



**Editorial** 3

La Atención Primaria  
como eje del  
sistema sanitario

**Artículo de portada** 7

**Asma**

y pérdida de  
función pulmonar

**Normativa** 11

Principales cambios  
en la normativa internacional  
de realización e interpretación de  
espirometrías: de 2005 a 2022

**Diagnóstico** 19

Sistemas simplificados de  
diagnóstico de la epoc

**Prevención** 25

Vacunación frente a infecciones  
por virus respiratorios en  
pacientes con enfermedad  
respiratoria crónica

**Opinión** 31

Querido alumno universitario de  
grado: te estamos engañando

**Firma invitada** 38

Neumocionales

**Infografía** 43

# Elige tratamiento sin cambiar de dispositivo



Fichas Técnicas  
de productos

**FAES FARMA**  
Cuidando el hoy y el mañana

## Bibliografía

1. Ficha técnica de Rolufta® (umeclidinio) 2. Ficha técnica Revinty® 92/22 (furoato de fluticasona/vilanterol). 3. Ficha técnica de Laventair® (umeclidinio/vilanterol). 4. Ficha técnica de Elebrato® (furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol). Consulte las fichas técnicas completas en <https://cima.aemps.es>. 5. Averell CM, Stanford RH, Laliberté F. Medication adherence in patients with asthma using once-daily versus twice-daily ICS/LABAs. J Asthma. 2021 Jan;58(1):102-111. 6. Jones TL, et al. The Ellipta in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: device characteristics and patient acceptability. Ther Deliv. 2028;9(3):169-76. 7. Vestbo J, et al. Effectiveness of Fluticasone Furoate-Vilanterol for COPD in Clinical Practice. N Engl J Med. 2016;375(13):1253-60. 8. Halpin DMG, et al. INTREPID: single- versus multiple-inhaler triple therapy for COPD in usual clinical practice. ERJ Open Res. 2021;7(2):00950-2020.

⚠ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

### Consejo de redacción

#### Director:

##### Julio Ancochea

Jefe del Servicio de Neumología. Hospital Universitario de La Princesa (Madrid)

#### Redactores jefe:

##### Tamara Alonso

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de La Princesa (Madrid)

##### Joan B. Soriano

Instituto de Investigación Sanitaria. Hospital Universitario de La Princesa. Universidad Autónoma de Madrid

#### Comité Editorial:

##### Pere Almagro

Unidad del Paciente Crónico Complejo. Hospital Universitari Mútua Terrassa (Barcelona)

##### Elena García Castillo

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de La Princesa

##### Milagros González Béjar

Centro de Salud Montesa (Madrid)

##### Pedro Landete

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de La Princesa

##### Francisco Javier Plaza

Farmacéutico Comunitario. Mazarrón (Murcia)

##### Cristina Represas

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro (Vigo)

##### Eva Rodríguez Macía

Medicina de Familia. Centro de Saúde de Quiroga (Lugo)

##### Miguel Román

Centro de Salud Son Pisà (Palma de Mallorca)

##### Carlos Salas

Doctor en Ciencias de la Salud. Coach experto en comunicación

##### Silvia Sánchez Cuéllar

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid)

##### Juan Antonio Trigueros

Medicina de Familia. Centro de Salud Menasalbas (Cuerva, Toledo)

---

#### ©2023 EDICIONES MAYO S.A.U.

Aribau, 185. 2.ª planta. 08021 Barcelona  
Méndez Álvaro 20, Despacho 520. 28045 Madrid

ISSN: 2604-6970

Depósito legal: B 4586-2019

# La Atención Primaria como eje del sistema sanitario

## Antonio Fernández-Pro Ledesma

Presidente de la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG)

**La salida se impone y, por más que intentemos no ser redundante en las respuestas o ser originales en los argumentos, cuando se nos pide que escribamos o hablemos de la encrucijada que vive la Atención Primaria (AP), siempre debemos empezar por el principio. Aunque la reiteración nos lleve a veces al aburrimiento, los argumentos por ser más repetidos no son menos ciertos. El primero y principal es que la AP es la puerta de entrada al sistema de salud –y debe seguir siéndolo–, y que este concepto es esencial para garantizar la salud y el bienestar de la población. Sin embargo, esto no siempre pasa. Vamos a analizar diversos factores y el porqué de la «mala salud de hierro» de la AP en nuestro país.**

Estamos todos de acuerdo, y cuando digo todos creo que no hay nadie que se desmarque de este primer argumento (financiación insuficiente, independientemente de la CC.AA. de la que hablemos, con sus diferencias claras y manifiestas): existe un déficit global del presupuesto, y, además, la mayoría de las veces es una financiación no finalista. Si comparamos esto con otros niveles de atención, las diferencias son cada vez más grandes y las brechas más amplias, lo que limita su capacidad para brindar atención de calidad a los pacientes. Esta situación traduce claramente una falta de recursos, sin los cuales es imposible cubrir la alta demanda de los servicios. Y todo esto está avalado por el último informe de gasto sanitario público<sup>1</sup>, donde se ponen en evidencia las grandes diferencias entre Comunidades tanto en inversión directa por habitante como en la relacionada con el PIB.

La horquilla es amplia: va desde los 1.486 euros por habitante en Madrid a los 2.073 euros del País Vasco. También es llamativo el gasto sanitario público en servicios primarios de salud según comunidad autónoma en relación con el porcentaje sobre el total de gasto consolidado por Comunidades Autónomas, en 2021, variando del 11 % de Madrid al 17 % de Andalucía.

En definitiva, para abordar el déficit presupuestario en la AP es necesario invertir en su fortalecimiento; proporcionar financiación adecuada para el personal necesario, la formación y los equipos médicos; y aumentar la colaboración entre los diferentes niveles de atención médica para mejorar la coordinación y la continuidad de la atención. En este sentido, existen unas muy claras diferencias entre unas CC.AA. y otras, estando el País Vasco y Andalucía a la cabeza de este *ranking*.

En definitiva, si queremos seguir siendo la puerta de entrada al sistema, además de retomar todo lo que significa la atención médica preventiva y curativa, debemos realizar un esfuerzo en inversión e innovación, creando nuevas fórmulas de gestión y atención a la población.

Otra de las cuestiones en las que todos estamos de acuerdo es en el aumento de las enfermedades crónicas y la mayor esperanza de vida de los pacientes. Esto tiene una enorme repercusión, ya que este tipo de enfermedades requieren tratamientos a largo plazo y, dependiendo de la calidad de estos cuidados, así será la calidad de vida de estos pacientes con la aparición de más o menos complicaciones. La prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de las enfermedades crónicas son algunas de las actividades fundamentales del médico de familia. Sin embargo, si la financiación de la AP es insuficiente, puede haber una falta de recursos y de personal capacitado para abordar adecuadamente estas enfermedades y, como consecuencia, puede tener como resultado una atención de baja calidad y una atención tardía, lo que puede aumentar el riesgo de complicaciones de las enfermedades crónicas.

Por eso es importante que la AP cuente con los recursos adecuados para abordar eficazmente el aumento de las enfermedades crónicas. Esto puede incluir un aumento en el financiamiento para la AP, la formación de personal capacitado en el manejo de enfermedades crónicas, el desarrollo de programas de prevención y control de la cronicidad, y el uso de tecnología y herramientas innovadoras para el seguimiento y tratamiento de estas enfermedades.

Todos estos factores hacen que los médicos jóvenes no se inclinen a la hora de elegir la Medicina de Familia (MF) entre sus especialidades predilectas y, a la par, aumente su fascinación por la alta tecnología sanitaria, con tendencia a enfocarse en el uso de tecnologías avanzadas en el cuidado de la salud, como dispositivos médicos sofisticados y sistemas de información. Todo esto tiene lugar desde la creencia de que la tecnología avanzada es sinónimo de atención médica de alta calidad, olvidándonos de que la MF se enfoca en la atención integral de la salud de las personas y las comunidades, desde una perspectiva que valora la participación y el respeto por los derechos y necesidades de los pacientes. El humanismo en la AP implica reconocer a los pacientes como seres humanos únicos, con necesidades y circunstancias específicas, y comprometerse a brindar una atención médica personalizada, empática y centrada en la persona. Y con un coste y una capacidad de sostenibilidad muy beneficiosos para el sistema sanitario.

Estos argumentos nos deben llevar a seguir apelando a que se invierta lo suficiente en AP para que sea un componente clave en los sistemas sanitarios. Debemos aumentar la cultura de la AP, en la que la prevención, el trato humano y la atención de calidad prevalezcan, aumentando de esta manera la calidad de vida de los pacientes que hacen uso de ella.

Un dato extraordinariamente relevante del dato económico presupuestario en el que nos movemos es que entre los años 2017 y 2021 la parte porcentual de AP creció apenas cuatro décimas, según los datos extraídos de la Estadística de Gasto Sanitario Público publicado por el Ministerio de Sanidad, y todo esto sin llegar a la media de todas las CC.AA. a un 15 % del gasto total<sup>2</sup>. En España, ninguna Comunidad Autónoma dedica un porcentaje del 25 % del gasto total a la AP, que es lo generalmente recomienda la OMS.

Junto a esto, vivimos en una sociedad cada vez más consumista de recursos sanitarios, de medicalización de muchas circunstancias de la vida cotidiana, y esto puede afectar negativamente a la percepción y a la valoración de la AP desde varios puntos de vista. El primero sería el aumento de la carga de trabajo al crecer la demanda de atención médica.

*La prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de las enfermedades crónicas son algunas de las actividades fundamentales del médico de familia. Sin embargo, si la financiación de la AP es insuficiente, puede haber una falta de recursos y de personal capacitado para abordar adecuadamente estas enfermedades*

Por otra parte, un aumento del uso de medicamentos y de la dependencia de la atención médica, lo que puede afectar negativamente a la salud de los pacientes e incrementar los costes del sistema de salud, dando además la sensación de tratamiento de banalidades en lugar de ser un componente clave de la promoción de la salud y de la prevención de enfermedades.

Debemos cambiar la tendencia de la población y fomentar la cultura de la salud, con adopción de estilos y hábitos de vida saludables como base de prevención de enfermedades.

En definitiva, los médicos de familia se enfrentan día a día a una serie de factores que hacen que busquen otros escenarios laborales más seductores y atrayentes. Entre estos factores cabe destacar: un aumento de la presión asistencial, con la consecuencia de sobrecarga, que conlleva una dedicación casi exclusiva de la asistencia, relegando a un segundo plano la formación e investigación; una enorme carga administrativa en las consultas del día a día; falta de incentivos para todo, desde ejercer en zonas de difícil cobertura hasta el reconocimiento de los tutores de médicos jóvenes.

Debemos revertir esta tendencia y hacer que la AP no solo sea la puerta de entrada al sistema, sino también su eje vertebral, para conseguir entre todos un sistema sanitario que dé respuesta a las necesidades de nuestros ciudadanos. ■

## **Bibliografía**

1. <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/EGSP2008/egspPrincipales-Resultados.pdf>
2. <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/EGSP2008/egspPrincipales-Resultados.pdf>

*Los médicos de familia se enfrentan día a día a una serie de factores que hacen que busquen otros escenarios laborales más seductores y atrayentes. Entre estos factores cabe destacar un aumento de la presión asistencial, con la consecuencia de sobrecarga, que conlleva una dedicación casi exclusiva de la asistencia*

# REVINTY® Ellipta®

furoato de fluticasona / vilanterol

## Control del asma en toma **única** diaria<sup>1,2</sup>

furoato de fluticasona

vilanterol

Ellipta®



**REVINTY® Ellipta®**  
92/22 µg



ASMA



**REVINTY® Ellipta®**  
184/22 µg

### FUROATO DE FLUTICASONA: UN CORTICOIDE CON VALOR AÑADIDO

Las características de **furoato de fluticasona** hacen que presente un **MEJOR ÍNDICE TERAPÉUTICO\*** que otros ICS<sup>3</sup>

\*Índice terapéutico = relación entre la eficacia del fármaco y la seguridad sistémica.  
ICS: corticosteroides inhalados.

1. Ficha técnica de REVINTY® Ellipta®. 2. Averell CM, et al. J Asthma. 2019;1-10.  
3. Daley-Yates PT, et al. Br J Clin Pharmacol. 2021;87(2):483-93.



# Asma y pérdida de función pulmonar

Luis Alejandro Pérez de Llano

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Lucus Augusti. EOXI Lugo, Monforte, Cervo



Uno de los objetivos del tratamiento del asma es normalizar la función pulmonar. Sabemos que la existencia de obstrucción bronquial conlleva un mayor riesgo de exacerbaciones futuras y que se asocia —aunque de forma débil— con mal control de los síntomas. Pero no siempre es posible normalizar la función pulmonar, incluso con un tratamiento máximo, ya que existen condicionantes (desarrollo de la función pulmonar desde la infancia, factores ambientales como el tabaco o la polución, el efecto de los diferentes tratamientos) que pueden provocar una obstrucción bronquial no reversible (Figura 1). Además, resulta muy complicado, por no decir imposible, determinar en la práctica clínica cuál es la mejor función pulmonar que puede alcanzar un asmático. Y la dificultad reside en que utilizamos una prueba, la espirometría, que tiene una variabilidad intrínseca dependiente del espirómetro que se utilice, de lo adecuado de la maniobra y del momento del día que se haga, y que también se ve influenciada por la variabilidad propia del asma (la función pulmonar fluctúa de un día a otro) y por la acción de los diferentes tratamientos (entra dentro de lo posible que un paciente no alcance una función pulmonar normal con el tratamiento inhalado, pero que sí lo haga con un corticoide sistémico o con un fármaco monoclonal). En consecuencia, es utópico hablar del «mejor valor personal» de FEV<sub>1</sub> para un paciente dado y, en rigor, solo podremos hablar de «mejor valor histórico».

Más allá de cuál es el valor óptimo de función pulmonar en un paciente concreto, otro importante objetivo terapéutico es evitar la pérdida excesiva de función pulmonar a lo largo del tiempo. Como antes comentaba, se ha demostrado que la función pulmonar en la vida adulta está fuertemente determinada por la gravedad del asma en la infancia<sup>1</sup>. El proyecto CAMP (Childhood Asthma Management Program) identificó cuatro patrones de desarrollo de la función pulmonar a lo largo del tiempo en niños con asma persistente: dos de ellos incluían un crecimiento pulmonar reducido desde la primera infancia, y los otros dos mostraban evidencias de una disminución temprana de la función pulmonar después de los 20 años de edad<sup>2,3</sup>. En consecuencia, aproximadamente el 11 % de los pacientes con asma infantil cumplen los criterios fisiológicos de epoc en la edad adulta temprana.

*Resulta muy complicado, por no decir imposible, determinar en la práctica clínica cuál es la mejor función pulmonar que puede alcanzar un asmático*

**Figura 1.** Determinantes de la función pulmonar en asmáticos adultos.



Una vez remarcado que el desarrollo pulmonar no es uniforme en todos los asmáticos, también debe considerarse que los volúmenes pulmonares (FEV<sub>1</sub>) muestran fisiológicamente un descenso con la edad después de que se alcance el pleno desarrollo de los pulmones en torno a los 25 años, pero la tasa de descenso normalmente no supera los 20 mL por año<sup>4</sup>. Los resultados de estudios previos que analizaron el descenso longitudinal del FEV<sub>1</sub> en pacientes asmáticos mostraron resultados controvertidos, con una pendiente media de descenso de 40,9 mL/año y un amplio intervalo de 2 a 200 mL/año<sup>5-16</sup>. En la Tabla 1 se resumen los más importantes, pero existe una clara necesidad de estudios con poblaciones amplias, diseño prospectivo y periodos de seguimiento suficientemente largos.

Una cosa parece clara: en algunos pacientes, el descenso del FEV<sub>1</sub> es comparable al de los sujetos sanos, mientras que un subgrupo de asmáticos puede experimentar tasas muy pronunciadas de descenso de la función pulmonar que conducen a una obstrucción grave e irreversible del flujo aéreo.

*Los fármacos monoclonales, que actúan sobre la propia biología del asma, son una esperanzadora oportunidad de prevenir la pérdida de función pulmonar o incluso de revertir la obstrucción que interpretamos como no completamente reversible*

Los estudios mencionados han identificado factores de riesgo de deterioro acelerado de la función pulmonar: atopia<sup>10</sup>, edad avanzada<sup>11</sup>, exacerbaciones previas<sup>5,13</sup>, mayor contenido de eosinófilos en el esputo<sup>14</sup>, menor FEV<sub>1</sub> inicial<sup>5,16</sup>, destrucción del parénquima evaluada mediante tomografía computarizada<sup>14</sup>, falta de mejora del FEV<sub>1</sub> posbroncodilatador tras una tanda de corticosteroides parenterales<sup>6</sup>, niveles elevados de eosinófilos en sangre<sup>5,12,15</sup>, HRB<sup>10,16</sup>, y la combinación de niveles elevados de óxido nítrico exhalado y un IMC bajo<sup>7</sup>. La prevención de la obstrucción bronquial fija es clínicamente relevante, ya que un FEV<sub>1</sub> bajo es un factor predictivo de futuras exacerbaciones y de mortalidad<sup>17,18</sup>. Además, en los adultos mayores con asma, la obstrucción irreversible del flujo aéreo tiene repercusiones negativas evidentes en la calidad de vida y en la capacidad de ejercicio, pero además se ha demostrado que aumenta la mortalidad<sup>19,20</sup>.

Como resumen de lo anterior podemos decir que algunos adultos asmáticos tendrán volúmenes pulmonares por debajo de su estimación teórica, y que un porcentaje de ellos perderán función pulmonar en exceso, lo que puede dar lugar a una obstrucción bronquial fija, algo deletéreo para la salud de los pacientes. La siguiente pregunta lógica es si esto se puede prevenir; parece razonable que la intervención terapéutica se lleve a cabo lo antes posible, en la infancia o pronto después del debut de la enfermedad.

**Tabla 1.** Principales estudios que evalúan la pérdida de FEV<sub>1</sub> en adultos con asma.

Estudio	Diseño	N.º de pacientes	Tiempo	Pérdida de FEV <sub>1</sub>
Soremekun et al. <sup>5</sup>	Cohorte histórica	10.943	8,1 años	-25,5 mL/año
Denlinger et al. <sup>6</sup>	Cohorte prospectiva de asmáticos moderados/graves	396	4,1 años	+21 mL/año -27 mL/año en el 19 % de la muestra
Coumou et al. <sup>7</sup>	Cohorte prospectiva de adultos con asma de reciente comienzo	200	5,0 años	-17,5 mL/año
Ulrik et al. <sup>8</sup>	Cohorte prospectiva de adultos con asma	92	10,0 años	-21-23 mL/año

Los estudios diseñados con el propósito de demostrar que un tratamiento temprano con corticoides inhalados mejora la función pulmonar a largo plazo arrojaron resultados negativos<sup>21</sup>. Los fármacos monoclonales, que actúan sobre la propia biología del asma, son una esperanzadora oportunidad de prevenir la pérdida de función pulmonar o incluso de revertir la obstrucción que interpretamos como no completamente reversible. Sin embargo, más allá de algunos artículos que han mostrado reversión de fenómenos de remodelado con el uso de biológicos<sup>22,23</sup>, desconocemos en qué medida su empleo temprano puede preservar la función pulmonar o si su uso más tardío puede evitar la pérdida excesiva de FEV<sub>1</sub>. No me cabe duda de que este será un tema prioritario en la investigación que vendrá en los próximos años. ■

## Bibliografía

- Tai A, Tran H, Roberts M, Clarke N, Gibson AM, Vidmar S, et al. Outcomes of childhood asthma to the age of 50 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133(6): 1572-1578.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1033.
- The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1054-1063.
- McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, Guo F, Sternberg AL, Van Natta ML, et al. Patterns of growth and decline in lung function in persistent childhood asthma. *N Engl J Med*. 2016; 374: 1842-1852.
- Lange P, Parne J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen GA. 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med*. 1998; 339: 1194-1200.
- Soremekun S, Heaney LG, Skinner D, Bulathsinhala L, Carter V, Chaudhry I, et al. Asthma exacerbations are associated with a decline in lung function: a longitudinal population-based study. *Thorax*. 2022; thoraxjnl-2021-217032. doi: 10.1136/thorax-2021-217032.
- Denlinger LC, Phillips BR, Sorkness RL, Bleecker ER, Castro M, DeBoer MD, et al. Responsiveness to parenteral corticosteroids and lung function trajectory in adults with moderate-to-severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021; 203(7): 841-852. doi: 10.1164/rccm.202002-04540C.
- Coumou H, Westerhof GA, De Nijs SB, Zwinderman AH, Bel EH. Predictors of accelerated decline in lung function in adult-onset asthma. *Eur Respir J*. 2018; 51: 1701785.
- Ulrik CS, Backer V. Nonreversible airflow obstruction in life-long nonsmokers with moderate to severe asthma. *Eur Respir J*. 1999; 14(4): 892-896. doi: 10.1034/j.1399-3003.
- Cibella F, Cuttitta G, Bellia V, Bucchieri S, D'Anna S, Guerrera D, et al. Lung function decline in bronchial asthma. *Chest*. 2002; 122: 1944-1948.
- Tracey M, Villar A, Dow L, Coggon D, Lampe FC, Holgate ST, et al. The influence of increased bronchial responsiveness, atopy, and serum IgE on decline in FEV<sub>1</sub>. A longitudinal study in the elderly. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151: 656-662.
- Kole TM, Vanden Berghe E, Kraft M, Vonk JM, Nawijn MC, Siddiqui S, et al. Predictors and associations of the persistent airflow limitation phenotype in asthma: a post-hoc analysis of the ATLANTIS study. *Lancet Respir Med*. 2023; 11(1): 55-64. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00185-0.
- Graff S, Demarche S, Henket M, Paulus V, Louis R, Schleich F, et al. Increase in blood eosinophils during follow-up is associated with lung function decline in adult asthma. *Respir Med*. 2019; 152: 60-66.
- Smith BM, Zhao N, Olivenstein R, Lemiere C, Hamid Q, Martin JG. Asthma and fixed airflow obstruction: long-term trajectories suggest distinct endotypes. *Clin Exp Allergy*. 2021; 51(1): 39-48. doi: 10.1111/cea.13714.
- Shimizu K, Tanabe N, Oguma A, Kimura H, Suzuki M, Yokota I, et al. Parenchymal destruction in asthma: fixed airflow obstruction and lung function trajectory. *J Allergy Clin Immunol*. 2022; 149(3): 934-942.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2021.07.042.
- Mogensen I, Vonk JM, Wijnant SRA, Zhou X, Boezen HM, Brusselle G, et al. Blood eosinophil level and lung function trajectories: cross-sectional and longitudinal studies in European cohorts. *ERJ Open Res*. 2020; 6(4): 00320-2020. doi: 10.1183/23120541.00320-2020.
- Grol MH, Gerritsen J, Vonk JM, Schouten JP, Koëter GH, Rijcken B, et al. Risk factors for growth and decline of lung function in asthmatic individuals up to age 42 years. A 30-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 1830-1837.
- Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, Dockery DW, Schouten JP, Weiss ST, et al. A single measure of FEV<sub>1</sub> is associated with risk of asthma attacks in long-term follow-up. *Chest*. 2004; 126(6): 1875-1882.
- Ali Z, Dirks CG, Ulrik CS. Long-term mortality among adults with asthma: a 25-year follow-up of 1,075 outpatients with asthma. *Chest*. 2013; 143(6): 1649-1655.
- Tsai CL, Delclos GL, Huang JS, Hanania NA, Camargo CA Jr. Age-related differences in asthma outcomes in the United States, 1988-2006. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013; 110(4): 240-6, 246.e1.
- Huang S, Vasquez MM, Halonen M, Martínez FD, Guerra S. Asthma, airflow limitation and mortality risk in the general population. *Eur Respir J*. 2015; 45(2): 338-346.
- Tan DJ, Bui DS, Dai X, Lodge CJ, Lowe AJ, Thomas PS, et al. Does the use of inhaled corticosteroids in asthma benefit lung function in the long-term? A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2021; 30(159): 200185. doi: 10.1183/16000617.0185-2020.
- Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration*. 2012; 83(6): 520-528. doi: 10.1159/000334701.
- Flood-Page P, Menzies-Gow A, Phipps S, Ying S, Wangoo A, Ludwig MS, et al. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J Clin Invest*. 2003; 112(7): 1029-1036. doi: 10.1172/JCI17974.

# ▼ ROLUFTA® Ellipta® umeclidinio

EPOC

control en toma única diaria<sup>1</sup>

monoterapia<sup>2</sup>

LAMA<sup>2</sup>



ROLUFTA® Ellipta® ha demostrado un aumento del **62,1%**  
en la función pulmonar vs. tiotropio<sup>1</sup>



ROLUFTA® Ellipta® está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas de la EPOC en pacientes adultos<sup>2</sup>

RESP052212722



1. Feldman G, Maltais F, Khindri S, et al. A randomized, blinded study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium 62.5 µg compared with tiotropium 18 µg in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:719-730. 2. Ficha técnica de ROLUFTA® (umeclidinio).

(▼) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

**FAES FARMA**  
Cuidando el hoy y el mañana

# Principales cambios en la normativa internacional de realización e interpretación de espirometrías: de 2005 a 2022

**Juan Enrique Cimas Hernando** Médico de Familia. Centro de Salud de Contrueces-Vega. Gijón (Asturias)

**Javier Pérez Fernández** Médico de Familia. Centro de Salud La Calzada II. Gijón (Asturias)

**Declaración de conflicto de intereses:** ambos autores declaramos no presentar ningún conflicto de interés para el tema tratado.

Siendo la espirometría una técnica de gran simplicidad, para que sea útil debe cumplir una serie de requisitos relativamente complejos, tanto en su realización como en su interpretación. Por este motivo se han elaborado diferentes normativas nacionales e internacionales, de forma que existía cierta confusión acerca de qué criterios aplicar en cada momento. En 2005, expertos de la American Thoracic Society (ATS) y de la European Respiratory Society (ERS) elaboraron un documento sobre estandarización de la espirometría que pretendía aunar criterios para asegurar la calidad de las espirometrías en todo el mundo<sup>1</sup>. Este documento se siguió posteriormente de otro en el que se aclaraban diferentes cuestiones sobre la interpretación de las espirometrías<sup>2</sup>.

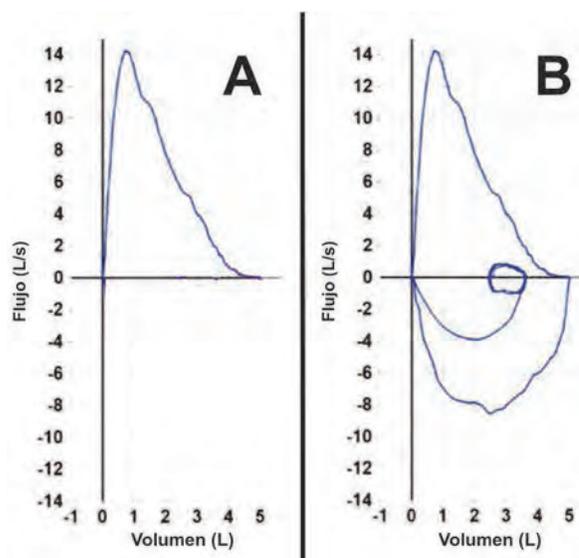
Catorce años más tarde, en 2019, y con la experiencia de ese primer documento, ambas sociedades publicaron una nueva normativa que corrige y perfecciona la de 2005<sup>3</sup>. Como en aquel caso, en 2022 se publica una guía de interpretación<sup>4</sup>, en este caso con cambios importantes con respecto a la de 2005. En este artículo vamos a desarrollar brevemente cuáles son los principales cambios que se han producido, y cuál es el criterio actual para considerar una espirometría como bien realizada e interpretable.

## Tipo de maniobra

Los estándares de ATS/ERS de 2005 no definían como deseable ningún tipo de maniobra de espirometría forzada, pudiendo optar por la maniobra «solo espiratoria» o por aquella que incluye una fase espiratoria y otra inspiratoria. En 2019, por el contrario, se opta por la maniobra llamada «espirometría de circuito cerrado» (*closed circuit spirometry* [CCS]) frente a la denominada «espirometría de circuito abierto» (*open circuit spirometry* [OCS]) (Figura 1).

Básicamente, la CCS es una espirometría en la que el paciente comienza respirando, ya con la boquilla en la boca, a volumen corriente 2-3 veces; a continuación, sin sacarse la boquilla, toma todo el aire que puede hasta llenar completamente sus pulmones. Sin dejar pasar mucho tiempo, comienza la maniobra de espiración forzada hasta que logra vaciar todo el aire movilizable de sus pulmones. En ese momento, manteniendo todavía la boquilla en su lugar, el paciente debe inspirar lo más rápido que pueda, hasta llenar de nuevo sus pulmones. De esta forma, se obtiene un bucle completo, con una parte espiratoria y otra inspiratoria.

La maniobra OCS consiste en que el paciente llena sus pulmones, en ese momento introduce la boquilla en su boca y comienza la espiración forzada, hasta que esta finaliza. Este tipo de espirometría solo registra la parte espiratoria.



**Figura 1.** A: espirometría de circuito abierto; solo se registra la fase espiratoria. B: espirometría de circuito cerrado; se registra tanto la fase espiratoria como la inspiratoria.

En la OCS, la finalización de la fase espiratoria coincide con la finalización de la prueba, que en 2005 se denominaba «fin de la prueba» (*end of test* [EOT]). Sin embargo, dado que en 2019 se recomienda realizar después de la espiración forzada una inspiración, el final de la maniobra ya no coincide con el final de la fase espiratoria. Por ese motivo, al final del asa espiratoria se le denomina «fin de la espiración forzada» (*end of forced expiration* [EOFE]). Esta diferencia es importante, como veremos, para aplicar determinados criterios de validez de la prueba.

## Criterios de validez de la espirometría

Para poder interpretar una espirometría, esta debe cumplir una serie de criterios técnicos en su realización: son los criterios de validez de la espirometría.

Los criterios de validez se refieren a la parte más importante de la espirometría, que es la parte de espiración forzada. Se aconseja utilizar la curva de flujo-volumen para valorar la validez<sup>5</sup>. Normalmente, se focalizan en 3 grupos de criterios: inicio correcto de la maniobra, desarrollo adecuado sin artefactos y finalización correcta.

### Inicio

Se evalúan dos parámetros: el tiempo de vacilación (*hesitation time* [HT]) y el volumen extrapolado (*back extrapolated volumen* [BEV o Vext]).

El HT es el tiempo que transcurre desde que el paciente ha llenado completamente los pulmones hasta que comienza la maniobra de espiración forzada. **Debe ser menor de 2 segundos**, ya que más tiempo afecta a las propiedades elásticas del pulmón y puede alterar la prueba (Figura 2A).

El BEV o Vext es el volumen que el paciente efectivamente ha soplado en el «tiempo cero» (punto ideal en el que comenzaría la espiración si el sujeto fuese capaz de soplar con el máximo esfuerzo desde el inicio). Se calcula por el método de la extrapolación retrógrada (Figura 2B), pero los actuales espirometros lo calculan automáticamente. **Debe ser menor de 100 mL o del 5 % de la capacidad vital forzada (FVC), lo que sea mayor.**

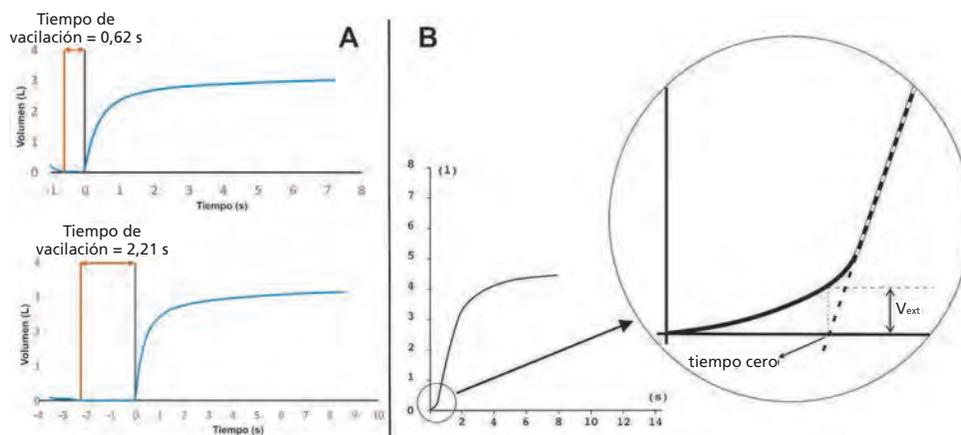
### Desarrollo

Debe alcanzarse el pico de flujo de forma temprana, y no deben producirse artefactos en la parte descendente de la curva.

### Finalización

Los criterios para determinar el EOFE son tres (debe cumplirse al menos uno de ellos):

- Que el **cambio de volumen sea menor de 0,025 L en un segundo**, lo que se observa en la curva volumen-tiempo por la aparición de una **meseta definida** de al menos 1 segundo al final de la curva, viéndose en la curva flujo-volumen una **finalización de tipo asintótico** que alcanza al eje de volumen, sin caída brusca.
- **Duración máxima prolongada (tiempo de espiración forzada [FET] igual o mayor de 15 segundos)**. En el caso de que no se haya alcanzado antes una meseta, se considera que soplar más de 15 segundos no variaría los resultados. **Ya no se exige una duración mínima** (en 2005 se pedían 6 segundos como mínimo).
- Que la **FVC obtenida sea mayor o similar a las FVC obtenidas previamente** (siempre que cumplan criterios de reproducibilidad). Se usa solo cuando el paciente no haya sido capaz de alcanzar una meseta y tenga un FET menor de 15 segundos.



**Figura 2.** Criterios de inicio adecuado. **A:** tiempo de vacilación o *hesitation time* (HT). En la parte superior de la imagen inicio correcto, en la parte inferior inicio no aceptable. (Modificado de Graham et al., 2019)<sup>3</sup>. **B:** volumen extrapolado, calculado mediante el método de la extrapolación retrógrada. Cuando se inicia la espiración, se hace progresivamente más rápida hasta lograr el máximo esfuerzo (máxima pendiente). Para averiguar el punto teórico donde hubiese empezado a soplar el paciente, si fuese capaz de lograr el máximo esfuerzo instantáneamente, trazamos una línea que prolongue hacia abajo la máxima pendiente de la curva y la llevamos hasta el eje de tiempo: el punto donde corta dicho eje es el tiempo cero. Sin embargo, en la realidad, en ese tiempo cero el paciente ya ha soplado cierta cantidad de aire: el Vext, que será mayor cuanto más haya tardado el paciente en lograr el máximo esfuerzo. (Modificado de Cimas et al., 2021)<sup>5</sup>.

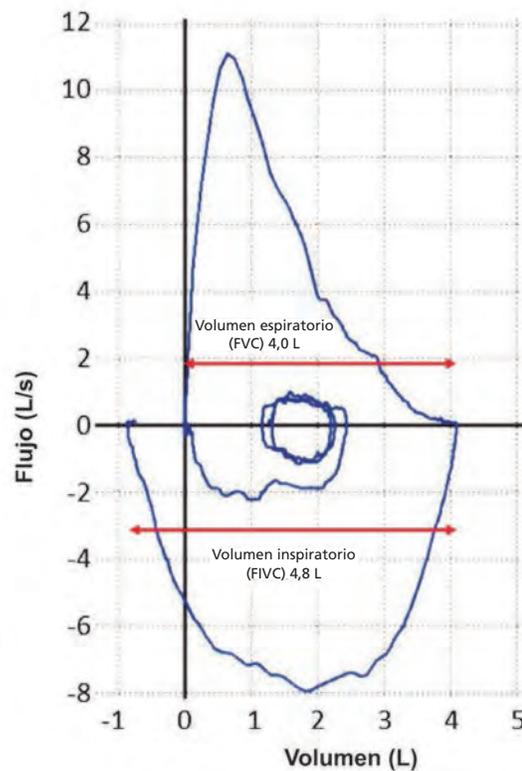
El requisito de duración de al menos 6 segundos que establecía la normativa en 2005 obligaba a rechazar muchas espirometrías que no mostrarían variaciones de importancia si hubiesen completado el tiempo establecido<sup>6</sup>. Así, los pacientes jóvenes frecuentemente llegan a expulsar toda su FVC en apenas 3-4 segundos.

Tras la realización de la inspiración forzada, al acabar la maniobra espiratoria, debe evaluarse la capacidad vital inspiratoria forzada (FIVC), comparándola con la FVC. En condiciones normales, deben ser similares. Sin embargo, si la FIVC es significativamente mayor que la FVC, se considera que el paciente no había realizado una inspiración completa y, por tanto, la maniobra no es válida (Figura 3). **La maniobra no es aceptable si el volumen inspiratorio (FIVC) excede a la FVC en más de 100 mL o el 5 % de la FVC, lo que sea mayor.**

En la Tabla 1 se resumen los criterios de validez de 2005 comparados con los actuales, definidos en 2019.

### Reproducibilidad

La reproducibilidad o repetibilidad de una espirometría se establece comparando el valor de FVC y del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) de las dos mejores curvas de al menos tres maniobras que cumplan los criterios de aceptabilidad. **La diferencia para FVC y FEV<sub>1</sub> ha de ser menor de 150 mL o del 5 %, lo que sea mayor.**



**Figura 3.** Diferencia entre la capacidad vital forzada (FVC), espiratoria, y la capacidad vital inspiratoria forzada (FIVC), inspiratoria. Si la FIVC es mayor en más de 100 mL o del 5 % de la FVC, el paciente no llenó bien sus pulmones antes de la espiración. (Modificado de Graham et al., 2019)<sup>3</sup>.

**Tabla 1.** Diferencia entre la capacidad vital forzada (FVC), espiratoria, y la capacidad vital inspiratoria forzada (FIVC), inspiratoria. Si la FIVC es mayor en más de 100 mL o del 5 % de la FVC, el paciente no llenó bien sus pulmones antes de la espiración. (Modificado de Graham et al., 2019)<sup>3</sup>.

	2005	2019
<b>Inicio</b>	$V_{ext} < 150 \text{ mL}$ o $< 5 \%$ de la FVC	HT $< 2$ segundos $V_{ext} < 100 \text{ mL}$ o $< 5 \%$ de la FVC
<b>Morfología de la curva FV</b>	Presencia de un solo pico, inicial y precoz Ausencia de artefactos	
<b>Finalización</b>	Debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios (EOT):  Presencia de una meseta de más de 1 segundo de duración en la curva de volumen-tiempo (volumen exhalado $< 0,025 \text{ L}$ en el último segundo)  Duración de la curva de volumen-tiempo de al menos 6 segundos (3 segundos en niños $< 10$ años)	Debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios (EOFE):  Cambio de volumen $< 0,025$ litros en un segundo, viéndose una meseta definida al final de la curva volumen-tiempo  Duración máxima prolongada (FET $\geq 15$ segundos), solo en el caso de que no se haya alcanzado antes una meseta  La FVC obtenida es mayor o similar a las FVC obtenidas previamente (siempre que cumplan criterios de reproducibilidad). Se usa solo cuando el paciente no haya sido capaz de alcanzar una meseta
<b>Reproducibilidad</b>	La diferencia de valores entre las dos mejores curvas (de al menos tres realizadas que cumplan criterios de aceptabilidad) debe ser menor de 150 mL, tanto para la FVC como para el FEV <sub>1</sub>	

Curva FV: curva de flujo-volumen; EOFE: *end of forced expiration* (fin de la espiración forzada); EOT: *end of test* (fin de la maniobra); FET: tiempo de espiración forzada; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; HT: tiempo de vacilación;  $V_{ext}$ : volumen extrapolado.

## Interpretación

### Uso de valores teóricos

Los valores obtenidos de la espirometría de un paciente deben compararse con los valores teóricos que presentaría una persona de su mismo sexo, edad y talla. Hasta 2019 se aconsejaba utilizar las tablas de valores teóricos más ajustadas a la población de la que procediese el paciente.

En España se usaban los valores de teóricos de Roca<sup>7</sup>, realizados en Barcelona y posteriormente validados para toda la población española<sup>8</sup>. Sin embargo, estos valores solo cubren desde los 20 hasta los 65 años; para menores de 20 años habría que usar los valores de Casan<sup>9</sup>, y para mayores de 65, los de García-Río<sup>10</sup>. Esta situación se repite en casi todas las regiones del mundo, lo que hace difícil la comparabilidad de espirometrías.

La Global Lung Function Initiative (GLI) publicó en 2012 una tabla de valores teóricos<sup>11</sup>, basada en el análisis de 97 759 espirometrías de pacientes sanos, no fumadores, de todo el mundo. Estos valores teóricos se denominan **GLI-2012**, y abarcan un rango de edades desde 3 hasta los 95 años. Son válidos para una gran parte de países del mundo, aunque requieren una corrección étnica. Por ello, son las tablas que la ATS/ERS recomienda desde 2019 para ser usadas en todo el mundo.

Los valores GLI-2012 presentan además la ventaja de tener disponibles sus valores del límite inferior de la normalidad (*lower limit of normal* [LLN]).

### Uso del límite inferior de la normalidad

Durante décadas, para valorar si una espirometría era o no normal se ha usado el porcentaje que supone el valor del paciente respecto al teórico. Si un FEV<sub>1</sub> es de 3,00 L, con un teórico de 4,00, el FEV<sub>1</sub> supone el 75 % del teórico. Un valor del 100 % supone que el valor del paciente y el teórico son iguales.

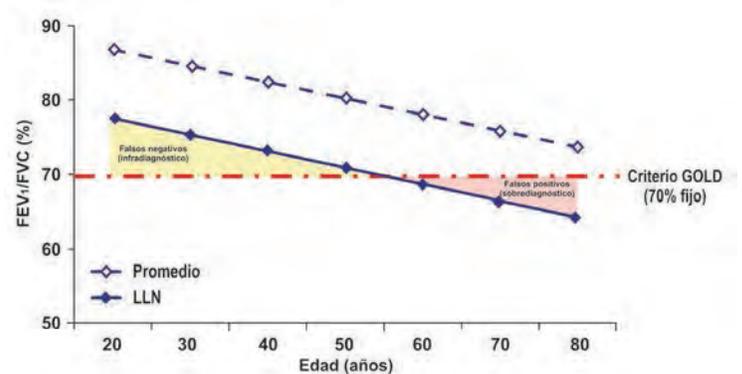
Está establecido por consenso que el límite de normalidad es el 80 % del teórico, pero esto no tiene validación estadística ni clínica. Lo mismo sucede con el índice FEV<sub>1</sub>/FVC, que se establece arbitrariamente en el 70 %. En efecto, se sabe que el índice FEV<sub>1</sub>/FVC disminuye con la edad, siendo casi del 90 % en niños, de alrededor del 80 % en adolescentes y, por el contrario, menor del 65 % en ancianos. Esto puede conducir a infradiagnóstico de obstrucción en edades tempranas, y a sobrediagnóstico en ancianos (Figura 4).

Para evitarlo, el documento de interpretación de 2022 ha establecido el uso del límite inferior de la normalidad (LIN) o LLN (Figura 5). Considerando que una muestra de pacientes sanos tendría una distribución normal, su valor teórico correspondería a la media. Si establecemos como valores normales aquellos que agrupan al 90 % de nuestra población, quedarían dos colas: una inferior del 5 % (percentil 5) y otra superior del 5 % (percentil 95).

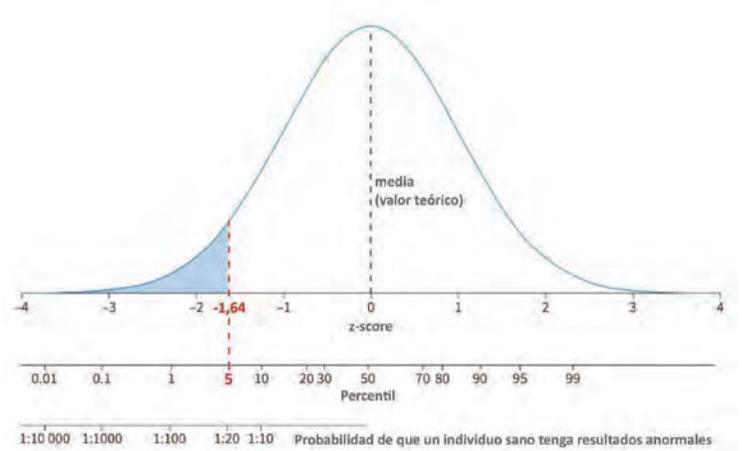
Por tanto, podemos considerar que las probabilidades de que un valor que está por debajo del percentil 5 esté alterado son considerables. Así pues, establecemos como LLN al percentil 5. Este valor ya figura en las tablas de los valores teóricos GLI2012, lo que permite usarlo sin problemas.

Existe otro parámetro a considerar: el *z-score*. Este valor es la diferencia entre la media y el valor hallado del paciente, y se indica en desviaciones estándar (*deviation standard* [DS]). El percentil 5 corresponde a un *z-score* de -1,64, mientras que el percentil 95 corresponde a un *z-score* de +1,64. Todo valor que esté por debajo de -1,64 DS está por debajo del LLN y, por tanto, se considera alterado.

El uso del LLN y del *z-score* plantea un problema. El uso del porcentaje del teórico permitía, por ejemplo, clasificar la gravedad de una obstrucción en función de dicho porcentaje. Así, el documento GOLD<sup>12</sup> de EPOC establece la siguiente clasificación, basada en el porcentaje del FEV<sub>1</sub> respecto al teórico: leve por encima del 80 %, moderada del 80 al 50 %, grave del 50 al 30 % y muy grave por debajo del 30 %. Pero ¿cómo cuantificar la gravedad cuando usamos el LLN y no el porcentaje del teórico?



**Figura 4.** Diferencias en el diagnóstico de obstrucción en la espirometría, según se use el criterio GOLD (límite en el 70 % fijo) o el límite inferior de la normalidad (LLN).



**Figura 5.** Representación del límite inferior de la normalidad (LLN), los percentiles y el *z-score* en la distribución normal. (Modificado y traducido de Stanojevic et al., 2022)<sup>4</sup>.

La solución es usar el *z-score*: a menor *z-score*, mayor gravedad. La clasificación de gravedad propuesta por el documento ATS/ERS de 2022 puede verse en la Tabla 2.

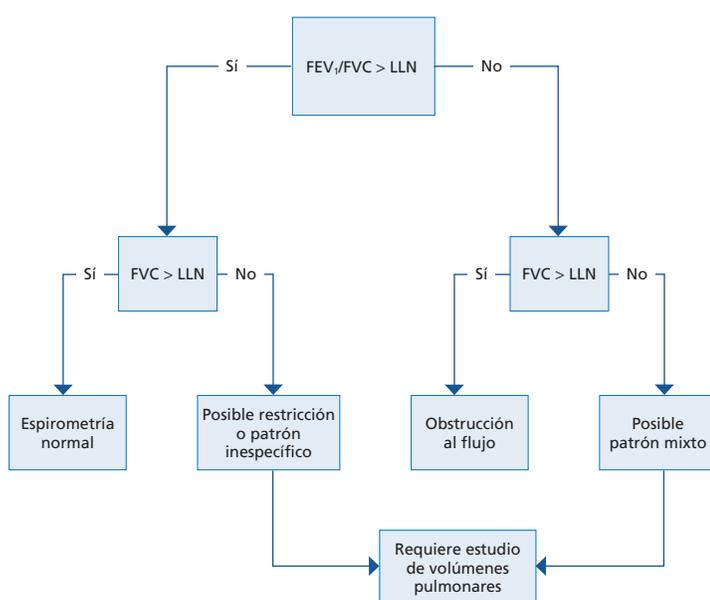
**Tabla 2.** Gravedad de la obstrucción basada en el *z-score*.

Gravedad de la obstrucción	<i>z-score</i>
Normal	$\geq -1,64$
Leve	-1,65 a -2,50
Moderada	-2,51 a -4
Grave	$< -4$

Actualmente, el principal problema para extender el uso del LLN y el *z-score* es que no está soportado en la mayoría de los espirómetros del mundo. Hasta que no se actualice el *software* de la gran mayoría de ellos y se generalice el uso de los valores GLI2012, es difícil implantar esta estrategia de análisis de los valores obtenidos en la espirometría. Por ello la GOLD prefiere mantener como criterio de obstrucción un valor fijo del índice FEV<sub>1</sub>/FVC del 70 %, y seguir utilizando los porcentajes del valor teórico para clasificar la gravedad de la obstrucción.

### Determinación de patrones usando el LLN

El documento de estrategia de interpretación de la espirometría de 2022 propone un algoritmo para determinar el patrón espirométrico, utilizando el LLN, que se muestra en la Figura 6.



**Figura 6.** Algoritmo para determinar el patrón de una espirometría, basado en el límite inferior de la normalidad (LLN). (Modificado y traducido de Stanojevic et al., 2022)<sup>4</sup>

### Prueba broncodilatadora y reversibilidad

La prueba broncodilatadora (PBD) se usa para valorar la dilatación bronquial que produce la administración, por vía inhalada, de un broncodilatador, generalmente salbutamol, terbutalina o bromuro de ipratropio. Se consideraba que era positiva si la diferencia entre el FEV<sub>1</sub> posbroncodilatación y el FEV<sub>1</sub> prebroncodilatación era al menos del 12 % del pre y 200 mL.

Se exigía ese mínimo de 200 mL para evitar que, en pacientes con FEV<sub>1</sub> muy bajos, en los que pequeños cambios de volumen suponen porcentajes grandes, pudieran considerarse como PBD positiva.

En la estrategia de interpretación de 2022 se propone usar como **límite el 10 % del valor teórico**, sin límite de volumen, ya que al usar el teórico ese problema pierde importancia.

La mayoría de los espirómetros siguen usando el 12 % del pre y 200 mL, pero en realidad usar el 10 % del teórico es muy fácil. Si un paciente tiene un teórico, por ejemplo, de 3,52 L, el 10 % sería 0,352 L o, lo que es lo mismo, 352 mL. Si la diferencia entre el FEV<sub>1</sub> post y el FEV<sub>1</sub> pre es mayor de 352 mL, la PBD sería positiva, y, en caso contrario, negativa.

La PBD también puede ser valorada con la FVC, con los mismos criterios, lo que resulta de utilidad, por ejemplo, en pacientes que presentan un elevado atrapamiento aéreo, ya que mejorarían tras el broncodilatador.

Es muy importante reseñar que, desde el documento de estandarización de 2019, una PBD positiva no significa reversibilidad. El término *reversibilidad* se reserva para aquellas situaciones en las que una obstrucción en la espirometría desaparece tras la PBD, es decir, el patrón se normaliza. Dicho de otro modo, la reversibilidad se determina con el índice FEV<sub>1</sub>/FVC, mientras que la PBD positiva o negativa se determina con el FEV<sub>1</sub> o con la FVC.

### Conclusiones

En España se han publicado dos normativas de espirometría: una de neumología<sup>13</sup>, que ya ha quedado bastante desfasada, y otra de atención primaria<sup>5</sup>, que está bastante actualizada pero que aún no incorpora las novedades de 2022. La aparición en los últimos años de los documentos ATS/ERS de estandarización e interpretación de espirometría forzada ha modificado de forma notable tanto la técnica de realización como la interpretación de los resultados. Es importante conocer estos cambios para poder aplicarlos a medida que vayan estando disponibles en el *software* actualizado de los espirómetros. ■

## Bibliografía

1. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. ATS-ERS taskforce: standardisation of lung function testing. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. [Internet.] 2005 [acceso el 3 de mayo de 2023]; 26: 319-338. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/26/2/319.full.pdf>
2. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi REA, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. [Internet.] 2005 [acceso el 3 de mayo de 2023]; 26(5): 948-968. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/26/5/948.full.pdf>
3. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of spirometry 2019 update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care*. [Internet.] 2019 [acceso el 3 de mayo de 2023]; 200(8): e70-e88. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/suppl/10.1164/rccm.201908-1590ST>
4. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J*. [Internet.] 2022 [acceso el 3 de mayo de 2023]; 60: 2101499 [DOI: 10.1183/13993003.01499-2021]. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/early/2021/12/16/13993003.01499-2021.full.pdf>
5. Cimas JE (coord.), Calvo E, Fernández A, González J, Lobo MA, Mascarós E, et al. Guía de procedimiento para la espirometría en atención primaria. Barcelona: semFYC ed.; 2021.
6. Hankinson JL, Eschenbacher B, Townsend M, Stocks J, Quanjer PH. Use of forced vital capacity and forced expiratory volume in 1 second quality criteria for determining a valid test. *Eur Respir J*. [Internet.] 2015 [acceso el 3 de mayo de 2023]; 45: 1283-1292. Disponible en: <http://erj.ersjournals.com/content/erj/45/5/1283.full.pdf>
7. Roca J, Sanchís J, Agustí-Vidal A, Segarra F, Navajas D, Rodríguez-Roisin R, et al. Spirometric reference values from a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1986; 22(3): 217-224.
8. Castellsaguer J, Burgos F, Roca J, Sunyer J. Prediction equations for forced spirometry from European origin population. *Respir Med*. [Internet.] 1998 [acceso el 3 de mayo de 2023]; 92: 401-407. Disponible en: <http://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111%2898%2990282-7/abstract>
9. Casán P, Roca J, Sanchís J. Spirometric response to a bronchodilator. Reference values for healthy children and adolescents. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983; 19: 567-569.
10. García-Río F, Pino JM, Dorgham A, Alonso A, Villamor J. Spirometric reference equations for European females and males aged 65-85 yrs. *Eur Respir J*. [Internet.] 2004 [acceso el 3 de mayo de 2023]; 24: 397-405. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/24/3/397.short>
11. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver B, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95 year age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012; 40: 1324-1343 [acceso el 3 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://erj.ersjournals.com/content/40/6/1324.short>
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. [Internet.] (Updated 2023) [acceso el 5 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
13. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casán P, Del Campo F, Galdiz JB, et al. Espirometría. *Arch Bronconeumol*. [Internet.] 2013 [acceso el 3 de mayo de 2023]; 49(9): 388-401. Disponible en: <http://www.archbronconeumol.org/es/espirometria/articulo/90224086/>

## Rolufta® Elipta®.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarla. **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Rolufta Elipta 55 microgramos polvo para inhalación, (unidosis). **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada inhalación proporciona una dosis liberada (la dosis que sale por la boquilla del inhalador) de 55 microgramos de umeclidinio (umeclidinium) (equivalente a 65 microgramos de bromuro de umeclidinio (umeclidinium bromide)). Esto se corresponde con una dosis a de 62,5 microgramos de umeclidinio (umeclidinium) que equivale a 74,2 microgramos de bromuro de umeclidinio (umeclidinium bromide). **Excipientes con efecto conocido:** Cada dosis liberada contiene aproximadamente 12,5 mg de lactosa (como monohidrato). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Polvo para inhalación, Unidosis (polvo para inhalación). Polvo blanco en un inhalador (Elipta) de color gris con una boquilla protectora de color verde claro y un contador de dosis. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Rolufta Elipta está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en pacientes adultos. **4.2. Posología y forma de administración. Posología. Adultos.** La dosis recomendada es una inhalación de bromuro de umeclidinio una vez al día. Para mantener la broncodilatación, Rolufta Elipta se debe inhalar una vez al día, a la misma hora del día, cada día. La dosis máxima es una inhalación de bromuro de umeclidinio una vez al día. **Poblaciones especiales.** Pacientes de edad avanzada. No se requiere ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años (ver sección 5.2). Insuficiencia renal. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). Insuficiencia hepática. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado el uso de Rolufta Elipta en pacientes con insuficiencia hepática grave por lo que se debe usar con precaución en esta población (ver sección 5.2). **Población pediátrica.** No existe una recomendación de uso específica para Rolufta Elipta en la población pediátrica (menores de 18 años de edad) para la indicación de EPOC. **Forma de administración.** Rolufta Elipta se administra solo por vía inhalatoria. Las instrucciones de uso que se muestran a continuación para el inhalador de 30 dosis (30 días de tratamiento) también son aplicables al inhalador de 7 dosis (7 días de tratamiento). El inhalador Elipta contiene unidosis y está listo para usar. El inhalador está envasado en una bandeja que contiene una bolsa con desecante para reducir la humedad. La bolsa de desecante se debe tirar y no se debe abrir, comer o inhalar. Se debe advertir al paciente de que no abra la bandeja hasta que esté preparado para inhalar la dosis. Cuando se saca el inhalador por primera vez de la bandeja sellada, estará en la posición 'cerrado'. La fecha de "desechar el" se debe escribir en el espacio designado para ello en la etiqueta del inhalador. La fecha de "desechar el" es de 6 semanas desde la fecha de apertura de la bandeja. Después de esta fecha, el inhalador se debe desechar. La bandeja se puede desechar después de la primera apertura. Si la tapa del inhalador se abre y se cierra sin que se inhale el medicamento, se perderá la dosis. La dosis perdida quedará retenida de forma segura dentro del inhalador, pero no estará disponible para ser inhalada. No es posible administrar de forma accidental una dosis adicional o una dosis doble mediante una inhalación. **a) Preparar una dosis.** Abrir la tapa cuando esté preparado para inhalar una dosis. No debe agitar el inhalador. Deslizar la tapa hacia abajo hasta oír un 'clac'. Ahora, el medicamento está preparado para poder inhalarlo. Como confirmación, el contador de dosis disminuye en 1 unidad. Si el contador de dosis no disminuye al oír el 'clac', el inhalador no liberará la dosis del medicamento y debe llevarlo al farmacéutico para solicitar ayuda. **b) Cómo inhalar el medicamento.** Mantener el inhalador alejado de la boca para espirar tanto como le sea posible. No espirar dentro del inhalador. Colocar la boquilla entre los labios y cerrarlos firmemente alrededor de la boquilla. Las ranuras de ventilación no deben bloquearse con los dedos durante su uso. • Realizar una inspiración de forma prolongada, continua y profunda. Mantener la inspiración tanto tiempo como sea posible (al menos 3-4 segundos).

• Retirar el inhalador de la boca. • Espirar suave y lentamente. Puede que no distinga el sabor o note el medicamento, incluso cuando utilice el inhalador de forma correcta. **Antes** de cerrar la tapa, la boquilla del inhalador puede limpiarse utilizando un pañuelo seco. **c) Cerrar el inhalador.** Deslizar la tapa hacia arriba hasta el tope para proteger la boquilla.

**4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

**4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo. Asma.** El bromuro de umeclidinio no se debe utilizar en

pacientes con asma, ya que su uso no se ha estudiado en esta población de pacientes. **Broncoespasmo paradójico.** La administración de bromuro de umeclidinio puede causar broncoespasmo paradójico que puede poner en peligro la vida.

Si se produce broncoespasmo paradójico, se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente y si es necesario, instaurar un tratamiento alternativo. **Empeoramiento de la enfermedad.** El bromuro de umeclidinio está dirigido al tratamiento de mantenimiento de la EPOC. No se debe utilizar para el alivio de los síntomas agudos, por ejemplo, como tratamiento de rescate en episodios agudos de broncoespasmo. Los síntomas agudos se deben tratar con un broncodilatador inhalado de acción corta. El aumento del uso de broncodilatadores de acción corta para aliviar los síntomas, indica un empeoramiento en el control de la enfermedad. En caso de empeoramiento de la EPOC durante el tratamiento con bromuro de umeclidinio, se debe realizar una reevaluación del paciente y de la pauta posológica del tratamiento para la EPOC. **Efectos cardiovasculares.** Tras la administración de antagonistas de receptores muscarínicos, incluyendo el bromuro de umeclidinio, se pueden observar efectos cardiovasculares, como arritmias cardíacas, por ejemplo, fibrilación auricular y taquicardia. Además, los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente relevante no controlada fueron excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, el bromuro de umeclidinio se debe utilizar con precaución en pacientes con alteraciones cardiovasculares graves, especialmente arritmias cardíacas. **Actividad antimuscarínica.** Debido a su actividad antimuscarínica, el bromuro de umeclidinio se debe utilizar con precaución en pacientes con retención urinaria o con glaucoma de ángulo cerrado. **Excipientes.** Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** A dosis clínicas, y debido a las bajas concentraciones plasmáticas que se alcanzan tras inhalar la dosis de bromuro de umeclidinio, es poco probable que se produzcan interacciones clínicamente significativas. **Otros agentes antimuscarínicos.** No se ha estudiado la administración conjunta de bromuro de umeclidinio con otros antagonistas muscarínicos de acción prolongada u otros medicamentos que contengan este principio activo, por lo que no se recomienda su uso conjunto, ya que podría potenciar los efectos adversos ya conocidos de los antagonistas muscarínicos inhalados. **Interacciones metabólicas e interacciones relacionadas con transportadores.** El bromuro de umeclidinio es un sustrato del citocromo P450 2D6 (CYP2D6). La farmacocinética de bromuro de umeclidinio, en estado estacionario, se evaluó en voluntarios sanos que carecían de CYP2D6 (metabolizadores lentos). A una dosis 4 veces superior a la dosis terapéutica, no se observaron efectos en el AUC o en la C<sub>max</sub> de umeclidinio. A dosis 8 veces superiores a la dosis terapéutica, se observó un aumento en el AUC del bromuro de umeclidinio de aproximadamente 1,3 sin verse afectada la C<sub>max</sub> del mismo. En base a la magnitud de estos cambios, no se esperan interacciones medicamentosas clínicamente relevantes cuando se administre conjuntamente umeclidinio junto a inhibidores del CYP2D6 o cuando se administre a sujetos genéticamente deficientes en la actividad del CYP2D6 (metabolizadores lentos). El bromuro de umeclidinio es un sustrato de la glicoproteína-P transportadora (P-gp). Se evaluó el efecto de verapamilo (240 mg una vez al día), un inhibidor moderado de la P-gp, sobre la farmacocinética de bromuro de umeclidinio en estado estacionario, en voluntarios sanos. No se observaron efectos causados por verapamilo en la C<sub>max</sub> de bromuro de umeclidinio. Se observó un aumento en el AUC de bromuro de umeclidinio de aproximadamente 1,4 veces. En base a la magnitud de estos cambios, no se esperan interacciones clínicamente relevantes cuando se administren conjuntamente bromuro de umeclidinio con inhibidores de la P-gp. **Otros medicamentos para la EPOC.** Aunque no se han realizado estudios formales *in vivo* de interacción de

medicamentos, el bromuro de umeclidinio inhalado se ha utilizado junto con otros medicamentos para la EPOC, incluyendo broncodilatadores simpaticomiméticos de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados sin obtenerse evidencias clínicas de interacción. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** No hay datos relativos al uso de bromuro de umeclidinio en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos relacionados con la toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Solo se debe considerar la administración de bromuro de umeclidinio durante el embarazo si el beneficio esperado para la madre justifica el posible riesgo para el feto. **Lactancia.** Se desconoce si el bromuro de umeclidinio se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Rolufta Elipta tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. **Fertilidad.** No hay datos sobre los efectos del bromuro de umeclidinio en la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales no muestran que el bromuro de umeclidinio tenga efectos sobre la fertilidad. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de bromuro de umeclidinio sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8. Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con Rolufta Elipta fueron nasofaringitis e infecciones del tracto respiratorio superior. **Tabla de reacciones adversas.** El perfil de seguridad del bromuro de umeclidinio se evaluó en 1.663 pacientes con EPOC que recibieron dosis de 55 microgramos o mayores, durante un año. Esto incluye a 576 pacientes que recibieron la dosis recomendada de 55 microgramos una vez al día. Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas que se incluyen en la siguiente tabla, incluyen las tasas de incidencia bruta observadas en los cuatro estudios de eficacia y el estudio de seguridad a largo plazo (que incluyó 1.412 pacientes que recibieron bromuro de umeclidinio). La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando el siguiente convenio: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis Infección de tracto respiratorio superior Infección del tracto urinario Sinusitis Faringitis	Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad que incluyen: Erupción cutánea, urticaria y prurito Anafilaxia	Poco frecuentes Raras
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Disgeusia Mareo	Frecuentes Poco frecuentes Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Glaucoma Visión borrosa Dolor ocular Aumento de la presión intraocular	Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Raras Frecuencia no conocida
Trastornos cardíacos	Fibrilación auricular Ritmo idioventricular Taquicardia supraventricular Extrasístoles supraventriculares Taquicardia	Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento Boca seca	Frecuentes Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria Disuria	Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida

**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: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es). **4.9. Sobre dosis.**

Es probable que una sobredosis de bromuro de umeclidinio produzca signos y síntomas consistentes con los efectos adversos conocidos de los antagonistas muscarínicos inhalados (por ejemplo, boca seca, alteraciones en la acomodación visual y taquicardia). En caso de sobredosis, el paciente debe recibir tratamiento de soporte y si es necesario, un seguimiento apropiado. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** Consultar ficha técnica extendida.

**6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Lactosa monohidrato, Estearato de magnesio. **6.2. Incompatibilidades.** No procede. **6.3. Periodo de validez.** 2 años. Periodo de validez una vez abierta la bandeja: 6 semanas. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 30°C. Si se conserva en nevera, se debe permitir que el inhalador alcance la temperatura ambiente durante al menos una hora antes de su uso. Mantener el inhalador dentro de la bandeja sellada para protegerlo de la humedad y solo retirar la tapa inmediatamente antes de su primer uso. Escribir la fecha en la que el inhalador se debe desechar en el espacio designado para ello, que aparece en la etiqueta del inhalador. La fecha se debe anotar tan pronto como el inhalador se saque de la bandeja. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** El inhalador Elipta está formado por un cuerpo gris, un protector de la boquilla verde claro y un contador de dosis, envasado en una bandeja de aluminio laminado que contiene una bolsa desecante de sílica gel. La bandeja está sellada con una tapa de aluminio desplegable. El inhalador es un dispositivo multi-componente compuesto de polipropileno, polietileno de alta densidad, polioximetileno, polibutileno tereftalato, acrilonitrilo butadieno estireno, policarbonato y acero inoxidable. El inhalador contiene un blíster de aluminio laminado de 7 o 30 dosis. Tamaño de los envases de 7 o 30 dosis por inhalador. Envase clínico de 3 x 30 dosis por inhalador. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras eliminaciones.** 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. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublín 24, Irlanda. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/17/1174/001. EU/1/17/1174/002. EU/1/17/1174/003. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 20 Marzo 2017. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Noviembre/2022. **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Aportación reducida. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **12. PRECIOS. Rolufta Elipta 55 microgramos polvo para inhalación (unidosis). 30 dosis.** PVL: 29,00 € PVP: 43,53 € PVP IVA: 45,27 €.

# ▼ LAVENTAIR® Ellipta®

umeclidinio / vilanterol



RECOMENDACIÓN  
GOLD 2023

## Tratamiento INICIAL recomendado

en la mayoría de los pacientes<sup>1\*</sup>

El tratamiento con **DBD** debe iniciarse lo antes posible<sup>1</sup>

**EMAX**  
TRIAL

LAVENTAIR® ELLIPTA® mejora la función pulmonar y los síntomas vs. las monoterapias LAMA o LABA<sup>2\*\*</sup>



Control en toma única diaria<sup>3</sup>

**1**  
SOLA INHALACIÓN  
vez al día<sup>3</sup>



Mejoras significativas de la función pulmonar con LAVENTAIR® ELLIPTA® vs. otras DBD (ACL/FOR, GLI/FOR y GLI/INDA [ $p \leq 0,0001$ ])<sup>4#</sup>

Acceso a  
fichas técnicas



DBD: doble broncodilatación; ACL/FOR: aclidinio/formoterol; GLI/FOR: glicopirronio/formoterol; GLI/INDA: glicopirronio/indacaterol; FEV1: volumen espiratorio forzado en un segundo.

\*La doble broncodilatación LABA+LAMA es el tratamiento farmacológico inicial recomendado por las guías GOLD 2023 en pacientes del grupo E (exacerbadores) y B (altamente sintomáticos). \*\*Pacientes sintomáticos, con bajo riesgo de exacerbaciones, sin corticosteroides inhalados previos. #Medida como el cambio del FEV1, valle desde el nivel basal tras 24 semanas de tratamiento (objetivo primario).

1. Guías GOLD 2023. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Disponible en: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>. Último acceso: 12/2022. 2. Maltais F, et al. Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial. *Respir Res.* 2019;20(1):238. 3. Ficha técnica de LAVENTAIR® Ellipta®. 4. Ismail AS, et al. Comparative Efficacy of Umeclidinium/Vilanterol Versus Other Bronchodilators for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Network Meta-Analysis. *Adv Ther.* 2022 Nov;39(11):4961-5010.

(▼) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

# Sistemas simplificados de diagnóstico de la epoc

Alejandro Romero Linares<sup>1</sup>,  
Bernardino Alcázar Navarrete<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neumología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. <sup>2</sup>Instituto Biosanitario de Granada. IBS Granada

**La epoc es el ejemplo de enfermedad crónica de este siglo XXI, compartiendo muchos problemas con otras enfermedades crónicas (prevalencia, elevada morbimortalidad) pero con un mayor infradiagnóstico (cercano al 75 %). Uno de los problemas identificados como responsable de este elevado infradiagnóstico es la accesibilidad a la prueba confirmatoria de la enfermedad que es la espirometría. Ante este problema de salud pública, diferentes aproximaciones intentan acercarse al diagnóstico de la epoc empleando sistemas simplificados que puedan ser más accesibles a la población general. Esta revisión intenta resumir las principales vías de aproximación a sistemas simplificados de diagnóstico de la epoc.**

## La epoc, modelo de enfermedad crónica infradiagnosticada

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (epoc) es una patología altamente prevalente a nivel mundial. Los datos a nivel nacional no son muy distintos de los de otros países de nuestro entorno, con una prevalencia estimada superior al 10 % de la población adulta mayor de 40 años<sup>1-3</sup>, con incrementos especialmente visibles en los últimos años en población urbana y de sexo femenino. Actualmente la epoc es la tercera causa de muerte a nivel global, solo por detrás de la cardiopatía isquémica y de la enfermedad vascular cerebral<sup>4,5</sup>, y además representa una carga elevada para los sistemas de salud. Por otra parte, la epoc causa discapacidad de forma frecuente en las franjas de edad en las que suele diagnosticarse, siendo la tercera causa de años de vida vividos con discapacidad (DALY, de *disability-adjusted life years*) en las franjas de edad de 65 a 80 años<sup>6-8</sup>.

A pesar de todos estos datos, existe un infradiagnóstico de la enfermedad que roza el 75 % del total de los pacientes<sup>9</sup>, y que es similar en diferentes países, tanto desarrollados como en vías de desarrollo<sup>10</sup>, lo que sugiere, por tanto, que el infradiagnóstico no es un problema debido al acceso a los sistemas sanitarios. Dentro de las causas que pueden justificar estas elevadas tasas de infradiagnóstico está la escasa expresión de síntomas en las fases iniciales de la enfermedad; la concepción de ser una enfermedad autoinfligida, y la falta de aprovechamiento de las oportunidades para un diagnóstico



precoz durante las etapas de la enfermedad en la que esta podría ser diagnosticada<sup>11</sup>. De todas formas, este problema del infradiagnóstico no es exclusivo de la epoc, sino que también aparece en múltiples enfermedades crónicas como la diabetes mellitus tipo 2 o la insuficiencia cardiaca congestiva.

Actualmente, el documento estratégico de las recomendaciones GOLD no indica el cribado de la epoc de forma general (realizar espirometría a cualquier persona, independientemente de que tenga o no síntomas respiratorios), sino que aboga por recomendar la realización de espirometrías a personas con síntomas respiratorios y/o exposición a factores de riesgo para desarrollar la enfermedad<sup>12</sup>. En el caso de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC), también aboga por la realización de cribado oportunista (p. ej., la situación en la que el paciente acude a la consulta por otros motivos y se aprovecha la ocasión para, utilizando cuestionarios y/o medidas objetivas sencillas de la función pulmonar, detectar a los pacientes con alto riesgo de presentar la enfermedad). En estos casos se realizaría posteriormente una confirmación diagnóstica mediante una espirometría, considerada la prueba de referencia para el diagnóstico de la epoc<sup>13,14</sup>.

### Sistemas simplificados de diagnóstico de la epoc

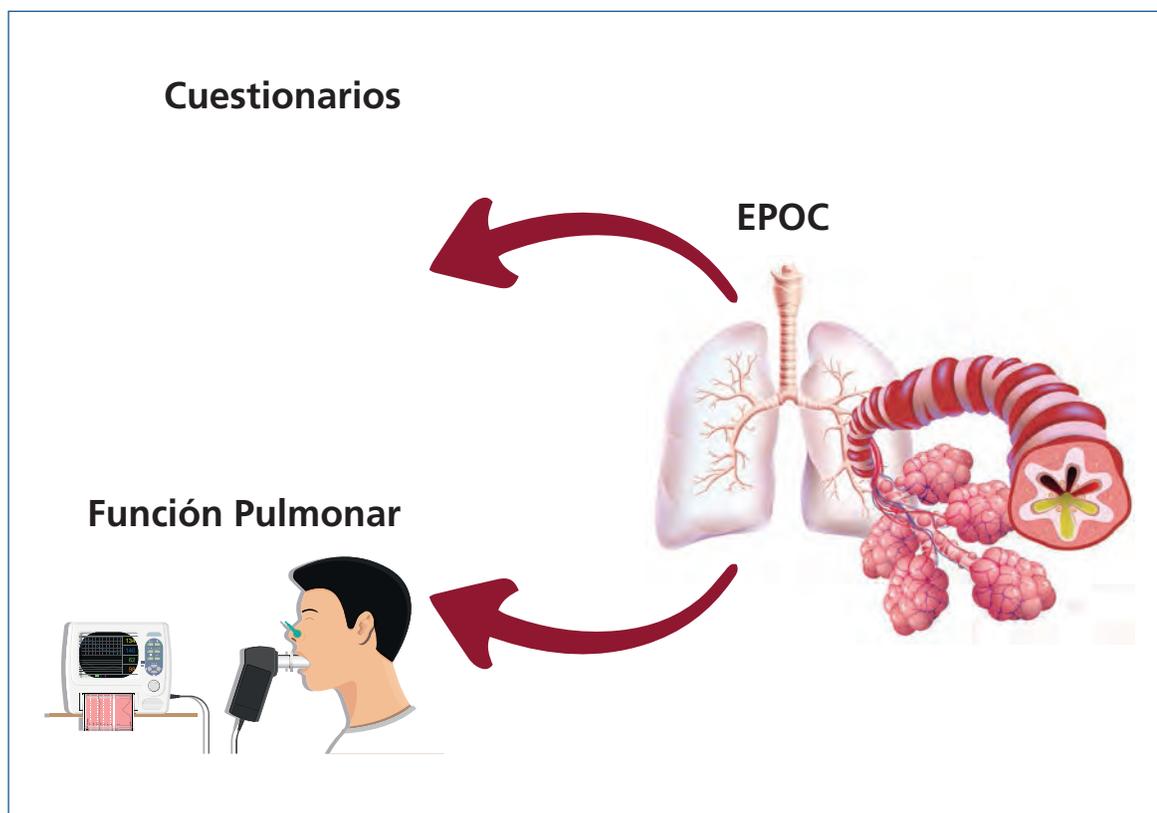
Desde hace varios años se han llevado a cabo esfuerzos para reducir el infradiagnóstico de la epoc, que se basan principalmente en medidas de cribado de la enfermedad en la población general, especialmente en la de riesgo y con síntomas respiratorios crónicos (Figura 1)<sup>15-17</sup>. Estos métodos de cribado se basan en el empleo de cuestionarios de síntomas y/o medidas sencillas de la función pulmonar mediante microespirómetros o medidores del pico de flujo espiratorio.

De los microespirómetros que se han estudiado, la mayoría utilizan una maniobra forzada, obteniendo los resultados del FEV<sub>1</sub> y del FEV<sub>6</sub> y el cociente FEV<sub>1</sub>/FEV<sub>6</sub> como marcador de limitación al flujo aéreo. En España disponemos de dos modelos de microespirómetros: el PiKo-6® (NspireHealth, Colorado, EE. UU.) y el COPD-6® (Vitalograph Inc, Kansas, EE. UU.), que han sido probados en estudios en población española y en otros países.

El COPD-6 ha mostrado una buena correlación con los valores de la espirometría forzada, mostrando un nivel del área bajo la curva (AUC) cercano o ligeramente superior al 0,80 así como una sensibilidad superior al 80 %, aunque el punto de corte del FEV<sub>1</sub>/FEV<sub>6</sub> óptimo no está bien definido, encontrándose entre 0,75 y 0,80<sup>16,18,19</sup>. El microespirómetro PiKo-6 también ha demostrado su utilidad en el cribado de pacientes con epoc, con valores de AUC cercanos al 0,85 y de sensibilidad superiores al 80 % y con un punto de corte del FEV<sub>1</sub>/FEV<sub>6</sub> de 0,7<sup>20</sup>.

*En España disponemos de dos modelos de microespirómetros: el PiKo-6® (NspireHealth, Colorado, EE. UU.) y el COPD-6® (Vitalograph Inc, Kansas, EE. UU.), que han sido probados en estudios en población española y en otros países*

Idealmente, los microespirómetros deberían usarse en la población general para captar a aquellas personas con resultados anómalos, que deberían confirmarse después mediante la espirometría convencional. Sin embargo, a pesar de su facilidad de uso y la fiabilidad de sus medidas con respecto a la espirometría forzada realizada en un laboratorio de función pulmonar, estos medios de cribado no han tenido éxito entre la comunidad médica que atiende a pacientes con enfermedades respiratorias, lo que nos debe llevar a pensar en cuáles son los motivos de este bajo uso y por qué no han ayudado a disminuir el infradiagnóstico de la enfermedad.



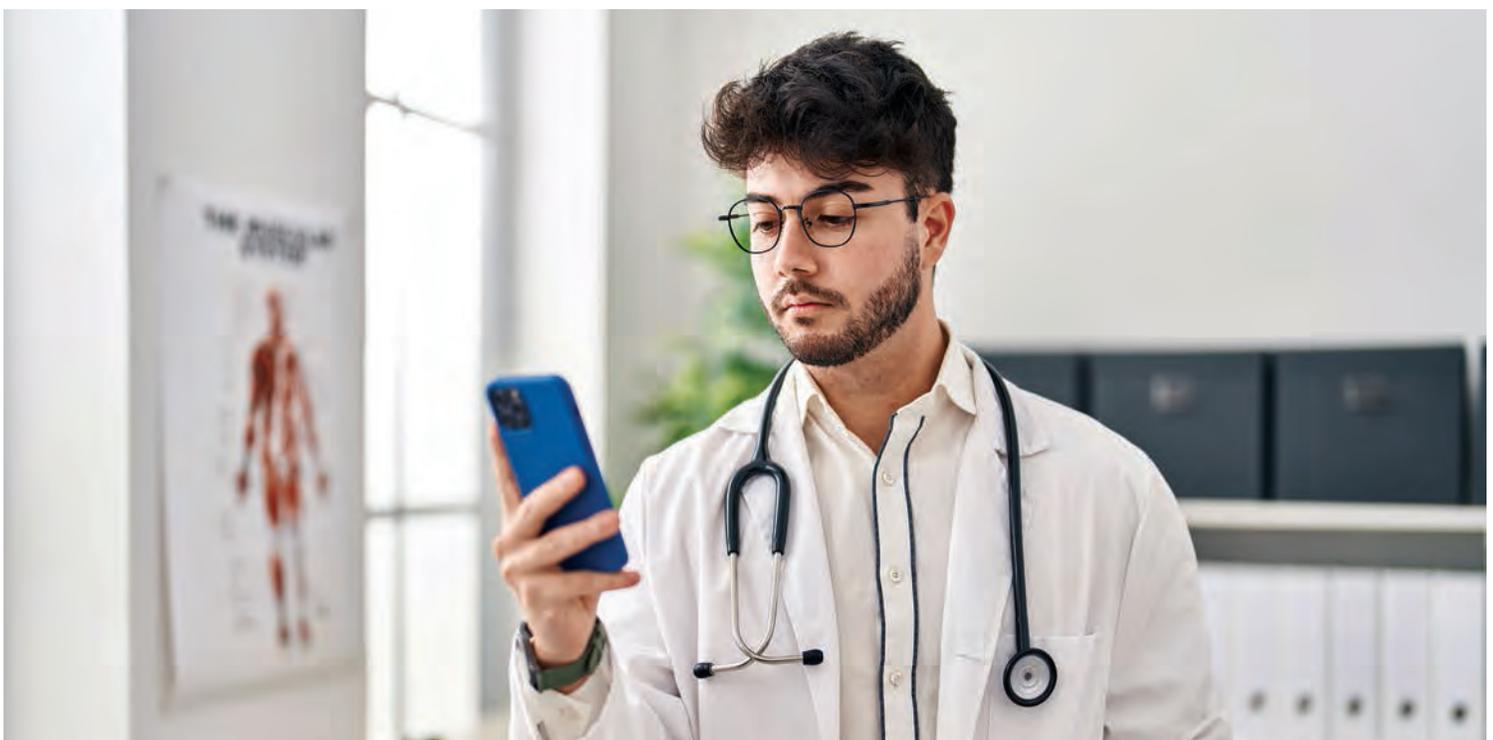
**Figura 1.** Aproximación a sistemas simplificados de diagnóstico de la epoc.

Probablemente una de las explicaciones a la falta de uso de estos microespirómetros es que, al igual que sucede con el espirómetro convencional, todos estos dispositivos están en posesión del personal sanitario, lo que lleva necesariamente a un contacto con el sistema sanitario para poder realizar la prueba. Con esta perspectiva, tal vez sea el momento de «pensar fuera de la caja» y buscar nuevas soluciones que nos permitan obtener un valor de la función pulmonar sin necesidad de emplear un dispositivo añadido o de contactar con el sistema sanitario. Idealmente esta solución podría pasar por la utilización del micrófono integrado en la mayoría de los teléfonos inteligentes para, analizando el sonido de una exhalación, proporcionar una estimación de la función pulmonar o, al menos, de limitación al flujo aéreo. Algunas iniciativas a este respecto han comenzado a desarrollarse, pero es esperable que su salida al mercado todavía esté lejos en el tiempo<sup>21</sup>.

Otra de las aproximaciones a sistemas simplificados de diagnóstico de la epoc es la posibilidad de utilizar cuestionarios de cribado de dicha enfermedad acompañados de medidas simples de la función pulmonar, como, por ejemplo, el cuestionario CAPTURE<sup>22</sup>. Esta aproximación se basa en un cuestionario sobre síntomas potencialmente ligados a la presencia de epoc y en una medición del pico flujo. Se ha estudiado en pacientes con epoc y en controles sanos, mostrando una sensibilidad del 95 % y una especificidad del 45 % con el cuestionario de forma aislada, que mejoran de forma general hasta alcanzar sensibilidad del 89 % y especificidad del 93 % cuando se emplean cuestionario y *peak-flow*. Además, este cuestionario tiene una versión traducida al español validada y estudiada en diferentes situaciones clínicas.

*Tal vez sea el momento de buscar nuevas soluciones que permitan obtener un valor de la función pulmonar sin necesidad de emplear un dispositivo añadido o de contactar con el sistema sanitario. Esta solución podría pasar por la utilización del micrófono integrado en la mayoría de los teléfonos inteligentes para, analizando el sonido de una exhalación, proporcionar una estimación de la función pulmonar*

El desarrollo de aplicaciones de la función pulmonar incorporadas en *smartphones* o bien los microespirómetros pueden ser de utilidad en los próximos años en el campo de la neumología, en un contexto en que tras la pandemia de la COVID-19 ha disminuido el número de pacientes diagnosticados, y también una herramienta valiosa para la realización de la telemedicina o para el cribado de las enfermedades respiratorias. ■



## Bibliografía

- Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Durán-Tauleria E, Sánchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009; 64: 863-868.
- Sobradillo V, Miravittles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF, et al. Estudio IBERPOC en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo. *Arch Bronconeumol*. 1999.
- Soriano JB, Alfigame I, Miravittles M, De Lucas P, Soler-Cataluña JJ, García-Río F, et al. Prevalence and determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. *Arch Bronconeumol*. 2021; 57: 61-69.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380: 2095-2128.
- Soriano JB, Kendrick PJ, Paulson KR, Gupta V, Abrams EM, Adedoyin RA, et al. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med*. 2020; 8: 585-596.
- Kassebaum NJ, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown J, Carter A, et al. 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: 1603-1658.
- Vos T, Barber RM, Bell B, Bertozzi-Villa A, Biryukov S, Bolliger I, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 386: 743-800.
- Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, Abera SF, Agrawal A, Ahmed MB, et al. 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: 691-706.
- Ancochea J, Miravittles M. Infradiagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en mujeres: cuantificación del problema, determinantes y propuestas de acción. *Arch Bronconeumol*. 2013; 49: 223-229.
- Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M, Kaiser B, Vanfleteren LE, Gnatiuc L, et al. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest*. 2015; 148: 971-985.
- Jones RCM, Price D, Ryan D, Sims EJ, von Ziegenweidt J, Mascarenhas L, et al. Opportunities to diagnose chronic obstructive pulmonary disease in routine care in the UK: a retrospective study of a clinical cohort. *Lancet Respir Med*. 2014; 2: 267-276.
- Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Informe 2017 de la Iniciativa Global para el Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: Resumen Ejecutivo de GOLD. *Arch Bronconeumol*. 2017; 53: 128-149.
- Soler-Cataluña JJ, Piñera P, Trigueros JA, Calle M, Casanova C, Cosío BG, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021 Update Diagnosis and Treatment of COPD Exacerbation Syndrome. *Arch Bronconeumol*. 2022; 58(2): 159-170.
- 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 (Suppl): 1-64.
- Hidalgo Sierra V, Hernández Mezquita MÁ, Palomo Cobos L, García Sánchez M, Castellanos RD, Jodra Sánchez S, et al. Usefulness of the Piko-6 portable device for early COPD detection in primary care. *Arch Bronconeumol*. 2018; 54: 460-466.
- Represas-Represas C, Fernández-Villar A, Ruano-Raviña A, Priegue-Carrera A, Botana-Rial M; study group of “Validity of COPD-6 in non-specialized healthcare settings”. Screening for chronic obstructive pulmonary disease: validity and reliability of a portable device in non-specialized healthcare settings. *PLoS One*. 2016; 11: e0145571.
- Martínez FJ, Mannino D, Leidy NK, Malley KG, Bacci ED, Barr RG, et al. A new approach for identifying patients with undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195: 748-756.
- Represas Represas C, Botana Rial M, Leiro Fernández V, González Silva AI, Del Campo Pérez V, Fernández-Villar A. [Assessment of the portable COPD-6 device for detecting obstructive airway diseases]. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46: 426-432.
- Dickens AP, Fitzmaurice DA, Adab P, Sitch A, Riley RD, Enocson A, et al. Accuracy of Vitalograph lung monitor as a screening test for COPD in primary care. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2020; 30: 2.
- Guirguis-Blake JM, Senger CA, Webber EM, Mularski R, Whitlock EP. Screening for chronic obstructive pulmonary disease. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016.
- Larson EC, Goel M, Boriello G, Heltshe S, Rosenfeld M, Patel SN. SpiroSmart. Proceedings of the 2012 ACM Conference on Ubiquitous Computing - UbiComp '12, New York. Nueva York: ACM Press; 2012. p. 280.
- Martínez FJ, Mannino D, Leidy NK, Malley KG, Bacci ED, Barr RG, et al. A new approach for identifying patients with undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195: 748-756.

## Laiventair® Elipta®

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** LAVENTAIR ELLIPTA 55 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis).

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada inhalación proporciona una dosis liberada (la dosis que sale por la boquilla) de 65 microgramos de bromuro de umeclidinio equivalente a 55 microgramos de umeclidinio y 22 microgramos de vilanterol (como trifrenato). Esto se corresponde con una dosis pre-dispensada de 74,2 microgramos de bromuro de umeclidinio equivalente a 62,5 microgramos de umeclidinio y 25 microgramos de vilanterol (como trifrenato). Excipiente con efecto conocido. Cada dosis liberada contiene aproximadamente 25 mg de lactosa (como monohidrato). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

**3. FORMA FARMACÉUTICA.** Polvo para inhalación, Unidosis (polvo para inhalación). Polvo blanco en un inhalador (ELLIPTA) de color gris claro con una boquilla protectora de color rojo y un contador de dosis.

**4. DATOS CLÍNICOS.**

**4.1. Indicaciones terapéuticas.** LAVENTAIR ELLIPTA está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en pacientes adultos.

**4.2. Posología y forma de administración.** Posología. Adultos. La dosis recomendada es una inhalación de LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 microgramos una vez al día. Para mantener la broncodilatación, LAVENTAIR ELLIPTA se debe administrar a la misma hora del día, cada día. La dosis máxima es una inhalación de LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 microgramos una vez al día. Poblaciones especiales. Pacientes de edad avanzada. No se requiere ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años. Insuficiencia renal. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Insuficiencia hepática. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado el uso de LAVENTAIR ELLIPTA en pacientes con insuficiencia hepática grave y se debe usar con precaución en esta población. Población pediátrica. No existe una recomendación de uso específica para LAVENTAIR ELLIPTA en la población pediátrica (menores de 18 años de edad) para la indicación de EPOC. Forma de administración. LAVENTAIR ELLIPTA se administra solo por vía inhalatoria. Las instrucciones de uso que se muestran a continuación para el inhalador de 30 dosis (30 días de tratamiento) también son aplicables al inhalador de 7 dosis (7 días de tratamiento). El inhalador ELLIPTA contiene Unidosis y está listo para usar. El inhalador está envasado en una bandeja que contiene una bolsa con desecante para reducir la humedad. La bolsa de desecante se debe tirar y no se debe abrir, ingerir o inhalar. Se debe advertir al paciente de que no abra la bandeja hasta que esté preparado para inhalar la dosis. Cuando se saca el inhalador por primera vez de la bandeja sellada, estará en la posición "cerrado". La fecha de "desearchar el" se debe escribir en el espacio designado para ello en la etiqueta del inhalador. La fecha de "desearchar el" es de 6 semanas desde la fecha de apertura de la bandeja. Después de esta fecha, el inhalador se debe desearchar. La bandeja se puede desearchar después de la primera apertura. Si la tapa del inhalador se abre y se cierra sin que se inhale el medicamento, se perderá la dosis. La dosis perdida quedará retenida de forma segura dentro del inhalador, pero no estará disponible para ser inhalada. No es posible administrar de forma accidental una dosis adicional o una dosis doble de medicamento mediante una inhalación. Instrucciones de uso:

**a) Preparar una dosis.** Abrir la tapa cuando esté preparado para inhalar una dosis. No debe agitar el inhalador. Deslizar la tapa hacia abajo hasta oír un 'clac'. Ahora, el medicamento está preparado para poder inhalarlo. Como confirmación, el contador de dosis disminuye en 1 unidad. Si el contador de dosis no disminuye al oír el 'clac', el inhalador no liberará la dosis del medicamento y debe llevarlo al farmacéutico para solicitar ayuda.

**b) Cómo inhalar el medicamento.** Mantener el inhalador alejado de la boca y respirar tanto como le sea posible. No espirar dentro del inhalador. Colocar la boquilla entre los labios y cerrarlos firmemente alrededor de la boquilla. Las ranuras de ventilación no deben bloquearse con los dedos durante su uso.

- Realizar una inspiración prolongada, continua y profunda. Mantener la inspiración tanto tiempo como sea posible (al menos 3-4 segundos).
- Retirar el inhalador de la boca.
- Espirar suave y lentamente. Puede que no distinga el sabor o note el medicamento, incluso cuando utiliza el inhalador de forma correcta. Antes de cerrar la tapa, la boquilla del inhalador puede limpiarse utilizando un pañuelo seco.

**c) Cerrar el inhalador.** Deslizar la tapa hacia arriba hasta el tope para proteger la boquilla.

**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.** Asma. Umeclidinio/vilanterol no se debe utilizar en pacientes con asma, ya que no se ha estudiado en esta población de pacientes. Broncoespasmo paradójico. La administración de umeclidinio/vilanterol puede causar broncoespasmo paradójico que puede poner en peligro la vida. Si se produce broncoespasmo paradójico, se debe interrumpir el tratamiento con umeclidinio/vilanterol inmediatamente y si es necesario, instaurar un tratamiento alternativo. No para uso agudo. Umeclidinio/vilanterol no está indicado como tratamiento para los episodios agudos de broncoespasmo. Empeoramiento de la enfermedad. El aumento del uso de broncodilatadores de acción corta para aliviar los síntomas, indica un empeoramiento en el control de la enfermedad. En el caso de empeoramiento de la EPOC durante el tratamiento con umeclidinio/vilanterol, se debe realizar una reevaluación del paciente y de la pauta posológica del tratamiento para la EPOC. Efectos cardiovasculares. Tras la administración de antagonistas de receptores muscarínicos y simpaticomiméticos, incluyendo umeclidinio/vilanterol, se pueden observar efectos cardiovasculares, como arritmias cardíacas, por ejemplo fibrilación auricular y taquicardia. Los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente relevante no controlada fueron excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, umeclidinio/vilanterol, se debe utilizar con precaución en pacientes con alteraciones cardiovasculares graves. Actividad antimuscarínica. Debido a su actividad antimuscarínica, umeclidinio/vilanterol se debe emplear con precaución en pacientes con retención urinaria o con glaucoma de ángulo cerrado. Hipocalcemia. Los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos pueden producir hipocalcemia significativa en algunos pacientes, siendo posible que se produzcan efectos cardiovasculares. La disminución del potasio sérico suele ser transitoria y no requiere suplementos. En estudios clínicos con umeclidinio/vilanterol, a la dosis terapéutica recomendada, no se observaron efectos clínicamente relevantes de hipocalcemia. Se debe tener precaución cuando umeclidinio/vilanterol se utilice con otros medicamentos que también puedan causar hipocalcemia (ver sección 4.5). Hiper glucemia. Los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos pueden producir hiperglucemia transitoria en algunos pacientes. En estudios clínicos con umeclidinio/vilanterol, a la dosis terapéutica recomendada, no se observaron efectos clínicamente relevantes de hiperglucemia. En pacientes diabéticos, se debe monitorizar estrechamente los niveles de glucosa en plasma al inicio del tratamiento con umeclidinio/vilanterol. Afecciones coexistentes. Umeclidinio/vilanterol se debe utilizar con precaución en pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis, y en pacientes que son inusualmente sensibles a los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos. Excipientes. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

**4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos. Los medicamentos que contienen bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos pueden disminuir o antagonizar el efecto de los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos, como vilanterol. Se debe evitar el uso concomitante de bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos no selectivos o selectivos, a menos que existan razones de peso para su uso. Interacciones metabólicas e interacciones basadas en transportadores. Vilanterol es un sustrato del citocromo P450 3A4 (CYP3A4). La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, claritromicina, itraconazol, ritonavir, telitromicina) puede inhibir el metabolismo de vilanterol, y aumentar la exposición sistémica al mismo. La administración junto con ketoconazol (400 mg) en voluntarios sanos aumentó la media del AUC<sub>0-4</sub> y C<sub>max</sub> de vilanterol en un 65% y 22% respectivamente. El incremento en la exposición a vilanterol no se asoció con un aumento de los efectos sistémicos sobre el ritmo cardíaco, los niveles de potasio en sangre o el intervalo QT (corregido mediante el método Fridericia) relacionados con los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos. Se recomienda tener precaución cuando se administren conjuntamente umeclidinio/vilanterol con ketoconazol y otros inhibidores potentes conocidos del CYP3A4 ya que existe la posibilidad de un aumento de la exposición sistémica a vilanterol, que puede dar lugar a un posible aumento de reacciones adversas. Verapamilo, un inhibidor moderado del CYP3A4, no afectó de forma significativa a la farmacocinética de vilanterol. Umeclidinio es un sustrato del citocromo P450 2D6 (CYP2D6). La farmacocinética de umeclidinio, en estado estacionario, se evaluó en voluntarios sanos que carecían de CYP2D6 (metabolizadores lentos). A una dosis 8 veces superior a la dosis terapéutica, no se observaron efectos en el AUC o en la C<sub>max</sub> de umeclidinio. A dosis 16 veces superiores a la dosis terapéutica, se observó un aumento en el AUC de umeclidinio de aproximadamente 1,3 sin verse afectada la C<sub>max</sub> del mismo. En base a la magnitud de estos cambios, no se esperan interacciones medicamentosas clínicamente relevantes cuando se administre conjuntamente umeclidinio/vilanterol junto a inhibidores del CYP2D6 o cuando se administre a pacientes genéticamente deficientes en la actividad del CYP2D6 (metabolizadores lentos). Tanto umeclidinio como vilanterol son sustratos de la glicoproteína-P transportadora (P-gp). Se evaluó el efecto de verapamilo (240 mg una vez al día), un inhibidor moderado de la P-gp, sobre la farmacocinética en estado estacionario de umeclidinio y vilanterol, en voluntarios sanos. No se observaron efectos causados por verapamilo en la C<sub>max</sub> de umeclidinio o vilanterol. Se observó un aumento en el AUC de umeclidinio de aproximadamente 1,4 veces sin efectos en el AUC de vilanterol. En base a la magnitud de estos cambios, no se esperan interacciones medicamentosas clínicamente relevantes cuando se administre conjuntamente umeclidinio/vilanterol con inhibidores de la P-gp. Otros agentes antimuscarínicos y simpaticomiméticos. No se ha estudiado la administración conjunta de umeclidinio/vilanterol con otros antagonistas muscarínicos de acción prolongada, agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción prolongada u otros medicamentos que contengan alguno de estos componentes, y no se recomienda su uso ya que se pueden potenciar reacciones adversas conocidas de antagonistas muscarínicos inhalados o agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos (ver las secciones 4.4 y sección 4.9). Hipocalcemia. El tratamiento hipocalémico concomitante con derivados de metilxantina, esteroides, o diuréticos no ahorradores de potasio puede potenciar el posible efecto hipocalémico de los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos, y por lo tanto, se deben utilizar con precaución

(ver sección 4.4). Otros medicamentos para la EPOC. Aunque no se han realizado estudios formales *in vivo* de interacción de medicamentos, umeclidinio/vilanterol inhalado se ha utilizado junto con otros medicamentos para la EPOC, incluyendo broncodilatadores simpaticomiméticos de acción corta y corticosteroides inhalados sin evidencias clínicas de interacción medicamentosas.

**4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. No hay datos relativos al uso de umeclidinio/vilanterol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales tras la administración de vilanterol han mostrado toxicidad para la reproducción a niveles de exposición que no son clínicamente relevantes (ver sección 5.3). Solo se debe considerar la administración de umeclidinio/vilanterol durante el embarazo si el beneficio esperado para la madre justifica el posible riesgo para el feto. Lactancia. Se desconoce si umeclidinio o vilanterol se excretan en la leche materna. Sin embargo, otros agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos son detectados en la leche materna. No se puede descartar el riesgo en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con umeclidinio/vilanterol tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. Fertilidad. No hay datos sobre los efectos de umeclidinio/vilanterol sobre la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales no muestran efectos de umeclidinio o vilanterol sobre la fertilidad. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de umeclidinio/vilanterol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8. Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. La reacción adversa notificada con mayor frecuencia en umeclidinio/vilanterol fue nasofaringitis (9%). Tabla de reacciones adversas. El perfil de seguridad de LAVENTAIR ELLIPTA está basado en los datos de seguridad procedentes del programa de desarrollo clínico de umeclidinio/vilanterol y sus componentes por separado, que comprendía 6.855 pacientes con EPOC y de la notificación espontánea. El programa de desarrollo clínico incluyó 2.354 pacientes que recibieron umeclidinio/vilanterol una vez al día, en los estudios clínicos de Fase III de 24 semanas de duración o de mayor duración, de los cuales 1.296 pacientes recibieron la dosis recomendada de 55/22 microgramos en los estudios de 24 semanas, 832 pacientes recibieron una dosis mayor 113/22 microgramos en los estudios de 24 semanas y 226 pacientes recibieron 113/22 microgramos en un estudio de 12 meses de duración. Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas que se identifican en la siguiente tabla, incluyen las tasas de incidencia bruta observadas en la integración de cinco estudios de 24 semanas y en el estudio de seguridad de 12 meses de duración. Para la clasificación de frecuencias se utiliza el siguiente convenio: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); y raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); y muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario Sinusitis Nasofaringitis Faringitis Infecciones del tracto respiratorio superior	Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad que incluyen: Erupción Anafilaxia, angioedema y urticaria	Poco frecuentes Raras
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Temblor Disgeusia Mareo	Frecuente Poco frecuentes Poco frecuentes Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Visión borrosa Glaucoma Presión intraocular aumentada Dolor ocular	Raras Raras Raras Raras
Trastornos cardíacos	Fibrilación auricular Taquicardia supraventricular Ritmo idioventricular Taquicardia Extrasístolas supraventricular Palpitaciones	Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos Dolor orofaríngeo Disfonía Broncoespasmo paradójico	Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Raras
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento Boca seca	Frecuentes Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria Disuria Obstrucción de la vejiga	Raras Raras Raras

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: [www.notificar.ama.es](http://www.notificar.ama.es).

**4.9. Sobredosis.** Es probable que una sobredosis de umeclidinio/vilanterol pueda producir signos y síntomas debidos a la acción de los componentes por separado, consistentes con los efectos adversos conocidos de los antagonistas muscarínicos inhalados (por ejemplo, boca seca, alteraciones en la acomodación visual y taquicardia) o con la sobredosis de otros agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos (por ejemplo, arritmias, temblor, cefalea, palpitaciones, náuseas, hiperglucemia e hipocalcemia). En caso de sobredosis, el paciente debe recibir tratamiento de soporte y, si es necesario, un seguimiento apropiado.

**5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** Consultar ficha técnica extendida.

**6. DATOS FARMACÉUTICOS.**

**6.1. Lista de excipientes.** Lactosa monohidrato. Estearato de magnesio.

**6.2. Incompatibilidades.** No procede.

**6.3. Periodo de validez.** 2 años. Periodo de validez una vez abierta la bandeja: 6 semanas.

**6.4. Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 30°C. Si se conserva en nevera, se debe permitir que el inhalador alcance la temperatura ambiente durante al menos una hora antes de su uso. Mantener el inhalador dentro de la bandeja sellada para protegerlo de la humedad y solo retirar la tapa inmediatamente antes de su primer uso. Escribir la fecha en la que el inhalador se debe desearchar en el espacio designado para ello, que aparece en la etiqueta del inhalador. La fecha se debe anotar tan pronto como el inhalador se saque de la bandeja.

**6.5. Naturaleza y contenido del envase.** El inhalador ELLIPTA está formado por un cuerpo gris claro, un protector de la boquilla rojo y un contador de dosis, envasado en una bandeja de aluminio laminada que contiene una bolsa desecante de sílica gel. La bandeja está sellada con una tapa de aluminio desplegable. El inhalador es un dispositivo multi-componente compuesto de polipropileno, polietileno de alta densidad, polioximetileno, polibuteno tereftalato, acrilonitrilo butadieno estireno, policarbonato y acero inoxidable. El inhalador contiene dos blísters de aluminio laminado de 7 o 30 dosis. Tamaño de los envases de 7 o 30 dosis por inhalador. Envase clínico de 3 x 30 dosis por inhalador. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras eliminaciones.** 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.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** GlaxoSmithKline (Ireland) Limited 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanda.

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/14/899/001, EU/1/14/899/002, EU/1/14/899/003.

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 08 Mayo 2014. Fecha de la última renovación: 11 Enero 2019.

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Noviembre 2022.

**11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Aportación reducida. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud.

**12. PRECIOS.** Laiventair Elipta 55 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis). 30 dosis. PVL: 45,00 € PVP: 67,55 € PVP IVA: 70,25 €. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

# ELEBRATO<sup>®</sup> Ellipta<sup>®</sup>

EPOC

## Triple terapia en toma única diaria<sup>1</sup>

furoato de fluticasona

umeclidinio

vilanterol



1

SOLA INHALACIÓN  
vez al día<sup>1</sup>



**IMPACT**  
TRIAL  
N= 10.355

↓42%

Reducción significativa del riesgo de **mortalidad** frente a la doble broncodilatación<sup>2\*</sup>  
(HR: 0,58; IC 95%: 0,38-0,88; p=0,01)

ELEBRATO<sup>®</sup> Ellipta<sup>®</sup> está indicado como tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con EPOC de moderada a grave, que no están adecuadamente controlados con ICS/LABA o con LAMA/LABA<sup>1</sup>

## ELIGE CONTROL, ELIGE ELEBRATO<sup>®</sup>



\*vs. UMEC/VI en pacientes sintomáticos, con historial de exacerbaciones. UMEC: umeclidinio; VI: vilanterol. 1. Ficha técnica de ELEBRATO<sup>®</sup> Ellipta<sup>®</sup>. 2. Lipson DA, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. N Engl J Med. 2018;378(18):1671-80.

**FAES FARMA**  
Cuidando el hoy y el mañana

# Vacunación frente a infecciones por virus respiratorios en pacientes con enfermedad respiratoria crónica

J. M.<sup>a</sup> Eiros Bachiller<sup>1</sup>, I. Sanz Muñoz<sup>2</sup>,

J. M.<sup>a</sup> Eiros Bouza<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neumología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. <sup>2</sup>Centro de la Gripe de la OMS. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. <sup>3</sup>Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid

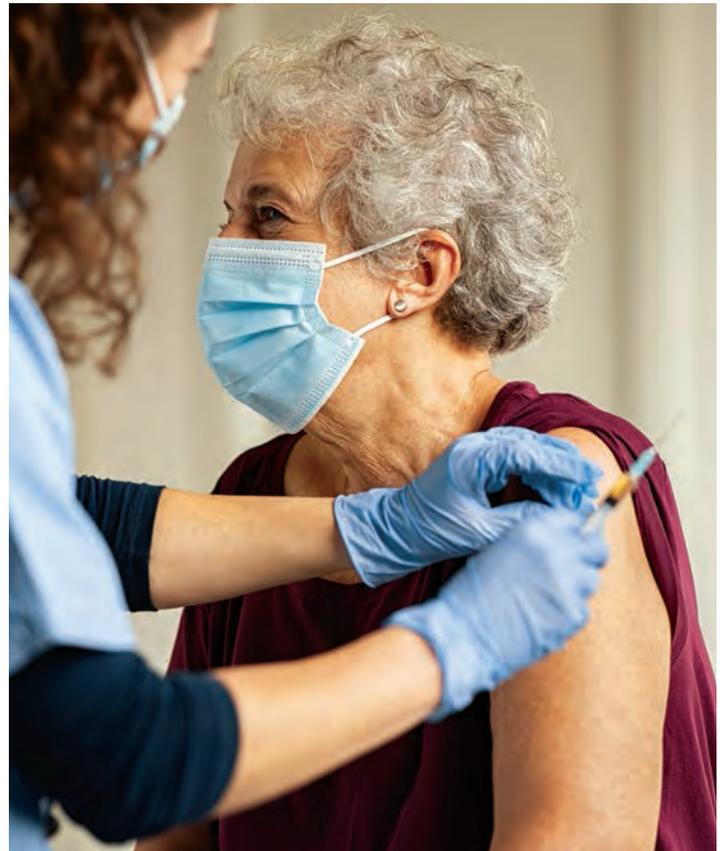
**Los pacientes con trastornos cardiopulmonares crónicos representan un grupo poblacional incuestionable en cuanto a la priorización de la prevención de las infecciones respiratorias en ellos. Nuestra contribución pretende establecer un comentario en el ámbito de la vacunación frente a infecciones por virus respiratorios en pacientes con enfermedad respiratoria crónica, circunscribiéndonos a las disponibles frente al SARS-CoV-2 y más someramente frente a los virus de la gripe.**

## Enfermedad respiratoria crónica

Entre las enfermedades de las vías aéreas y en el marco de las afecciones crónicas, tal vez sea la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) la que representa la afección con mayor entidad, si bien caracterizada, como señalan Agustí y Rodríguez-Roisín<sup>1</sup>, por su heterogeneidad, su complejidad y su dinamismo evolutivo. No necesita ser enfatizado que, por su prevalencia, carga de enfermedad, letalidad e inducción de costes, la EPOC representa un relevante problema de salud<sup>2</sup>.

Una de las aproximaciones recientes a esta entidad es la que realiza Balóira<sup>3</sup> en nuestra revista, donde alude a los aspectos más relevantes abordados sobre el tema en el Annual Review on COPD (ARC en EPOC), y en los congresos americano y europeo de las sociedades científicas más prestigiosas en patología respiratoria: la American Thoracic Society (ATS), la European Respiratory Society (ERS), así como en el último congreso de la Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio (SEPAR).

Cabe destacar asimismo que una referencia consolidada es la Guía Española de la EPOC (GesEPOC), publicada por primera vez en 2012 y sometida a actualizaciones sucesivas, que ha ido incorporando nuevas evidencias sobre el diagnóstico y tratamiento de la misma<sup>4</sup>. Parece evidente que los pacientes con trastornos cardiopulmonares crónicos representan un grupo poblacional incuestionable en cuanto a la priorización de la prevención de las infecciones respiratorias en ellos.



Nuestra contribución pretende establecer un comentario en el ámbito de la vacunación frente a infecciones por virus respiratorios en pacientes con enfermedad respiratoria crónica, circunscribiéndonos a las disponibles frente al SARS-CoV-2, agente causal de la COVID-19, y a los virus de la gripe. De una manera deliberada no aludiremos a las vacunas combinadas frente a SARS-CoV-2 y gripe ni a las vacunas frente al virus respiratorio sincitial, que se encuentran en desarrollo.

## Vacunación frente al SARS-CoV-2

Está bien probado que el rápido desarrollo y aplicación de la vacunación frente al SARS-CoV-2 ha ofertado la mejor protección frente a las formas graves de la enfermedad, y asimismo ha minimizado tanto la mortalidad como las consecuencias a largo plazo en las denominadas formas crónicas. En el momento de redactar esta colaboración, el mundo occidental presta atención a la situación de la actividad de la pandemia en China, donde, entre otras circunstancias, las estrategias vacunales parecen adolecer de efectividad<sup>5</sup>.

En nuestro entorno ya en junio de 2020, la Comisión Europea presentó la «Estrategia Europea de Vacunas» para acelerar el desarrollo, la fabricación y la utilización de vacunas frente a la COVID-19, y así garantizar un acceso equitativo en igualdad de condiciones. De manera adicional se pretendía asegurar la realización de los procesos de compra y distribución de manera transparente y con unos estándares de calidad, seguridad y efectividad uniformes entre todos los países miembros<sup>6</sup>. Las compañías farmacéuticas han puesto un elevado empeño en conseguir nuevas vacunas en tiempo récord y, a pesar de que la pandemia se encuentra en una fase más liviana en nuestro continente, aún continúan innovando en esta área. De ello da idea el hecho de que, como refleja la Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas, una de cada cuatro vacunas que se desarrollan lo son frente al SARS-CoV-2<sup>7</sup>.

El pilar fundamental de esta estrategia cuenta con la creación de un amplio catálogo de vacunas que ha permitido en primera instancia garantizar que se cubran las necesidades de los ciudadanos de la Unión Europea a través de un acceso equitativo. En segundo término, que se establezca una estructura sólida de fabricación de las mismas en territorio europeo y evitar dependencias de terceros países. Y, por último, que se contribuya solidariamente a la vacunación del resto del mundo.

## *El pilar fundamental de esta estrategia cuenta con la creación de un amplio catálogo de vacunas que ha permitido en primera instancia garantizar que se cubran las necesidades de los ciudadanos de la Unión Europea a través de un acceso equitativo*

Las vacunas frente a la COVID-19 actualmente autorizadas en la Unión Europea (UE) se exponen en el 18 Informe de Vigilancia publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios<sup>8</sup>. Se cuenta hasta diciembre de 2022 con un arsenal de siete vacunas frente a la COVID-19 diseñadas bajo diferentes plataformas tecnológicas, destinadas a cubrir distintas necesidades. En este sentido están disponibles vacunas de ARN mensajero (BioNTech/Pfizer o Moderna), vacunas de vectores (AstraZeneca o Janssen), vacunas de proteínas adyuvadas (Novavax o Sanofi/GSK), y una vacuna purificada y adyuvada que contiene el virus SARS-CoV-2 completo, aunque inactivado (Valneva Austria)<sup>9</sup>.

## Diferentes tipos de vacunas

**1.** Las vacunas ARN se fundamentan en disponer de un fragmento de ARN mensajero (ARNm) que codifica el antígeno de interés, y que es transportado mediante la inyección en el sujeto vacunado hasta las células. Este ARNm, que puede ser vehiculizado mediante diferentes sistemas (como nanopartículas lipídicas) para protegerlo, es capturado por una célula y a través de los ribosomas se traduce a la proteína de interés. Tras la construcción de este antígeno por parte del sistema celular, existen dos mecanismos a través de los cuales se induce la respuesta inmunitaria. El primero de ellos es la liberación del antígeno por la célula al espacio extracelular. A través de este sistema, el antígeno liberado podrá ser reconocido por células presentadoras de antígeno y otras células inmunitarias. Este antígeno, al ser endocitado por estas, activará el complejo mayor de histocompatibilidad de tipo II (MHC-II) que estimulará la respuesta humoral a través de linfocitos CD4+. En segundo lugar, si el antígeno no sale de la célula y es metabolizado por el proteosoma, los péptidos resultantes se pueden unir al MHC-I y, pasando a través del aparato de Golgi, localizarse en la membrana celular y activar la respuesta celular a través de linfocitos CD8+.

La ventaja de este sistema es que simula prácticamente a la perfección lo que ocurre en una célula cuando se infecta con un virus, por lo que la respuesta es muy completa (celular y humoral), activando gran cantidad de células del sistema inmune. Por un lado, los linfocitos T citotóxicos eliminan las células infectadas con el virus, mientras que los anticuerpos son capaces de neutralizarlo<sup>9</sup>.

**2.** Las vacunas basadas en vectores virales se basan igualmente en la producción dentro de las células humanas de un antígeno a partir de material genético (ADN de cadena doble o ARN) que se suministra a través de la vacuna. Sin embargo, aquí dicho material genético es transportado por un virus donador, que no es más que otra especie vírica (diferente al SARS-CoV-2) cuya misión es internalizar dicho material de interés en la célula. En el diseño de este tipo de vacunas se emplean muchos vectores diferentes, tales como el virus de la estomatitis vesicular, el virus del sarampión, o los más frecuentemente utilizados que son los adenovirus. El gen diana para codificar el antígeno que genere inmunidad frente al SARS-CoV-2 se inserta dentro de un virus vector, que lo transportará hasta la célula diana, donde se libera y comienza a traducirse a proteína. Este vector puede ser replicativo o no, siendo en este caso las principales vacunas de vectores virales aprobadas de vectores no replicativos<sup>10</sup>. Una de las principales ventajas de las vacunas de vector viral con respecto a las vacunas ARN consiste en que, al transportarse el material genético en una carcasa viral, este se mantiene mucho mejor que el que se transporta mediante nanopartículas lipídicas, y, por tanto, no requiere para su estabilidad temperaturas de congelación tan bajas.

3. Existen vacunas que utilizan versiones inactivadas del SARS-CoV-2 (por medios físicos, químicos o ambos), de manera que el sistema inmune reconoce el virión completo, pero este es incapaz de infectar las células ni de producir enfermedad. Este tipo de vacunas clásicas producen una respuesta inmunitaria muy completa, tanto celular como humoral, al exponer el virión entero. Para producir los viriones completos para estas vacunas, se cultiva el virus en células Vero (células de riñón de mono verde africano), línea celular en la que el virus es capaz de crecer eficazmente. Los viriones se inactivan por diversos métodos como el calor,  $\beta$ -propiolactona u otros medios que eliminan la capacidad infecciosa del virus pero mantienen su estructura. Aunque su inmunogenicidad es de espectro más amplio, los títulos de anticuerpos alcanzados pueden ser menores que con los de ARN y la reactogenicidad puede ser mayor que las de subunidades. Sin embargo, tienen otras ventajas, como que son las de tecnología de producción más sencilla, por lo que pueden ser una buena opción para situaciones de demanda aumentada y para países de potencial medio de desarrollo científico. Muchas de estas vacunas están formuladas con diversos adyuvantes como el hidróxido de aluminio y el VLA-2001, entre otros<sup>11</sup>.

4. Las vacunas de subunidades proteicas son las que constituyen el mayor grupo dentro de los diseños vacunales que se están explorando. Ello probablemente se deba a que se basa en una tecnología vacunal muy explorada, a que no poseen componentes vivos, son menos reactógenas y, por tanto, muy seguras. Sin embargo, se requieren de métodos de cierta complejidad para su fabricación, y debido a su naturaleza suelen vehiculizarse con adyuvantes para potenciar su efecto. Es frecuente que la producción de este tipo de vacunas se lleve a cabo mediante la expresión de una proteína recombinante de interés en un cultivo celular, mediante su transportación o transfección a través de baculovirus. Por ello a algunas de ellas se les denomina también recombinantes.



## *Tal y como avalan algunas investigaciones, la combinación de vacunas tanto en la vacunación primaria como en la de refuerzo podría generar más anticuerpos frente a SARS-CoV-2*

Muchos de los diseños basados en esta tecnología frente a SARS-CoV-2 emplean preferentemente el sitio de unión al receptor o RBD (receptor binding domain) de la subunidad S1, aunque otros expresan la proteína S completa o solo la subunidad S1<sup>12</sup>.

Tal y como avalan algunas investigaciones, la combinación de vacunas tanto en la vacunación primaria como en la de refuerzo podría generar más anticuerpos frente a SARS-CoV-2. En este sentido, tanto la Agencia Europea del Medicamento (EMA) como el Centro Europeo para el Control y la Prevención de Enfermedades (ECDC) defienden la vacunación heteróloga<sup>13</sup>, combinando vacunas de vector viral y vacunas de ARNm. Las sucesivas dosis de vacunas anti-SARS-CoV-2 diferentes de la inicial constituyen una práctica inocua y eficaz. A pesar de la difusión de criterios dispares, ha sido la OMS la que considera que con dos dosis de cualquiera de las vacunas autorizadas para su uso se completa la primovacunación<sup>14</sup>.

### **Vacunación frente a los virus de la gripe**

De una manera muy sucinta cabe indicar que frente al impacto clínico y económico de la gripe, la vacunación se ha propuesto como la medida más efectiva para su prevención<sup>15</sup>. Es bien conocido que aunque son cuatro los virus gripales que infectan al ser humano: A, B, C y D, son los del tipo A (subtipos AH1N1 y AH3N2) y los del tipo B (linajes Victoria y Yamagata) los que circulan de manera habitual entre pandemias y los que son incluidos en las vacunas convencionales en formulación tri o tetravalente.

Los diferentes estudios que han evaluado la eficiencia de distintos programas de vacunación antigripal han concluido de forma reiterada que estos resultan eficientes para el sistema sanitario. Aunque la metodología y los programas de vacunación evaluados han sido diferentes, todos los estudios identificados señalan que desde la perspectiva del SNS la vacunación antigripal, con vacuna trivalente o cuadrivalente, dirigida a población de cualquier edad, en edad laboral, mayores de 50 o de 65 años, tiene una razón coste-efectividad aceptable<sup>16-19</sup>.

Los pacientes con enfermedad respiratoria crónica representan una diana esencial en el contexto de estas iniciativas vacunales, y por ello asumimos que dentro de los referidos estratos etarios se benefician de las aportaciones de los programas vacunales.

Está bien documentado que los resultados mejoran cuando la perspectiva de la evaluación se amplía a una perspectiva social, debido a la relevancia del absentismo laboral de pacientes y cuidadores causado por la gripe, en consonancia con los resultados descritos previamente.

## Bibliografía

1. Agustí García-Navarro A, Rodríguez-Roisín R. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En: Ferreras Rozman, Medicina Interna XIX Edición, Volumen I. ISBN 978-84-9113-543-2. Barcelona: Elsevier España; 2020. p. 671-680.
2. Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2017; 389: 1931-1940.
3. Baloira Villar A. Congresos: ARC en EPOC 2022: una reunión imprescindible. *A Todo Pulmón*. 2022; 11: 15-16.
4. 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: 69-81.
5. <https://www.who.int/es/news/item/04-01-2023-tag-ve-statement-on-the-3rd-january-meeting-on-the-covid-19-situation-in-china> [consultado el 7 de enero de 2023].
6. <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/vacunas-contrala-covid%e2%80%9119/estrategia-europea-de-vacunas-frente-a-la-covid-19/> [consultado el 7 de enero de 2023].
7. <https://www.efpia.eu/covid-19/> [consultado el 7 de enero de 2023].
8. <https://www.aemps.gob.es/informa/18o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/> [consultado el 7 de enero de 2023].
9. Erasmus JH, Khandhar AP, O'Connor MA, Walls AC, Hemann EA, Murapa P, et al. An Alphavirus-derived replicon RNA vaccine induces SARS-CoV-2 neutralizing antibody and T cell responses in mice and nonhuman primates. *Sci Transl Med*. 2020; 12(555): eabc9396. doi: 10.1126/scitranslmed.abc9396.
10. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, De Groot AM, et al. Interim results of a phase 1–2a trial of Ad26.COVS.2 Covid-19 Vaccine. *NEJM*. 2021; 384: 1824-1835.
11. Iversen PL, Bavari S. Inactivated COVID-19 vaccines to make a global impact. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21: 746-748.
12. Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, et al. 2019nCoV-302 Study Group. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021; 385: 1172-1183.
13. <https://www.aemps.gob.es/informa/recomendaciones-conjuntas-de-la-ema-y-el-ecdc-sobre-vacunacion-heterologa-frente-a-la-covid-19/> [consultado el 7 de enero de 2023].
14. [https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=CjwKCAiA80mdBhAgEiwAShr403sROeeECPMC93bbu0HqPdPxCpRhb5ZSdXQsXr5qLJju1k\\_PGVCu8BoCixQQA\\_vD\\_BwE](https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=CjwKCAiA80mdBhAgEiwAShr403sROeeECPMC93bbu0HqPdPxCpRhb5ZSdXQsXr5qLJju1k_PGVCu8BoCixQQA_vD_BwE) [consultado el 8 de enero de 2023]
15. Pérez-Rubio A, Castrodeza JJ, Eiros JM. [Choice of influenza vaccine in people over 65 years old. Analysis of reports from international vaccination advisory committees]. *Rev Esp Quimioter*. 2021; 34: 631-638.
16. Uhart MB, H Clay, E Largeron N. Public health and economic impact of seasonal influenza vaccination with quadrivalent influenza vaccines compared to trivalent influenza vaccines in Europe. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2016; 12: 2259-2268.
17. García A, Ortiz de Lejarazu R, Reina J, Callejo D, Cuervo J, Morano Larragueta R. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent influenza vaccine in Spain. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2016; 12(9): 2269-2277.
18. García-Altes A. Systematic review of economic evaluation studies: are vaccination programs efficient in Spain? *Vaccine*. 2013; 31(13): 1656-1665.
19. Aballéa S, De Juanes JR, Barbieri M, Martin M, Chancellor J, Oyagüez I, et al. The cost effectiveness of influenza vaccination for adults aged 50 to 64 years: a model-based analysis for Spain. *Vaccine*. 2007; 25: 6900-6910.
20. Pérez-Rubio A, Eiros Bouza JM. Impacto económico y sanitario de la utilización de vacuna antigripal adyuvada con MF59 en población mayor de 65 años en España. *Rev Esp Quimioter*. 2018; 31: 43-52.
21. Pérez-Rubio A, Eiros JM. Quadrivalent cell culture influenza virus vaccine. Towards improving the efficacy of the influenza vaccine. *Med Clin (Barc)*. 2019; 153: 67-69.
22. López-Gobernado M, Pérez-Rubio A, Eiros JM. Vacunación antigripal como medida más efectiva para hacer frente al impacto clínico y económico de la gripe. *Gac Sanit*. 2021; 35: 103-104.

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Elebrato Ellipta 92 microgramos/55 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis). **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada inhalación proporciona una dosis liberada (la dosis que sale por la boquilla) de 92 microgramos de furoato de fluticasona, 65 microgramos de bromuro de umeclidinio equivalente a 55 microgramos de umeclidinio y 22 microgramos de vilanterol (como trifrenatato). Esto se corresponde con una dosis de 100 microgramos de furoato de fluticasona, 74,2 microgramos de bromuro de umeclidinio equivalente a 62,5 microgramos de umeclidinio y 25 microgramos de vilanterol (como trifrenatato). **Excipiente con efecto conocido.** Cada dosis liberada contiene aproximadamente 25 mg de lactosa monohidrato. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Polvo para inhalación, unidosis (polvo para inhalación). Polvo blanco en un inhalador (Ellipta) de color gris claro con un protector de la boquilla de color beis y un contador de dosis. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Elebrato Ellipta está indicado como tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de moderada a grave, que no están adecuadamente controlados con la combinación de un corticosteroide inhalado y un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada o con la combinación de un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada y un antagonista muscarínico de acción prolongada (para los efectos sobre el control de los síntomas y la prevención de las exacerbaciones, ver sección 5.1). **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. La dosis recomendada y máxima es una inhalación una vez al día, cada día a la misma hora. Si se olvida una dosis, la siguiente dosis se debe inhalar al día siguiente a la hora habitual. **Poblaciones especiales. Edad avanzada.** No se requiere ajuste de dosis en pacientes de 65 años de edad o mayores (ver sección 5.2). **Insuficiencia renal.** No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). **Insuficiencia hepática.** No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave. Elebrato Ellipta se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver secciones 4.4 y 5.2). **Población pediátrica.** No existe una recomendación de uso específica para Elebrato Ellipta en la población pediátrica (menores de 18 años) para la indicación de EPOC. **Forma de administración.** Se administra solo por vía inhalatoria. **Instrucciones de uso:** Las instrucciones de uso que se muestran a continuación para el inhalador de 30 dosis (30 días de tratamiento), también son aplicables al inhalador de 14 dosis (14 días de tratamiento). **a) Preparar una dosis.** Abrir la tapa cuando esté preparado para inhalar una dosis. No debe agitar el inhalador. Deslizar la tapa hacia abajo completamente hasta oír un "clac". Ahora, el medicamento está preparado para poder inhalarlo. Como confirmación, el contador de dosis disminuye en 1 unidad. Si el contador de dosis no disminuye al oír el "clac", el inhalador no liberará la dosis del medicamento y debe llevarlo al farmacéutico para solicitar ayuda. **b) Cómo inhalar el medicamento.** Mantener el inhalador alejado de la boca para aspirar tanto como le sea posible. No espirar dentro del inhalador. Colocar la boquilla entre los labios y cerrarlos firmemente alrededor de la boquilla. Las ranuras de ventilación no deben bloquearse con los dedos durante su uso. • Realizar una inspiración de forma prolongada, continua y profunda. Mantener la inspiración tanto tiempo como sea posible (al menos 3-4 segundos). • Retirar el inhalador de la boca. • Espirar suave y lentamente. Puede que no distinga el sabor o note el medicamento, incluso cuando utilice el inhalador de forma correcta. Antes de cerrar la tapa, la boquilla del inhalador puede limpiarse utilizando un pañuelo seco. **c) Cerrar el inhalador y enjuagarse la boca.** Deslizar la tapa hacia arriba hasta el tope para proteger la boquilla. Enjuagarse la boca con agua una vez utilizado el inhalador, no tragar. Esto hará que sea menos probable que se produzcan efectos adversos como dolor en la boca o la garganta. Para más información sobre cómo manipular el dispositivo, 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.** Asma. Este medicamento no se debe utilizar en pacientes con asma, ya que su uso no se ha estudiado en esta población de pacientes. **No usar para tratamiento agudo.** No se dispone de datos clínicos para respaldar el uso de Elebrato Ellipta en el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo o para tratar las exacerbaciones agudas en la EPOC (por ejemplo, como terapia de rescate). **Empeoramiento de la enfermedad.** El aumento del uso de broncodilatadores de acción corta para aliviar los síntomas puede indicar un empeoramiento en el control de la enfermedad. En el caso de empeoramiento de la EPOC durante el tratamiento con Elebrato Ellipta, se debe realizar una reevaluación del paciente y de la posología de tratamiento de la EPOC. Los pacientes no deben interrumpir el tratamiento con Elebrato Ellipta sin la supervisión de un médico ya que los síntomas pueden reaparecer tras interrumpir el tratamiento. **Broncoespasmo paradójico.** Tras la administración de la dosis de furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol puede causar broncoespasmo paradójico con aparición inmediata de sibilancias y dificultad para respirar que puede poner en peligro la vida. Si se produce broncoespasmo paradójico, se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente. Se debe evaluar al paciente e instaurar un tratamiento alternativo si es necesario. **Efectos cardiovasculares.** Tras la administración de medicamentos antagonistas de los receptores muscarínicos y simpaticomiméticos, incluido umeclidinio y vilanterol respectivamente, se pueden observar efectos cardiovasculares tales como arritmias cardíacas, por ejemplo, fibrilación auricular y taquicardia (ver sección 4.8). Por lo tanto, Elebrato Ellipta se debe usar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular inestable o muy grave. **Pacientes con insuficiencia hepática.** Se debe monitorizar a los pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave que estén utilizando Elebrato Ellipta por las reacciones adversas sistémicas debidas a los corticosteroides (ver sección 5.2). **Efectos sistémicos de los corticosteroides.** Pueden aparecer efectos sistémicos con cualquier corticosteroide administrado por vía inhalatoria, especialmente a dosis elevadas prescritas durante periodos prolongados. La probabilidad de que estos efectos aparezcan es mucho menor que con el uso de corticosteroides administrados por vía oral. **Alteraciones visuales.** Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tóxico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos. **Enfermedades concomitantes.** Se debe utilizar Elebrato Ellipta con precaución en pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis, y en pacientes que responden de forma inusual a los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos. Elebrato Ellipta se debe administrar con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar o en pacientes con infecciones crónicas o no tratadas. **Actividad anticolinérgica.** Elebrato Ellipta se debe administrar con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas del glaucoma agudo de ángulo estrecho para que dejen de utilizar Elebrato Ellipta y contacten inmediatamente con su médico si presentan alguno de estos signos o síntomas. Se debe tener precaución cuando se prescribe Elebrato Ellipta a pacientes con retención urinaria o factores de riesgo de retención urinaria, por ejemplo: hiperplasia benigna de próstata. Se han observado casos de retención urinaria aguda tras la comercialización (ver sección 4.8). **Neumonía en pacientes con EPOC.** Se ha observado un aumento de la incidencia de neumonía, incluyendo neumonía que requiere hospitalización, en pacientes con EPOC que reciben corticosteroides inhalados. Existe alguna evidencia de un mayor riesgo de neumonía con el aumento de la dosis de esteroides, pero esto no ha sido

demonstrado de manera concluyente en todos los estudios. No hay evidencia clínica concluyente de diferencias intraclase en la magnitud del riesgo de neumonía entre los corticosteroides inhalados. Los médicos deben permanecer vigilantes ante el posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de estas infecciones se superponen con los síntomas de exacerbación de la EPOC. Los factores de riesgo de neumonía en pacientes con EPOC incluyen el tabaquismo habitual, pacientes de edad avanzada, bajo índice de masa corporal (IMC) y EPOC grave. **Hipocaliemia.** Los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos pueden producir hipocaliemia significativa en algunos pacientes, lo que puede potencialmente producir efectos adversos cardiovasculares. La disminución del potasio sérico es por lo general transitoria, sin que se requiera suplementarlo. A las dosis terapéuticas recomendadas, no se han observado efectos clínicamente relevantes de hipocaliemia en los estudios clínicos con Elebrato Ellipta. Se debe tener precaución cuando se administra Elebrato Ellipta con otros medicamentos que también puedan causar potencialmente hipocaliemia (ver sección 4.5). **Hiper glucemia.** Los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos pueden producir hiper glucemia transitoria en algunos pacientes. A las dosis terapéuticas recomendadas, no se han observado efectos clínicamente relevantes en la glucosa plasmática en los estudios clínicos con furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol. Se han notificado casos de aumento de los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos tratados con furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol, lo cual se debe tener en cuenta cuando se prescriba a pacientes con antecedentes de diabetes mellitus. Una vez iniciado el tratamiento con Elebrato Ellipta, se debe monitorizar más estrechamente la glucosa plasmática en pacientes diabéticos. **Excipientes.** Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Las interacciones clínicamente significativas mediadas por furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol a las dosis clínicas se consideran poco probables debido a las bajas concentraciones plasmáticas que se alcanzan tras la inhalación de la dosis. **Interacción con betabloqueantes.** Los bloqueantes  $\beta_2$ -adrenérgicos pueden disminuir o antagonizar el efecto de los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos como el vilanterol. Si se requiere la administración de betabloqueantes, se deben considerar los betabloqueantes cardioselectivos, aunque se debe tener precaución durante el uso concomitante de ambos, betabloqueantes no selectivos y selectivos. **Interacción con inhibidores del CYP3A4.** Furoato de fluticasona y vilanterol sufren ambos un rápido aclaramiento debido a un intenso metabolismo de primer paso mediado por la enzima hepática CYP3A4. Se recomienda tener precaución cuando se administra este medicamento junto con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, ritonavir, medicamentos que contienen cobicistat), ya que es posible un aumento en la exposición sistémica tanto de furoato de fluticasona como de vilanterol, lo que puede ocasionar un aumento potencial de las reacciones adversas. Se debe evitar la administración conjunta, a menos que el beneficio supere al riesgo aumentado de reacciones adversas sistémicas relacionadas con los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes han de estar sometidos a seguimiento para comprobar las reacciones adversas sistémicas de los corticosteroides. Se realizó un estudio de interacción con CYP3A4 a dosis repetidas en sujetos sanos con la combinación furoato de fluticasona/vilanterol (184/22 microgramos) y ketoconazol (400 mg, inhibidor potente del CYP3A4). La administración concomitante aumentó la media del AUC<sub>(0-24)</sub> y C<sub>max</sub> de furoato de fluticasona en un 36% y 33%, respectivamente. El aumento de la exposición de furoato de fluticasona se asoció con una reducción del 27% en la media ponderada entre 0-24 horas del cortisol sérico. La administración concomitante aumentó la media del AUC<sub>(0-4)</sub> y C<sub>max</sub> de vilanterol en un 65% y 22%, respectivamente. El aumento de la exposición de vilanterol no se asoció con un aumento de los efectos sistémicos relacionados con los agonistas  $\beta_2$  sobre el ritmo cardíaco o los niveles de potasio en sangre. **Interacción con inhibidores del CYP2D6/polimorfismo del CYP2D6.** Umeclidinio es un sustrato del citocromo P450 2D6 (CYP2D6). La farmacocinética de umeclidinio, en estado estacionario, se evaluó en voluntarios sanos que carecían de CYP2D6 (metabolizadores lentos). A una dosis 8 veces superior a la dosis terapéutica, no se observaron efectos en el AUC o en la C<sub>max</sub> de umeclidinio. A dosis 16 veces superiores a la dosis terapéutica, se observó un aumento en el AUC de umeclidinio de aproximadamente 1,3 veces sin verse afectada la C<sub>max</sub> del mismo. En base a la magnitud de estos cambios, no se esperan interacciones medicamentosas clínicamente relevantes cuando se administre conjuntamente furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol junto a inhibidores del CYP2D6 o cuando se administre a pacientes genéticamente deficientes en la actividad del CYP2D6 (metabolizadores lentos). **Interacción con inhibidores de la glicoproteína-P.** Furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol son sustratos del transportador de la glicoproteína-P (P-gp). Se ha estudiado en voluntarios sanos el efecto de verapamilo (240 mg una vez al día) inhibidor de la P-gp moderado, en la farmacocinética en estado estacionario de umeclidinio y vilanterol. No se ha observado ningún efecto de verapamilo sobre la C<sub>max</sub> de umeclidinio o vilanterol. Se observó un aumento de aproximadamente 1,4 veces en el AUC de umeclidinio sin efecto sobre el AUC de vilanterol. Basado en la magnitud de estos cambios, no se espera ninguna interacción medicamentosas clínicamente relevante cuando se administren conjuntamente furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol con inhibidores de la P-gp. No se han realizado estudios clínicos farmacológicos con un inhibidor específico P-gp y furoato de fluticasona. **Otros antimuscarínicos de acción prolongada y agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción prolongada.** No se ha estudiado la administración concomitante de Elebrato Ellipta con otros antagonistas muscarínicos de acción prolongada o agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción prolongada y no se recomienda ya que puede potenciar los efectos adversos (ver las secciones 4.8 y 4.9). **Hipocaliemia.** El tratamiento concomitante de la hipocaliemia con derivados de metilxantina, esteroides o diuréticos ahorradores de potasio pueden potenciar el posible efecto hipocalémico provocado por los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos, por lo tanto, se deben usar con precaución (ver sección 4.4). **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** Hay datos limitados relativos al uso de furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción a exposiciones que no son relevantes clínicamente (ver sección 5.3). Solo se debe considerar la administración de Elebrato Ellipta en mujeres embarazadas si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier posible riesgo para el feto. **Lactancia.** Se desconoce si furoato de fluticasona, umeclidinio, vilanterol o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Sin embargo, otros corticosteroides, antagonistas muscarínicos y agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos fueron detectados en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Elebrato Ellipta tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. **Fertilidad.** No hay datos sobre los efectos de furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol en la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales no han mostrado efectos de furoato de fluticasona, umeclidinio o vilanterol sobre la fertilidad femenina o masculina (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son nasofaringitis (7%), cefalea (5%) e infección del tracto respiratorio superior (2%). **Tabla de reacciones adversas.** El perfil de seguridad de Elebrato Ellipta se basa en tres estudios clínicos en fase III y notificación espontánea. Si las frecuencias de las reacciones adversas difieren entre estudios, se

incluye en la tabla la de mayor frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Para la clasificación de frecuencias se utiliza el siguiente convenio: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Neumonía, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, faringitis, rinitis, sinusitis, gripe, nasofaringitis, candidiasis oral y orofaríngea, infección del tracto urinario.	Frecuentes
	Infección vírica del tracto respiratorio	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, angioedema, urticaria y erupción	Raras
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuentes
	Disgeusia	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Visión borrosa (ver sección 4.4), glaucoma, dolor ocular.	Poco frecuentes
	Presión intraocular aumentada	Raras
Trastornos cardíacos	Taquiarritmia supraventricular, taquicardia, fibrilación auricular	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos, dolor orofaríngeo	Frecuentes
	Disfonía	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Frecuentes
	Boca seca	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, dolor de espalda	Frecuentes
	Fracturas	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria, disuria	Raras

**Descripción de reacciones adversas seleccionadas. Neumonía.** En un total de 1.810 pacientes con EPOC avanzada (el FEV<sub>1</sub> medio postbroncodilatador en la selección fue del 45%, desviación estándar (SD) 13%), el 65% de los cuales habían experimentado una exacerbación moderada/grave de la EPOC durante el año anterior al inicio del estudio (estudio CTT116853), hubo una mayor incidencia de neumonía notificada (20 pacientes, 2%) en los pacientes que recibieron Elebrato Ellipta durante un periodo de hasta 24 semanas que en pacientes tratados con budesonida/formoterol (7 pacientes, <1%). La neumonía que requirió hospitalización tuvo lugar en el 1% de los pacientes que recibieron Elebrato Ellipta y <1% en los pacientes que recibieron budesonida/formoterol hasta 24 semanas. Se notificó un caso de neumonía mortal en un paciente que recibió Elebrato Ellipta. En el subgrupo de 430 pacientes tratados hasta 52 semanas, la incidencia de neumonía notificada tanto en la rama de Elebrato Ellipta como en la rama de budesonida/formoterol fue igual al 2%. La incidencia de neumonía con Elebrato Ellipta es comparable con la observada en la rama de furoato de fluticasona/vilanterol (FF/V) 100/25 de los estudios clínicos de FF/VI en EPOC. En un estudio de 52 semanas, con un total de 10355 pacientes con EPOC y antecedentes de exacerbaciones moderadas o graves en los 12 meses anteriores (el FEV<sub>1</sub> medio postbroncodilatador en la selección fue del 46%, SD 15%) (estudio CTT116855), la incidencia de neumonía fue del 8% (317 pacientes) para Elebrato Ellipta (n=4151), 7% (292 pacientes) para furoato de fluticasona/vilanterol (n=4134) y 5% (97 pacientes) para umeclidinio/vilanterol (n=2070). Se produjo neumonía mortal en 12 de los 4151 pacientes (3,5 por 1.000 pacientes-año) que recibieron Elebrato Ellipta, en 5 de los 4.134 pacientes (1,7 por 1000 pacientes-año) que recibieron furoato de fluticasona/vilanterol y en 5 de los 2070 pacientes (2,9 por 1000 pacientes-año) que recibieron umeclidinio/vilanterol. **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: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es). **4.9 Sobredosis.** Es probable que la sobredosis produzca signos, síntomas o reacciones adversas asociadas con la acción farmacológica de los componentes por separado (por ejemplo, síndrome de Cushing, características cushingoides, supresión adrenal, disminución de la densidad mineral ósea, boca seca, alteraciones en la acomodación visual, taquicardia, arritmias, temblor, cefalea, palpitaciones, náuseas, hiperglucemia e hipocaliemia). No hay un tratamiento específico para la sobredosis con Elebrato Ellipta. En caso de sobredosis, el paciente debe recibir tratamiento de soporte y si es necesario, un seguimiento apropiado. Solo se debe considerar la administración de betabloqueantes cardioselectivos cuando se produzcan efectos clínicamente relevantes debidos a una sobredosis grave de vilanterol y que no respondan a las medidas de soporte. Los betabloqueantes cardioselectivos se deben usar con precaución en pacientes con antecedentes de broncoespasmo. Para un manejo adicional se deben seguir las recomendaciones clínicas indicadas o las recomendaciones del Centro Nacional de Toxicología, si estuvieran disponibles.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. Consultar ficha técnica extendida. 6. DATOS FARMACÉUTICOS.

**6.1 Lista de excipientes.** Lactosa monohidrato. Estearato de magnesio. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Periodo de validez.** 2 años. Periodo de validez tras la apertura de la bandeja: 6 semanas.

**6.4 Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 30 °C. Si se conserva en nevera, deje que el inhalador alcance la temperatura ambiente durante al menos una hora antes de su uso. Mantener el inhalador dentro de la bandeja sellada para protegerlo de la humedad y solo retirar la tapa inmediatamente antes de su primer uso. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** El inhalador Ellipta está formado por un cuerpo de plástico gris claro, un protector de la boquilla beis y un contador de dosis, envasado en una bandeja de aluminio laminada que contiene una bolsa desecante de sílica gel. La bandeja está sellada con una tapa de aluminio desplegable. El inhalador es un dispositivo multi-componente compuesto de polipropileno, polietileno de alta densidad, polioximetileno, polibutileno tereftalato, acrilonitrilo butadieno estireno, policarbonato y acero inoxidable. El dispositivo inhalador contiene dos tiras de blíster de aluminio laminado que liberan un total de 14 o 30 dosis (14 o 30 días de tratamiento). Cada blíster de una de las tiras contiene furoato de fluticasona y cada blíster de la otra tira contiene umeclidinio (como bromuro) y vilanterol (como trifrenatato). Tamaño de

envase de 1 inhalador con 14 o 30 dosis. Envase clínico que contiene 90 dosis (3 inhaladores de 30 dosis). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** Tras la inhalación, los pacientes se deben enjuagar la boca con agua sin tragarla. El inhalador está envasado en una bandeja que contiene una bolsa con desecante para reducir la humedad. La bolsa de desecante se debe tirar y no se debe abrir, ingerir o inhalar. Se debe advertir al paciente que no abra la bandeja hasta que esté preparado para inhalar la dosis. Cuando se saca el inhalador por primera vez de la bandeja sellada, estará en la posición 'cerrado'. La fecha de "desechar el" se debe escribir en el espacio designado para ello en la etiqueta del inhalador y en la caja. La fecha se debe escribir tan pronto como el inhalador se saque de la bandeja. La fecha de "desechar el" es de 6 semanas desde la fecha de apertura de la bandeja. Después de esta fecha, el inhalador se debe desechar. La bandeja se puede desechar después de la primera apertura. Si la tapa del inhalador se abre y se cierra sin que se inhale el medicamento, se perderá la dosis. La dosis perdida quedará retenida de forma segura dentro del inhalador, pero no estará disponible para ser inhalada. No es posible administrar de forma accidental una dosis adicional o una dosis doble mediante una inhalación. 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. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** GlaxoSmithKline Trading Services Limited. 12 Riverwalk. Citywest Business Campus. Dublín 24. Irlanda. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/17/1237/001. EU/1/17/1237/002. EU/1/17/1237/003. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 15 de noviembre de 2017. Fecha de la última renovación: 15 de julio de 2022. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 02/2023. **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Aportación reducida. Cupón precinto con visado de inspección. \*Este visado queda suspendido durante la vigencia de la emergencia sanitaria de la COVID-19. (Disposición adicional séptima Ley 2/2021, de 29 de marzo). **12. CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA DEL SERVICIO NACIONAL DE SALUD.** Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **13. PRECIOS.** Elebrato Ellipta 92 microgramos/55 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosos). 30 dosis. PVL: 48,60 €. PVP: 72,95 €. PVP IVA: 75,87 €.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

# Querido alumno universitario de grado: te estamos engañando

**Daniel Arias-Aranda**

Catedrático de Organización de Empresas. Departamento de Organización de Empresas. Facultad de Ciencias Económicas y Empresariales. Universidad de Granada

[Texto publicado en LinkedIn el 30 de diciembre de 2022]

**Llevo impartiendo clases en la universidad cerca de 25 años, dos de ellos en la Universidad Complutense de Madrid y el resto en la Universidad de Granada. Por mis clases han pasado directivos de grandes empresas que tenían más o menos mi edad cuando les di clase, y otros que, en sus respectivas generaciones, han ido ganándose un puesto en la sociedad gracias a su formación y esfuerzo.**

La primera asignatura que impartí fue en el curso 1997/98. Era Dirección Estratégica de la Empresa —aún sigo impartiendo—, entonces del plan antiguo de 5 años de Económicas y Empresariales. **Tenía matriculados a 524 alumnos** en cada grupo. Era imposible distinguir las caras de los que se sentaban atrás en aquellas gigantescas aulas del Pabellón de Tercer Curso de la UCM. Eso sí, las aulas estaban llenas. Algunos alumnos se tenían que sentar en las escaleras porque no cabían.

En las horas de tutoría, los alumnos hacían cola en la puerta de mi despacho. Responder todas las consultas, curiosidades, dudas... era tan agotador como satisfactorio. Las constantes preguntas de los estudiantes en clase me obligaban a llevar la materia muy preparada. Yo ya tenía 25 años y no recuerdo estudiar más que entonces.

La asignatura era dura y las preguntas de desarrollo configuraban exámenes que duraban horas. Era imposible corregir todo aquello en menos de diez días. Las revisiones eran complejas (sobre todo para los que estaban entre el 4 y el 5).

Todo lo anterior tan solo es ya un eco del pasado.

Por mis clases han pasado directivos de grandes empresas que tenían más o menos mi edad cuando les di clase, y otros que, en sus respectivas generaciones, han ido ganándose un puesto en la sociedad gracias a su formación y esfuerzo.



*En las horas de tutoría, los alumnos hacían cola en la puerta de mi despacho. Responder todas las consultas, curiosidades, dudas... era tan agotador como satisfactorio*

**Hoy me dedico a engañar más que a enseñar.** Me explico a continuación.

Hoy los grupos son de unos 50 alumnos, de los cuales raramente **viene a clase** más de un 30%. Los que vienen, lo hacen en su mayoría con un portátil y/o un teléfono móvil, que utilizan sin ningún resquemor durante las horas de clase. Las caras de los alumnos se esconden tras las pantallas. De hecho, me sé mejor las marcas de sus dispositivos que sus rasgos faciales. **Es raro que alguien pregunte**, por mucho que se les incite a hacerlo. Quince minutos antes de que acabe la clase ya están recogiendo sus cosas, deseosos de salir.

Cada vez me siento más como un profesor de instituto de una serie mediocre de los 80 que como un catedrático. A menudo tengo que callarme porque el rumor generalizado se extiende por el aula y me da vergüenza mandar callar constantemente a universitarios. He separado a gente para que no hablen entre ellos, **he expulsado a alumnos del aula** y me he llegado a marchar de clase ante el más absoluto desinterés.

Soy consciente de que para vosotros solo soy un estímulo más que compite con las redes sociales y el vasto imperio de internet. Evidentemente, soy más aburrido que un vídeo de *influencers* de TikTok.

Como respuesta a este panorama, y siguiendo las cambiantes normativas universitarias —siempre peores que las anteriores—, los profesores hemos tomado **cartas en el asunto** con las siguientes medidas:

- El nivel de la asignatura ha bajado. Impartimos **menos temas** de manera mucho más superficial.
- Hacemos parciales tal y como establece la evaluación continua para tratar de **aprobar a un mayor número de alumnos**, pues un número de suspensos superior a lo que la universidad establece como límite conlleva una sanción que influye en el presupuesto del departamento, esclavizado a través del denominado contrato-programa.

*A menudo tengo que callarme porque el rumor generalizado se extiende por el aula y me da vergüenza mandar callar constantemente a universitarios. He separado a gente para que no hablen entre ellos, he expulsado a alumnos del aula y me he llegado a marchar de clase ante el más absoluto desinterés*

- El **nivel de los trabajos y de las presentaciones** de los alumnos no pasaría, en su mayoría, los estándares del teatrillo de Navidad de primaria. Pero eso, para nosotros, es más que suficiente para poner un 5.

De este modo, cumplimos el contrato-programa, el departamento es feliz, la universidad es feliz, nuestros alumnos aprueban, creen que saben algo y son felices, y nosotros **languidecemos ante la triste realidad**.

Soy consciente de que para vosotros solo soy un estímulo más que compite con las redes sociales y el vasto imperio de internet. Evidentemente, soy más aburrido que un vídeo de *influencers* de TikTok.

Por eso te digo que me dedico a engañarte, querido alumno/a. Vives en una mentira que nosotros edulcoramos. Por eso es mejor que si quieres seguir viviendo en tu burbuja, mientras puedas, **no sigas leyendo** ya que voy a contar lo que hay detrás de *Matrix*.

Bueno, si sigues leyendo lo haces bajo tu propia responsabilidad. No digas que no te advertí. Aquí van algunas realidades que no te van a gustar:

1. Te faltan habilidades básicas indispensables en estudios superiores. **No tienes capacidad de expresión**. Tu vocabulario es muy básico y se limita a verbos débiles (hacer, ser, estar) en lugar de específicos como desarrollar, evolucionar, ampliar...
2. Por ello, cuando entregas un trabajo o haces una exposición de un texto que has copiado de *Wuolah*, El Rincón del Vago u otros, donde plantas frases como «Considerando la posibilidad de articular el concepto de selección adversa con las bases teóricas de la economía de las organizaciones...», **sé de sobra que no lo has escrito tú** porque, para más inri, cuando te pregunto en clase sobre el significado de esa frase, no sabes qué contestar.
3. Por supuesto, al exponer en clase la frase del punto anterior, la has leído literalmente de tu móvil, del que no despegas los ojos aun enfrente de tus compañeros, y la has colocado en una transparencia de PowerPoint cuyo diseño en 1995 ya estaba obsoleto. El resto de tu presentación se limita al «**efecto karaoke**», es decir, leer los interminables párrafos que has cortado y pegado.
4. **No sabes estar**. Sí, estar. Balbuceas, te encorvas, no fijas la mirada, llevas una o las dos manos en los bolsillos, vienes a una exposición en chándal o con *leggings*... No te dignas a respetar la institución milenaria que te acoge y que se llama universidad. No entiendes lo que eso significa y tampoco tienes ningún interés en saberlo.
5. Si tu expresión es limitada, tu escritura lo es más. Se nota que ya no se hacen dictados en educación secundaria. Caso aparte merecen los alumnos que **no hablan español**, y no comprendo qué hacen ocupando un asiento, especialmente aquellos provenientes del país creador de TikTok.

*Los profesores estamos hartos de formarnos en técnicas docentes multidiversas y de pelajes exóticos para motivar al alumnado. Lo que está claro es que si tú, estudiante, no tienes interés, yo no puedo plantarlo en ti. Pero sí puedo hacerte creer que vales, aunque sepa que es mentira*

6. Jamás hubieras superado esta asignatura hace 10 o 20 años. De hecho, de tu clase, no más de 10 personas seguirían admitidas en estos estudios. Te lo dice un licenciado que acabó dos titulaciones en la Universidad Carlos III de Madrid, donde tras 4 convocatorias suspensas de una asignatura ibas a la calle.
7. **Tu nivel de lenguas extranjeras es nulo.** Doy clases en un máster íntegramente en inglés donde apenas hay españoles y el nivel de los estudiantes extranjeros es infinitamente superior. De hecho, el máster es lo único que alimenta mi motivación a enseñar.
8. Las habilidades blandas brillan por su ausencia. **¿Liderazgo, resiliencia, trabajo en grupo?** Son básicas para cualquier empleo. Cuando me escribes un email para decirme que te has peleado con tus compañeros de grupo o envías a tu madre a una revisión de exámenes, mi perplejidad no cabe en mi persona. Hace años que no recomiendo a ningún alumno para ninguna empresa.
9. Vives anestesiado por las redes sociales. ¿Te crees que no me entero? Mientras doy clase veo tu cara de soslayo tras la pantalla con risitas, y yo sé que explicar la cadena de valor de la empresa es de todo menos gracioso. No estás en clase, estás en Instagram, pero **yo me hago el tonto y miro para otro lado.**

Estos puntos son solo la cima del iceberg. Los profesores estamos hartos de formarnos en técnicas docentes multidiversas y de pelajes exóticos para motivar al alumnado. Lo que está claro es que **si tú, estudiante, no tienes interés, yo no puedo plantarlo en ti.** Pero sí puedo hacerte creer que vales, aunque sepa que es mentira. Me he convertido en un experto en hacerlo porque el sistema me lo exige, y cumplo. Y rezo por que esto solo me ocurra a mí, y como mucho en mi facultad, pero no ocurra en Medicina o Ingeniería de caminos, sobre todo cuando cruce un puente o —Dios no lo quiera— esté en la camilla de un quirófano.

Podemos echarle la culpa a la universidad pública, y tiene bastante, pero no toda. **«Si quieren calidad, que se vayan a la privada»**, he escuchado por ahí. Y los números van apuntando en esa dirección. Quizás el pago de una matrícula de cuatro ceros aumente la motivación en lugar de las irrisorias tasas académicas públicas. Puede que la universidad pública reaccione cuando la privada le coma la tostada, cosa que está haciendo muy bien.

Lo que está claro es que si tú, estudiante, no tienes interés, yo no puedo plantarlo en ti. Pero sí puedo hacerte creer que vales, aunque sepa que es mentira.

No obstante, mis evaluaciones docentes son muy buenas y las he publicado. Pero no soy una excepción; cuando hablo con compañeros coinciden con mi visión. **Escribir esto es arriesgado y es más cómodo callar y obrar.** Lo entiendo perfectamente, patada y al área es la actitud mayoritaria.



No quiero terminar exponiendo un problema sin dar soluciones. Las hay. Pero para ello, hay que romper el paradigma en que estamos sumergidos y ser muy valientes. He aquí algunas propuestas incómodas:

1. Todos no somos iguales. **Hay estudiantes con vocación e interés eclipsados por la mediocridad imperante. Centrémonos en ellos.** La universidad es para formar a las élites intelectuales. Antes de que me llaméis facha, esa frase es del insigne Gregorio Peces-Barba, mi rector cuando estudiaba en la Universidad Carlos III, padre de la Constitución y socialista de los de verdad (cómo han cambiado las cosas). La Formación Profesional forma a grandes profesionales que no han de ser universitarios.

## Las TIC a edades tempranas solo sirven para distraer. La plasticidad neuronal se desarrolla con lápiz y papel, no con la dictadura de los teclados

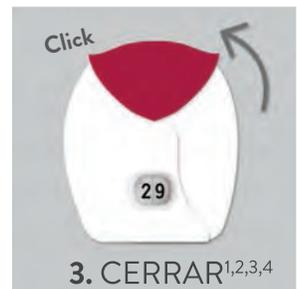
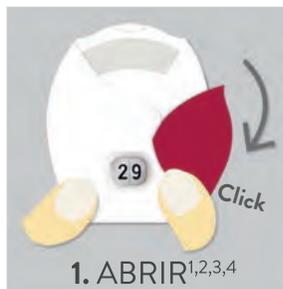
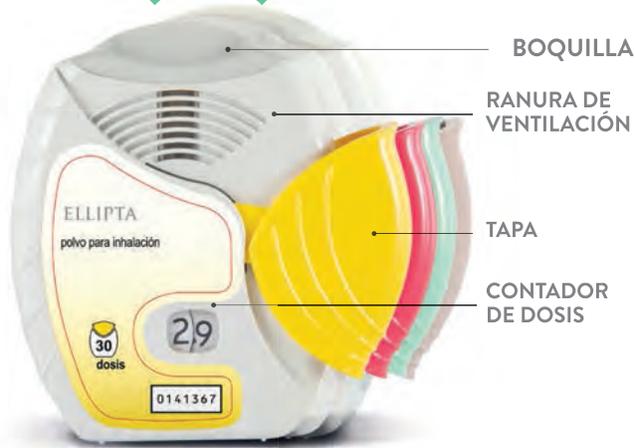
2. **Devolvamos al profesorado universitario las competencias perdidas**, como autoridad intelectual a la hora de diseñar planes de estudio, modelos de enseñanza y currículum. No podemos esperar dos años a que la ANECA dé el visto bueno a una modificación de los planes de estudio. El mundo cambia demasiado rápido para seguir impartiendo contenidos obsoletos.
3. Reforcemos las capacidades básicas en enseñanzas no universitarias: **enseñar a pensar**, a enfrentarse a obstáculos, a expresarse, a tener modales, a leer y escribir bien en español e inglés, a tener tolerancia a la frustración y, sobre todo, a buscar la superación constante.
4. **Eliminemos cualquier rastro de gadgets tecnológicos en la enseñanza** (lo que incluye ordenadores portátiles). Darle un Chromebook a un niño de 10 años es como darle una cuchilla de afeitar a un bebé. SEÑORES TECNO-PROGRES, LEAN ESTO POR FAVOR: cruzar un puente no te hace ingeniero de caminos, de la misma manera que tener un ordenador no te hace nativo digital. Mis alumnos no saben, en su mayoría, elaborar un Excel o dar formato a un texto en Word. Las TIC a edades tempranas solo sirven para distraer. La plasticidad neuronal se desarrolla con lápiz y papel, no con la dictadura de los teclados.

5. **Hacer sentir a los chavales orgullosos de quiénes son y dónde están**, con admiración hacia lo que los rodea y hacia otras culturas. Fomentar la curiosidad innata y el respeto. Crear descubridores y jamás plantar la semilla del odio o la desolación. Huir de los nacionalismos, siempre manipuladores, y huir de los populismos, de cualquier cosa negativa que acabe en ismo. La mente de un niño es sagrada.
6. **Fomentar la cultura de la competición y la colaboración en todo tipo de enseñanzas**. El esfuerzo conlleva recompensa, a veces a largo plazo. Los mejores serán premiados y los peores se quedarán fuera de juego y, si quieren volver a entrar, tendrán que esforzarse más, o bien centrarse en otro juego; esto se llama flexibilidad académica. Si tu hijo es malísimo en matemáticas pero le encanta tocar la guitarra, quizás tengas que ponerle un profesor particular de guitarra y no de mates. Y el sistema ha de aceptar esto. Saquemos lo mejor de cada individuo.
7. Con 18 años no sabes, salvo que tengas una vocación innata, qué es lo que quieres estudiar —yo no lo sabía, pero tuve suerte al elegir—. **Flexibilicemos los primeros años universitarios y de FP**. Las titulaciones no han de ser bloques de cemento. ¿Empiezas Informática y no te gusta? Hagamos pasarelas. Implantemos el *major* y el *minor* como en EE. UU. Que una mala decisión no frustre una vida.

En fin, querido estudiante, esto es lo que hay. Quizás seas la excepción a todo lo escrito, ojalá sea así, pero los números me dicen que las probabilidades son inferiores al 10 %. En todo caso, **no busques la solución en el Estado**, ni en los sindicatos, ni en los cantos de sirena de los -ismos, ni en las redes sociales. La solución está en ti. Si tú cambias, el mundo cambia.

Y si no quieres cambiar, no te preocupes, **te seguiremos engañando**, haciéndote creer que lo estás haciendo muy bien. ■

# Dispositivo Ellipta®<sup>1-8</sup>



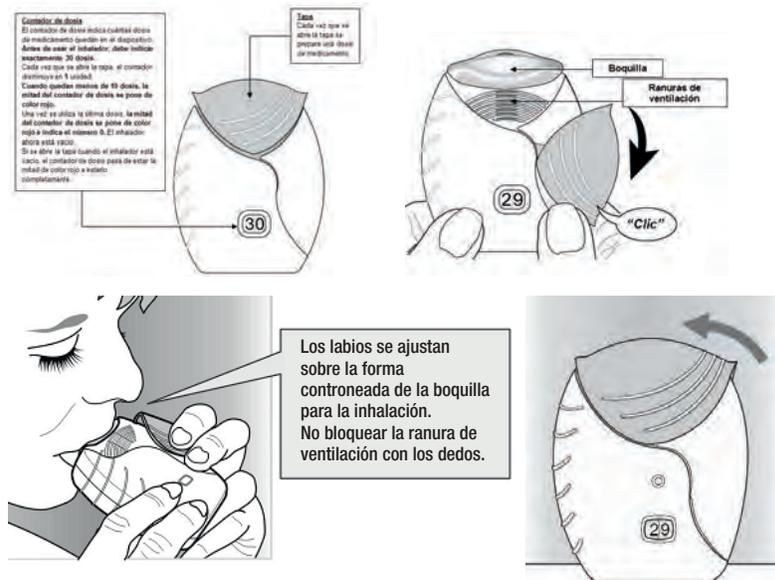
**95%** de los pacientes utilizaron correctamente el dispositivo Ellipta® por primera vez.<sup>7</sup>



**Bibliografía:**

1. Ficha técnica de Elebrato® (furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol). 2. Ficha técnica de REVINTY® (furoato de fluticasona/vilanterol). 3. Ficha técnica de LAVENTAIR® (umeclidinio/vilanterol). 4. Ficha técnica de ROLUFTA® (umeclidinio). Consulte las fichas técnicas completas en <https://cima.aemps.es>. 5. Prime D, de Backer W, Hamilton M, et al. Effect of Disease Severity in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Inhaler-Specific Inhalation Profiles Through the ELLIPTA® Dry Powder Inhaler. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2015;28(6):486-97. 6. Grant AC, Walker R, Hamilton M, et al. The ELLIPTA® Dry Powder Inhaler: Design, Functionality, In Vitro Dosing Performance and Critical Task Compliance by Patients and Caregivers. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2015;28(6):474-85. 7. Komase Y, Asako A, Kobayashi A, et al. Ease-of-use preference for the ELLIPTA® dry powder inhaler over a commonly used single-dose capsule dry powder inhaler by inhalation device-naïve Japanese volunteers aged 40 years or older. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:1365-75. 8. Van der Palen J, Thomas M, Chrystyn H, et al. A randomised open-label cross-over study of inhaler errors, preference and time to achieve correct inhaler use in patients with COPD or asthma: comparison of Ellipta® with other inhaler devices. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2016;26:16079.

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Revinty Ellipta 92 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis). Revinty Ellipta 184 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis). **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** **Revinty Ellipta 92 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis).** Cada inhalación proporciona una dosis liberada (la dosis que sale por la boquilla) de 92 microgramos de furoato de fluticasona y 22 microgramos de vilanterol (como trifrenatato). Esto se corresponde con una dosis de 100 microgramos de furoato de fluticasona y 25 microgramos de vilanterol (como trifrenatato). **Revinty Ellipta 184 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis).** Cada inhalación proporciona una dosis liberada (la dosis que sale por la boquilla) de 184 microgramos de furoato de fluticasona y 22 microgramos de vilanterol (como trifrenatato). Esto se corresponde con una dosis de 200 microgramos de furoato de fluticasona y 25 microgramos de vilanterol (como trifrenatato). **Excipientes con efecto conocido:** Cada dosis liberada contiene aproximadamente 25 mg de lactosa monohidrato. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Polvo para inhalación (unidosis). (Polvo para inhalación). Polvo blanco en un inhalador de color gris claro con un protector de la boquilla de color amarillo y un contador de dosis. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** **Revinty Ellipta 92 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis).** Asma. Revinty Ellipta está indicado para el tratamiento regular del asma en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores cuando la administración de una combinación (un agonista B2 de acción prolongada y un corticosteroide por vía inhalatoria) sea apropiada: •pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y agonistas B2 inhalados de acción corta administrados "a demanda". •pacientes adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados y agonistas B2 inhalados de acción prolongada. **EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica).** Revinty Ellipta está indicado para el tratamiento sintomático de adultos con EPOC, con un FEV1 < 70% del normal (post-broncodilatador) y una historia clínica de exacerbaciones a pesar del uso regular de una terapia broncodilatadora. **Revinty Ellipta 184 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis).** Asma. Revinty Ellipta está indicado para el tratamiento regular del asma en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores cuando la administración de una combinación (un agonista B2 de acción prolongada y un corticosteroide por vía inhalatoria) sea apropiada: •pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y agonistas B2 inhalados de acción corta administrados "a demanda". •pacientes adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados y agonistas B2 inhalados de acción prolongada. **4.2. Posología y forma de administración. Posología. Asma.** Los pacientes con asma deben recibir la concentración de Revinty Ellipta que contenga la dosis apropiada de furoato de fluticasona (FF) de acuerdo a la gravedad de su enfermedad. Los prescriptores deben saber que en los pacientes con asma, una dosis diaria de 100 microgramos de furoato de fluticasona (FF) es aproximadamente equivalente a 250 microgramos de propionato de fluticasona (PF) dos veces al día, mientras que 200 microgramos de FF una vez al día es aproximadamente equivalente a 500 microgramos de PF dos veces al día. **Adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores.** En adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores que requieran una dosis de baja a intermedia de corticosteroide inhalado en combinación con un agonista B2 de acción prolongada se debe considerar una dosis de inicio de una inhalación de Revinty Ellipta 92/22 microgramos una vez al día. Si los pacientes no están adecuadamente controlados con Revinty Ellipta 92/22 microgramos, se puede aumentar la dosis a 184/22 microgramos, lo que puede proporcionar una mejora adicional en el control del asma. Los pacientes deben ser reevaluados regularmente por un médico, de manera que la concentración de furoato de fluticasona/vilanterol que reciben siga siendo la óptima y solo se modifique a criterio médico. Se debe ajustar la dosis de forma que se administre la dosis más baja que mantenga un control eficaz de los síntomas. En adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores que requieran una dosis más alta de corticosteroide inhalado en combinación con un agonista B2 de acción prolongada se debe considerar la dosis de Revinty Ellipta 184/22 microgramos. Los pacientes normalmente experimentan una mejora de la función pulmonar en los 15 minutos tras la inhalación de Revinty Ellipta. Sin embargo, se debe informar al paciente de que es necesario el uso regular diario para mantener el control de los síntomas del asma y que debe continuar usándolo aun cuando no tenga síntomas. Si aparecen síntomas en los periodos entre dosis, se debe usar un agonista B2 inhalado de acción corta para un alivio inmediato. **Revinty Ellipta 184 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis).** La dosis máxima recomendada de Revinty Ellipta es de 184/22 microgramos una vez al día. **Revinty Ellipta 92 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis).** **Revinty Ellipta 184 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis).** **Niños menores de 12 años de edad.** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Revinty Ellipta en niños menores de 12 años de edad para la indicación en asma. No hay datos disponibles. **Revinty Ellipta 92 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis).** **EPOC. Adultos de 18 años de edad y mayores.** Una inhalación de Revinty Ellipta 92/22 microgramos una vez al día. Revinty Ellipta 184/22 microgramos no está indicado para pacientes con EPOC. No hay un beneficio adicional con la dosis de 184/22 microgramos en comparación con la dosis de 92/22 microgramos y hay un posible aumento en el riesgo de desarrollar neumonía y de reacciones adversas sistémicas debidas a los corticosteroides (ver secciones 4.4 y 4.8). Los pacientes normalmente experimentan una mejora de la función pulmonar en los 16-17 minutos tras la inhalación de Revinty Ellipta. **Población pediátrica.** No hay un uso relevante de Revinty Ellipta en la población pediátrica para la indicación de EPOC. **Revinty Ellipta 92 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis).** **Revinty Ellipta 184 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis).** **Poblaciones especiales: Pacientes de edad avanzada (>65 años).** No se requiere ajuste de dosis en esta población (ver sección 5.2). **Insuficiencia renal.** No se requiere ajuste de dosis en esta población (ver sección 5.2). **Insuficiencia hepática.** En estudios con sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave se observó un aumento en la exposición sistémica a furoato de fluticasona (ambos Cmax y AUC) (ver sección 5.2). Se debe tener precaución cuando se prescriben dosis a pacientes con insuficiencia hepática ya que pueden tener un mayor riesgo de reacciones adversas sistémicas asociadas con los corticosteroides. La dosis máxima para pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave es de 92/22 microgramos (ver sección 4.4). **Forma de administración.** Revinty Ellipta se administra solo por vía inhalatoria. Debe administrarse a la misma hora del día, cada día. La decisión final sobre si la administración debe ser por la mañana o por la noche se deja a elección del médico. Si se olvida una dosis, la siguiente dosis debe administrarse al día siguiente a la hora habitual. Si se conserva en nevera, se debe dejar que el inhalador vuelva a temperatura ambiente durante por lo menos una hora antes de utilizarlo. Cuando el inhalador se utiliza por primera vez, no es necesario comprobar que funciona correctamente, ni prepararlo de ninguna forma especial para su uso. Se deben seguir las instrucciones de uso paso a paso. El inhalador Ellipta está envasado en una bandeja que contiene una bolsa desecante para reducir la humedad. La bolsa de desecante se debe tirar y no se debe abrir, ingerir o inhalar. Se debe advertir al paciente de que no abra la bandeja hasta que esté preparado para inhalar la dosis. Cuando se saca el inhalador de la bandeja, estará en la posición "cerrado". La fecha de "desechar el", debe escribirse en el espacio designado para ello en la etiqueta del inhalador. La fecha de "desechar el" es de 6 semanas desde la fecha de apertura de la bandeja. Después de esta fecha, el inhalador debe desecharse. La bandeja se puede desechar después de la primera apertura. Tras la inhalación, los pacientes deben aclararse la boca con agua sin tragarla. Las instrucciones de uso paso a paso que se muestran a continuación para el inhalador Ellipta de 30 dosis (30 días de tratamiento) también aplican para el inhalador Ellipta de 14 dosis (14 días de tratamiento). **Instrucciones de uso. 1. Leer las siguientes instrucciones antes de utilizar el inhalador.** Si la tapa del inhalador se abre y cierra sin que se inhale el medicamento, se perderá la dosis. La dosis perdida quedará retenida de forma segura dentro del inhalador, pero no estará disponible para ser inhalada. No es posible administrarse accidentalmente una dosis adicional o una dosis doble mediante una inhalación. **2. Cómo preparar una dosis.** Abrir la tapa cuando esté preparado para inhalar una dosis. **No agitar el inhalador.** Deslizar la tapa hacia abajo hasta oír un 'clic'. El medicamento está ahora preparado para ser inhalado. Como confirmación, el contador de dosis disminuye en 1 unidad. Si el contador de dosis no disminuye al oír el 'clic', el inhalador no liberará el medicamento. Llévelo al



farmacéutico y solicite ayuda. **3. Cómo inhalar el medicamento.** Mantener el inhalador alejado de la boca y espirar lo que razonablemente pueda. No espirar dentro del inhalador. Colocar la boquilla entre los labios y cerrarlos firmemente alrededor de la boquilla. No bloquear las ranuras de ventilación con los dedos. Realizar una inspiración prolongada, continua y profunda. Mantener la respiración tanto tiempo como sea posible (al menos 3-4 segundos). •Retirar el inhalador de la boca. Retirar el inhalador de la boca. •Espirar suave y lentamente. Puede que no sea capaz de distinguir el sabor o notar el medicamento, incluso cuando utiliza el inhalador de forma correcta. Si quiere limpiar la boquilla utilice un pañuelo seco antes de cerrar la tapa. **4. Cerrar el inhalador y enjuagarse la boca.** Deslizar la tapa hacia arriba hasta el tope para proteger la boquilla. Enjuagarse la boca con agua, una vez utilizado el inhalador, no tragar. Esto hará que sea menos probable que se produzcan efectos adversos como ulceraciones en la boca o garganta. **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. Empeoramiento de la enfermedad. Revinty Ellipta 92 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis).** El furoato de fluticasona/vilanterol no se debe utilizar para tratar los síntomas agudos del asma, para lo que se requiere un broncodilatador de acción corta. El aumento de empleo de broncodilatadores de acción corta para aliviar los síntomas indica un empeoramiento en el control y los pacientes deben ser examinados por un médico. Los pacientes no deben interrumpir el tratamiento con furoato de fluticasona/vilanterol en asma, sin la supervisión de un médico ya que los síntomas pueden reaparecer tras interrumpir el tratamiento. **Revinty Ellipta 184 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis).** El furoato de fluticasona/vilanterol no se debe utilizar para tratar los síntomas agudos del asma, para lo que se requiere un broncodilatador de acción corta. El aumento de empleo de broncodilatadores de acción corta para aliviar los síntomas indica un empeoramiento en el control y los pacientes deben ser examinados por un médico. Los pacientes no deben interrumpir el tratamiento con furoato de fluticasona/vilanterol en asma, sin la supervisión de un médico ya que los síntomas pueden reaparecer tras interrumpir el tratamiento. **Revinty Ellipta 92 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis).** Durante el tratamiento con furoato de fluticasona/vilanterol pueden producirse efectos adversos relacionados con el asma y exacerbaciones de la enfermedad. Se debe pedir a los pacientes que continúen el tratamiento, pero que acudan a su médico si los síntomas del asma siguen sin estar controlados o empeoran tras comenzar el tratamiento con Revinty Ellipta. **Broncoespasmo paradójico.** Tras la administración de la dosis puede aparecer broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato en las sibilancias. Se debe de tratar inmediatamente con un broncodilatador inhalado de acción corta. Se debe interrumpir el tratamiento con Revinty Ellipta inmediatamente, evaluar al paciente e instaurar un tratamiento alternativo si es necesario. **Revinty Ellipta 92 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis).** **Efectos cardiovasculares.** Con el uso de medicamentos simpaticomiméticos, incluido Revinty Ellipta, se pueden observar efectos cardiovasculares como arritmias cardíacas, por ejemplo taquicardia supraventricular y extrasístoles. En un estudio controlado con placebo en pacientes con EPOC moderada y con antecedentes, o riesgo elevado de enfermedad cardiovascular, no se observó un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares en los pacientes que recibieron furoato de fluticasona/vilanterol comparado con placebo (ver sección 5.1). Sin embargo, furoato de fluticasona/vilanterol se debe usar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular grave o anomalías en el ritmo cardíaco, tirotoxicosis, hipopotasemia no corregida o pacientes con predisposición a niveles séricos de potasio bajos. **Revinty Ellipta 184 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis).** **Efectos cardiovasculares.** Con el uso de medicamentos simpaticomiméticos, incluido Revinty Ellipta, se pueden observar efectos cardiovasculares como arritmias cardíacas, por ejemplo taquicardia supraventricular y extrasístoles. En un estudio controlado con placebo en pacientes con EPOC moderada y con antecedentes, o riesgo elevado de enfermedad cardiovascular, no se observó un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares en los pacientes que recibieron furoato de fluticasona/vilanterol comparado con placebo. Sin embargo, furoato de fluticasona/vilanterol se debe usar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular grave o anomalías en el ritmo cardíaco, tirotoxicosis, hipopotasemia no corregida o pacientes con predisposición a niveles séricos de potasio bajos. **Revinty Ellipta 92 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis).** **Revinty Ellipta 184 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis).** **Pacientes con insuficiencia hepática.** En pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave se debe usar la dosis de 92/22 microgramos y se debe controlar a los pacientes por las reacciones adversas sistémicas debidas a los corticosteroides (ver sección 5.2). **Efectos sistémicos de los corticosteroides.** Pueden aparecer efectos sistémicos con cualquier corticosteroide administrado por vía inhalatoria, especialmente a dosis elevadas prescritas durante largos periodos. La probabilidad de que estos efectos aparezcan es mucho menor que con el uso de corticosteroides administrados por vía oral. Los posibles efectos sistémicos incluyen Síndrome de Cushing, aspecto Cushingoideo, supresión suprarrenal, disminución de la densidad mineral ósea, retraso en el crecimiento de niños y adolescentes, cataratas y glaucoma y más raramente, una serie de efectos psicológicos o del comportamiento que incluyen hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños). Furoato de fluticasona/vilanterol se debe administrar con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar o en pacientes con infecciones crónicas o no tratadas. **Alteraciones visuales.** Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tóxico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos. **Hiper glucemia.** Se han notificado casos de aumento de los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos, lo cual debe tenerse en cuenta cuando se prescriba a pacientes con antecedentes de diabetes

mellitus. **Neumonía en pacientes con EPOC.** Se ha observado un aumento de la incidencia de neumonía, incluyendo neumonía que requiere hospitalización, en pacientes con EPOC que reciben corticosteroides inhalados. Existe alguna evidencia de un mayor riesgo de neumonía con el aumento de la dosis de esteroides, pero esto no ha sido demostrado de manera concluyente en todos los estudios. No hay evidencia clínica concluyente de diferencias intra-clase en la magnitud del riesgo de neumonía entre los corticoides inhalados. Los médicos deben permanecer vigilantes ante el posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de estas infecciones se superponen con los síntomas de exacerbación de la EPOC. Los factores de riesgo de neumonía en pacientes con EPOC incluyen el tabaquismo habitual, pacientes de edad avanzada, bajo índice de masa corporal (IMC) y EPOC grave. **Neumonía en pacientes con Asma.** La incidencia de neumonía en pacientes con asma fue frecuente con la dosis más alta. La incidencia de neumonía en pacientes con asma que utilizaban la dosis de 184/22 microgramos de furoato de fluticasona/vilanterol fue numéricamente mayor en comparación con los que recibían la dosis de 92/22 microgramos de furoato de fluticasona/vilanterol o placebo (ver sección 4.8). No se identificaron factores de riesgo. **Excipientes.** Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben usar este medicamento. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Las interacciones clínicamente significativas mediadas por furoato de fluticasona/vilanterol a las dosis clínicas se consideran poco probables debido a las bajas concentraciones plasmáticas que se alcanzan tras la inhalación de la dosis. **Interacción con betabloqueantes.** Los bloqueantes  $\beta_2$ -adrenérgicos pueden disminuir o antagonizar el efecto de los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos. Se debe evitar el uso concomitante de bloqueantes  $\beta_2$ -adrenérgicos no selectivos y selectivos a menos que existan razones de peso para su uso. **Interacción con inhibidores del CYP3A4.** Furoato de fluticasona y vilanterol sufren ambos un rápido aclaramiento debido a un intenso metabolismo de primer paso mediado por la enzima hepática CYP3A4. Se recomienda tener precaución cuando se administra este medicamento junto con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, ritonavir, medicamentos que contienen cobicistat), ya que es posible un aumento en la exposición sistémica tanto de furoato de fluticasona como de vilanterol. Se debe evitar la administración conjunta, a menos que el beneficio supere al riesgo aumentado de reacciones adversas sistémicas relacionadas con los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes han de estar sometidos a seguimiento para comprobar las reacciones adversas sistémicas de los corticosteroides. Se realizó un estudio de interacción con CYP3A4 a dosis repetidas en sujetos sanos con la combinación furoato de fluticasona/vilanterol (184/22 microgramos) y ketoconazol (400 mg), potente inhibidor del CYP3A4. La administración concomitante aumentó la media del AUC(0-24) y Cmax de furoato de fluticasona en un 36% y 33%, respectivamente. El aumento de la exposición de furoato de fluticasona se asoció con una reducción del 27% en la media ponderada entre 0-24 horas del cortisol sérico. La administración concomitante aumentó la media del AUC(0-t) y Cmax de vilanterol en un 65% y 22%, respectivamente. El aumento de la exposición de vilanterol no se asoció con un aumento de los efectos sistémicos relacionados con los agonistas  $\beta_2$  como el ritmo cardíaco, los niveles de potasio en sangre o el intervalo QTcF. **Interacción con inhibidores de la glicoproteína-P.** Furoato de fluticasona y vilanterol son ambos sustratos de la glicoproteína-P (P-gp). En un estudio clínico farmacológico realizado en sujetos sanos a los que se administró conjuntamente vilanterol y verapamilo, potente inhibidor de la P-gp e inhibidor moderado del CYP3A4, no se observó ningún efecto significativo en la farmacocinética de vilanterol. No se han realizado estudios clínicos farmacológicos con un inhibidor específico P-gp y furoato de fluticasona. **Medicamentos simpaticomiméticos.** La administración concomitante con otros medicamentos simpaticomiméticos (en monoterapia o como parte de una combinación) pueden potenciar las reacciones adversas de furoato de fluticasona/vilanterol. Revinty Ellipta no debe utilizarse en combinación con otros agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción prolongada o medicamentos que contengan agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción prolongada. **Población pediátrica.** Los estudios de interacción se han realizado solo en adultos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción a exposiciones que no son relevantes clínicamente (ver sección 5.3). No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de furoato de fluticasona y vilanterol trifenatato en mujeres embarazadas. Solo se debe considerar la administración de furoato de fluticasona/vilanterol en mujeres embarazadas si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier posible riesgo para el feto. **Lactancia.** No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de furoato de fluticasona o vilanterol trifenatato y/o sus metabolitos en la leche materna. Sin embargo, otros corticosteroides y  $\beta_2$  agonistas fueron detectados en la leche materna (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con furoato de fluticasona/vilanterol tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. **Fertilidad.** No hay datos de fertilidad en humanos. Los estudios realizados en animales no han mostrado efectos de furoato de fluticasona/vilanterol trifenatato sobre la fertilidad (ver sección 5.3). **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de furoato de fluticasona o vilanterol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8. Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Los resultados de ensayos clínicos amplios en asma y en EPOC fueron utilizados para determinar la frecuencia de las reacciones adversas asociadas a furoato de fluticasona/vilanterol. En el programa de desarrollo clínico en asma fueron incluidos un total de 7.034 pacientes en una evaluación integrada de reacciones adversas. En el programa de desarrollo clínico en EPOC se incluyeron un total de 6.237 sujetos en una evaluación integrada de reacciones adversas. Las reacciones adversas de furoato de fluticasona y vilanterol notificadas con más frecuencia fueron cefalea y nasofaringitis. A excepción de la neumonía y las fracturas, el perfil de seguridad fue similar en pacientes con asma y EPOC. Durante los ensayos clínicos, la neumonía y las fracturas se observaron con mayor frecuencia en pacientes con EPOC. **Tabla de reacciones adversas.** Las reacciones adversas se enumeran clasificadas por órganos y frecuencia. Para la clasificación de frecuencias se ha utilizado el siguiente convenio: 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 ( $< 1/10.000$ ). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad. En un análisis integrado de dos estudios replicados de un año de duración en pacientes con EPOC de moderada a grave (el FEV1 medio post-broncodilatador en la selección fue del 45%, desviación estándar (SD) 13 %) con una exacerbación en el año anterior (n = 3.255), el número de casos de neumonía por 1.000 pacientes-año fue 97,9 con FF/VI 184/22, 85,7 en el grupo FF/VI 92/22 y 42,3 en el grupo VI 22. En el caso de neumonía severa, el número de casos correspondiente por 1.000 pacientes-año fueron 33,6; 35,5 y 7,6 respectivamente, mientras que los casos de neumonía grave por 1.000 pacientes-año fueron 35,1 para FF/VI 184/22, 42,9 con FF/VI 92/22, 12,1 con VI 22. Por último, los casos de neumonía con desenlace mortal (ajustados por exposición) fueron 8,8 para FF/VI 184/22 frente a 1,5 para FF/VI 92/22 y 0 para VI 22. En un estudio controlado con placebo (SUMMIT) en pacientes con EPOC moderada (el porcentaje medio del FEV1 post-broncodilatador en la selección fue del 60 %, SD 6%), y antecedentes, o un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular, la incidencia de neumonía con FF/VI, FF, VI y placebo fue: reacciones adversas (6%, 5%, 4%, 5%); reacciones adversas graves (3%, 4%, 3%, 3%); muertes por neumonía adjudicadas al tratamiento (0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,2%); las tasas ajustadas por exposición (por cada 1.000 tratamientos año) fueron: reacciones adversas (39,5; 42,4; 27,7; 38,4); eventos adversos graves (22,4; 25,1; 16,4; 22,2); muertes por neumonía adjudicadas al tratamiento (1,8; 1,5; 0,9; 1,4) respectivamente. En un análisis integrado de 11 estudios en asma (7.034 pacientes), la incidencia de neumonía por 1.000 pacientes-año fue 18,4 para FF/VI 184/22 frente a 9,6 para FF/VI 92/22 y 8,0 en el grupo placebo. **\*\*Fracturas.** En dos estudios replicados de 12 meses de duración en el que participaron un total de 3.255 pacientes con EPOC, la incidencia de fracturas óseas fue baja de forma global en todos los grupos de tratamiento, con una incidencia mayor en todos los grupos con Revinty Ellipta (2%) en comparación con el grupo vilanterol 22 microgramos ( $< 1\%$ ). Aunque hubo más fracturas en los grupos de tratamiento con Revinty Ellipta en comparación con el grupo vilanterol 22 microgramos, las fracturas típicamente asociadas al uso de corticosteroides (por ejemplo, compresión espinal/fracturas vertebrales toracolumbares, fracturas de cadera y acetabulares) se produjeron en  $< 1\%$  en los brazos de tratamiento con Revinty Ellipta y vilanterol. Para el estudio SUMMIT, la incidencia de todos los eventos de fractura con FF/VI, FF,

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Neumonía* Infecciones del tracto respiratorio superior Bronquitis Gripe Candidiasis en la boca y garganta	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, angioedema, erupción, y urticaria	Raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperglucemia	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Raras
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Temblor	Muy frecuentes Raras
Trastornos oculares	Visión borrosa (ver también sección 4.4).	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Extrasístoles Palpitaciones Taquicardia	Poco frecuentes Raras Raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Nasofaringitis Dolor orofaríngeo Sinusitis Faringitis Rinitis Tos Disfonía Broncoespasmo paradójico	Muy frecuentes Frecuentes      Raras
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia Dolor de espalda Fracturas** Espasmos musculares	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	Frecuentes

\*\*\* Ver a continuación "Descripción de reacciones adversas seleccionadas."  
Descripción de reacciones adversas seleccionadas \*Neumonía (ver sección 4.4).

VI y placebo fue del 2% en cada grupo; las fracturas asociadas normalmente con el uso de CSI (por sus siglas en inglés ICS) fueron inferiores al 1% en cada grupo. Las tasas ajustadas por exposición (por cada 1.000 tratamientos año) para todos los eventos de fractura fueron de 13,6; 12,8; 13,2; 11,5 respectivamente; para las fracturas comúnmente asociadas con el uso de ICS fueron de 3,4; 3,9; 2,4; 2,1 respectivamente. En un análisis integrado de 11 estudios en asma (7.034 pacientes), la incidencia de fracturas fue  $< 1\%$ , y normalmente se asociaban con traumatismos. **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: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es). **4.9. Sobredosis. Síntomas y signos.** Una sobredosis de furoato de fluticasona/vilanterol puede producir signos y síntomas debido a la acción de los componentes por separado, incluyendo aquellos que se observan con una sobredosis de otros  $\beta_2$ -agonistas y en consistencia con los efectos de clase conocidos de los corticosteroides inhalados (ver sección 4.4). **Tratamiento.** No hay un tratamiento específico para la sobredosis con furoato de fluticasona/vilanterol. En caso de sobredosis, el paciente debe recibir el tratamiento de soporte necesario y un seguimiento apropiado. Solo se debe considerar la administración de betabloqueantes cardioselectivos cuando se produzcan efectos clínicamente relevantes debidos a una sobredosis grave de vilanterol y que no respondan a las medidas de soporte. Los betabloqueantes cardioselectivos se deben usar con precaución en pacientes con antecedentes de broncoespasmo. Para un manejo adicional se deben seguir las recomendaciones clínicas indicadas o las recomendaciones del Centro Nacional de Toxicología, si estuvieran disponibles. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** Consultar ficha técnica extendida. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Lactosa monohidrato. Estearato de magnesio. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3. Periodo de validez.** 2 años. **Periodo de validez** una vez abierta la bandeja: 6 semanas. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 25°C. Si se conserva el dispositivo en nevera se debe permitir que el inhalador alcance la temperatura ambiente durante al menos una hora antes de su uso. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Escribir la fecha en la que el inhalador se debe desechar en el espacio designado para ello, que aparece en la etiqueta del inhalador. La fecha se debe anotar tan pronto como el inhalador se saque de la bandeja. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** El dispositivo inhalador está formado por un cuerpo gris claro, un protector de la boquilla amarillo, y un contador de dosis, envasado en una bandeja de aluminio laminada que contiene una bolsa desecante de sílica gel. La bandeja está sellada con una tapa de aluminio desplegable. El dispositivo inhalador es un dispositivo multi-componente compuesto de polipropileno, polietileno de alta densidad, polioximetileno, polibutileno tereftalato, acrilonitrilo butadieno estireno, policarbonato y acero inoxidable. El dispositivo inhalador contiene dos tiras de aluminio laminado de 14 o 30 dosis. Tamaños de envases de 14 o 30 dosis por inhalador. Envase clínico de 3 x 30 dosis por inhalador. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación.** 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. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** GlaxoSmithKline (Ireland) Limited 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanda **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN Revinty Ellipta 92 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis).** EU/1/14/929/001. EU/1/14/929/002. EU/1/14/929/003. **Revinty Ellipta 184 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis).** **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha de la primera autorización: 02 mayo 2014. Fecha de la última renovación: 26 julio 2018. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Octubre 2021. **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN** Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida. **12. PRECIOS. Revinty Ellipta 92 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación, unidosis. 30 dosis.** PVL: 29,46 €. PVP: 44,22 €. PVP IVA: 45,99 € **Revinty Ellipta 184 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación, unidosis. 30 dosis.** PVL: 29,46 €. PVP: 44,22 €. PVP IVA: 45,99 €.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

# Neumocionales

**David Rudilla**

Psicólogo. Servicio de Neumología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid



**La falta de aire, el sufrimiento que produce, afecta a las emociones y a los sentimientos, y altera el autoconcepto y disminuye la autoconfianza. La dificultad para respirar durante el esfuerzo limita la capacidad de las personas con enfermedades respiratorias crónicas (como la epoc) para mantener actividades físicas y sociales que son importantes para el bienestar, lo que compromete la calidad de vida y conduce con frecuencia a problemas psicológicos<sup>1-3</sup>. Además, suele darse culpabilidad personal por tener epoc, debido a que el inicio de la enfermedad se atribuye comúnmente a la conducta tabáquica, lo que puede conducir a experimentar emociones negativas como culpa y vergüenza. Todo esto puede llevar a una menor búsqueda de ayuda, menor adherencia a la oxigenoterapia, falta de atención pulmonar en la rehabilitación (RP) y aislamiento social<sup>4-7</sup>.**

En las personas con epoc, estos sentimientos de autoestima pueden verse acentuados cuando, por su debilidad y necesidad, requieren buscar ayuda de los miembros de la familia<sup>8</sup>. La falta de aire es uno de los síntomas que más sufrimiento generan en las personas. No poder respirar con normalidad tiene un impacto directo en cualquier actividad que hagamos en nuestra vida diaria, y esto obliga a cambiar el estilo de vida. Rutinas como ir a comprar empiezan a estar condicionadas por la limitación de la falta de aire, y es que la respiración nos acompaña siempre: respiramos una media de 24.000 veces al día y, tal como me decía un paciente, con que te falte una sola vez, sufrimos.

En una encuesta a 2426 pacientes con epoc menores de 65 años en seis países se encontró que más de la mitad de las personas sentía que ya no podía alcanzar objetivos en su vida; el 41 % de los participantes aseguró que no podía hacer planes de futuro; el 26 % mencionó la imposibilidad de cuidar a la familia como antes; el 58 % había reducido las salidas sociales; el 52 % sentía vergüenza por las crisis de tos en público; el 17 % consideraba que era una carga para sus amigos y familiares, y el 61 % pensaba que el oxígeno era más una carga que un beneficio.

*La falta de aire es uno de los síntomas que más sufrimiento generan en las personas. No poder respirar con normalidad tiene un impacto directo en cualquier actividad que hagamos en nuestra vida diaria, y esto obliga a cambiar el estilo de vida*

## *Los profesionales sanitarios ya no solo ven «el pulmón» de las personas con epoc, sino también sus sentimientos, sus emociones*

En la atención del paciente con enfermedades respiratorias crónicas es imposible no cuidar de las emociones. Las expresiones de sufrimiento de las personas en su día a día son con frecuencia el centro de la consulta, porque el paciente sufre. Los profesionales sanitarios ya no solo ven «el pulmón» de las personas con epoc, sino también sus sentimientos, sus emociones. En este tipo de pacientes son necesarios la formación en habilidades de comunicación y el manejo de problemas psicológicos como la ansiedad y la depresión, y, sobre todo, entender por qué sucede esto.

El verdadero cambio de la neumología está en atender a la persona con sus síntomas físicos pero teniendo en cuenta los aspectos psicológicos, sociales y espirituales. Solo siendo «neumocionales» podremos llegar a la excelencia del cuidado, ofreciendo a las personas con enfermedades respiratorias crónicas los últimos avances de la ciencia y de la mejor manera posible. ■

## **Bibliografía**

1. Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, et al.; ATS/ERS Pulmonary Rehabilitation Writing Committee. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173(12): 1390-1413.
2. Williams V, Bruton A, Ellis-Hill C, McPherson K. What really matters to patients living with chronic obstructive pulmonary disease? An exploratory study. *Chron Respir Dis.* 2007; 4(2): 77-85.
3. Yohannes AM, Willgoss TG, Baldwin RC, Connolly MJ. Depression and anxiety in chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, relevance, clinical implications and management principles. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2010; 25(12): 1209-1221.
4. Arne M, Emtner M, Janson S, Wilde-Larsson B. COPD patients perspectives at the time of diagnosis: a qualitative study. *Prim Care Respir J.* 2007; 16(4): 215-221.
5. Earnest MA. Explaining adherence to supplemental oxygen therapy: the patient's perspective. *J Gen Intern Med.* 2002; 17(10): 749-755.
6. Clancy K, Hallet C, Caress A. The meaning of living with chronic obstructive pulmonary disease. *J Nurs Healthc Chronic Illn.* 2009; 1(1): 78-86.
7. Harrison SL, Robertson N, Apps L, C Steiner M, Morgan MD, Singh SJ. "We are not worthy" understanding why patients decline pulmonary rehabilitation following an acute exacerbation of COPD. *Disabil Rehabil.* 2015; 37(9): 750-756.
8. Guthrie SJ, Hill KM, Muers ME. Living with severe COPD. A qualitative exploration of the experience of patients in Leeds. *Respir Med.* 2001; 95(3): 196-204.

\*SEIOMM: Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral.

\*Tratamiento de la deficiencia de vitamina D en adultos y prevención de la deficiencia de vitamina D en adultos con riesgos identificados.

Referencias: 1. Ficha técnica HIDROFEROL<sup>®</sup> 0,266 mg cápsulas blandas. 2. Casado E, Quesada JM, Naves M, et al. Recomendaciones de la SEIOMM en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D. Rev Osteoporos Metab Miner. 2021; 13(2): 84-97. 3. Naves Diaz M, et al. Recomendaciones conjuntas sobre el manejo del paciente con osteoporosis y/o fracturas por fragilidad durante y después de la pandemia por COVID-19 de la SEIOMM, SEFRAOS, SER, SEMI, SEGG, SEMG, SEMERGEN y SEEN. Rev Osteoporos Metab Miner. 2021 Epub ahead of print.

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas. 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada cápsula blanda contiene 0,266 mg de calcifediol monohidrato. Excipientes con efecto conocido: Cada cápsula blanda contiene 5 mg de etanol, 22 mg de sorbitol (E-420) y 1 mg de colorante amarillo anaranjado (E-110). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsula blanda. Cápsula de gelatina blanda de color naranja, ovalada, de 15 mm por 9 mm, que contiene un líquido claro, de baja viscosidad y libre de partículas.

**4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento de la deficiencia de vitamina D (niveles de 25(OH)D < 25 nmol/l) en adultos. Prevención de la deficiencia de vitamina D en adultos con riesgos identificados, tales como pacientes con síndrome de malabsorción, enfermedad renal crónica-enfermedad mineral ósea (ERC-EMO) u otros riesgos identificados. Como adyuvante en el tratamiento específico de la osteoporosis en pacientes con deficiencia de vitamina D o con riesgo de deficiencia de vitamina D. **4.2. Posología y forma de administración. Posología.** El tratamiento de la deficiencia de vitamina D y la prevención de la deficiencia de vitamina D en pacientes con riesgos identificados: una cápsula una vez al mes. Como coadyuvante en el tratamiento específico de la osteoporosis: una cápsula una vez al mes. En algunos pacientes pueden ser necesarias dosis más altas tras comprobar analíticamente la magnitud de la deficiencia. En esos casos, la dosis máxima administrada no debe exceder de una cápsula por semana. Una vez que los niveles séricos de 25(OH)D se establezcan dentro del rango deseado, se deberá interrumpir el tratamiento o reducir la frecuencia de administración. Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas no es para uso diario. La dosis, frecuencia y duración del tratamiento deberán ser determinadas por el prescriptor, teniendo en cuenta los niveles séricos de 25(OH)D, el tipo y condiciones del paciente y otras comorbilidades como la obesidad, el síndrome de malabsorción o el tratamiento con corticosteroides. Hidroferol 0,266 mg cápsula blanda se recomienda cuando se prefiere una administración espaciada en el tiempo. Deben vigilarse las concentraciones séricas de 25(OH)D, generalmente al cabo de 3 o 4 meses desde el inicio del tratamiento. La potencia de este medicamento a veces se expresa en unidades internacionales. Estas unidades no son intercambiables con las unidades utilizadas para expresar la potencia de los medicamentos con colecalciferol (vitamina D) (ver sección 4.4). • Pacientes con insuficiencia renal. El uso de Hidroferol en pacientes con enfermedad renal crónica debe ir acompañado de un control periódico del calcio y el fósforo séricos, y de la prevención de hipercalcemia (ver sección 4.4). • Pacientes de edad avanzada. No se han observado diferencias generales de seguridad o eficacia entre los pacientes geriátricos y los adultos jóvenes. • Población pediátrica. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Hidroferol en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos. **Forma de administración.** Via oral. **4.3. Contraindicaciones.** -Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. -Hipercalcemia (calcemia > 2,6 mmol/L) o hipercalcia. -Litiasis cálcica. -Hipervitaminosis D. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo. Hipercalcemia e hiperfosfatemia.** Para obtener una respuesta clínica adecuada a la administración oral de calcifediol, se requiere también que la ingesta de calcio en la dieta sea adecuada. Por tanto, para controlar los efectos terapéuticos, se deberían monitorizar en suero, además del 25(OH)D: el calcio, el fósforo y la fosfatasa alcalina, así como el calcio y fósforo urinarios en 24 horas. Una caída en los niveles séricos de fosfatasa alcalina normalmente precede a la aparición de hipercalcemia. Una vez que el paciente tiene normalizados estos parámetros y está en régimen de tratamiento de mantenimiento, se deberían realizar regularmente las citadas determinaciones, especialmente los niveles séricos de 25(OH)D y de calcio. **Insuficiencia renal.** Se aconseja administrar con precaución. El uso de este medicamento en pacientes con enfermedad renal crónica debe ir acompañado de un control periódico de calcio y fósforo plasmáticos, y de la prevención de la hipercalcemia. La transformación a calcitriol tiene lugar en el riñón por lo que, en caso de una insuficiencia renal grave (aclaramiento renal de creatinina menor a 30 ml/min), puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos. **Insuficiencia cardíaca.** Se requiere una especial precaución. Se debe monitorizar en todo momento la calcemia del individuo, especialmente en pacientes en tratamiento con digitálicos, ya que podría producirse hipercalcemia y aparecer arritmias; se recomienda realizar dichas determinaciones dos veces por semana al comienzo del tratamiento. **Hipoparatiroidismo.** La 1-alfa-hidroxiolasa se activa por la parathormona. Como consecuencia, en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del calcifediol. **Cálculos renales.** Se debe controlar la calcemia, ya que la vitamina D aumenta la absorción del calcio y puede agravar el cuadro. En estos pacientes se deben administrar suplementos de vitamina D solo si los beneficios superan a los riesgos. **Inmovilización prolongada.** En pacientes con una inmovilización prolongada puede ser necesaria la reducción de la dosis para evitar hipercalcemia. **Sarcoidosis, tuberculosis u otras enfermedades granulomatosas.** Debe emplearse con precaución dado que estas patologías conducen a una mayor sensibilidad al efecto de la vitamina D, así como al aumento del riesgo de padecer reacciones adversas a dosis inferiores a las recomendadas del medicamento. En estos pacientes es preciso controlar las concentraciones séricas y urinarias de calcio. **Interferencias con pruebas analíticas.** El calcifediol puede interferir con la determinación del colesterol (método de Zlatkis-Zak), dando lugar a falsos aumentos de los niveles de colesterol sérico. **Advertencias sobre excipientes.** Este medicamento contiene 5 mg de alcohol (etanol) en cada cápsula blanda. Esta cantidad en cada cápsula es equivalente a menos de 1 ml de cerveza o 1 ml de vino. La pequeña cantidad de alcohol en este medicamento no tendrá efectos notables. Este medicamento contiene 22 mg de sorbitol en cada cápsula blanda. Este medicamento contiene colorante amarillo anaranjado S (E-110) que puede producir reacciones alérgicas. Las unidades internacionales (UI) no deben usarse para determinar la dosis de calcifediol ya que esto podría dar lugar a una sobredosis. En su lugar, se debe seguir la recomendación posológica de la sección 4.2. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. - Fenitoína, fenobarbital, primidona y otros inductores enzimáticos:** los inductores enzimáticos pueden reducir las concentraciones plasmáticas de calcifediol e inhibir sus efectos por inducción de su metabolismo hepático. Por esta razón, generalmente se recomienda la monitorización de los niveles de 25-OH-D séricos cuando se administra calcifediol con antiépilepticos inductores del CYP3A4 para considerar la suplementación. **-Glucósidos cardíacos:** el calcifediol puede producir una hipercalcemia, que puede a su vez potenciar los efectos inotrópicos de la digoxina y su toxicidad, produciendo arritmias cardíacas. **-Fármacos que disminuyen la absorción del calcifediol, como la colestiramina, el colestipol o el orlistat,** que pueden producir una disminución de los efectos. Se recomienda distanciar las dosis de estos medicamentos y los suplementos de vitamina D al menos 2 horas. **-Parafina y aceite mineral:** debido a la liposolubilidad del calcifediol, puede disolverse en la parafina y disminuir su absorción intestinal. Se recomienda utilizar otro tipo de laxantes o al menos distanciar las dosis. **-Diuréticos tiazídicos:** la administración conjunta de un diurético tiazídico (hidroclorotiazida) con suplementos de vitamina D, en pacientes con hipoparatiroidismo pueden dar lugar a una hipercalcemia, que puede ser transitoria o requerir interrupción de tratamiento del análogo de vitamina D. **-Algunos antibióticos, como la penicilina, la neomicina y el cloranfenicol,** pueden aumentar la absorción de calcio. **-Agentes que ligan fosfatos como sales de magnesio:** como la vitamina D tiene efecto sobre el transporte de fosfato en el intestino, riñón y hueso, podría producirse hipermagnesemia. La dosis de agentes que se unen al fosfato deberá ajustarse de acuerdo con las concentraciones séricas de fosfato. **-Verapamil:** algunos estudios muestran una posible inhibición de la acción antiangiogénica, debido al antagonismo de sus acciones. **-Vitamina D:** debe evitarse la coadministración de cualquier análogo de Vitamina D ya que pueden crearse efectos aditivos positivos e hipercalcemia. **-Suplementos de calcio:** debe evitarse la ingesta no controlada de preparados adicionales que contengan calcio. **-Corticosteroides:** contrarrestan los efectos de los medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. **Interacción con alimentos y bebidas.** Deben tenerse en cuenta los alimentos que puedan estar suplementados con vitamina D, ya que pueden crearse efectos aditivos. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo** No hay estudios controlados con calcifediol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No debe utilizarse este medicamento durante el embarazo. **Lactancia.** El calcifediol es excretado en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. La ingestión materna de altas dosis de calcifediol puede producir niveles altos de calcitriol en leche y causar hipercalcemia en el lactante. Este medicamento no debe utilizarse durante la lactancia. **Fertilidad.** No hay datos sobre el efecto del calcifediol en la fertilidad. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de calcifediol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8. Reacciones adversas.** Las frecuencias se asignan de la siguiente manera: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raros (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raros (<1/10.000) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Los efectos adversos relacionados con la vitamina D están asociados al aumento de los niveles de calcio cuando se produce una ingesta excesiva de vitamina D, es decir, asociados a sobredosificación o a tratamientos prolongados. Las dosis de análogos de vitamina D requeridas para producir hipervitaminosis varían considerablemente entre individuos. Las reacciones adversas debidas al aumento de los niveles de calcio pueden aparecer de forma precoz o tardía (ver sección 4.9 sobredosis). **Sistema Inmune.** Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): reacciones de hipersensibilidad (como anafilaxia, angioedema, disnea, erupción cutánea, edema localizado/ hinchazón local y eritema). **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): hipercalcemia e hipercalcia. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. **4.9. Sobredosis. Síntomas.** La administración de vitamina D a dosis altas o durante largos periodos de tiempo puede producir hipercalcemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia e insuficiencia renal. Como síntomas iniciales de la intoxicación pueden aparecer debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, anorexia, sequedad de boca, sabor metálico, náuseas, vómitos, espasmos abdominales, poliuria, polidipsia, nicturia, estreñimiento o diarrea, vértigos, tinnitus, ataxia, exantema, hipotonia (sobre todo en niños), dolor muscular u óseo e irritabilidad. Entre los síntomas más tardíos de la hipercalcemia están: rinorrea, prurito, disminución de la libido, nefrocalcinosis, insuficiencia renal, osteoporosis en adultos, retardo del crecimiento en niños, pérdida de peso, anemia, conjuntivitis con calcificación, fotofobia, pancreatitis, elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia, incremento de transaminasas (SGOT y SGPT), hipertermia, calcificación vascular generalizada, convulsiones, calcificación de tejidos blandos. Raramente, los pacientes pueden desarrollar hipertensión o síntomas psicóticos; la fosfatasa alcalina sérica puede disminuir; los desequilibrios hidroelectrolíticos junto con moderada acidosis pueden dar lugar a arritmias cardíacas. En las situaciones más graves, en las que la calcemia supera los 3 mmol/l, se puede generar síncope, acidosis metabólica y coma. Aunque los síntomas de la sobredosis suelen ser reversibles podría provocarse fallo renal o cardíaco. Está aceptado que niveles séricos de 25(OH)-colecalciferol superiores a 375 nmol/l pueden asociarse con un aumento de la incidencia de efectos adversos. Es típico de esta sobredosis el aumento de calcio, fosfato, albúmina y nitrógeno ureico en sangre y los de colesterol y transaminasas en sangre. **Tratamiento:** El tratamiento de la intoxicación por el calcifediol consiste en: 1. retirada del tratamiento (con calcifediol) y de cualquier suplemento de calcio que se esté administrando. 2. seguir una dieta baja en calcio. Para aumentar la eliminación del calcio se aconseja administrar grandes volúmenes de fluidos, tanto por vía oral como por vía parenteral, y si es necesario, administrar glucocorticoides y realizar una diuresis forzada con diuréticos del asa como la furosemida. 3. En el caso de que la ingestión haya ocurrido en las 2 horas anteriores, se puede realizar un lavado gástrico y forzar la emesis. Si la vitamina D ha pasado ya del estómago, se puede administrar también un laxante del tipo de la parafina o aceite mineral. Si la vitamina D ya se ha absorbido, se puede recurrir a una hemodiálisis o a una diálisis peritoneal con una solución dializadora carente de calcio. La hipercalcemia derivada de la administración de calcifediol durante un periodo prolongado de tiempo, persiste aproximadamente 4 semanas tras la interrupción del tratamiento. Los signos y síntomas de hipercalcemia son normalmente reversibles, pero la calcificación metastásica puede producir insuficiencia renal o cardíaca graves y muerte. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacológico: Vitamina D y análogos. Código ATC: A11C06. **Mecanismo de acción.** La vitamina D tiene dos formas principales: D2 (ergocalciferol) y D3 (colecalciferol). La vitamina D3 se sintetiza en la piel por la exposición a la luz solar (radiación ultravioleta) y se obtiene en la dieta. La vitamina D3 debe someterse a un proceso metabólico de dos pasos para ser activa; el primer paso se produce en la fracción microsomal del hígado donde es hidroxilada en la posición 25 (25-hidroxicolecalciferol o calcifediol); el segundo proceso tiene lugar en el riñón donde se forma el 1,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol por intervención de la enzima 25-hidroxicolecalciferol 1-hidroxilasa; la conversión a 1,25-dihidroxicolecalciferol está regulada por su propia concentración, por la hormona paratiroidea (PTH) y por la concentración sérica de calcio y fosfato. Existen otros metabolitos de función no conocida. Desde el riñón, el 1,25-dihidroxicolecalciferol es transportado a los tejidos diana (intestino, hueso, posiblemente riñón y glándula paratiroidea) por unión a proteínas específicas del plasma. **Efectos farmacodinámicos.** La vitamina D fundamentalmente aumenta la absorción de calcio y fósforo en el intestino y favorece la formación y mineralización ósea normal y actúa a tres niveles: **-Intestino:** la vitamina D estimula la absorción de calcio y fósforo en el intestino delgado. **-Hueso:** el calcitriol estimula la formación ósea al aumentar los niveles de calcio y fosfato y estimula las acciones de los osteoblastos. **-Riñones:** el calcitriol estimula la reabsorción tubular del calcio. **-Glándulas paratiroideas:** la vitamina D inhibe la secreción de hormona paratiroidea. **Eficacia clínica y seguridad.** La eficacia y seguridad de calcifediol monohidrato 0,266 mg cápsulas blandas se ha evaluado en un estudio aleatorio y doble ciego en mujeres posmenopáusicas con niveles séricos de 25(OH)D < 50 nmol/l). 303 sujetos fueron aleatorizados, de los cuales 298 constituyeron la población por intención de tratar. Las pacientes fueron tratadas con calcifediol monohidrato 0,266 mg/mes (N=200) o colecalciferol (N=98) a una dosis de 625 microgramos/mes (25.000 UI). En el grupo de calcifediol, 98 pacientes recibieron el tratamiento durante 4 meses; el resto de pacientes (N=102) y el grupo de colecalciferol recibieron el tratamiento durante 12 meses. Después de 1 mes, el 13,5% de las pacientes tratadas con calcifediol monohidrato alcanzaron niveles de 25(OH)D superiores a 30 ng/ml (75 nmol/l) y después de 4 meses, este porcentaje aumentó a un 35%. Los niveles más altos de 25(OH)D con calcifediol monohidrato se alcanzaron después de 4 meses de tratamiento, indicando que no existe un efecto acumulativo. La siguiente tabla muestra el aumento de las concentraciones de 25(OH)D (en ng/ml) desde el inicio del tratamiento, como valores medios (SD):

	Calcifediol 0, 266 mg	Colecalciferol 625 µg
<b>Inicio</b>	12.8 (3.9)	13.2 (3.7)
<i>Aumentos desde el inicio:</i>		
<b>Mes 1</b>	9.7 (6.7)	5.1 (3.5)
<b>Mes 4</b>	14.9 (8.1)	9.9 (5.7)
<b>Mes 12</b>	11.4 (7.4)	9.2 (6.1)

\*Los resultados se muestran como la media (SD).

**5.2. Propiedades farmacocinéticas. Absorción.** El calcifediol se absorbe bien a nivel intestinal. Por este procedimiento se absorbe aproximadamente en un 75 - 80%. A través de la administración oral de calcifediol, la concentración sérica máxima de 25(OH)-colecalciferol se alcanza a las 4 horas aproximadamente. **Distribución.** El calcifediol circula por la sangre unido a una α-globulina específica (DBP). Se almacena en el tejido adiposo y músculo por periodos prolongados. El almacenamiento en el tejido adiposo es inferior al de vitamina D debido a su escasa solubilidad lipídica. **Metabolismo o Biotransformación.** La formación de calcitriol a partir del calcifediol está catalizada por la enzima 1-alfa-hidroxiolasa, CYP27B1, situada en el riñón y todos los tejidos que responden a la vitamina D. El CYP27B1, localizado en estos tejidos cataliza tanto el calcifediol como el calcitriol hasta convertirlos en metabolitos inactivos. **Eliminación.** El calcifediol tiene una vida media aproximada de 18 a 21 días y se excreta fundamentalmente en la bilis. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Únicamente se observaron reacciones en los estudios preclínicos a exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico. Altas dosis de vitamina D (de 4 a 15 veces las dosis recomendadas en humanos) han demostrado ser teratogénicas en animales, pero hay escasez de estudios en humanos. La vitamina D puede producir una hipercalcemia en la madre que de lugar asimismo a un síndrome de estenosis aórtica supravulvar, retinopatía y retraso mental en el niño y neonato. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Etanol anhidro. Triglicéridos de cadena media. Gelatina. Glicerol. Sorbitol (70%) (E-420). Dióxido de titanio (E-171). Colorante amarillo anaranjado (E-110). **6.2. Incompatibilidades.** No procede. **6.3. Periodo de validez.** 4 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Envase conteniendo 5 o 10 cápsulas en blíster de PVC/PVDC-Al. Los blísters se presentan empaquetados en una caja de cartón. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial para su eliminación. 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. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Faes Farma S.A. Máximo Aguirre, 14 48940 Leioa (Bizkaia) España. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 80.095 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 5 agosto 2015. Fecha de la última renovación: 5 agosto 2020. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** Agosto 2021. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/> **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA.** Con receta ordinaria. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Aportación normal. Hidroferol cápsulas blandas: envase de 10 cápsulas:12,61 € (PVP); 13,11 € (PVP IVA); envase 5 cápsulas:6,30 € (PVP); 6,56 € (PVP IVA).

Prevención y tratamiento\* del déficit de vitamina D.<sup>1</sup>

**HIDROFEROL<sup>®</sup>** 0,266 mg  
cápsulas blandas Calcifediol

*Siempre por delante*



Se recomienda prescribir calcifediol si el paciente tiene déficit de 25-hidroxivitamina D, por los efectos beneficiosos en su patología ósea y por el posible efecto en la evolución de la COVID-19.<sup>3</sup>

[www.bibliotecahd.com](http://www.bibliotecahd.com)



DE EXPERIENCIA.  
PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO  
DE LA HIPOVITAMINOSIS D.

**FAES FARMA**  
Cuidando el hoy y el mañana

# Ellipta®: único dispositivo que ofrece doble broncodilatación y triple terapia para pacientes con EPOC\*

elige  
Ellipta®

DOBLE BRONCODILATACION LAMA/LABA



**LAVENTAIR®**  
Ellipta®

umeclidinio/vilanterol



TRIPLE TERAPIA ICS/LAMA/LABA



**ELEBRATO®**  
Ellipta®

furoato de fluticasona  
umeclidinio/vilanterol



Fichas Técnicas  
de productos



ACCEDE A LAS NUEVAS  
RECOMENDACIONES GOLD 2023



\*En España. FTs en el interior.

(▼) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

**FAES FARMA**  
Cuidando el hoy y el mañana

# Sistemas simplificados de diagnóstico de la epoc

A pesar de su elevado **impacto socio sanitario**, la epoc tiene una **elevada tasa de infradiagnóstico**

Prevalencia >10%

3.<sup>a</sup> causa de muerte

Tendencia al aumento en ciudades y mujeres



3.<sup>a</sup> causa de DALY en personas de 65-80 años



Tasa similar en países desarrollados y en vías de desarrollo; por lo tanto, independiente del grado de acceso a los sistemas sanitarios.

## ¿Cómo reducir el infradiagnóstico de la epoc?

Las guías GOLD y GesEPOC recomiendan el cribado oportunista de la población general, especialmente la de riesgo y con síntomas respiratorios crónicos

Herramientas para el cribado de la epoc		
<b>Cuestionarios de síntomas</b>	<b>Microespirómetros</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usan maniobra forzada</li> <li>• Buena correlación con la espirometría convencional</li> <li>• Resultados: FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>6</sub> y FEV<sub>1</sub>/FEV<sub>6</sub></li> <li>• Dos modelos disponibles en España</li> </ul>	
<b>CAPTURE®</b> 	<b>PiKo-6®</b> 	<b>COPD-6®</b> 
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilidad, 95%</li> <li>• Especificidad, 45%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC ~0,85</li> <li>• Sensibilidad &gt;80%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC ~0,85</li> <li>• Sensibilidad &gt;80%</li> </ul>
<b>Cuestionario + microespirómetro: Sensibilidad, 89%; especificidad, 93%</b>		



Posterior confirmación diagnóstica con espirometría convencional

### Problema: escaso uso de los microespirómetros en consulta

Una **causa puede ser** la necesidad de establecer contacto con el sistema sanitario para realizar las pruebas



### La telemedicina puede ser la solución

APP de función pulmonar para smartphones



AUC: Área bajo la curva; DALY: Años de vida ajustados por discapacidad; FEV: Volumen espiratorio forzado; GesEPOC: Guía española de la epoc; GOLD: Estrategia global para el diagnóstico, la prevención y el manejo de la epoc.

# Conecta con el CONTROL del asma y epoc



Toma única diaria<sup>1-4</sup>

Facilidad de uso<sup>1-5</sup>

Adherencia<sup>6,7</sup>

CONTROL<sup>8-10</sup>



RESP-22000-000004-2023

▼ **ROLUFTA®**  
Ellipta®

umeclidinio  
EPOC

▼ **REVINTY®**  
Ellipta®

furoato de  
fluticasona/vilanterol  
EPOC y ASMA

▼ **LAVENTAIR®**  
Ellipta®

umeclidinio/vilanterol  
EPOC

▼ **ELEBRATO®**  
Ellipta®

furoato de fluticasona  
umeclidinio/vilanterol  
EPOC



Fichas Técnicas  
de productos

**FAES FARMA**  
Cuidando el hoy y el mañana

## Bibliografía

1. Ficha técnica de Rolufta® (umeclidinio) 2. Ficha técnica Revinty® 92/22 y 184/22 (furoato de fluticasona/vilanterol). 3. Ficha técnica de Laventair® (umeclidinio/vilanterol). 4. Ficha técnica de Elebrato® (furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol). Consulte las fichas técnicas completas en <https://cima.aemps.es>. 5. Svedsater H, Jacques L. Ease of use of the ELLIPTA dry powder inhaler: data from three randomised controlled trials in patients with asthma. NPJ Prim Care Respir Med. 2014;24:14019. 6. Pérez de Llano L, Sanmartín AP, González-Barcala FJ et al. Assessing adherence to inhaled medication in asthma: Impact of once-daily versus twice-daily dosing frequency. The ATAUD study. J Asthma. 2018 Sep;55(9):933-938. 7. Averell CM, Stanford RH, Laliberté F. Medication adherence in patients with asthma using once-daily versus twice-daily ICS/LABAs. J Asthma. 2021 Jan;58(1):102-111. 8. Woodcock A, et al. Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol combination in adult and adolescent patients with persistent asthma: a randomized trial. Chest. 2013;144(4):1222-9. 9. Vestbo J, et al. Effectiveness of Fluticasone Furoate-Vilanterol for COPD in Clinical Practice. N Engl J Med. 2016;375(13):1253-60. 10. Halpin DMG, et al. INTREPID: single- versus multiple-inhaler triple therapy for COPD in usual clinical practice. ERJ Open Res. 2021;7(2):00950-2020.

(▼) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.