

oedema.<sup>6,7</sup> The most important finding is the large inter-individual variability in the response of  $DL_{CO}$  to swim training along the follow-up. Fig. 1 shows individual change in  $DL_{CO}$  post-training. We show a decrement in averaged  $DL_{CO}$  ( $\bar{x}DL_{CO}$ ) in 17 of 21 participants along the 10 training sessions evaluated. Large inter-individual differences in  $\bar{x}DL_{CO}$  are also showed after swimming exercise, including 6 subjects showing a large decrease ( $-5.6$ – $-11.2\%$ ), 11 subjects with a small decrease ( $-0.4$ – $-3.1\%$ ) and 4 subjects showing a slight increase ( $+1.3$ – $-2.2\%$ ). Therefore, at least 6 of 21 participants of the study suffer a post-training diffusion limitation consistently more pronounced than the repeatability of  $DL_{CO}$  in healthy adults ( $\pm 3.1\%$ ).<sup>12</sup>

Several causes has been proposed to explain this decrease, including the redistribution of central blood volume to peripheral areas<sup>13</sup> and the development of an exercise-induced pulmonary oedema.<sup>4</sup> Beside, the changes in Hb during training were not considered, which could account to some extent for the differences in  $DL_{CO}$  after training. The first possible explanation is the redistribution of the blood flow to the peripheral tissues after the training through a significant redistribution of fluid shift from the thorax to the peripheral vascular space.<sup>13</sup> In our study, we measured  $DL_{CO}$  less than 10 min after exercise and the decrease in  $DL_{CO}$  occurs despite a slight increase in the alveolar volume after training, which conflict with this hypothesis. The second possible explanation is the presence of swimming-induced pulmonary oedema (SIPO) during exercise which has been related to the ultra-structural mechanical stress in the pulmonary capillaries under a condition of high pulmonary artery and capillary pressures<sup>14</sup> such as swimming exercise. Currently there is no evidence as to why certain individuals are susceptible to SIPO, although symptoms normally resolve rapidly within 48 h<sup>7</sup> and do not provoke the development of clinically relevant pulmonary oedema which remains as a rare event.<sup>15</sup>

In summary, this study shows that swimmers experience sub-clinical decrease in lung diffusing capacity after training, although elite swimmers have larger lungs and higher diffusing capacity than the general population. Therefore, the swimming-induced decrement in  $DL_{CO}$  is a transient phenomenon that does not lead to chronic impairment in pulmonary gas exchange. In fact, we suggest that the highly developed pulmonary function of the elite swimmers could be the result of repeated stress to the alveolar-capillary barrier during training. We also found large inter-individual variability, including some swimmers with a large decrease in lung diffusing capacity after exercise. Therefore, doctors and coaches should pay attention to the individual changes in alveolar-capillary diffusing capacity among elite swimmers exposed to highly demanding training regimes.

## References

1. Mickleborough TD, Stager JM, Chatham K, Lindley MR, Ionescu AA. Pulmonary adaptations to swim and inspiratory muscle training. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2008;103:635–46.

2. Lazovic-Popovic B, Zlatkovic-Svenda M, Durmic T, Djelic M. Superior lung capacity in swimmers: some questions, more answers! *Rev Port Pneumol.* 2016;22:151–6.
3. Charloux A, Enache I, Richard R, Oswald-Mammosser M, Lonsdorfer-Wolf E, Piquard F, et al. Diffusing capacity of the lung for CO and pulmonary blood flow during incremental and intermittent exercise. *Scand J Med Sci Sport.* 2010;20:121–9.
4. Johns DP, Berry D, Maskrey M, Wood-Baker R, Reid DW, Walters EH, et al. Decreased lung capillary blood volume post-exercise is compensated by increased membrane diffusing capacity. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2004;93:96–101.
5. McKenzie DC, Lama IL, Potts JE, Sheel AW, Coutts KD. The effect of repeat exercise on pulmonary diffusing capacity and EIH in trained athletes. *Med Sci Sport Exerc.* 1999;31:99–104.
6. Hohmann E, Glatt V, Tetsworth K. Swimming induced pulmonary oedema in athletes – a systematic review and best evidence synthesis. *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2018;3:1–10.
7. Smith R, Ormerod J, Sabharwal N, Kipps C. Swimming-induced pulmonary edema: current perspectives. *Open Access J Sport Med.* 2018;9:131–7.
8. Leahy MG, Summers MN, Peters CM, Molgat-Seon Y, Geary CM, Sheel AW. The mechanics of breathing during swimming. *Med Sci Sport Exerc.* 2019;51:1467–76.
9. Lavin KM, Guenette JA, Smoliga JM, Zavorsky GS. Controlled-frequency breath swimming improves swimming performance and running economy. *Scand J Med Sci Sport.* 2015;25:16–24.
10. Wagner PD. Why doesn't exercise grow the lungs when other factors do? *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2005;33:3–8.
11. Clanton TL, Dixon GF, Drake J, Gadek JE. Effects of swim training on lung volumes and inspiratory muscle conditioning. *Am Physiol Soc.* 1987;62:39–46.
12. MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CPM, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2005;26:720–35.
13. Hanel B, Teunissen I, Rabøl A, Warberg J, Secher NH. Restricted postexercise pulmonary diffusion capacity and central blood volume depletion. *J. Appl. Physiol.* 1997;83:11–7.
14. Bates ML, Farrell ET, Eldridge MW. The curious question of exercise-induced pulmonary edema. *Pulm Med.* 2011;2011:1–7.
15. Drobnic F, García-Alday I, Banquells M, Bellver M. Interstitial pulmonary edema and acetazolamide in high-performance sport: a case report. *Arch. Bronconeumol.* 2018;54:584–5.

Iker García<sup>a,b,\*</sup>, Franchek Drobnic<sup>c</sup>, Victoria Pons<sup>b</sup>,  
Ginés Visco<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Secció de Fisiologia, Departament de Biologia Cel·lular, Fisiologia i Immunologia, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>b</sup> Departament de Fisiologia i Nutrició, Centre d'Alt Rendiment (CAR), Barcelona, Spain

<sup>c</sup> Medical Services, Shenhua Greenland FC, 201315 Shanghai, China

\* Corresponding author.

E-mail address: [ikergarciaalday@gmail.com](mailto:ikergarciaalday@gmail.com)

(I. García).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.07.042>

0300-2896/© 2020 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Adhesión terapéutica de los pacientes con EPOC según los niveles de implicación en educación sanitaria de sus centros



### Therapeutic Adherence of COPD Patients According to the Involvement Levels in Health Education in their Centers

Estimado Director:

Según los datos obtenidos recientemente en el estudio RE-TAI, en España el 48,5% de los pacientes con enfermedad pulmonar

obstructiva crónica (EPOC) presentaron una mala adhesión<sup>1</sup> (determinada mediante el test de adhesión a los inhaladores [TAI])<sup>2</sup>. Cuando se combinó la información proporcionada por el TAI con la derivada del registro electrónico de retirada de los fármacos en la farmacia (RERFF) el porcentaje de pacientes con deficiente adhesión se incrementó hasta casi el 55%<sup>1</sup>.

Los factores que influyen en la adhesión terapéutica son heterogéneos y comprenden, entre otros, la educación del paciente, la conveniencia del inhalador y los regímenes terapéuticos complejos<sup>3,4</sup>. A su vez, la falta de adhesión está asociada con un mal control de la patología y una reducción en la calidad de vida,

**Tabla 1**  
Respuestas de los centros participantes a la Escala de Implicación en Educación (EIE)

Ítem	Centros, n (%)				
	Nunca	Casi nunca	A veces	Casi siempre	Siempre
1. ¿Existe implicación de enfermería en la educación de los pacientes respiratorios?	2 (9,5)	2 (9,5)	5 (23,8)	9 (42,9)	3 (14,3)
2. En la prescripción de un nuevo inhalador, ¿se tienen en cuenta las preferencias o la opinión del paciente?	0 (0)	1 (4,8)	2 (9,5)	15 (71,4)	3 (14,3)
3. ¿Se proporciona al paciente información complementaria por escrito (folletos, libros, etc.) sobre su enfermedad?	0 (0)	3 (14,3)	11 (52,4)	6 (28,6)	1 (4,8)
4. Para la determinación de la adhesión terapéutica del paciente, ¿se utiliza algún método complementario, como cuestionarios (TAI, Morisky-Green) y/o RERFF?	0 (0)	5 (23,8)	3 (14,3)	9 (42,9)	4 (19,0)
5. ¿Se proporciona a los pacientes un plan de acción individual por escrito?	1 (4,8)	5 (23,8)	9 (42,9)	3 (14,3)	3 (14,3)
6. ¿Se enseña al paciente a utilizar el inhalador?	0 (0)	0 (0)	1 (4,8)	5 (23,8)	15 (71,4)
7. ¿Se utilizan dispositivos placebo para el adiestramiento de los pacientes de la terapia inhalada?	0 (0)	1 (4,8)	2 (9,5)	5 (23,8)	13 (61,9)
8. ¿Se controla periódicamente la técnica de inhalación en cada paciente?	0 (0)	0 (0)	5 (23,8)	8 (38,1)	8 (38,1)

RERFF: retirada de la medicación mediante la receta electrónica; TAI: test de adhesión a los inhaladores.

así como a un incremento en la utilización de recursos y costes<sup>3</sup>. En consecuencia, incidir en los factores que mejoran la adhesión de los pacientes con EPOC a su tratamiento, como es el caso de la educación sanitaria, puede contribuir a una mejora sustancial de la enfermedad. Se estima que la mejora de la morbimortalidad de los pacientes respiratorios que siguieron un programa de educación descansa fundamentalmente en que incrementan su adhesión terapéutica. No existen estudios que hayan evaluado si existen diferencias en la adhesión terapéutica de pacientes provenientes de centros con dispar implicación en educación. El objetivo del presente estudio fue determinar si los pacientes con EPOC de los centros con mayor implicación en educación presentan una mayor adhesión terapéutica.

El proyecto RE-TAI consistió en un estudio observacional, transversal, que incluyó 410 pacientes con EPOC provenientes de 21 centros (11 de neumología, 5 de medicina interna y 5 de atención primaria). En una única visita se recogieron las características demográficas y se cumplimentó el TAI. Posteriormente, los investigadores principales de los centros participantes cumplimentaron la Escala de Implicación en Educación (EIE), un cuestionario *ad hoc* compuesto por 8 preguntas evaluables mediante una puntuación entre 1 (nunca) y 5 (siempre). Se analizó la relación entre la puntuación EIE y el porcentaje de pacientes con adhesión intermedia o buena (TAI  $10 \geq 46$ ) mediante un análisis univariante. Se efectuó un análisis multivariante para determinar qué variables (demográficas y clínicas) se asociaban, de forma independiente, con una adhesión alta.

Los valores de EIE por centro oscilaron entre 25 y 38, con una mediana (Q1-Q3) de 32 puntos (26-33) y una media (DE) de 30,5 (4,1). Más del 75% de los centros respondieron tener siempre o casi siempre en cuenta las preferencias del paciente al prescribir el inhalador, instruir a los pacientes en su uso, utilizar inhaladores placebo y controlar la técnica inhalatoria (tabla 1). Casi el 62% de los centros afirmaron utilizar cuestionarios o RERFF para determinar la adhesión terapéutica siempre o casi siempre.

El análisis univariante mostró que la adhesión al tratamiento intermedia o buena estaba significativamente asociada al valor de la EIE (OR: 1,09; IC 95%: 1,03-1,15;  $p=0,002$ ), mientras que el análisis multivariante reveló que la adhesión intermedia o buena se asoció a una mayor puntuación de la EIE (OR: 1,08; IC 95%: 1,02-1,15;  $p=0,011$ ) y también con el número de inhaladores utilizados por el paciente (OR: 1,53; IC 95%: 1,06-2,22;  $p=0,024$ ).

El presente estudio confirma que el grado de implicación de los centros en la educación de sus pacientes puede afectar la adhesión

al tratamiento inhalado en los pacientes con EPOC. Otros estudios sugieren, además, que ciertas estrategias de empoderamiento de pacientes, educación sanitaria y monitorización del cumplimiento terapéutico incrementan la adhesión al tratamiento inhalado de dichos pacientes<sup>5-9</sup>. Asimismo, las guías de práctica clínica también insisten en la importancia de la instauración de medidas de educación sanitaria<sup>10,11</sup>. Ello contrasta con algunas observaciones de nuestro estudio, como por ejemplo no proporcionar planes de acción personalizados o información por escrito, implicar al personal de enfermería o determinar la adhesión terapéutica mediante cuestionarios específicos o RERFF. La sobrecarga asistencial, las características de los pacientes con EPOC (edad, comorbilidades, polimedicación, etc.) o incluso la falta de información de los especialistas sobre el uso de los inhaladores<sup>12</sup> podrían explicar por qué existe este espacio de mejora en nuestro país. A pesar de todo ello, los pacientes con EPOC presentan un patrón de incumplimiento inconsciente mayor que, por ejemplo, los pacientes asmáticos<sup>13</sup>. Por ello, las medidas educativas como planes de automanejo escritos o visuales, educación en el uso del inhalador o materiales audiovisuales podrían ser buenas estrategias para mejorar la adhesión<sup>5</sup>.

Este estudio presenta algunas limitaciones. La EIE, utilizada para evaluar el grado de educación sanitaria ejercido en los centros participantes, no ha sido previamente validada. Además, de cada centro participante solo el investigador principal respondió a la EIE, obviando así diferencias interpersonales entre varios investigadores que hayan podido reclutar pacientes. La EIE utilizada no ha sido previamente validada. La pequeña población muestral no permitió efectuar comparaciones entre especialidades. Nuestra intención es efectuar un nuevo estudio, prospectivo, con una mayor casuística y con inclusión de centros no sesgada, que entre otros objetivos permitirá además efectuar la comparación entre especialidades. No obstante, estas potenciales limitaciones no invalidan el alcance de los resultados obtenidos.

#### Agradecimientos

Los autores manifiestan su agradecimiento a Chiesi por el patrocinio y a la empresa GOC Networking por el soporte técnico a lo largo de todo el proceso.

#### Bibliografía

1. Plaza V, Giner J, Curto E, Alonso Ortiz MB, Orue MI, Vega JM, et al. Assessing adherence by combining the test of adherence to inhalers

- with pharmacy refill records. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019; <http://dx.doi.org/10.18176/jiaci.0461>.
2. Plaza V, Fernandez-Rodriguez C, Melero C, Cosio BG, Entrenas LM, de Llano LP, et al. Validation of the Test of the Adherence to Inhalers' (TAI) for asthma and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2016;29:142–52. <http://dx.doi.org/10.1089/jamp.2015.1212>.
  3. Makela MJ, Backer V, Hedegaard M, Larsson K. Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD. *Respir Med*. 2013;107:1481–90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.04.005>.
  4. Rau JL. Determinants of patient adherence to an aerosol regimen. *Respir Care*. 2005;50:1346–56, discussion 1357–1359.
  5. Dekhuijzen R, Lavorini F, Usmani OS, van Boven JFM. Addressing the impact and unmet needs of nonadherence in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: Where do we go from here? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:785–93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2017.11.027>.
  6. Klijn SL, Hilgsmann M, Evers S, Roman-Rodriguez M, van der Molen T, van Boven JFM. Effectiveness and success factors of educational inhaler technique interventions in asthma & COPD patients: A systematic review. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2017;27:24. <http://dx.doi.org/10.1038/s41533-017-0022-1>.
  7. Tommelein E, Mehuys E, van Hees T, Adriaens E, van Bortel L, Christiaens T, et al. Effectiveness of pharmaceutical care for patients with chronic obstructive pulmonary disease (PHARMACOP): A randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77:756–66. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12242>.
  8. Leiva-Fernandez J, Leiva-Fernandez F, Garcia-Ruiz A, Prados-Torres D, Barnestein-Fonseca P. Efficacy of a multifactorial intervention on therapeutic adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A randomized controlled trial. *BMC Pulm Med*. 2014;14:70. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-14-70>.
  9. Van Boven JF, Ryan D, Eakin MN, Canonica GW, Barot A, Foster JM. Enhancing respiratory medication adherence: The role of health care professionals and cost-effectiveness considerations. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:835–46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2016.03.007>.
  10. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2020 [consultado 20 Ene 2020]. Disponible en: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19.WMV.pdf>.
  11. Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological treatment of stable phase. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:324–35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2017.03.018>.
  12. Plaza V, Giner J, Rodrigo GJ, Dolovich MB, Sanchis J. Errors in the use of inhalers by health care professionals: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:987–95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2017.12.032>.
  13. Plaza V, Lopez-Vina A, Entrenas LM, Fernandez-Rodriguez C, Melero C, Perez-Llano L, et al. Differences in adherence and non-adherence behaviour patterns to inhaler devices between COPD and asthma patients. *COPD*. 2016;13:547–54. <http://dx.doi.org/10.3109/15412555.2015.1118449>.

Vicente Plaza<sup>a,\*</sup>, Carmen Fernández<sup>a</sup>, Elena Curto<sup>a</sup>,  
M. Bel,n Alonso-Ortiz<sup>b</sup>, Miren Itxaso Orue<sup>c</sup>,  
José María Vega<sup>d</sup>, Borja G. Cosío<sup>e</sup> y Jordi Giner<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología y Alergia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB Sant Pau), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

<sup>c</sup> Centro de Salud Javier Sáenz de Buruaga, Bilbao, España

<sup>d</sup> Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

<sup>e</sup> Hospital Universitario Son Espases-IdISBa y CIBERES, Palma de Mallorca, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [vplaza@santpau.cat](mailto:vplaza@santpau.cat)

(V. Plaza).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.09.001>

0300-2896/ © 2020 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Massive Pulmonary Thrombosis Following Haemoptysis in Type IV Ehlers–Danlos Syndrome



### Trombosis pulmonar masiva tras hemoptisis en el Síndrome de Ehlers–Danlos tipo IV

Dear Editor:

Ehlers–Danlos syndromes (EDS) are a group of rare genetic disorders that affect connective tissue, characterized by joint hypermobility, skin hyperextensibility, and tissue fragility. The majority of the currently recognized 13 EDS subtypes<sup>1</sup> are due to gene variants leading to impaired synthesis or structural abnormalities of different collagen types. Type IV or vascular EDS (EDS-IV) is an autosomal dominant multisystem disease caused by defects in type III collagen, encoded by the *COL3A1* gene, in chromosome 2 (2q32.2).<sup>1</sup> Type III collagen is a major constituent of the interstitial matrix in many tissues, including blood vessels. Accordingly, aneurysms and rupture of large arteries, spontaneous bowel perforation and uterine rupture during pregnancy are life-threatening complications of EDS-IV. EDS-IV is the most severe form of EDS, with most individuals dying before the 5th decade.<sup>1</sup> Pulmonary involvement may occur without extrathoracic manifestations,<sup>2–6</sup> and the diagnosis of such cases may be made only at post-mortem examination.<sup>5</sup> Spontaneous pneumothorax or haemopneumothorax are the most frequent complications, but cavitory lesions, haemoptysis and pulmonary haemorrhage have also been reported.<sup>2–6</sup>

Herein, we report the occurrence of severe haemoptysis associated with massive pulmonary thrombosis, with a fatal outcome, in a young adult male with EDS-IV. The patient's diagnosis was

established by genetic testing in mid-adolescence, as soon as the family's pathogenic *COL3A1* (c.3517\_3519del/p.(Gly1173del)) variant was identified. The patient had been free of significant EDS-related complications until the age of 17 years. The patient's father and one maternal aunt died from spontaneous aortic dissection/rupture, early in the 4th decade of life.

Our patient had a first hospital admission for haemoptysis at the age of 17. At the time, small areas of ground-glass opacities suggestive of alveolar haemorrhage were observed on chest computed tomography (CT). Over the next two years, he had occasional episodes of small-volume haemoptysis, often preceded by a tingling sensation in the head and neck.

At age 19, the patient needed hospitalization for large-volume haemoptysis. In the previous days, he had intermittent episodes of small-volume haemoptysis preceded by what he described as a “clicking” sensation in the head and, right-sided paraesthesia and mild motor weakness. The chest CT scan (late arterial phase) showed multiple bilateral ground-glass opacities suggestive of diffuse alveolar haemorrhage and large fluid-filled cavities with air-fluid levels suggestive of haemorrhagic cavitation (Fig. 1A/B). Brain and cervical magnetic resonance (MR) imaging, MR angiography of the carotid and vertebral basilar circulations, including the supra-aortic arches, and electroencephalogram were unremarkable. Despite the decrease in the haemoglobin level relative to baseline (respectively 15.3 g/dL and 13.8 g/dL), the patient remained hemodynamically stable without respiratory failure. Cough suppressive and antifibrinolytic therapies were initiated. Since the patient did not have any bronchial artery hypertrophy on CT scan and due to the high risk of vascular manipulation, bronchial arteriography was not performed. The surgical risk was also very high; therefore, the patient was not a candidate for thoracic surgery at that time.