test in individuals with COPD. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2010; 50: 47-53.
9. Puhan MA, Siebeling L, Zoller M. Simple functional performance tests and mortality in COPD. *Eur Respir J* 2013; 42: 956-63.
10. Vogiatzis I, Terzis G, Nanas S, et al. Skeletal muscle adaptations to interval training in patients with advanced COPD. *Chest* 2005; 128: 3838-3845.
11. Casaburi R, Porszasz J, Burns MR, et al. Physiologic benefits of exercise training in rehabilitation of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1541-1551.
12. Beauchamp MK, Nonoyama M, Goldstein RS, et al. Interval versus continuous training in individuals with chronic obstructive pulmonary disease – a systematic review. *Thorax* 2010; 65:157-164.
13. Gloeckl R, Halle M, Kenn K. Interval versus continuous training in lung transplant candidates: a randomized trial. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 934-941.
14. Leund RW, Alison JA, McKeough ZJ, et al. Ground walk training improves functional exercise capacity more than cycle training in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a randomized trial. *J Physiother* 2010; 56: 105-12.
15. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41: 687-706.
16. Nici L, ZuWallack R, Wouters E, et al. On pulmonary rehabilitation and the flight of the bumblebee: the ATS/ERS Statement on Pulmonary Rehabilitation. *Eur Respir J* 2006; 28: 461-462.
17. Wadell K, Henriksson-Larsen K, Lundgren R, et al. Group training in patients with COPD –long term effects after decreased training frequency. *Disabil Rehabil* 2005; 27: 571-81
18. Schoenhofer B, Koehler D, Polkey MI. Influence of immersion in water on muscle function and breathing pattern in patients with severe diaphragm weakness. *Chest* 2004; 125: 2069-74.
19. Sharma M, Halder T. Tai Chi as an alternative and complementary therapy for patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Evid Based Complementary Altern Med* 2013; 18: 209-15.
20. LeGear T, LeGear M, Preradovic D, et al. Does a Nintendo Wii exercise program provide similar exercise demands as a traditional pulmonary rehabilitation program in adults with COPD? *Clin Respir J* 2016; 10: 303-10.
21. Williams K, Frel A, Vetsch A, et al. Patient-reported physical activity questionnaires: a systematic review of content and format. *Health Qual Life Outcomes* 2012; 10: 28.
22. Rabinovich RA, Louvans Z, Rasle Y, et al. Validity of physical activity monitors during daily life in patients with COPD. *Eur Respir J* 2013; 42: 1205-15.
23. Bourbeau J, Nault D, Dang-Tan T. Self-management and behavior modification in COPD. *Patient Educ Couns* 2004; 52: 271-7.
24. Benzo R, Vickers K, Ernst D, Tucker S, McEvoy C, Lorig K. Development and feasibility of a self-management intervention for chronic obstructive pulmonary disease delivered with motivational interviewing strategies. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2013; 33:113-123.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Xoterna Breezhaler 85 microgramos/43 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura) **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada cápsula contiene 143 µg de maleato de indacaterol equivalente a 110 µg de indacaterol y 63 µg de bromuro de glicopirronio equivalente a 50 µg de glicopirronio. Cada dosis liberada (la dosis que libera la boquilla del inhalador) contiene 110 µg de maleato de indacaterol equivalente a 85 µg de indacaterol y 54 µg de bromuro de glicopirronio equivalente a 43 µg de glicopirronio. **Excipiente(s) con efecto conocido:** Cada cápsula contiene 23,5 mg de lactosa (como monohidrato). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Polvo para inhalación (cápsula dura) Cápsulas con tapa de color amarillo transparente y cuerpo incoloro transparente conteniendo un polvo blanco o casi blanco, con el código «GP110.50» del producto impreso en azul bajo dos barras azules en el cuerpo y el logo de la compañía (I) impreso en negro en la tapa. **4. DATOS CLÍNICOS** **4.1. Indicaciones terapéuticas** Xoterna Breezhaler está indicado para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento, para el alivio de los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). **4.2. Posología y forma de administración** **Posología** La dosis recomendada consiste en la inhalación del contenido de una cápsula una vez al día, utilizando el inhalador de Xoterna Breezhaler. Se recomienda que Xoterna Breezhaler se administre a la misma hora cada día. Si se olvida una dosis, se debe administrar tan pronto como sea posible en el mismo día. Se debe indicar a los pacientes que no se administren más de una dosis al día. **Populaciones especiales** **Pacientes de edad avanzada** Xoterna Breezhaler puede utilizarse a la dosis recomendada en pacientes de edad avanzada (a partir de 75 años de edad). **Insuficiencia renal** Xoterna Breezhaler puede utilizarse a la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal que requieren diálisis, debe utilizarse únicamente si el beneficio esperado supera el riesgo potencial (ver secciones 4.4 y 5.2). **Insuficiencia hepática** Xoterna Breezhaler se puede utilizar a la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se dispone de datos sobre el uso de Xoterna Breezhaler en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo tanto se debe tener precaución en estos pacientes (ver sección 5.2). **Población pediátrica** No existe una recomendación de uso específica para Xoterna Breezhaler en la población pediátrica (menores de 18 años) para la indicación de EPOC. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xoterna Breezhaler en niños. No se dispone de datos. **Forma de administración** Para via inhalatoria exclusivamente. Las cápsulas no deben tragarse. Las cápsulas deben administrarse únicamente con la ayuda del inhalador de Xoterna Breezhaler (ver sección 6.6). Se debe instruir a los pacientes sobre como administrar el medicamento correctamente. A los pacientes que no presenten mejoría en la respiración se les debe preguntar si están tragando el medicamento en lugar de inhalándolo. Para consultar las instrucciones de uso del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6. **4.3. Contraindicaciones** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo** Xoterna Breezhaler no se debe administrar conjuntamente con medicamentos que contienen otros agonistas beta-adrenérgicos de larga duración o antagonistas muscarínicos de larga duración, grupos farmacoterapéuticos a los que pertenecen los componentes de Xoterna Breezhaler (ver sección 4.5). **Asma** Xoterna Breezhaler no se debe utilizar para el tratamiento del asma debido a la ausencia de datos en esta indicación. Los agonistas beta2-adrenérgicos de larga duración pueden aumentar el riesgo de acontecimientos adversos graves, incluyendo muertes, relacionados con el asma, cuando se utilizan para el tratamiento del asma. **No para uso agudo** Xoterna Breezhaler no está indicado para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo. **Hipersensibilidad relacionada con indacaterol** Se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediatas tras la administración de indacaterol o glicopirronio, los cuales son los componentes de Xoterna Breezhaler. Si se producen signos que sugieran una reacción alérgica, en particular, angioedema (dificultad para respirar o tragar, hinchazón de la lengua, labios y cara) urticaria o erupción cutánea, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento e instaurar una terapia alternativa. **Broncoespasmo paradójico** Al igual que con otros tratamientos inhalatorios, la administración de Xoterna Breezhaler puede producir broncoespasmo paradójico que puede ser potencialmente mortal. Si esto ocurre, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento e instaurar una terapia alternativa. **Efectos anticolinérgicos relacionados con glicopirronio** **Glaucoma de ángulo estrecho** No se dispone de datos en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, por lo tanto, Xoterna Breezhaler se debe utilizar con precaución en estos pacientes. Se debe informar a los pacientes a cerca de los signos y síntomas del glaucoma de ángulo estrecho agudo y de que deben interrumpir el uso de Xoterna Breezhaler si se desarrolla alguno de estos signos o síntomas. **Retención urinaria** No se dispone de datos en pacientes con retención urinaria, por lo tanto, Xoterna Breezhaler se debe utilizar con precaución en estos pacientes. **Pacientes con insuficiencia renal grave** En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada se observó un aumento promedio moderado en la exposición sistémica total (AUC₀₋₂₄) a glicopirronio de hasta 1,4 veces y de hasta 2,2 veces en pacientes con insuficiencia renal grave y enfermedad renal terminal. En pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada inferior a 30 ml/min/1,73 m²), incluyendo los de enfermedad renal terminal, que requieren diálisis, Xoterna Breezhaler debe utilizarse únicamente si el beneficio esperado supera el riesgo potencial (ver sección 5.2). Se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes por la posible aparición de reacciones adversas. **Efectos cardiovasculares** Xoterna Breezhaler debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares (insuficiencia coronaria, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas, hipertensión). Los agonistas beta2-adrenérgicos pueden producir efectos cardiovasculares clínicamente significativos en algunos pacientes, determinado por el incremento de la frecuencia del pulso, la presión sanguínea y/o los síntomas. Si aparecen estos efectos con este medicamento, puede ser necesario interrumpir el tratamiento. Se ha notificado, asimismo, que los agonistas beta-adrenérgicos producen alteraciones en el electrocardiograma (ECG), como el aplastamiento de la onda T, prolongación del intervalo QT y depresión del segmento ST, si bien se desconoce la significación clínica de estos hallazgos. Por lo tanto, los agonistas beta2-adrenérgicos de larga duración se deben utilizar con precaución en pacientes con conocimiento o sospecha de prolongación del intervalo QT o tratados con medicamentos que afectan al intervalo QT. Los pacientes con cardiopatía isquémica inestable, insuficiencia ventricular izquierda, antecedentes de infarto de miocardio, arritmia (excluyendo fibrilación atrial estable crónica), antecedentes de síndrome de QT largo o aquellos con prolongación del intervalo QTc (>450 ms) (método Fridericia), se excluyeron de los ensayos clínicos, y por lo tanto, no se dispone de experiencia en este grupo de pacientes. Xoterna Breezhaler debe utilizarse con precaución en este grupo de pacientes. **Hipocalcemia** Los agonistas beta2-adrenérgicos pueden inducir en algunos pacientes una hipocalcemia significativa, capaz de provocar efectos adversos cardiovasculares. El descenso del potasio sérico es generalmente transitorio y no requiere administrar suplementos. En pacientes con EPOC grave, la hipocalcemia puede acentuarse por la hipoxia y por el tratamiento concomitante, lo que puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas (ver sección 4.5). No se han observado efectos clínicamente relevantes de hipocalcemia en los ensayos clínicos de Xoterna Breezhaler a la dosis terapéutica recomendada (ver sección 5.1). **Hiper glucemia** La inhalación de dosis elevadas de agonistas beta2-adrenérgicos puede inducir un aumento de la glucosa plasmática. Tras el inicio del tratamiento con Xoterna Breezhaler, deben vigilarse estrechamente los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos. Durante ensayos clínicos de larga duración, la mayoría de los pacientes tratados con Xoterna Breezhaler experimentaron alteraciones clínicamente considerables de la glucemia (4, 9%) a la dosis recomendada comparado con placebo (2, 7%). No se ha investigado el uso de Xoterna Breezhaler en pacientes con diabetes mellitus no controlada. **Alteraciones generales** Xoterna Breezhaler se debe utilizar con precaución en pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis, y en pacientes que responden de forma inusual a los agonistas beta2-adrenérgicos. **Excipientes** Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** La administración concomitante de indacaterol y glicopirronio por vía inhalatoria oral, en condiciones de estado estacionario de ambos componentes, no afectó a la farmacocinética de cada uno de ellos. No se realizaron estudios de interacción específicos con Xoterna Breezhaler. La información sobre el potencial de interacciones está basada en el potencial de cada uno de sus dos componentes. **Uso concomitante no recomendado** **Bloqueantes beta-adrenérgicos** Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas beta2-adrenérgicos. Por ello, Xoterna Breezhaler no debe administrarse junto con bloqueantes beta-adrenérgicos (incluidos colírios) a menos que su uso esté claramente justificado. Cuando sean necesarios, es preferible utilizar bloqueantes beta-adrenérgicos cardioselectivos, aunque éstos también deben administrarse con precaución. **Anticolinérgicos** No se ha estudiado la administración concomitante de Xoterna Breezhaler con otros medicamentos conteniendo anticolinérgicos y por lo tanto, no está recomendada (ver sección 4.4). **Agentes simpaticomiméticos** La administración concomitante de otros agentes simpaticomiméticos (solos o como integrantes de un tratamiento de combinación) puede potenciar los acontecimientos adversos de indacaterol (ver sección 4.4). **Precaución necesaria con el uso concomitante** **Tratamiento hipocalémico** La administración concomitante de tratamiento hipocalémico con derivados de la metilxantina, corticoides o diuréticos no ahorradores de potasio pueden intensificar el posible efecto hipocalémico de los agonistas beta2-adrenérgicos, por lo tanto se debe utilizar con precaución (ver sección 4.4). **Para tener en cuenta con el uso concomitante** **Interacciones asociadas al metabolismo y a transportadores** La inhibición de los agentes principales del metabolismo de indacaterol, CYP3A4 y la glicoproteína P (P-gp) aumenta hasta dos veces la exposición sistémica del fármaco. La magnitud de la exposición aumenta debido a las interacciones, si bien no afecta a la seguridad de acuerdo con la experiencia adquirida con el tratamiento con indacaterol en los ensayos clínicos de hasta un año de duración y utilizando dosis de hasta el doble de la dosis máxima recomendada de indacaterol. **Cimetidina u otros inhibidores del transportador de cationes orgánicos** En un ensayo clínico en voluntarios sanos, la cimetidina, un inhibidor del transportador de cationes orgánicos, la cual se cree que contribuye a la excreción renal del glicopirronio, incrementó la exposición total (AUC) a glicopirronio en un 22% y disminuyó el aclaramiento renal en un 23%. En base a la magnitud de estos cambios, no se espera una interacción de los fármacos clínicamente relevante cuando el glicopirronio se administra conjuntamente con cimetidina u otros inhibidores del transportador de cationes orgánicos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia** **Embarazo** No existen datos sobre la utilización de Xoterna Breezhaler en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción a una exposición clínicamente relevante (ver sección 5.3). El indacaterol puede inhibir el parto debido al efecto relajante sobre el músculo liso uterino. Por lo tanto, Xoterna Breezhaler debe utilizarse

únicamente durante el embarazo si el beneficio esperado para el paciente justifica el riesgo potencial para el feto. **Lactancia** Se desconoce si indacaterol, glicopirronio y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacocinéticos/toxicológicos disponibles muestran que indacaterol, glicopirronio y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas lactantes. Únicamente se debe considerar el uso de Xoterna Breezhaler por mujeres en periodo de lactancia, si el beneficio esperado para la mujer es mayor que cualquier posible riesgo para el lactante (ver sección 5.3). **Fertilidad** Los estudios de reproducción y otros datos en animales no indican ningún problema con respecto a la fertilidad en machos o hembras. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, la aparición de mareo puede influir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.8). **4.8 Reacciones adversas** La presentación del perfil de seguridad está basada en la experiencia con Xoterna Breezhaler y los componentes individuales. **Resumen del perfil de seguridad** La experiencia de seguridad con Xoterna Breezhaler comprende hasta 15 meses de exposición a la dosis terapéutica recomendada. Xoterna Breezhaler mostró un perfil de reacciones adversas similar a los componentes individuales. Como contiene indacaterol y glicopirronio, se puede esperar en la combinación, el tipo y gravedad de las reacciones adversas asociadas con cada uno de estos componentes. El perfil de seguridad se caracteriza por los síntomas beta-adrenérgicos y anticolinérgicos típicos relacionados con los componentes individuales de la combinación. Otras reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el producto (al menos el 3% de los pacientes para Xoterna Breezhaler y también superior a placebo) fueron tos, rinoфарингит y cefalea. **Tabla de reacciones adversas** Las reacciones adversas detectadas durante los ensayos clínicos y de fuentes post-comercialización se enumeran según la clasificación de órganos del sistema MedDRA (Tabla 1). Dentro de cada clase de órganos del sistema, las reacciones adversas se clasifican por frecuencias, incluyendo primero las más frecuentes. Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa se basa en 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). **Tabla Reacciones adversas** **Reacciones adversas Infecciones e infestaciones** Infección de las vías respiratorias altas: Muy frecuente. Rinoфарингит: Frecuente. **Infección del tracto urinario:** Frecuente. **Sinusitis:** Frecuente. **Rinitis:** Frecuente. **Trastornos del sistema inmunológico** Hipersensibilidad: Frecuente. **Angioedema:** Poco frecuente **Trastornos del metabolismo y de la nutrición** Hiperglucemia y diabetes mellitus: Frecuente. **Trastornos psiquiátricos** Insomnio: Poco frecuente. **Trastornos del sistema nervioso** Mareo: Frecuente. Cefalea: Frecuente. Parestesia: Rara. **Trastornos oculares** **Glaucoma:** Poco frecuente. **Trastornos cardíacos** Isquemia coronaria: Poco frecuente. Fibrilación auricular: Poco frecuente. Taquicardia: Poco frecuente. Palpitaciones: Poco frecuente. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos** Tos: Frecuente. Dolor orofaríngeo incluyendo irritación de garganta: Frecuente. Broncoespasmo paradójico: Poco frecuente. **Disonfonia**² Epistaxis: Poco frecuente. **Trastornos gastrointestinales** Dispepsia: Frecuente. Caries dental: Frecuente Gastroenteritis: Poco frecuente. Sequedad bucal: Poco frecuente. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** Prurito/erupción cutánea: Poco frecuente. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo** Dolor musculoesquelético: Poco frecuente. Espasmos musculares: Poco frecuente. Mialgia: Poco frecuente. Dolor en las extremidades: Poco frecuente. **Trastornos renales y urinarios** Obstrucción de la vejiga y retención urinaria: Frecuente. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración** **Pirexia:** Frecuente. Dolor torácico: Frecuente. Edema periférico: Poco frecuente. Fatiga: Poco frecuente¹. Reacción adversa observada con Xoterna Breezhaler, pero no con los componentes individuales². Informes recibidos de la experiencia post-comercialización; sin embargo, las frecuencias se han calculado en base a los datos de los ensayos clínicos. **Descripción de reacciones adversas seleccionadas** La tos se observó de forma frecuente, pero por lo general era de intensidad leve. **Notificación de sospechas de reacciones adversas** Es importante notificar 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: <https://www.notificaram.es>. **4.9 Sobredosis** No existe información acerca de la sobredosisificación clínicamente relevante con Xoterna Breezhaler. Una sobredosis puede producir de forma exagerada los efectos típicos de los estimulantes beta2-adrenérgicos, es decir, taquicardia, temblor, palpitaciones, cefalea, náuseas, vómitos, mareo, arritmias ventriculares, acidosis metabólica, hipocalcemia e hiperglucemia o puede inducir efectos anticolinérgicos, como aumento de la presión intraocular (causando dolor, problemas en la visión o enrojecimiento de los ojos), estreñimiento o dificultades en la micción. Está indicado prescribir tratamiento sintomático y de soporte. En los casos graves, se debe hospitalizar al paciente. Se debe considerar la posibilidad de emplear betabloqueantes cardioselectivos para tratar los efectos beta2-adrenérgicos, pero sólo bajo la supervisión de un médico y con suma precaución ya que los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden provocar broncoespasmo. **6. DATOS FARMACÉUTICOS** **6.1 Lista de excipientes** **Contenido de la cápsula** Lactosa monohidratada Estearato de magnesio **6.2 Incompatibilidades** No procede. **6.3 Periodo de validez** 2 años El inhalador de cada envase debe desecharse una vez que se hayan utilizado todas las cápsulas. **6.4 Precauciones especiales de conservación** No conservar a temperatura superior a 25°C. Las cápsulas deben conservarse siempre en el blister original para protegerlas de la humedad y extraerlas sólo inmediatamente antes de usar. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** El inhalador de Xoterna Breezhaler es de dosis única. El cuerpo del inhalador y el capuchón están fabricados con acrilonitrilo butadieno estireno, los pulsadores están fabricados con metil metacrilato acrilonitrilo butadieno estireno. Las agujas y muelles son de acero inoxidable. Blister unidosis perforado de PA/Alu/PVC – Alu. Cada blister contiene 6 o 10 cápsulas duras. Envase unitario conteniendo 6x1, 12x1, 30x1 o 90x1 cápsulas duras, junto con 1 inhalador. Envase múltiple conteniendo 90 (3 envases de 30x1) cápsulas duras y 3 inhaladores. Envase múltiple conteniendo 96 (4 envases de 24x1) cápsulas duras y 4 inhaladores. Envase múltiple conteniendo 150 (15 envases de 10x1) cápsulas duras y 15 inhaladores. Envase múltiple conteniendo 150 (25 envases de 6x1) cápsulas duras y 25 inhaladores. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** Debe utilizarse el inhalador que se proporciona con cada nueva prescripción. El inhalador de cada envase debe desecharse una vez que se hayan utilizado todas las cápsulas. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **Instrucciones de uso y manipulación** Lea las **Instrucciones de Uso** completas antes de usar Xoterna Breezhaler. **Paso 1 Paso 1a. Retire el capuchón. Paso 1b. Abra el inhalador. Paso 1c. Extraiga la cápsula:** Separe uno de los blisters de la tira del blister. Abra el blister y extraiga una cápsula. **No presione la cápsula a través de la lámina. No trague la cápsula. Paso 1d. Introduzca la cápsula:** No coloque nunca la cápsula directamente en la boquilla. **Paso 1e. Cierre el inhalador. Paso 2 Perforar y soltar. Paso 2a. Perfore la cápsula una sola vez:** Sujete el inhalador en posición vertical. Perfore la cápsula presionando firmemente ambos pulsadores al mismo tiempo. Deberá oír un ruido cuando se perfore la cápsula. Perfore la cápsula sólo una vez. **Paso 2b. Suelte completamente los pulsadores. Paso 3 Inhalar profundamente. Paso 3a. Espire completamente:** No sople dentro del inhalador. **Paso 3b. Inhale el medicamento profundamente:** Introduzca la boquilla en su boca y cierre los labios firmemente en torno a ella. **No presione los pulsadores.** Inspire de forma rápida y tan profundamente como pueda. Durante la inhalación oír un zumbido. Puede notar el gusto del medicamento cuando inhale. **Paso 3c. Contenga la respiración:** Contenga la respiración durante 5 segundos. **Comprobar que la cápsula está vacía:** Abra el inhalador para comprobar si queda polvo en la cápsula. Si queda polvo en la cápsula: Cierre el inhalador. Repita los pasos 3a a 3c. **Extraiga la cápsula vacía:** Deseche la cápsula vacía en la basura de su casa. Cierre el inhalador y coloque de nuevo el capuchón. **Información importante** • Las cápsulas de Xoterna Breezhaler deben conservarse siempre en el blister y se deben extraer sólo inmediatamente antes de su uso. • Para extraer la cápsula del blister no presione la cápsula a través de la lámina. • No trague la cápsula. • No use las cápsulas de Xoterna Breezhaler con otro inhalador. • No use el inhalador de Xoterna Breezhaler con otro medicamento en cápsulas. • No coloque nunca la cápsula en su boca ni en la boquilla del inhalador. • No presione más de una vez los pulsadores laterales. • No sople en el interior de la boquilla. • No presione los pulsadores mientras está inhalando a través de la boquilla. • No manipule las cápsulas con las manos húmedas. • No lave nunca su inhalador con agua. **Su envase de Xoterna Breezhaler contiene:** • un inhalador de Xoterna Breezhaler • una o más tiras de blister, cada una contiene 6 o 10 cápsulas de Xoterna Breezhaler para utilizar con el inhalador. **Preguntas frecuentes: ¿Por qué no hizo el inhalador un ruido al inhalar?** La cápsula puede estar atascada en el compartimento. Si esto ocurre, libere la cápsula con cuidado, dando golpecitos en la base del inhalador. Inhale el medicamento de nuevo repitiendo los pasos 3a a 3c. **¿Qué debo hacer si queda polvo en el interior de la cápsula?** No ha recibido cantidad suficiente de su medicamento. Cierre el inhalador y repita los pasos 3a a 3c. **He todo después de inhalar, ¿es importante?** Puede ocurrir. Si la cápsula está vacía, es que ha recibido suficiente cantidad de su medicamento. **Nota pequeños fragmentos de la cápsula en mi lengua, ¿es importante?** Puede ocurrir. No es perjudicial. La probabilidad de que las cápsulas se fragmenten aumenta si la cápsula se perfora más de una vez. **Limpieza del inhalador:** Frote la boquilla por dentro y por fuera con un paño limpio y seco, que no deje pelusa para eliminar cualquier residuo de polvo. Mantenga el inhalador seco. No lave nunca su inhalador con agua. **Eliminación del inhalador después de su uso:** Se debe desechar cada inhalador después de que todas las cápsulas se hayan usado. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos e inhaladores que ya no necesita. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrión Road, Dublin 4, Irlanda **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/11/13/863/001-008 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha de la primera autorización: 19/septiembre/2013. Fecha de la última renovación: 22/mayo/2018. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** Mayo 2019. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu> **11. PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Xoterna Breezhaler 85 microgramos/43 microgramos (30 cápsulas + inhalador) PVP(IVA): 86,02 Euros. Medicamento sujeto a prescripción médica. Reembolsado por el Sistema Nacional de Salud con aportación reducida.

ÚNICO

Doble Broncodilatador que ha **demostrado** mejorar los dos objetivos del tratamiento de la EPOC: **reducción de la disnea y reducción de exacerbaciones frente a Salmeterol/Fluticasona**^{1,2}



XOTERNA[®]
breezhaler[®] (indacaterol / glicopirronio)



Vídeo demostración
uso del inhalador

ferr

www.epocsite.net

1. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman K, Vestbo J, Roche N, Ayers T, et al. Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016;374(23):2222-34. 2. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, Alagappan VK, D'Andrea P, Chen H, et al. Efficacy and safety of once daily QVA 149 compared with twice-daily salmeterol- utivecasona in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double blind, parallel group study. *Lancet Respir Med* 2013;1(1):51-60.