



Editorial 3

El farmacéutico comunitario en la gestión integral de la EPOC

Artículo de portada 5

Inteligencia artificial y ejercicio profesional en medicina

Visión del neumólogo 9

Mujer en la EPOC

Imagen 13

Ecografía torácica en Atención Primaria, visión del médico de familia

Firma invitada 21

Nuevas tecnologías en el diagnóstico y control de la EPOC

Opinión 26

Salud sexual y enfermedad respiratoria

Visión del médico de 29

Atención Primaria

Continuidad asistencial entre AP y Neumología

Guías 32

Breve reseña de novedades Gold 2024

Caso clínico 35

Interpretación de una espirometría: viejos y nuevos problemas

Infografía 43

Elige tratamiento sin cambiar de dispositivo



▼ ROLUFTA® Ellipta®

umeclidinio
EPOC

REVINTY® Ellipta®

furoato de
fluticasona/vilanterol
EPOC

▼ 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.

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)

©2024 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

El farmacéutico comunitario en la gestión integral de la EPOC

Francisco Javier Plaza Zamora

Farmacéutico comunitario en Mazarrón (Murcia). Vicepresidente 2.º de la SEFAC (Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria)

María es una usuaria habitual de la farmacia, tiene 40 años y últimamente ha venido varias veces consultando por un remedio para la tos con moco que tiene desde hace semanas. Fuma desde los 18 años, 10 cigarrillos al día. María no siente que pueda padecer una enfermedad crónica; busca remedio para un síntoma que ella piensa que puede ser menor, pero podría padecer enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Actualmente existe un alto infradiagnóstico de la EPOC en la población española (alrededor de un 74,6 %)¹. La aparición de síntomas relacionados con la enfermedad, como la disnea o el aumento de la expectoración, suelen ser relacionados por los pacientes con el paso de los años. Por la farmacia comunitaria pasan 7 de cada 10 usuarios una vez al mes², por lo que el farmacéutico comunitario (FC) puede colaborar en la detección de posibles pacientes como María, con tos, expectoración y/o disnea, y con factores de riesgo asociados, principalmente el tabaquismo³.

Para realizar el cribado de la EPOC, el FC se puede apoyar en herramientas como el test Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Population Screener (COPDPS), validado para población española, de uso rápido, con cinco preguntas relacionadas con la disnea, la tos con expectoración, la limitación de la actividad física, el tabaquismo y la edad. Tras la obtención de valores de posible EPOC, el FC podría hacer una espirometría portátil para aumentar la especificidad de la derivación al médico de familia para obtener un diagnóstico adecuado⁴.

En pacientes diagnosticados de EPOC, el FC puede actuar desde el inicio, una vez que retira por primera vez la medicación de la farmacia comunitaria o comenta que le han diagnosticado la enfermedad. A través de los servicios profesionales farmacéuticos asistenciales (SPFA), el FC, puede⁵:

1. Educar al paciente sobre la enfermedad y su tratamiento farmacológico y no farmacológico⁶.
2. Revisar el manejo de los dispositivos de inhalación al menos una vez cada dos meses, además de verificar si el dispositivo se adecúa al flujo inspiratorio del paciente⁷.
3. Comprobar el grado de adhesión a la terapia inhalada mediante el uso del Test de Adhesión a los Inhaladores (TAI) y la retirada de la medicación crónica para la EPOC de la receta electrónica⁸.
4. Vigilar la posible aparición de reacciones adversas e interacciones asociadas a la farmacoterapia⁹.

5. Hacer recomendaciones nutricionales enfocadas a la EPOC⁹.
6. Recomendar vacunación de la gripe, COVID-19, neumococo, tos ferina y herpes zóster¹⁰.
7. Realizar cesación tabáquica en pacientes que siguen fumando¹¹.
8. Medir la evolución en la calidad de vida del paciente mediante el Test de Evaluación de la EPOC (CAT)¹².
9. Derivar al médico de familia tras una visita a Urgencias o tras uso de corticoides orales o antibióticos por causa de la EPOC¹⁰.

En resumen, el farmacéutico comunitario es un profesional sanitario cercano y accesible, que puede colaborar con el equipo multidisciplinar en la detección precoz de la enfermedad y en el seguimiento del paciente con EPOC, sumando para obtener los mejores resultados en salud por el bien de los pacientes. ■

Bibliografía

1. Soriano JB, Alfrageme 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(1): 61-69.
2. Stada Health Report 2022 [citado 13 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://www.stada.com/media/7197/health-report-2022_final.pdf
3. Van der Molen T, van Boven JFM, Maguire T, Goyal P, Altman P. Optimizing identification and management of COPD patients - reviewing the role of the community pharmacist: role of community pharmacists in optimizing COPD management. Br J Clin Pharmacol. 2017; 83(1): 192-201.
4. Represas Represas C, Botana Rial M, Leiro Fernández V, González Silva AI, Del Campo Pérez V, Fernández-Villar A. Validación del dispositivo portátil COPD-6 para la detección de patologías obstructivas de la vía aérea. Arch Bronconeumol. 2010; 46(8): 426-432.
5. Plaza Zamora FJ, Mendoza Barbero A, Moranta Ribas FX, Busquets i Casso A, Arenas Jové S, Andraca Iturbe L, et al. Programa para la prestación del servicio profesional de cribado y abordaje de la EPOC en farmacia comunitaria. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria (SEFAC); 2022.
6. Tommelein E, Mehuys E, Van Hees T, Adriaens E, Van Bortel L, Christiaens T, et al. Effectiveness of pharmaceutical care for patients with chronic obstructive pulmonary disease (PHARMACOP): a randomized controlled trial: the PHARMACOP trial. Br J Clin Pharmacol. 2014; 77(5): 756-766.
7. Rodrigues AT, Romano S, Romão M, Figueira D, Bulhosa C, Madeira A, et al. Effectiveness of a pharmacist-led intervention on inhalation technique for asthma and COPD patients: the INSPIRA pilot cluster-randomized controlled trial. Respir Med. 2021; 185: 106507.
8. Plaza V, Giner J, Curto E, Alonso-Ortiz M, Orue M, Vega JM, et al.; Investigators of the RE-TAI study. Assessing adherence by combining the test of adherence to inhalers with pharmacy refill records. J Investig Allergol Clin Immunol. 2021; 31(1): 58-64.
9. Collins PF, Yang IA, Chang YC, Vaughan A. Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence update. J Thorac Dis. 2019; 11(Suppl 17): S2230-S2237.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2023 Report). 2023. Disponible en: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
11. Gómez Martínez JC, Gaztelurrutia Lavesa L, Mendoza Barbero A, Plaza Zamora J, Lage Piñón M, Aguiló Juanol M, et al. Smoking cessation intervention in the community pharmacy: cost-effectiveness of a non-randomized cluster-controlled trial at 12-months' follow-up. Research in Social and Administrative Pharmacy. 2023; S1551741123003686.
12. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. Eur Respir J. 2009; 34(3): 648-654.

El farmacéutico comunitario es un profesional sanitario cercano y accesible, que puede colaborar con el equipo multidisciplinar en la detección precoz de la enfermedad y en el seguimiento del paciente con EPOC, sumando para obtener los mejores resultados en salud por el bien de los pacientes

Inteligencia artificial y ejercicio profesional en medicina

Julio Mayol

Unidad de Innovación. Hospital Clínico San Carlos. Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos. Universidad Complutense de Madrid



La inteligencia artificial (IA) es un área de las ciencias de la computación que busca crear máquinas y aplicaciones capaces de imitar algunas de las capacidades y funciones del ser humano, entre las que se encuentran el aprendizaje, el razonamiento, la comunicación y la resolución de problemas. La IA se basa en algoritmos que procesan grandes cantidades de datos para encontrar patrones, relaciones y predicciones.

Este campo surgió con los trabajos de Alan Turing sobre números computables y su famosa pregunta «¿Pueden pensar las máquinas?» en su trabajo *Computing Machinery and Intelligence*¹ a mediados del siglo XX. Pero es en los últimos años cuando hemos visto un crecimiento exponencial de herramientas de IA con posible aplicación a la práctica médica. En este artículo revisamos la tecnología disponible, sus posibles aplicaciones, y los retos que hay que enfrentar para que la IA sirva para luchar contra los grandes retos que la asistencia sanitaria moderna nos impone.

Tipos de inteligencia artificial

Dentro de la IA hay diferentes tecnologías con distinto grado de madurez según el nivel de complejidad y sofisticación que presentan². Entre las más desarrolladas actualmente se encuentra el aprendizaje automático (*machine learning*), que consiste en entrenar a los sistemas para que aprendan de los datos y mejoren su rendimiento sin necesidad de programación explícita. Dentro del aprendizaje automático se incluyen técnicas como el aprendizaje supervisado, el aprendizaje no supervisado y el aprendizaje por refuerzo.

La tecnología que está atrayendo más atención pública últimamente es el procesamiento del lenguaje natural (*natural language processing* [NLP, por sus siglas en inglés]), que permite a los sistemas entender y generar lenguaje humano, tanto escrito como hablado. Algunas aplicaciones del procesamiento del lenguaje natural son los sistemas de traducción automática, los asistentes virtuales, los *chatbots* y los análisis de sentimientos.

Otras tecnologías de la IA que aún están en desarrollo o tienen un grado de implantación menor son:

- El reconocimiento de imágenes (*image recognition*), que se basa en la capacidad de los sistemas para identificar y clasificar objetos, personas, escenas o actividades en imágenes o vídeos. Algunos ejemplos de reconocimiento de imágenes son los sistemas de seguridad biométrica, los sistemas de diagnóstico médico en radiología, los sistemas de conducción autónoma y los sistemas de realidad aumentada.
- El razonamiento automático (*automated reasoning*) que consiste en dotar a los sistemas de la capacidad de inferir conocimiento a partir de hechos y reglas lógicas, así como de resolver problemas complejos mediante algoritmos. Algunas áreas donde se aplica el razonamiento automático son la robótica, la planificación, la optimización y la verificación formal.
- La representación del conocimiento (*knowledge representation*), que se refiere a la forma de codificar y almacenar la información que los sistemas necesitan para realizar sus tareas. Algunos ejemplos de representación del conocimiento son las ontologías, las redes semánticas, las bases de datos y los sistemas expertos.
- La visión artificial (*computer vision*), que engloba las técnicas que permiten a los sistemas percibir y comprender el entorno visual. Algunas aplicaciones de la visión artificial son el reconocimiento facial, la detección de movimiento, la reconstrucción 3D y la segmentación semántica.



El razonamiento automático (automated reasoning) que consiste en dotar a los sistemas de la capacidad de inferir conocimiento a partir de hechos y reglas lógicas, así como de resolver problemas complejos mediante algoritmos

Aplicaciones médicas

La IA es una tecnología que puede procesar y analizar datos médicos y sanitarios de forma rápida y precisa con el objetivo de mejorar los resultados y las experiencias de los pacientes³. Tiene diversas aplicaciones en el ejercicio médico, tanto en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades, como en la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos y vacunas. También se está evaluando su uso en educación médica y en la evaluación de conocimientos. Recientemente, se ha demostrado que una herramienta de NLP puede superar el examen para selección de especialistas de cirugía torácica del Sistema Andaluz de Salud⁴.

Algunos ejemplos de cómo se está aplicando la IA en la medicina actual son:

- El análisis de imágenes médicas, como radiografías, tomografías o resonancias, mediante algoritmos que pueden detectar signos de enfermedad, anomalías o tumores, y alertar a los profesionales para evitar que las lesiones pasen desapercibidas.
- El apoyo a la toma de decisiones clínicas, mediante herramientas que proporcionan información relevante, evidencia científica o recomendaciones personalizadas para cada paciente basándose en sus datos clínicos, genéticos o ambientales.
- La monitorización y seguimiento de pacientes mediante dispositivos que pueden medir sus signos vitales, su actividad física o su estado emocional, y enviar alertas o consejos en caso de riesgo o deterioro.
- La investigación y el desarrollo de nuevos tratamientos, mediante modelos que pueden simular el efecto de diferentes fármacos o vacunas en el organismo (gemelos digitales), acelerando el proceso de descubrimiento y reduciendo los costes y los ensayos clínicos.

Ventajas y retos de modelos de NLP (Chat GPT y GPT4) en el ámbito médico

ChatGPT es una herramienta de IA de propósito general que puede conversar con fluidez y responder a preguntas complejas de una forma coherente⁵. Se ha creado por OpenAI, una organización sin ánimo de lucro dedicada a la investigación en este campo. Entre sus potenciales aplicaciones en la medicina, tanto para los profesionales como para los pacientes, se encuentran:

- **Medicina predictiva:** en el caso de la demencia, ChatGPT puede detectar señales prematuras de trastornos cognitivos como el Alzheimer, analizando el lenguaje de los pacientes y sus posibles errores o dudas al hablar.
- **Orientación médica:** ChatGPT puede ofrecer información básica sobre síntomas, enfermedades, tratamientos o prevención basándose en fuentes científicas y actualizadas. También puede sugerir cuándo es necesario consultar a un médico o acudir a Urgencias.
- **Educación sanitaria:** puede escribir artículos sobre temas de salud, con referencias bibliográficas y un lenguaje claro y comprensible. También puede generar preguntas y respuestas para evaluar los conocimientos de los estudiantes o profesionales.
- **Asistencia personalizada:** puede diseñar dietas, programas de ejercicio físico o soporte psicológico adaptados a las necesidades y preferencias de cada persona. También puede monitorizar el estado de salud y enviar alertas o consejos.

GPT-4 es un modelo más avanzado de IA (ChatGPT está basado en una versión anterior, GPT3.5), que puede generar texto a partir de palabras clave o frases⁶. Se basa en un algoritmo llamado transformador generativo preentrenado, que aprende de una gran cantidad de datos de texto disponibles en internet. GPT-4 es la última versión de este modelo lanzada por la empresa OpenAI. Tiene numerosas aplicaciones potenciales en el campo de la medicina y las ciencias de la vida. Por ejemplo, puede responder a consultas médicas de forma precisa y adaptada al lenguaje del usuario, describir imágenes médicas con detalle, generar resúmenes de artículos científicos o sugerir posibles usos de fármacos o terapias. Con la adecuada definición del caso de uso, estas capacidades podrían ayudar a los profesionales sanitarios a mejorar su diagnóstico, tratamiento y educación médica, aunque quedan por validar casos de uso.

Sin embargo, ChatGPT y GPT-4 también tienen algunas limitaciones y riesgos. No son un modelo especializado en medicina, sino que son de propósito general, por lo que pueden cometer errores o inventar información que no está basada en fuentes fiables. Además, pueden ser vulnerables a ataques maliciosos o manipulaciones que alteren su funcionamiento o sus resultados.



Por tanto, se recomienda usar ChatGPT y GPT-4 con precaución y supervisión humana, y no confiar ciegamente en sus respuestas. Además, se plantean desafíos como la protección de la privacidad y la seguridad de los datos, la regulación ética y legal de su uso, o la formación y adaptación de los profesionales sanitarios a esta nueva realidad.

Conclusiones

Se está produciendo un gran incremento de la disponibilidad de herramientas de IA que tienen un enorme potencial en el ejercicio médico. Las actuales aplicaciones basadas en procesamiento de lenguaje natural disponibles de manera abierta están teniendo un gran impacto en el sector sanitario, y los casos de uso van surgiendo diariamente. Aunque los beneficios potenciales son enormes, hay que ser rigurosos con el uso de la IA en la práctica clínica por los riesgos éticos, legales y de seguridad que conlleva. ■

Bibliografía

1. Turing AM. I.—Computing Machinery and Intelligence. *Mind*. 1950; LIX(236): 433-460. <https://doi.org/10.1093/mind/LIX.236.433>
2. Russell SJ, Norvig P. *Inteligencia artificial: un enfoque moderno*. 3.ª ed. Madrid: Pearson Educación; 2010.
3. Jiang F, Jiang Y, Zhi H, Dong Y, Li H, Ma S, et al. Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. *Stroke Vasc Neurol*. 2017; 2(4): 230-243.
4. Fuentes-Martín A, Cilleruelo-Ramos A, Segura-Méndez B, Mayol J. Can an artificial intelligence model pass an examination for medical specialists? *Arch Bronconeumol*. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2023.03.017>
5. Biswas SS. Role of chat GPT in public health. *Ann Biomed Eng*. 2023; 51(5): 868-869. doi: 10.1007/s10439-023-03172-7.
6. GPT4 technical report. <https://arxiv.org/abs/2303.08774>

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



DOBLE BRONCODILATACIÓN LAMA/ LABA



LAVENTAIR®
Ellipta®

umeclidinio/ vilanterol



TRIPLE TERAPIA ICS/ LAMA/ LABA



ELEBRATO®
Ellipta®

furoato de fluticasona
umeclidinio/ vilanterol



ACCEDE AQUÍ
A LA ESTRATEGIA GOLD



FICHA TÉCNICA
DEL PRODUCTO

*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.

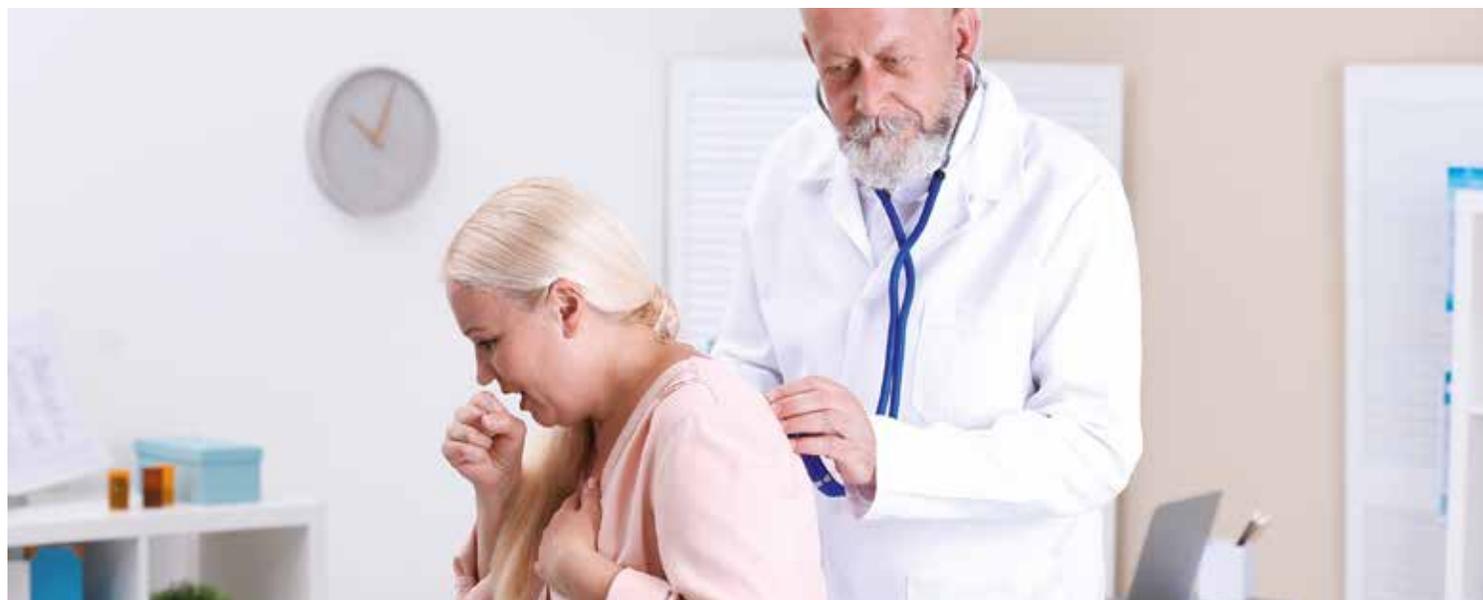
Mujer en la EPOC

Tamara Alonso Pérez¹, Joan B. Soriano Ortiz², Julio Ancochea Bermúdez³

¹Médico adjunto de Neumología. Hospital Universitario de La Princesa. Profesora asociada de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

²Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa. Hospital Universitario de La Princesa. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

³Profesor titular de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Jefe de Servicio de Neumología. Hospital Universitario de La Princesa. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III. Madrid.



La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad respiratoria frecuente e íntimamente ligada al consumo de tabaco. Considerada tradicionalmente como una «enfermedad de hombres», el envejecimiento poblacional y el aumento del tabaquismo en las mujeres han cambiado este paradigma, lo que ha traído consigo un interés creciente por caracterizar mejor la enfermedad en este género.

La EPOC se define como una enfermedad prevenible y tratable, que se caracteriza por una limitación crónica, progresiva y poco reversible al flujo aéreo asociada a la exposición al humo de tabaco y, en menor proporción, a tóxicos inhalados laborales, ambientales, o a productos derivados de la combustión de la biomasa. El desarrollo de la enfermedad también puede estar influido por factores propios del huésped, entre los que se incluye el desarrollo anormal de los pulmones¹⁻³.

El estudio sobre la carga global de las enfermedades Global Burden of Disease Study (GBD), de 2019, estimó que había 212 millones de casos de EPOC en el mundo, con una prevalencia puntual estandarizada de 2638 casos por 100 000 habitantes⁴.

Según estas cifras, la prevalencia de EPOC a nivel global ha aumentado de forma significativa en los últimos años, lo que refleja el aumento de la esperanza de vida pero también el incremento del consumo de tabaco. En nuestro país, los datos del estudio EPISCAN II muestran que la prevalencia de la EPOC alcanza el 11,8 % de la población de edad igual o superior a 40 años, a expensas de un crecimiento notable de la prevalencia de la enfermedad en las mujeres, en quienes asciende al 9,4 %. Junto a los datos de prevalencia, EPISCAN II arroja una tasa de infradiagnóstico en las mujeres del 80,6 %, frente al 70,4 % en los hombres⁵. Esta cifra concuerda con los datos obtenidos a este respecto en estudios previos, y pone de manifiesto la gravedad del problema del infradiagnóstico de la EPOC en este género⁶.

Tradicionalmente, la EPOC se ha sido considerado como una «enfermedad de hombres» debido a que su principal factor de riesgo, el tabaquismo, es un hábito tóxico clásicamente ligado a los hombres. Sin embargo, la incorporación de las mujeres al consumo de tabaco alrededor de la década de 1970 y su mayor longevidad han dado lugar en ellas a un aumento de las enfermedades respiratorias asociadas al tabaquismo, que ha servido de acicate para la investigación científica en este campo.

Uno de los aspectos que ha sido objeto de estudio hace referencia a los efectos nocivos que conlleva el hábito tabáquico en las personas fumadoras, y a la posible existencia de una mayor susceptibilidad en las mujeres a este daño, motivada por factores anatómicos, genéticos y hormonales. Varios estudios realizados a este respecto indican que el tabaquismo tiene un impacto mayor sobre el deterioro de la función pulmonar en las mujeres que en los hombres⁷⁻¹⁰, lo que apoyaría que ellas sean más vulnerables al daño que ejerce el tabaco y que experimenten formas de la enfermedad más graves y de inicio más temprano, como reflejan los resultados del análisis de la cohorte Genetic Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPDGene)¹¹. Las diferencias entre ambos sexos en cuanto a la presentación clínica y al curso clínico de la EPOC también han suscitado interés, si bien la evidencia científica disponible es limitada y arroja resultados, en ocasiones, contradictorios¹².

Estas potenciales diferencias entre ambos sexos en cuanto a vulnerabilidad, presentación y curso clínico de la EPOC son de absoluta relevancia, ya que tienen implicaciones en aspectos tan importantes como la calidad de vida relacionada con la salud, el pronóstico y la supervivencia de estos pacientes. Por ello, profundizar en el estudio de las características diferenciales de la EPOC en las mujeres es prioritario para lograr optimizar el abordaje global de la enfermedad en ellas.

En este contexto, nuestro grupo de investigación ha llevado a cabo un estudio cuya hipótesis de trabajo postula que en la EPOC existen diferencias clínicas relevantes entre hombres y mujeres, que condicionan una gravedad y pronóstico de la enfermedad distintos en ambos sexos. Se trata de un estudio observacional de cohortes ambispectivo e internacional en pacientes con diagnóstico de EPOC que forman parte de las cohortes que integran el consorcio COPD Cohorts Collaborative International Assessment (3CIA), entre las que se encuentra la del Hospital Universitario de La Princesa¹³.



Profundizar en el estudio de las características diferenciales de la EPOC en las mujeres es prioritario para lograr optimizar el abordaje global de la enfermedad en ellas

Se incluyeron 17 139 pacientes con diagnóstico de EPOC, pertenecientes a 22 cohortes de seguimiento prospectivo de 10 países diferentes, con una representación importante de mujeres (31,2 % del total de sujetos incluidos), lo que aporta una precisión y una representatividad sin precedentes.

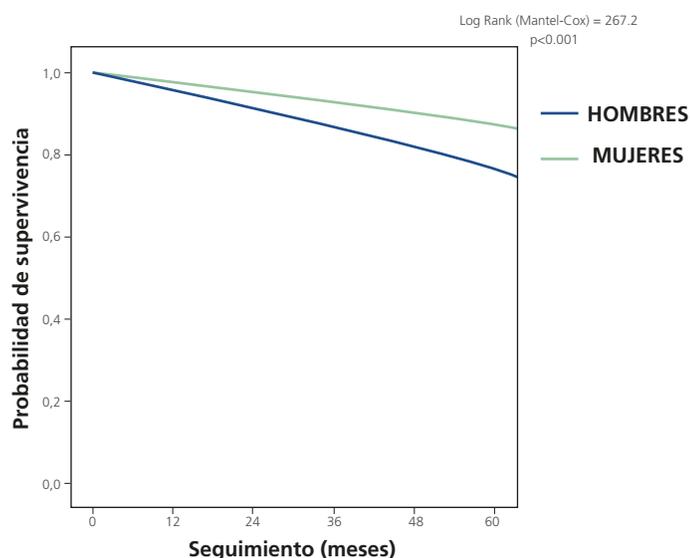
Nuestros resultados, alineados con los de otras publicaciones^{14,15}, mostraron que las mujeres con EPOC eran significativamente más jóvenes que los hombres (62,1 ± 10,1 frente a 65,0 ± 10,2 años) y que presentaban un consumo acumulado de tabaco menor (33,3 ± 25,6 paquetes/año versus 47,8 ± 28,7 paquetes/año). Estos datos apoyan la existencia de una mayor susceptibilidad a los efectos nocivos del tabaquismo en la mujer —tal y como han sugerido estudios previos—, ya que las mujeres desarrollan la enfermedad a edades más tempranas y habiendo consumido menos tabaco.

En cuanto a la presentación clínica, las mujeres mostraban un mayor grado de disnea, con una puntuación media superior en la escala modificada del Medical Research Council (mMRC) (1,8 ± 1,4 versus 1,7 ± 1,3), un menor índice de masa corporal (IMC) (26,4 ± 6,1 kg/m² versus 27,0 ± 5,0 kg/m²) y un mayor número de exacerbaciones (1,2 ± 1,7 en mujeres versus 1,0 ± 1,5 en hombres). En el análisis funcional, las mujeres mostraron una mejor función pulmonar según volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) (% teórico) que los hombres (60,9 frente al 56,2 %), pero recorrían una distancia menor en el test de la marcha de los 6 minutos (6MWT) (363,8 ± 120,2 versus 396,3 ± 127,1), lo que traduce una menor capacidad de ejercicio en ellas que se relaciona, entre otros factores, con una pérdida de masa magra en los músculos de las extremidades inferiores. La distribución de los pacientes según la clasificación GOLD 2019 también mostró diferencias significativas por sexo; destaca que la proporción de mujeres categorizadas como GOLD B (41 %) y como GOLD D (18,5 %) era superior a la proporción de hombres en dichas categorías (37,2 y 17,4 %, respectivamente). Estos datos ponen de manifiesto que la proporción de mujeres sintomáticas no exacerbadoras (GOLD B) y también sintomáticas exacerbadoras frecuentes (GOLD D) es superior a la de hombres.

En lo referente a las comorbilidades, la puntuación del índice de Charlson fue significativamente inferior en las mujeres ($2,1 \pm 1,9$ vs. $2,3 \pm 2,0$). En el análisis específico de comorbilidades, encontramos en las mujeres una mayor frecuencia de asma bronquial (25,8 frente al 19,5 %), una menor frecuencia de diabetes mellitus (5,3 versus 11,2 %) y una menor frecuencia de enfermedad cardiovascular (27,6 frente al 29,9 %), si bien en este último caso la diferencia no alcanzó la significación estadística.

Nuestro estudio encontró diferencias por sexo en todos los factores pronósticos de la enfermedad que componen el índice BODE —de forma que las mujeres presentaban mejor FEV1 que los hombres, pero menor IMC, más disnea, más exacerbaciones y recorrían menos distancia en el 6MWT—, pero no observamos diferencias en la puntuación total del índice multidimensional BODE entre mujeres y hombres ($2,4 \pm 2,3$ frente a $2,4 \pm 2,1$). Según esto, nos planteamos analizar si estas diferencias por sexo para cada uno de los monoccomponentes del índice se observaban para todos los valores de puntuación del índice (rango entre 0 y 10), es decir, se mantenían constantes con independencia del pronóstico de la enfermedad.

En el análisis efectuado, pudimos observar que las mujeres tenían mejor función pulmonar, según FEV1 (% teórico), que los hombres con la misma puntuación en el índice BODE, siempre que esta puntuación no superara los 6 puntos, en cuyo caso las diferencias desaparecerían. Por otro lado, en cuanto a la capacidad de ejercicio, las mujeres recorrían una distancia menor en el 6MWT que los hombres, excepto cuando la puntuación BODE superaba los 5 puntos.



Número en riesgo

Mujeres	5076	4872	4556	4083	2359	1745
Hombres	11 145	10 500	9 632	8 645	5 973	4 813

Figura 1. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en función del sexo en el total de los pacientes

En cuanto al análisis de supervivencia, los resultados de nuestro estudio avalan una mejor supervivencia de las mujeres con EPOC en comparación con los hombres

En el caso del IMC, las mujeres tenían un IMC significativamente más bajo que los hombres solo cuando la puntuación del índice BODE era inferior a 2 puntos; y en lo que respecta a la disnea, las mujeres presentaban mayor disnea que los hombres solo para puntuaciones de BODE entre 2 y 4 puntos.

Esta evidencia pone de manifiesto que las diferencias por sexo que se aprecian en cada uno de los componentes del BODE —mujeres con mejor función pulmonar, más disneicas, con menos IMC y que recorren una distancia menor en el 6MWT— disminuyen o desaparecen a medida que aumenta la gravedad de la enfermedad y empeora su pronóstico. Este es un hallazgo muy interesante y novedoso que indica que cuando describimos las diferencias en las características clínico-funcionales de la enfermedad entre mujeres y hombres, debemos tener en cuenta que estas no se objetivan en los estadios de mayor gravedad o peor pronóstico.

Por último, en cuanto al análisis de supervivencia, los resultados de nuestro estudio avalan una mejor supervivencia de las mujeres con EPOC en comparación con los hombres, no solo en el análisis global (Figura 1) sino también en el efectuado en los pacientes con distintas comorbilidades seleccionadas (asma bronquial, hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico). El análisis ajustado por variables demográficas y clínicas (edad, IMC, FEV1, disnea y distancia recorrida en el 6MWT) mostró que el sexo masculino es un factor pronóstico adverso independiente, de modo que los hombres presentaban un riesgo de mortalidad por todas las causas 1,73 veces mayor que las mujeres. En el mismo sentido, la edad y los cuatro componentes del índice BODE también mostraron en el análisis multivariante un efecto deletéreo e independiente sobre la supervivencia (Tabla 1).

En conclusión, podemos afirmar que las mujeres con EPOC son más jóvenes y presentan un consumo acumulado de tabaco menor; tienen mayor grado de disnea, menor IMC, mayor número de exacerbaciones, mejor función pulmonar y menor capacidad de ejercicio —si bien estas diferencias disminuyen o desaparecen conforme aumenta la gravedad de la enfermedad o empeora su pronóstico—; y que la supervivencia es superior en ellas comparadas con los hombres, no solo en el análisis global sino también en el análisis ajustado por comorbilidades.

	RR crudo e IC del 95 %	RR ajustado e IC del 95 %
Sexo, hombres	1,82 (1,69-1,96)	1,73 (1,50-2,00)
Edad, en años	1,07 (1,06-1,08)	1,04 (1,03-1,05)
Hábito tabáquico		
- Fumador activo	1,30 (1,14-1,49)	
- Exfumador	1,42 (0,76-2,64)	
IMC, en kg/m ²	0,98 (0,97-0,99)	0,96 (0,95-0,97)
FEV1 (% teórico), en %	0,97 (0,96-0,98)	0,98 (0,97-0,99)
Disnea (mMRC), en unidades	1,39 (1,36-1,42)	1,14 (1,08-1,21)
Distancia 6MWT, en metros	0,99 (0,99-0,99)	0,98 (0,97-0,99)
Exacerbaciones, en unidades	1,11 (1,07-1,14)	-
Índice de Charlson, en unidades	1,13 (1,10-1,15)	-
Hipertensión arterial	1,23 (1,04-1,46)	-
Diabetes mellitus	1,58 (1,35-1,86)	-
Enfermedad cardiovascular	1,32 (1,13-1,55)	-
Asma	0,98 (0,88-1,09)	-

Tabla 1. Análisis crudo y multivariante de los factores predictores de mortalidad

6MWT: test de la marcha de los 6 minutos; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; IMC: índice de masa corporal; mMRC: Modified Medical Research Council.

Bibliografía

- Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) 2023. Disponible en: www.goldcopd.org.
- Hu G, Zhou Y, Tian J, Yao W, Li J, Li B, et al. Risk of COPD from exposure to biomass smoke: a metaanalysis. *Chest*. 2010; 138(1): 3-6.
- Martínez FD. Early-life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2016; 375: 871-878.
- Safiri S, Carson-Chahhoud K, Noori M, Nejadghaderi SA, Sullman MJM, Ahmadian Heris J, et al. Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ*. 2022; 378: e069679.
- Soriano JB, Alfageme 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(1): 61-69.
- Ancochea J, Miravittles M, García-Río F, Muñoz L, Sánchez G, Sobradillo V, et al. Underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in women: quantification of the problem, determinants and proposed actions. *Arch Bronconeumol*. 2013; 49(6): 223-229.
- Prescott E, Bjerg AM, Andersen PK, Lange P, Vestbo J. Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal population study. *Eur Respir J*. 1997; 10(4): 822-827.
- Xu X, Li B, Wang L. Gender difference in smoking effects on adult pulmonary function. *Eur Respir J*. 1994; 7(3): 477-483.
- Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV₁: new insight into gender differences. *Eur Respir J*. 1994; 7(6): 1056-1061.
- Sørheim IC, Johannessen A, Gulsvik A, Bakke PS, Silverman EK, DeMeo DL. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax*. 2010; 65(6): 480-485.
- Foreman MG, Zhang L, Murphy J, Hansel NN, Make B, Hokanson JE, et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184(4): 414-420.
- Alonso T, Sobradillo P, De Torres JP. Chronic obstructive pulmonary disease in women. Is it different? *Arch Bronconeumol*. 2017; 53(4): 222-227.
- Pérez TA, Castillo EG, Ancochea J, Pastor Sanz MT, Almagro P, Martínez-Cambor P, et al. Sex differences between women and men with COPD: a new analysis of the 3CIA study. *Respir Med*. 2020; 171: 106105. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106105. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32858497.
- De Torres JP, Casanova C, Hernández C, Abreu J, Aguirre-Jaime A, Celli BR. Gender and COPD in patients attending a pulmonary clinic. *Chest*. 2005; 128(4): 2012-2016.
- De Torres JP, Casanova C, Montejo de Garcini A, Aguirre-Jaime A, Celli BR. Gender and respiratory factors associated with dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2007; 8(1): 18.

Ecografía torácica en Atención Primaria, visión del médico de familia

Keith Albert Foo Gil¹, José Manuel Solla², Manuel Devesa², Aquilino Vázquez³

¹Medicina de Familia y Comunitaria. Centro de Salud de Laza – Verín. Presidente de SEMG Galicia.

²Medicina de Familia y Comunitaria. Centro de Salud de Allariz – Ourense.

³Medicina de Familia y Comunitaria. Centro de Salud de Outomuro – Cartelle.

La ecografía pulmonar (EP) es una técnica de diagnóstico segura, inocua, eficaz y de creciente interés, cuya utilidad en cualquier entorno clínico ha sido más que demostrada en los últimos años. Es una prueba complementaria en constante evolución debido a la gran cantidad de aplicaciones y usos para el diagnóstico y seguimiento de enfermedades respiratorias con especial utilidad en Atención Primaria.

En vista de la gran diversidad de patología pulmonar que podemos identificar, es importante mantener un entrenamiento constante. La literatura parece afirmar que el examen pulmonar sistemático, las habilidades técnicas y los hallazgos aumentan con la experiencia y el adiestramiento, disminuyendo el tiempo de exploración y la variabilidad interobservador. La EP difiere de otros exámenes en que la interpretación de las imágenes y el reconocimiento de las enfermedades se basan en el análisis de los artefactos sonográficos.

Además, la pandemia provocada por el SARS-CoV-2 ha puesto a la EP como técnica de primera línea de diagnóstico. La EP permitió apoyar el diagnóstico clínico de neumonía por COVID-19, determinando en muchos escenarios la gravedad potencial de los pacientes; facilitó el seguimiento evolutivo de lesiones pulmonares; y por último, nos permitió descartar o diagnosticar complicaciones de elevada gravedad como miocarditis, sobreinfección bacteriana o embolismo pulmonar en nuestras consultas.

La evaluación ecográfica de puntos específicos a nivel de la pared torácica nos permite recopilar una evaluación global y precisa de la patología pulmonar subyacente. La interpretación de los patrones de ultrasonido pulmonar requiere del conocimiento y la comprensión de las interacciones de las ondas de ultrasonido dentro de las interfases aire-líquido tanto en estados normales como patológicos (Figura 1). Los pulmones se llenan predominantemente con aire en el estado normal. El parénquima pulmonar tiene una disposición fina de lóbulos pulmonares que rodean los bronquiolos respiratorios.

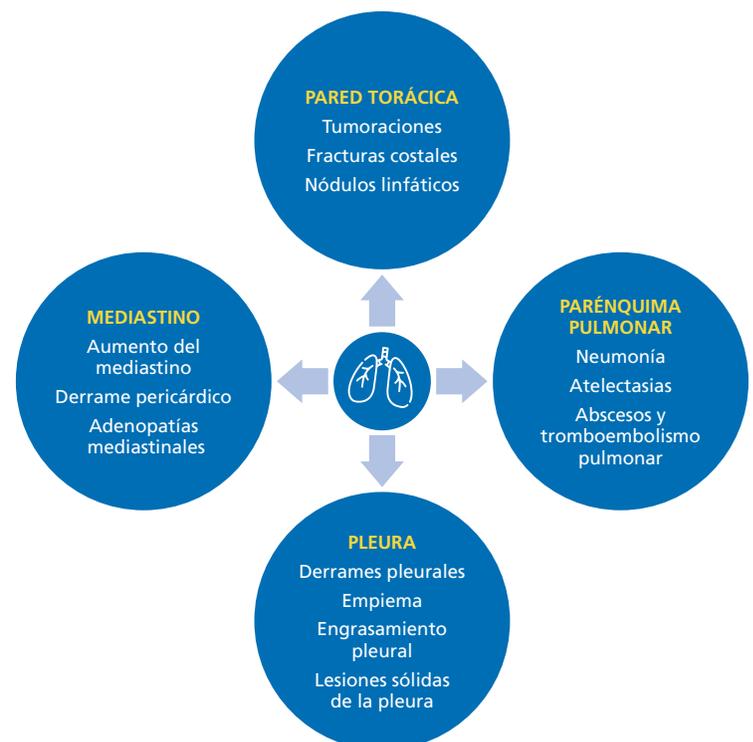


Figura 1. Utilidad de la ecografía torácica en la identificación de patología

Una cantidad ínfima de líquido seroso lubrica el espacio entre la pleura visceral y parietal. El aire dentro del pulmón normal, directamente debajo de la pleura visceral, sirve como una barrera acústica para la penetración de las ondas de ultrasonido. Los tabiques interlobulares e intralobulares normales están por debajo de la resolución de las frecuencias de ultrasonido comunes, y las ondas de ultrasonido no pueden propagarse en los pulmones «secos» llenos de aire con tabiques del grosor de micras. La incapacidad de las ondas de ultrasonido para propagarse en los pulmones normales es la característica clave que define la utilidad de la EP. Tan pronto como los tabiques se ensanchan o se distienden con líquido intersticial debido a déficits de permeabilidad o a una presión hidrostática elevada, las ondas de ultrasonido pueden propagarse hacia el pulmón y el primer hallazgo de acumulación de líquido pulmonar se ve como líneas B. A medida que el líquido continúa acumulándose en el intersticio, los alvéolos y, finalmente, la pleura, los hallazgos patológicos progresan a lo largo de un espectro de relaciones aire/líquido, desde las líneas B hasta la consolidación alveolar y el derrame pleural^{1,2}.

El pulmón normal tiene tres características ecográficas: líneas A, deslizamiento pleural y el signo de cortina en las bases pulmonares. Las líneas A aparecen como líneas horizontales profundas a la línea pleural. Se producen por las reverberaciones de la línea pleural de las ondas de sonido atrapadas entre la interfase de la piel/transductor y la pleura. La distancia entre dos líneas A sucesivas es la misma que la distancia entre el transductor y la línea pleural. Hay dos razones por las cuales el parénquima pulmonar aireado normal no se visualiza mediante ultrasonido: primero el aire debajo de la línea pleural dispersa las ondas de sonido que penetran a través de la pleura, y segundo los tabiques interlobulares subpleurales normales son tan delgados que caen por debajo de la resolución de ultrasonido. Por lo tanto, las líneas A son líneas horizontales debajo de la pleura que ocurren a intervalos regulares, demuestran que hay aire debajo de la línea pleural y se ven con parénquima pulmonar normal lleno de aire.

El deslizamiento pleural es un hallazgo dinámico que se observa en los pulmones sanos cuando las superficies pleurales visceral y parietal están unidas y la superficie pleural visceral se mueve libremente con respiraciones. Este movimiento dinámico de la línea pleural tiene una apariencia brillante. El movimiento puede ser difícil de apreciar cuando hay menos movimiento pulmonar, como en los ápices pulmonares, o cuando el paciente está respirando superficialmente. Debemos usar el modo M para confirmar el deslizamiento pulmonar, especialmente cuando el ultrasonido bidimensional no hace evidente el deslizamiento pulmonar. El modo M representa el movimiento de todos los tejidos a lo largo de una sola línea de exploración a lo largo del tiempo. El movimiento respiratorio normal de la pleura visceral por el modo M se conoce como el «signo de la orilla de playa». La pared torácica es menos móvil y aparece como una serie de líneas horizontales, mientras que el parénquima pulmonar

es más móvil; se mueve hacia adelante y hacia atrás, dándole una apariencia granulada por el modo M. La pared torácica representa el «mar en calma» y el parénquima pulmonar representa la «arena áspera» de la orilla del mar. La pleura normal debe ser uniformemente delgada inferior menor a 3 mm y sin irregularidades^{3,4}.

Una ecografía pulmonar normal muestra una línea pleural delgada con deslizamiento pulmonar y líneas A a lo largo de ambos hemitórax y el signo de la cortina en las bases pulmonares. Estos hallazgos permiten a los médicos concluir que el parénquima pulmonar normalmente está aireado o «seco». Cuando estos hallazgos normales aparecen bilateralmente en un paciente con disnea, el diagnóstico diferencial es similar al de un paciente con disnea con una radiografía de tórax normal: 1) enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o asma; 2) embolia pulmonar; o 3) causas no pulmonares (trastornos neurológicos, neuromusculares o ácidos/básicos; o trastornos con capacidad reducida de transporte de oxígeno). La principal utilidad de la identificación de hallazgos ecográficos normales difusos es descartar efectivamente la presencia de edema pulmonar significativo, neumonía y neumotórax. Para evaluar más a fondo al paciente disneico indiferenciado, el enfoque de ultrasonido puede incluir valorar una posible trombosis venosa profunda, evaluación de la vena cava inferior y evaluación de la función sistólica del ventrículo izquierdo^{5,6}.

Por tanto, el parénquima pulmonar sano no es visible por debajo de la línea pleural porque los ultrasonidos son atenuados por el aire y producen artefactos.

- Líneas A o artefacto de reverberación: son líneas horizontales hiperecogénicas, paralelas y equidistantes entre sí, situadas a una distancia múltiple por debajo de la línea pleural entre el transductor y la línea pleural.
- Líneas B o artefacto en cola de cometa: son líneas verticales hiperecogénicas originadas desde la línea pleural que continúan hasta el final de la imagen ecográfica. Se producen por los artefactos de los ultrasonidos en el interior del septo. En condiciones normales pueden detectarse una o dos, en pacientes EPOC pueden estar disminuidas, y en enfermedades intersticiales pulmonares, edema pulmonar, síndrome de distrés respiratorio agudo o en la linfangitis carcinomatosa pueden estar incrementadas.
- Líneas C: son líneas horizontales hiperecogénicas situadas a una distancia que no es múltiple entre el transductor y la línea pleural.
- Líneas Z: son líneas verticales hiperecogénicas iniciadas en la pleura, pero que no llegan al final de la imagen.

En Atención Primaria podríamos enumerar el conjunto de hallazgos ecográficos en diferentes enfermedades pero que siempre deben ir acompañados de un contexto clínico (Figura 1)^{7,8}, para plantear una aproximación diagnóstica:

Adenopatías supraclaviculares

La ecografía en AP de adenopatías supraclaviculares es enormemente útil para confirmar masas palpables de que sean adenopatías, medir con más exactitud el tamaño y detectar el crecimiento con más fiabilidad e inclusive ver adenopatías no palpables; y entre las más importantes poder detectar alteraciones estructurales de una adenopatía que puedan sugerir malignidad. Finalmente, una vez identificada la masa, la ecografía nos podría guiar para la realización de punción aspiración con aguja fina (PAAF), si procede, con ventajas respecto a otras pruebas como la tomografía computarizada. Las características ecográficas junto con una historia clínica detallada permiten discernir malignidad y benignidad y orientar sobre cuándo es preciso el estudio histológico. Las adenopatías metastásicas se caracterizan por presentar una ecogenicidad heterogénea, perder el hilio graso central, estar mal delimitadas y tener mala movilidad. Cuando hay diseminación extracapsular presentan irregularidades en sus márgenes. Las adenopatías secundarias a un linfoma tienen una ecogenicidad homogénea e hipocóica, son redondeadas, bien delimitadas y con buena movilidad. A diferencia de las anteriores, las adenopatías inflamatorias tienen una ecogenicidad con márgenes hipocóicos, preservan el hilio graso central y son longitudinales⁹ (Figura 2).

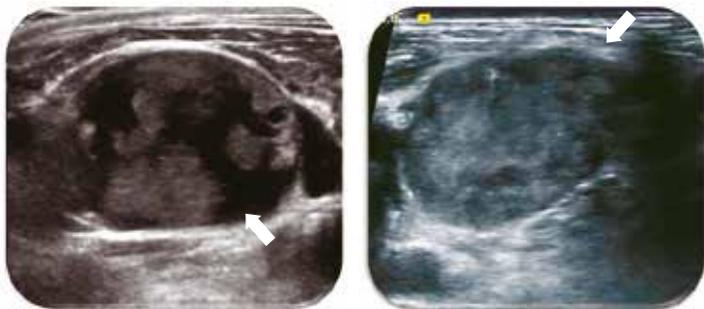


Figura 2. Adenopatías patológicas. Ganglios linfáticos metastásicos

Fracturas costales

En las fracturas costales los síntomas clínicos no son específicos para el diagnóstico, pueden incluir dolor focalizado, equimosis, crepitación y en algunos casos disnea. El dolor en la zona de fractura se exagera con la inspiración profunda o al palpar directamente sobre el sitio de la contusión. La ecografía en AP es una excelente indicación por su cercanía al transductor y porque es más sensible que la radiografía de tórax para la detección de fracturas costales y esternales, con especial utilidad en las fracturas agudas, por la capacidad de identificar el llamado «signos de la chimenea», que son reverberaciones verticales desde el sitio de la fractura; entre los hallazgos habituales en la ecografía en AP, encontramos la disolución de continuidad de la cortical ósea, la deformidad cortical, la formación de callo óseo y, en casos más complejos, la presencia de hematomas, neumotórax o derrame pleural asociado (Figura 3).

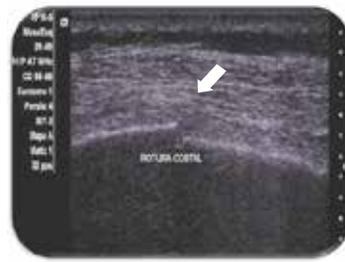


Figura 3. Fractura costal



Figura 4. Engrosamiento pleural y metástasis pleural

Cavidad torácica

La pleura está inmersa en numerosos trastornos que ocurren como enfermedad aislada, o como complicación de enfermedades respiratorias, de la pared torácica o abdominal. La EP se ha convertido en una herramienta indispensable para la evaluación y el diagnóstico de este tipo de enfermedades, e iremos enumerando algunas de ellas.

Engrosamiento y enfermedades pleurales sólidas

La pleura puede estar engrosada por distintas causas y la consistencia del tejido puede variar desde grasa hasta calcio. Por tanto, la ecogenicidad varía según la etiología del engrosamiento, aunque lo normal es que sea hipocóica, de mayor ecogenicidad que el líquido. La zona de pleura engrosada se observa entre el pulmón y la pared torácica. La aplicación de Doppler color nos puede ayudar a distinguirla del líquido, ya que con los movimientos respiratorios el líquido se movería y por tanto emitiría color. Sin embargo, el engrosamiento pleural no se mueve con los movimientos torácicos y por lo tanto no emite color. En los casos de pleuritis se observa una interrupción de la línea pleural con engrosamiento irregular de la pleura visceral. Las bandas pleurales son engrosamientos hipocóicos con una amplia sombra acústica posterior si están calcificados. El diagnóstico diferencial con el derrame pleural cuando es escaso se basa en que este es una cámara pleural que cambia de forma con la respiración, puede presentar ecos o septos móviles internos, y el signo del color líquido (*fluid color sign*), que consiste en una señal Doppler color en el interior de la colección líquida consecuencia de la transmisión de los movimientos respiratorios o cardíacos. En el engrosamiento pleural es característica la ausencia del *fluid color sign*. Debe recordarse que: el derrame pleural de escasa cuantía, a diferencia del engrosamiento pleural, cambia de morfología con la respiración, pudiendo presentar ecos o septos móviles internos y signo del color líquido⁹.

En AP podemos encontrarnos enfermedades pleurales benignas y malignas; la etiología benigna es poco frecuente y la observaremos como lesiones ecogénicas y bien delimitadas, entre ellas los lipomas, así como los tumores fibrosos pleurales. En el caso de las enfermedades pleurales malignas, como las metástasis pleurales, aparecerán con derrame pleural y favorecerá la exploración de toda la cavidad pleural.

Se manifiestan como lesiones nodulares o aplanadas y de base ancha, hipocogénicas o ecogénicas. Los mesoteliomas aparecerán con derrame pleural junto con engrosamientos irregulares, heterogéneos e hipocogénicos, con invasión de la pared torácica y el diafragma.

Derrame pleural

El derrame pleural es la patología torácica más fácil de visualizar con ecografía y, por tanto, la que requiere menor entrenamiento. La ecografía, es más sensible que la radiografía de tórax para detectar líquido pleural. Con ecografía se pueden visualizar hasta derrames de 5 mL, mientras que en la radiografía de tórax se necesitan al menos 150-200 mL. Los ecógrafos actuales pueden calcular el área del derrame pleural, estimando posteriormente el volumen de líquido. Se caracteriza por la desaparición del signo de deslizamiento pulmonar, está localizado en áreas declives del tórax y, se visualiza como una cámara, generalmente anecoica, limitada inferiormente por el diafragma, en la superficie por la pleura parietal (siempre localizada en la línea pleural) y, en la profundidad, por la pleura visceral. Dependiendo del origen del derrame pleural, la ecografía puede mostrar diferencias en los tipos de imagen. Pueden verse ecos internos sin septos (derrames no complicados) (Figura 5), ecos internos con septos (derrame pleurales complicados) (Figura 6), ecos difusos (hemotórax) y anecogénicos que pueden estar relacionados con insuficiencia cardíaca. Puede haber casos con características particulares como en los derrames pleurales malignos donde alguna vez puede visualizarse el «signos de remolino», que consiste en ecos en el interior del derrame pleural que se mueven en espiral. Hay que tener en cuenta que la falta de ecos en el interior no descarta que se trate de un exudado. En conclusión, poder ver con el ecógrafo las características del líquido puede ayudarnos a tomar la decisión de tener preparado un tubo de drenaje antes de realizar la toracocentesis si observamos ecos en su interior y encapsulamiento. La utilización de la ecografía nos puede ahorrar, no solo tiempo, sino también técnicas como la TAC en la localización del lugar de drenaje y punción de los derrames encapsulados¹⁰.



Figura 5. Derrame pleural a nivel basal derecho de moderada cuantía



Figura 6. Derrame pleural complicado

Neumotórax

Actualmente, la EP es una técnica útil para la detección, valoración de la extensión y evaluación de la resolución del neumotórax, al tener una mayor sensibilidad que la radiografía de tórax y una especificidad similar. La ausencia del deslizamiento pleural y de líneas B junto con la presencia de líneas A y el signo del punto pulmonar (punto de separación de la pleura visceral y la parietal) determinan el diagnóstico del neumotórax (Figura 7). La localización del «punto pulmón» permite valorar la magnitud del neumotórax y la necesidad de un drenaje endotorácico; resulta muy necesaria la identificación de su localización para poder establecer la terapéutica a seguir, siendo los puntos pulmonares de localización de axilar media subsidiarios de drenaje torácico y los anterosuperiores muchas veces de tratamiento conservador. Debe recordarse que el signo confirma el neumotórax y puede ser utilizado además para evaluar su importancia. Cuanto más lateral e inferior está el punto pulmonar en la pared torácica, mayores su extensión. Un punto pulmonar muy posterior o ausente sugiere un neumotórax masivo con atelectasia completa del pulmón y predice la necesidad de colocar un tubo de drenaje pleural.

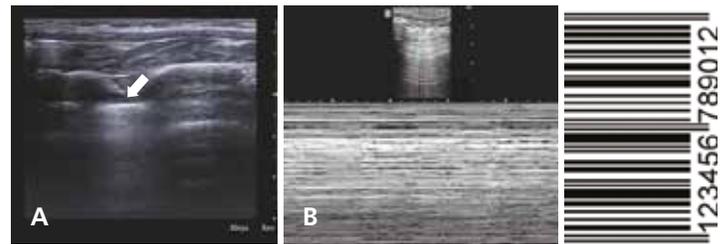


Figura 7. Neumotórax. **A.** Punto pulmón. **B.** Signo de código de barras

Luego tenemos la capacidad de realizar procedimientos diagnósticos intervencionistas (biopsias pulmonares guiadas por ecografía, canalización de vías venosas centrales o toracocentesis) o ante un cuadro sospechoso de neumotórax, ya que se realiza a pie de cama con rapidez y comodidad para el paciente, a la vez que se evitan radiaciones. También hay casos con ausencia de neumotórax, pero con disminución del deslizamiento pleural o incluso sin él: un ejemplo de ellos serían los pacientes EPOC con enfisema pulmonar, presentando además disminución de líneas B. En el síndrome de distrés respiratorio se incrementan las líneas B, y la atelectasia o la intubación selectiva tendrán ausencia del deslizamiento pleural por falta de aireación del tejido pulmonar. En los pacientes que presentan enfisema subcutáneo secundario a un neumotórax o por otras circunstancias, lo característico es la presencia de líneas E, que son líneas verticales hiperecogénicas originadas desde el inicio de la imagen ecográfica.

Para concluir, la ecografía torácica tiene un alto valor predictivo negativo en la detección del neumotórax. El valor predictivo positivo es discretamente inferior puesto que pueden coexistir condiciones que obstaculicen el examen ecográfico y originen falsos positivos.

El enfisema subcutáneo, las calcificaciones pleurales y un paciente con mala transmisión acústica pueden impedir o dificultar el diagnóstico. En los pacientes con disnea, EPOC y adherencias pleurales, el deslizamiento pulmonar puede estar disminuido o abolido. Este signo puede ser el único hallazgo que nos permita diferenciar entre el neumotórax y una gran bulla pleural. Otras posibles limitaciones son los neumotórax restringidos al área mediastínica o los de localización posterior, y las debidas a la propia curva de aprendizaje¹¹.

Enfermedad pulmonar

Neumonías

En el caso de neumonías, con ecografía se pueden visualizar consolidaciones en contacto con la pleura visceral. La ecogenicidad variará dependiendo de la aireación de la zona de neumonía. Característicamente se observan pequeñas zonas puntiformes hiperecogénicas, que corresponden con aire atrapado en el tejido pulmonar condensado. En algunos casos se puede observar broncograma aéreo ecográfico, como zonas hiperecogénicas en forma de ramificaciones. En el caso de infartos pulmonares secundarios a tromboembolismo pulmonar, se observa una zona hipoecogénica de morfología triangular; en algunos casos existe una pequeña zona hiperecogénica central que corresponde con aire atrapado en el bronquiolo. Finalmente concluir que las neumonías pueden presentar fragmentación e irregularidades de la línea pleural con disminución del derrame pleural. En el parénquima pulmonar afecto habrá una ecogenicidad disminuida similar al hígado con bordes irregulares, de tamaño variable, con líneas hiperecogénicas ramificadas en su interior debido al broncograma aéreo estático y dinámico. En las neumonías obstructivas, el broncograma líquido puede estar presente por la existencia de vías aéreas ocupadas por secreciones. (Figura 8)¹².

Atelectasia

Cuando es obstructiva se observan un derrame pleural escaso, una consolidación hipoecogénica, broncograma líquido (imágenes lineales ramificadas anecoicas, que orientan hacia obstrucción central como causa de la consolidación; el estudio ecográfico puede distinguir la lesión central obstructiva hipoecoica del pulmón consolidado periférico ecogénico), y ausencia de reventilación en inspiración. Cuando es pasiva, el derrame pleural es moderado y, la consolidación tiene forma de cuna, márgenes irregulares con parénquima aireado y reventilación parcial durante la inspiración (Figura 9).

Absceso pulmonar

Es una imagen que puede llegar a ser ovalada o nodular, de bordes bien o mal definidos, paredes gruesas, irregulares y ecogénicas, una cavidad central hipoecogénica y, contenido anecoico, con ecos y septos internos, ecos por gas o un nivel hidroaéreo en la cavidad.



Figura 8. Neumonía basal derecha con derrame pleural



Figura 9. Atelectasia de origen neoplásico

Existen características y hallazgos ecográficos que permiten tipificar las neumonías y atelectasias, y que se describen en la Tabla 1.

<p>Neumonía</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tempranamente: líneas B unilaterales focales, deslizamiento. • Avanzado: consolidación, broncogramas aéreos dinámicos, signo de trituration, línea pleural engrosada, deslizamiento reducido. • Existencia de derrame pleural complejo en etapas avanzadas.
<p>Atelectasia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Deslizamiento pleural reducido/ausente con pulso pulmonar pronunciado (reabsorción). • Consolidación. • Broncogramas aéreos estáticos. • Líneas B focales.

Tabla 1. Hallazgos ecográficos en neumonía y atelectasias

Síndrome alveolointerstial. Distrés respiratorio

El síndrome alveolointerstial (SAI) es un diagnóstico propio de la radiología convencional, y lo componen diferentes entidades. En ellas objetivamos engrosamiento de los septos interlobulillares, aparición de áreas de vidrio deslustrado y/o aumento del contenido de agua extravascular. Esto se traduce a nivel ecográfico en la aparición en modo B de un artefacto de reverberación denominado línea B (*ultrasound lung comet*). Se desconoce su origen con exactitud, pero se supone que al encontrarse el haz de ultrasonidos con los septos interlobulares engrosados debido al edema, en una superficie de distintas impedancias acústicas, se crean artefactos de refracción y reflexión, produciéndose un fenómeno de reverberación. En estos casos encontramos líneas B de origen cardiogénico, por engrosamiento de los tabiques interlobulillares debido al edema, o de origen «pulmonar». Otras explicaciones en la generación de estas líneas B son la aparición de fenómenos de reverberación a nivel de estructuras subpleurales, con los cambios producidos en el normal equilibrio de los componentes de aire, agua y tejido habitual, que aparece en situaciones patológicas¹³⁻¹⁶.

Edema de pulmón hidrostático y cardiogénico

La ecografía nos ayuda a la hora de diferenciar entre dos entidades causantes del SAI, el edema pulmonar agudo cardiogénico del no cardiogénico (por daño pulmonar agudo, lesión pulmonar aguda o síndrome de distrés respiratorio). Ambas se caracterizan por un amplio número de líneas B que llegan a unirse dando una imagen de «pulmón blanco», apareciendo en el 100% de los casos de edema pulmonar. La distribución de estas líneas B es variable, y la localización depende de la causa y del efecto de la gravedad.

Las características dependen del origen: en el caso del origen cardiaco, son más numerosas, se distribuyen preferentemente en el hemitórax derecho, aunque de forma difusa, con predominio a nivel del tercer espacio intercostal derecho de la línea axilar anterior y que, tras administración de tratamiento diurético, van a disminuir de forma considerable. Lo mismo ocurre cuando se realiza una ultrafiltración o una hemodiálisis. La aparición de líneas B en el edema de pulmón hidrostático se inicia por las bases y a continuación va abarcando campos medios y superiores de manera homogénea y simétrica, a medida que va aumentando la presión; la línea pleural suele mantenerse íntegra¹⁷⁻¹⁹.

Entre el protocolo de conducta y tratamiento, el primer paso consiste en identificar la etiología acorde con el contexto y los antecedentes de cada paciente; el estudio BLUE es pionero en el abordaje estructurado de este tipo de pacientes. Propone un algoritmo sencillo y rápido de consultar para formular o ejecutar decisiones. A través de la combinación de signos ultrasonográficos se identifican o excluyen patologías agudas²⁰.

El protocolo BLUE se inicia con la búsqueda de artefactos, que originan signos y consecuentemente el conjunto de estos aporta unos perfiles que guían la toma de decisiones. Se cuenta principalmente con un perfil A y un perfil B, pero pueden ser combinados, cuando un pulmón muestra predominio A y el otro B, lo que se denomina perfil A/B.

Si en la búsqueda se observa una línea C, puede atribuirse a que el perfil C se encuentra presente. En la evaluación de estos perfiles estamos obligados a realizar la búsqueda de los PLAPS, siendo de suma importancia reportar si hay PLAPS positivos, es decir, si observamos un signo de consolidación alveolar o derrame pleural, y siendo PLAPS negativos la ausencia de estos. En los perfiles A y B, nuestro algoritmo nos muestra que se deben buscar deslizamiento y punto pulmonares, y realizar la determinación del dímero D, una ecografía cardiaca y un ultrasonido Doppler de miembros inferiores^{21,22}. Las líneas A más el deslizamiento pulmonar se correlacionan con el perfil A. En este perfil podemos encontrar patologías como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con una sensibilidad del 89% y una especificidad del 97%; sin embargo, si inicialmente no localizamos deslizamiento pulmonar, estamos obligados a buscar punto pulmonar y ausencia de «signo de la playa», observando en modo B el «signo de la estratosfera», y así establecer el diagnóstico de neumotórax con una sensibilidad del 81% y una especificidad del 100%. Un perfil A en el contexto de una disnea súbita con clínica de dolor en los miembros inferiores o una ecocardiografía que muestra dilatación del ventrículo derecho sugieren tromboembolia pulmonar, con un 81% de sensibilidad y un 99% de especificidad; la determinación del dímero D podría complementar al individualizar cada caso (paciente joven o anciano). Al encontrar PLAPS positivos en este perfil tenemos un 83% de probabilidad de diagnosticar neumonía^{23,24}.

El perfil B se hace presente al encontrar más de tres líneas B en cada segmento pulmonar explorado y de manera bilateral. Puede tener o no deslizamiento pulmonar (edema pulmonar, sensibilidad del 97% y especificidad del 95%) con PLAPS positivos, ya sea derrame pleural o consolidación pulmonar (neumonía, sensibilidad del 89% y especificidad de 94%). Se debe complementar este perfil con una ecocardiografía cardiaca en busca de datos de daño estructural que sugieran falla cardiaca secundario a algún evento de síndrome coronario agudo (Figura 10).

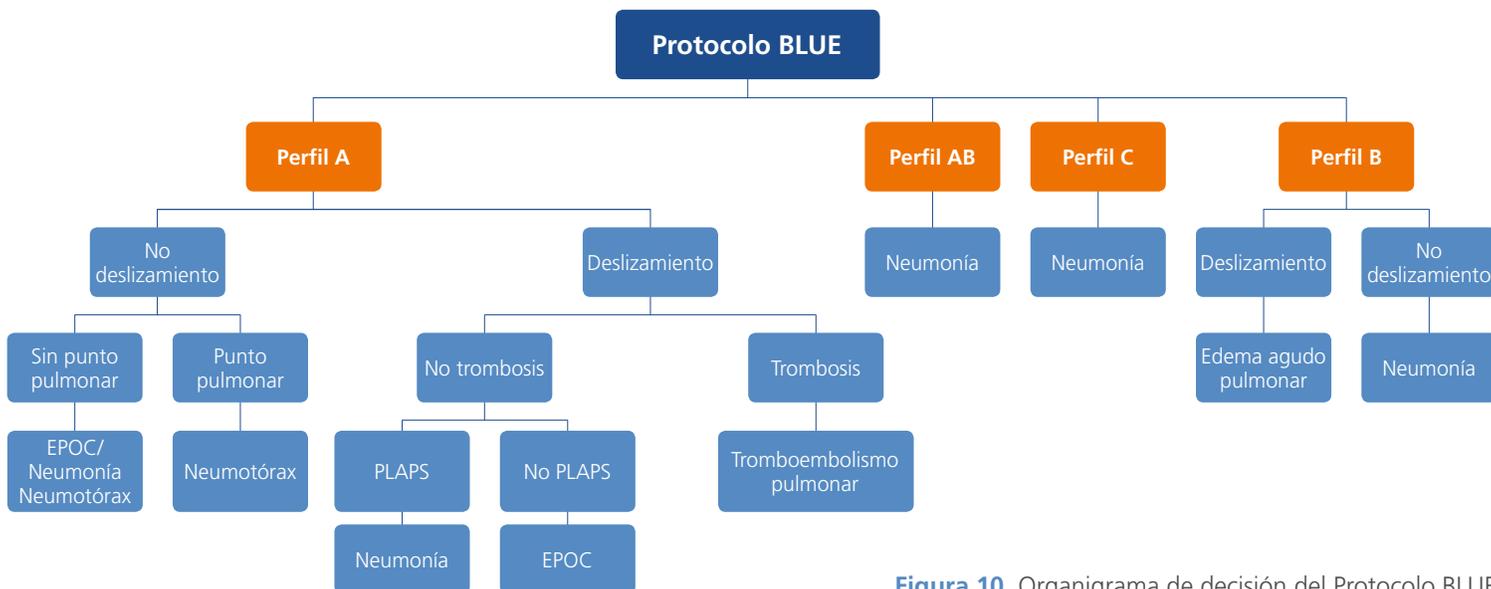


Figura 10. Organigrama de decisión del Protocolo BLUE

Síndrome de distrés respiratorio del adulto

La otra entidad clínica para diferenciar, cuya relevancia está determinada por la alta mortalidad que asocia, es el síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA).

En el SDRA, la EP puede utilizarse con diferentes objetivos: en el diagnóstico precoz, la ecografía ofrece una sensibilidad del 98 % y una especificidad del 88 % en la detección precoz del edema pulmonar, lo que la convierte en una herramienta de alto rendimiento que permite tomar decisiones desde el primer momento; y luego en el diagnóstico y seguimiento del cuadro. El SDRA presenta habitualmente una distribución no homogénea de las lesiones, no dependiendo estas del efecto de la gravedad. Los hallazgos más definidos del SDRA son líneas B, sobre todo en regiones anteriores (en las zonas posteriores, debido al efecto de la gravedad y la posición supina de los pacientes, se observan zonas más compactas y homogéneas)^{25,26}.

Recomendaciones para la exploración torácica desde Atención Primaria.

- Primeramente, la valoración inicial, (historia clínica, constantes vitales: TA, SatO₂, FR, FC; auscultación) con el paciente en sentado si su condición clínica se lo permite.
- En general se usa una sonda recta (lineal de alta frecuencia) para explorar zonas superficiales (costillas, musculatura intercostal, pleura) y una convexa o sectorial (de baja frecuencia) para explorar partes profundas (parénquima pulmonar). La mayoría de los equipos modernos vienen con configuraciones preestablecidas y suelen incluir *software (preset)* para la exploración de la pared torácica y el parénquima pulmonar. Aunque modificando parámetros de programación como la profundidad y la frecuencia es posible usar una sonda convexa para estudiar zonas superficiales, en el siguiente esquema se explica qué transductores están indicados para cada tipo de exploración. La sonda utilizada será la lineal, realizando mayoritariamente cortes perpendiculares a las costillas (transversal solo en situaciones concretas). En caso de no disponer de la misma se realizará con sonda convex, aunque los artefactos pleurales/subpleurales serán más difíciles de valorar. Lógicamente, para valorar parénquima (buscar líneas B) es mejor la sonda convex.
- Una exploración global se consigue explorando el tórax en un plano longitudinal desde vértices a diafragmas a lo largo de sus líneas anatómicas (paraesternal, medioclavicular y paravertebral), así como en un plano transversal a lo largo de los espacios intercostales. Es posible centrar más detenidamente la exploración en la zona sintomática, por ejemplo, en el lugar donde el paciente se queje de dolor pleurítico, o en la zona patológica a la auscultación. En cualquier caso, siempre hay que realizar un examen completo.
- Se debe tener desactivado el doble harmónico y tisular (THI).

- Se explorará primeramente los campos anteriores dividiendo cada hemitórax en 6 zonas: 2 anteriores, 2 laterales (limitadas verticalmente por línea axilar anterior y posterior) y 2 posteriores, haciendo un barrido en cada una de ellas. En total se explorarán 12 zonas (basándose en los estudios realizados hasta la actualidad), valorando con especial atención las bases pulmonares y las zonas posteriores (PLAPS) (Figura 11).

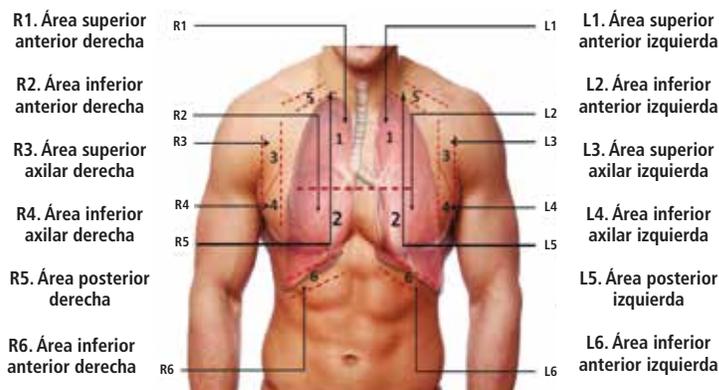


Figura 11. Zonas anteriores y laterales de exploración ecográfica. Fuente: Utilidad de la Ecografía pulmonar en la enfermedad COVID-19. EuroEco 2020; Volumen extraordinario, Número 9

De existir limitación en el tiempo para la exploración, se priorizarán los cortes posteriores y bibasales/laterales e inclusive realizar la exploración ecográfica donde encontremos una auscultación patológica durante la valoración inicial (Figura 12).

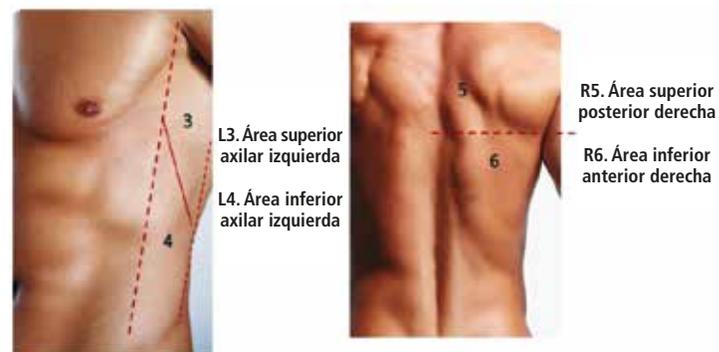


Figura 12. Zonas posteriores de exploración ecográfica. Fuente: Utilidad de la Ecografía pulmonar en la enfermedad COVID-19. EuroEco 2020; Volumen extraordinario, Número 9

Conclusiones

La ecografía ha ido avanzando técnicamente a lo largo de los últimos años. Hoy en día cuenta con un vasto conocimiento científico que la hacen de gran interés práctico en muchas de las especialidades médicas y quirúrgicas. Desde la Atención Primaria, constituye una técnica de gran valía para la aproximación y resolución diagnóstica. Desde la SEMG (Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia) creemos y estamos convencidos de la gran aplicabilidad y su extenso uso en la Atención Primaria, siempre que esté acompañada de formación y experiencia por parte del explorador. ■

Bibliografía

- Bhagra A, Tierney DM, Sekiguchi H, Soni NJ. Point-of-care ultrasonography for primary care physicians and general internists. *Mayo Clinic Proc.* 2016; 91(12): 1811-1827.
- Bouhemad B, Zhang M, Lu Q, Rouby JJ. Clinical review: bedside lung ultrasound in critical care practice. *Critical Care.* 2007; 11: 205.
- Lichtenstein DA, Gilbert A. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure. The BLUE protocol. *Crit CARE MED.* 2011; 39. N.º 4 CHEST 131/1/JUL/2008; 137: 117-125.
- Kobal SL, Trento L, Baharami S, Tolstrup K, Naqvi TZ, Cercek B, et al. Comparison of effectiveness of hand-carried ultrasound to bedside cardiovascular physical examination. *Am J Cardiol.* 2005; 96(7): 1002-1006.
- Herth FJF, Becker HD. Transthoracic ultrasound. *Respiration.* 2003; 70: 87-94.
- Dulohery MM, Stoven S, Kurklinksy AK, Halvorsen A, McDonald FS, Bhagra A. Ultrasound for internal medicine physicians: the future of the physical examination. *J Ultrasound Med.* 2014; 33(6): 1005-1011. doi: 10.7863/ultra.33.6.1005.
- Xia Y, Ying Y, Wang S, Li W, Shen H. Effectiveness of lung ultrasonography for diagnosis of pneumonia in adults: a systematic review and metaanalysis. *J Thorac Dis.* 2016; 8(10): 2822-2831. doi: 10.21037/jtd.2016.09.38.
- Perrone T, Maggi A, Sgarlata C, Palumbo I, Mossolani E, Ferrari S, et al. Lung ultrasound in internal medicine: a bedside helps to increase accuracy in the diagnosis of dyspnea. *Eur J Int Med.* 2017; 46: 61-65.
- Touw HRW, Tuinman PR, Gelissen HPMM, Lust E, Elbers PWG. Lung ultrasound: routine practice for the next generation of internists. *Neth J Med.* 2015; 73(3): 100-107.
- Xia Y, Ying Y, Wang S, Li W, Shen H. Effectiveness of lung ultrasonography for diagnosis of pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2016; 8(10): 2822-2831.
- Alrajab S, Youssef AM, Akkus NI, Caldito G. Pleural ultrasonography versus chest radiography for the diagnosis of pneumothorax: review of the literature and meta-analysis. *Crit Care.* 2013; 17: R208.
- Amatya Y, Rupp J, Russell FM, Saunders J, Bales B, House DR. Diagnostic use of lung ultrasound compared to chest radiograph for suspected pneumonia in a resource-limited setting. *Int J Emerg Med.* 2018; 11(1): 8.
- Mohsen A, Samy W, El-Azizy H, Shehata MA. Lung ultrasound in intensive care unit: a prospective comparative study with bedside chest radiography using computed tomography of chest as a gold standard. *Res Opin Anesth Intensive Care.* 2018; 5: 110-114.
- Koh DM, Burke S, Davies N, Padley SP. Transthoracic US of the chest: clinical uses and applications. *Radiographics.* 2002; 22: e1.
- Maw AM, Hassanin A, Ho PM, McInnes MDF, Moss A, Juarez-Colunga E, et al. Diagnostic accuracy of lung ultrasonography and chest radiography in acute decompensated heart failure. *JAMA Netw Open.* 2019; 2(3): e190703.
- Koh DM, Burke S, Davies N, Padley SP. Transthoracic US of the chest: clinical uses and applications. *Radiographics.* 2002; 22: e1.
- Blans MJ, Bosch FH. Ultrasound in acute internal medicine; time to set a European standard. *Eur J Intern Med.* 2017; 45: 51-53. doi: 10.1016/j.ejim.2017.09.040.
- Johri AM, Durbin J, Newbigging J, Tanzola R, Chow R, De S, et al. Cardiac point-of-care ultrasound: state of the art in medical school education. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018; 31: 749-760.
- Ma IWY, Arishenkoff S, Wiseman J, Desy J, Ailon J, Martin L, et al. Internal medicine point-of-care ultrasound curriculum: consensus recommendations from the Canadian Internal Medicine Ultrasound (CIMUS) Group. *J Gen Intern Med.* 2017; 32(9): 1052-1057.
- Ambasta A, Balan M, Mayette M, Goffi A, Mulvagh S, Buchanan B, et al. Education indicators for internal medicine point-of-care ultrasound: a consensus report from the Canadian Internal Medicine Ultrasound (CIMUS) Group. *J Gen Intern Med.* 2019; 34: 2123-2129.
- Lichtenstein D, Menu Y. A bedside ultrasound sign ruling out pneumothorax in the critically ill: lung sliding. *Chest.* 1995; 108: 1345-1348.
- Lichtenstein DA, Mezière G, Biderman P, Gepner A. The "lung point": an ultrasound sign specific to pneumothorax. *Intensive Care Med.* 2000; 26: 1434-1440.
- Keddis MT, Cullen MW, Reed DA, Halvorsen AJ, McDonald FS, Takahashi PY, et al. Effectiveness of an ultrasound training module for internal medicine residents. *BMC Med Educ.* 2011; 11: 75.
- Lichtenstein DA, Lascols N, Mezière G, Gepner A. Ultrasound diagnosis of alveolar consolidation in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2004; 30: 276-281.
- Volpicelli G, Mussa A, Garofalo G, Cardinale L, Casoli G, Perotto F, et al. Bedside lung ultrasound in the assessment of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Emerg Med.* 2006; 24: 689-696.
- American College of Emergency Physicians. Ultrasound guidelines: emergency, point-of-care and clinical ultrasound guidelines in medicine. *Ann Emerg Med.* 2017; 69(5): e27-e54.

Nuevas tecnologías en el diagnóstico y control de la EPOC

Adolfo Baloira Villar

Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra

La espirometría ha sido el epicentro del diagnóstico y seguimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Se trata de una prueba relativamente fácil de realizar, no demasiado costosa y cuantitativa, lo que permite hacer fácilmente comparaciones. Pero tiene importantes debilidades, entre ellas variabilidad significativa intra e interpacientes, es poco precisa a la hora de detectar cambios y, quizá la más importante, llega tarde al diagnóstico de la EPOC.

En sentido estricto, no es más que unos de los múltiples rasgos —tratables— que conforman esta enfermedad, y que comparte con otras muchas. Dos estudios relevantes, TORCH y UPLIFT, mostraron una pérdida anual de función pulmonar medida por el volumen espiratorio en el primer segundo (FEV1) que osciló entre 39 y 55 mL en el primer caso y entre 30 y 42 mL en el segundo^{1,2}. En los Manuales SEPAR se acepta como reproducible una diferencia entre maniobras inferior a 150 mL. Como se puede deducir, si la disminución anual del FEV1 es muy inferior a estos valores, la utilidad de las espirometrías seriadas en un paciente concreto, o incluso en estudios que quieran valorar un posible enlentecimiento del deterioro pulmonar con un tratamiento determinado, es muy escasa; el estudio UPLIFT, de 4 años de duración, no lo consiguió. Por ello, es preciso utilizar técnicas mucho más precisas.

Uno de los problemas más importantes radica en la propia definición y caracterización de la EPOC, que sigue basándose en gran medida en la función pulmonar. Seguimos lejos de una definición óptima, y posiblemente bajo el paraguas de EPOC se incluyen entidades patológicas muy diferentes. Tal vez estemos hablando de un grupo de enfermedades que suceden como consecuencia de la respuesta exagerada, debido a una carga genética particular, ante irritantes inhalados de forma más o menos continua. Esta respuesta puede afectar a las vías aéreas, al tejido pulmonar o, más frecuentemente, a ambos, pero con una intensidad y unas proporciones muy diferentes.

Ello da lugar a subtipos de enfermedad, que en muchos casos van más allá de lo que sería simplemente un fenotipo. En las Figuras 1A y 1B pueden observarse los cortes histológicos de los pulmones de dos pacientes con una función pulmonar bastante similar: en un caso, con intensa afectación de la mucosa y submucosa bronquial, y en el otro, con destrucción del tejido pulmonar, lo que solemos denominar enfisema. Se trata de enfermedades con características muy diferentes y con un tratamiento también, al menos en parte, distinto.

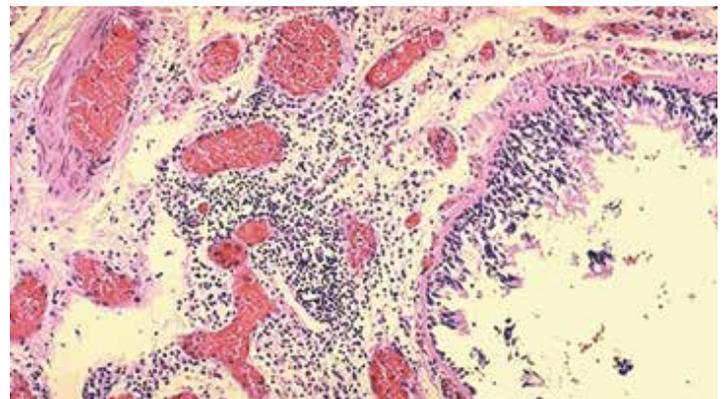


Figura 1A. Intensa inflamación bronquial y peribronquial

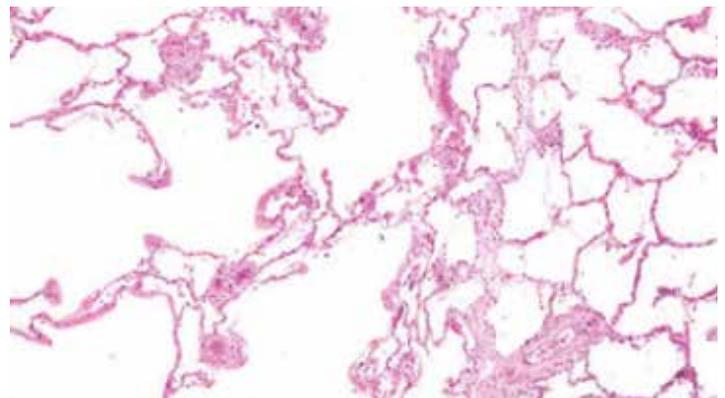


Figura 1B. Destrucción del tejido pulmonar compatible con enfisema

Ha habido diversos intentos de definir fenotipos clínicos de EPOC, la mayor parte de los cuales han tenido un éxito más bien fugaz. Uno de los más controvertidos fue el denominado mixto, o EPOC/asma. Una revisión, con cierto toque sarcástico, encontró hasta 10 formas diferentes de denominar a este fenotipo, y otras muchas de definirlo³.

Al final, prácticamente ha quedado relegado al olvido, persistiendo una forma de EPOC que denominamos eosinofílico, que tampoco dispone de criterios muy precisos.

Todo lo anterior, en esencia, nos indica que tenemos muchas lagunas en el conocimiento de esta enfermedad —más bien un conjunto de enfermedades—, y que es imprescindible utilizar herramientas más precisas que nos permitan desentrañar los diferentes mecanismos que dan lugar a una progresiva disminución de la función pulmonar definida por una limitación al flujo aéreo.

Una nueva forma de encarar la EPOC

Parece evidente que es imprescindible reinterpretar la EPOC, teniendo en cuenta que va mucho más allá de una alteración obstructiva en las pruebas funcionales respiratorias. Para ello, es preciso incorporar otras variables de diferente índole que exploren todos los aspectos inherentes a una enfermedad crónica como esta, desde los agentes externos potencialmente implicados hasta posibles cambios genéticos.

Una aproximación fue propuesta en 2019 por los investigadores de COPDGene, quizá uno de los proyectos más relevantes para tratar de conocer mejor la EPOC. Basándose en el hecho de que muchos individuos fumadores sin alteraciones espirométricas presentaban síntomas respiratorios y alteraciones en pruebas de imagen, sobre todo en la tomografía computarizada (TC), con incremento del riesgo de muerte, consideraron que era preciso integrar en el diagnóstico de EPOC al menos cuatro aspectos: exposición ambiental, síntomas, imagen en la TC y pruebas funcionales.

El objetivo, entre otros, sería poder llegar a prevenir cambios irreversibles que existirían cuando restringimos la definición fundamentalmente a criterios funcionales⁴.

Aunque solo han pasado 4 años desde la propuesta de los investigadores de COPDGene, durante este tiempo se han desarrollado o mejorado de forma notable algunas herramientas que van a facilitar el desarrollo de esta propuesta, e incluso incluir nuevos aspectos que hagan mucho más precisa la definición y caracterización de la enfermedad.

Las tres herramientas fundamentales que vamos a revisar de forma somera son: TC de alta resolución, genética y algoritmos de inteligencia artificial (IA). En realidad, esta última está completamente imbricada con las otras dos, y quizá sea una de las mayores revoluciones.

TC torácica

Las técnicas de imagen, especialmente la TC, no han estado en la primera línea del diagnóstico y seguimiento de la EPOC. Las bronquiectasias y la presencia de enfisema han sido sus objetivos principales, pero, sobre todo en el caso del seguimiento, sin descripciones demasiado detalladas. Solo muy recientemente se ha empezado a valorar la realización de estudios cuantitativos, que por ahora se usan poco en la clínica habitual (Figura 2). Sin embargo, con la llegada de la IA esto está cambiando rápidamente.

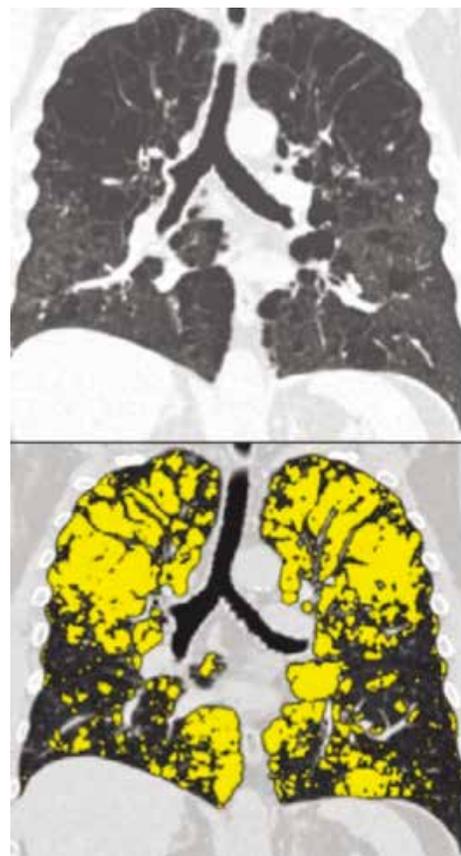


Figura 2. Cuantificación del enfisema (en amarillo) mediante TCAR

Si analizamos el número de publicaciones que estudian la TC cuantitativa (TCc) en EPOC, se observa una progresión exponencial a partir del año 2008, y con detectores cada vez más precisos. Quizá lo primero sería intentar mostrar una correlación aceptable entre TCc y función pulmonar. Un metaanálisis publicado en 2023 que incluyó 64 estudios con más de 6000 pacientes intentó responder a esta cuestión. Poniendo un umbral para enfisema pulmonar en -950 unidades Hounsfield (UH), se observó una correlación con FEV1/FVC ($-0,74$ a $-0,99$) y FEV1 % del teórico ($-0,66$ a $-0,77$) realmente muy buena⁵. Los estudios incluidos fueron muy diferentes en cuanto al tipo de aparato utilizado y técnicas empleadas, existiendo una considerable mejoría en los más recientes.

Este metaanálisis muestra una buena correlación entre TCc y pruebas funcionales, pero si no ofreciera algo más no sería de gran utilidad. Lo interesante sería detectar enfermedad antes de que exista una alteración espirométrica.

La alteración de los flujos medios (FM) siempre se ha considerado una de las alteraciones más precoces en la historia natural de la EPOC, pero su significado sigue siendo algo incierto. Un trabajo interesante comparó las alteraciones estructurales observadas en TC cuantitativa en individuos con FEV1 y FEV1/FVC normales separándolos en dos grupos, según tuvieran FM normales o disminuidos. Se observaron diferencias significativas en los parámetros referidos a parénquima pulmonar (mayor porcentaje de extensión de enfisema) y área luminal de los bronquios de 5.ª y 6.ª generación (menor área) en los individuos con disminución de los FM; es decir, la TC mostró ya una alteración estructural tanto en el tejido pulmonar como en las vías aéreas de mediano calibre⁶. Además de una detección precoz de la enfermedad, la TCc puede ayudar a detectar mucho mejor cambios tanto en las vías aéreas como en la extensión del enfisema a lo largo del tiempo, y predecir patrones con peor pronóstico.

Del proyecto COPDGene han surgido en este sentido algunos estudios muy relevantes; uno de ellos realizó 2 TCc, una al inicio del estudio y otra 5 años después, en inspiración y espiración en individuos fumadores con y sin obstrucción al flujo aéreo. En todos ellos se realizaron múltiples pruebas, incluyendo la espirometría. Los pacientes se estratificaron en función de la clasificación Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). El objetivo fue conocer la evolución del atrapamiento de gas y la extensión del enfisema, y su correlación con la función pulmonar. Los pacientes en estadio 0 de GOLD perdieron en promedio 1,7 g/L de tejido pulmonar, mientras que el resto de los pacientes, en estadio 1-4, perdieron 5,4 g/L. Solo se detectó progresión del atrapamiento aéreo en los estadios 2-4 de GOLD. Quizá lo más destacable, la disminución del FEV1, supuso solamente el 10 % del incremento del enfisema y menos del 50 % del atrapamiento; dicho de otra forma, la espirometría solo habría detectado un 10 % de la afectación pulmonar y menos del 50 % del atrapamiento aéreo⁷.

Muy recientemente se publicó un nuevo estudio del mismo proyecto pero con seguimiento a 10 años. Se observó una pérdida anual media de tejido pulmonar de 1,4 g/L en los primeros 5 años y de 0,9 g/L en los siguientes 5. Los pacientes se dividieron en no enfisema/trazas de enfisema o más que trazas de enfisema. Estos últimos con exposición activa al humo de cigarrillo sufrieron la mayor pérdida de tejido pulmonar. Curiosamente, los exfumadores con enfisema previo perdieron más tejido pulmonar que los fumadores activos sin enfisema, lo que implica probablemente que una base genética apropiada es el principal factor predisponente para la progresión del enfisema⁸. Otro estudio permitió ver la diferente evolución de los pacientes con predominio de enfisema en la TCc vs. no predominio de enfisema. Los primeros tuvieron una mayor mortalidad que los segundos, independientemente de la función pulmonar (*hazard ratio* 1,46)⁹. Otros estudios han definido subtipos de enfermedad basándose en la distribución del enfisema, con peor pronóstico si predomina en los lóbulos inferiores.

Además de una detección precoz de la enfermedad, la TCc puede ayudar a detectar mucho mejor cambios tanto en las vías aéreas como en la extensión del enfisema a lo largo del tiempo, y predecir patrones con peor pronóstico

Más allá del enfisema, las nuevas TCc con alta definición y algoritmos apropiados permiten medir el grosor de las vías aéreas. Un estudio suizo utilizó 3 algoritmos diferente de IA para analizar el grosor de las paredes bronquiales en bronquios de 3.ª a 8.ª generación en pacientes con EPOC. El procedimiento incluía: extracción digital de las vías aéreas centrales; posteriormente, creación de un parche 2D de un segmento de la vía aérea delimitando el borde interior y exterior, y, por último, trazar una línea radial cada 10° (36 líneas por bronquio) para tener una medición del grosor medio de ese bronquio. La sensibilidad de la técnica para la medición del grosor bronquial fue de 0,86, realmente muy buena. El grosor medio de la pared bronquial de las generaciones 3.ª a 8.ª en los pacientes con EPOC fue 2,03 mm en comparación con 1,87 mm en controles sanos, existiendo correlación con el estadio GOLD¹⁰. Este estudio demostró que es posible medir con precisión el grosor de la pared bronquial, algo que puede mejorar mucho el diagnóstico precoz y el seguimiento de los pacientes.

Las nuevas TC espectrales de doble fuente probablemente también podrán aportar beneficios en el diagnóstico y seguimiento de la EPOC. Al obtener imágenes con dos niveles de energía simultáneamente, permiten seleccionar mucho mejor los tejidos de interés (por ejemplo, en el caso de tromboembolismo pulmonar, ver los trombos y a su vez el impacto en la perfusión pulmonar). Algún estudio ya ha podido cuantificar la perfusión en zonas de enfisema¹¹.

Estudios genéticos en EPOC

Las diferentes formas de obstrucción crónica al flujo aéreo tienen, como todas las enfermedades crónicas, una base genética. Es bien conocido que algunas mutaciones en el gen *serpina 1* dan lugar a un déficit de una proteína, alfa-1 antitripsina, que puede ocasionar enfisema grave en fumadores además de diversas alteraciones extrapulmonares. Pero ello supone un porcentaje muy pequeño del total de pacientes con EPOC. Esta enfermedad tiene un carácter poligenético, es decir: pequeños cambios, la mayor parte variaciones frecuentes, que sí coinciden en gran número en un mismo individuo, lo predispondrán al desarrollo de EPOC si se suman diversos factores exógenos, como puede ser la exposición a irritantes.

Se están realizando de forma continua múltiples estudios en grandes poblaciones con el fin de detectar los genes portadores de estos cambios. La técnica utilizada es la asociación del genoma completo (GWAS en inglés), comparando genomas de cientos o miles de personas sanas con los de otras que padecen la enfermedad. Si se detectan frecuencias diferentes en la presencia de algunas variaciones, se estudian los genes correspondientes y su expresión. Los GWAS también informan de cambios en las zonas no codificantes del gen, que son las que regulan el inicio o *stop* de la transcripción genética. Un dato positivo es que esta tecnología es cada vez más asequible y económica. Uno de estos estudios incluyó a más de 35 000 pacientes y 220 000 controles. Tras un análisis bioinformático, se detectaron 82 *loci* con expresiones significativamente diferentes entre los dos grupos, 47 ya conocidos y 35 nuevos. De estos *loci*, 14 eran compartidos con asma o fibrosis pulmonar¹². Un metaanálisis reciente incluyó estudios que evaluaran la presencia de variaciones de nucleótido único en genes que codifican para citocinas y la presencia o gravedad de la EPOC. Cuatro variantes se asociaron intensamente con el riesgo de padecer la enfermedad: una en el TNF-alfa, otra en el TGF-beta 1, y las otras dos en IL-13 e IL-6¹³.

¿Puede la IA mejorar el diagnóstico y tratamiento de la EPOC?

La respuesta rotunda a esta pregunta es sí, y además ya lo está haciendo. Hace ya algunos años se están utilizando algoritmos de IA para conocer mejor la evolución de la EPOC y establecer las diferentes trayectorias que puede seguir. Un estudio también vinculado a COPDGene, aplicando técnicas de *machine learning*, pudo identificar dos tipos de evolución: una denominada tejidos → vías aéreas, con afectación inicial de vías aéreas pequeñas y enfisema; otra llamada vías aéreas → tejido, en la que inicialmente se afectan las grandes vías aéreas y, posteriormente, las más pequeñas acompañadas de enfisema. La primera de ellas, que afectó al 70 % de los pacientes, tuvo una pérdida de función pulmonar significativamente más rápida¹⁴. Usando otros algoritmos también de *machine learning* se pudo hacer una predicción con alta sensibilidad y especificidad de la probabilidad de tener una exacerbación. Por último, y quizá lo más prometedor para el próximo futuro, es la posibilidad de clasificar a los pacientes según la genómica y la proteómica utilizando IA, como mostró un estudio reciente con un algoritmo de *deep learning* con redes neurales¹⁵.

En resumen, las nuevas tecnologías de imagen, genéticas y de IA están empezando a cambiar notablemente nuestro concepto de la EPOC: permitirán diagnosticar con mayor precocidad la enfermedad, clasificar mucho mejor a los pacientes, definir las trayectorias diferentes y, posiblemente, establecer nuevas dianas terapéuticas, facilitando de este modo el desarrollo de fármacos que, ahora sí, den lugar a una medicina personalizada de precisión. ■

Bibliografía

1. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007; 356: 775-789.
2. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1543-1554.
3. Ding B, Enstone A. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): structured literature review and physician insights. *Expert Rev Respir Med.* 2016; 10: 363-371.
4. Lowe KE, Regan EA, Anzueto A, Austin E, Austin JHM, Beaty TH, et al. COPDGene® 2019: redefining the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2019; 6: 384-399.
5. Wang Y, Chai L, Chen Y, Liu J, Wang Q, Zhang Q, et al. Quantitative CT parameters correlate with lung function in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Surg.* 2023; 9: 1066031.
6. Yang Y, Ge H, Lu J, Huang X, Wang K, Jin L, et al. Structural features on quantitative chest computed tomography of patients with maximal mid-expiratory flow impairment in a normal lung function population. *BMC Pulm Med.* 2023; 23: 86.
7. Pompe E, Strand M, van Rikxoort EM, Hoffman EA, Barr RG, Charbonnier JP, et al. Five-year progression of emphysema and air trapping at CT in smokers with and those without chronic obstructive pulmonary disease: results from the COPDGene Study. *Radiology.* 2020; 295: 218-226.
8. Baraghoshi D, Strand M, Humphries SM, San José Estépar R, Vegas Sánchez-Ferrero G, Charbonnier JP, et al. Quantitative CT evaluation of emphysema progression over 10 years in the COPDGene Study. *Radiology.* 2023; 307: e222786.
9. Castaldi PJ, Xu Z, Young KA, Hokanson JE, Lynch DA, Humphries SM, et al. Heterogeneity and progression of chronic obstructive pulmonary disease: emphysema-predominant and non-emphysema-predominant disease. *Am J Epidemiol.* 2023; 192: 1647-1658.
10. Weikert T, Friebe L, Wilder-Smith A, Yang S, Sperl JI, Neumann D, et al. Automated quantification of airway wall thickness on chest CT using retina U-Nets - Performance evaluation and application to a large cohort of chest CTs of COPD patients. *Eur J Radiol.* 2022; 155: 110460.
11. Ozawa Y, Ohno Y, Nagata H, Tamokami K, Nishikimi K, Oshima Y, et al. Advances for pulmonary functional imaging: dual-energy computed tomography for pulmonary functional imaging. *Diagnostics (Basel).* 2023; 13: 2295.
12. Shrine N, Guyatt AL, Erzurumluoglu AM, Jackson VE, Hobbs BD, Melbourne CA, et al. New genetic signals for lung function highlight pathways and chronic obstructive pulmonary disease associations across multiple ancestries. *Nat Genet.* 2019; 51: 481-493.
13. Masjedy A, Salehi M, Ahmadi A, Salimian J, Azimzadeh Jamalkandi S. Association between single-nucleotide polymorphism of cytokines genes and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Cytokine.* 2023; 171: 156352.
14. Young AL, Bragman FJS, Rangelov B, Han MK, Galbán CJ, Lynch DA, et al. Disease progression modeling in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 201: 294-302.
15. Zhuang Y, Xing F, Ghosh D, Hobbs BD, Hersh CP, Banaei-Kashani F, et al. Deep learning on graphs for multi-omics classification of COPD. *PLoS One.* 2023; 18: e0284563.

REVINTY® Ellipta®

furoato de fluticasona / vilanterol

Control del asma en toma única diaria^{1,2}

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 ICS³

*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.



Salud sexual y enfermedad respiratoria

Joan B Soriano

Médico epidemiólogo.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de La Princesa.

Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

Centro de Investigación en Red de Enfermedades Respiratorias. Instituto de Salud Carlos III.

Email: jbsoriano2@gmail.com



Las enfermedades respiratorias son una importante causa de morbimortalidad¹. Es frecuente que los neumólogos y los médicos de Atención Primaria, cuando tratan con pacientes respiratorios y buscan un manejo holístico de sus pacientes, omiten cualquier pregunta o asunto asociado a la actividad sexual. En comparación con otras afecciones como enfermedades cardíacas, trastornos mentales, Alzheimer o incluso COVID-19, hasta la fecha son escasas las revisiones centradas en la actividad sexual y la salud y enfermedades respiratorias²⁻⁶. Colateralmente, la actividad sexual puede tener implicaciones emocionales, físicas y psicológicas, y las discusiones sobre salud sexual, anticoncepción, infecciones de transmisión sexual y límites personales son importantes para promover conductas sexuales saludables y seguras.

La salud sexual abarca una variedad de acciones y comportamientos que típicamente se asocian con la excitación, la atracción y el placer sexual. Implica interacciones entre individuos que son de naturaleza sexual. La actividad sexual puede ser consensuada y mutua, involucrando la participación de dos o más individuos, o puede ser de naturaleza solitaria. Hay disponibles herramientas bien establecidas y estandarizadas para evaluar, medir e informar sobre la función respiratoria y sus dominios.⁷ Sin embargo, la mayoría de las evaluaciones de la actividad sexual se realizan mediante cuestionarios y herramientas no validados, y los disponibles a menudo están fuera del alcance de los sanitarios que atienden a pacientes respiratorios. Especialistas en sexo subrayan que las consideraciones éticas, la privacidad y la confidencialidad son cruciales a la hora de realizar investigaciones en el campo de la sexualidad humana.

La actividad sexual es una parte fundamental de la salud general y, por tanto, de la salud pulmonar. Varía según la edad y las condiciones específicas individuales. Los pacientes respiratorios pueden ver su actividad sexual y sus comportamientos afectados por su enfermedad, y al revés

En los laboratorios de pruebas funcionales respiratorias, la elección del género en las ecuaciones de referencia puede ser un error de los técnicos o incluso de autoaplicación en los cuestionarios. Sin embargo, en sujetos transgénero con limitación del flujo aéreo, utilizar el sexo distinto del nacimiento para calcular los valores de espirometría previstos puede tener un impacto significativo en la interpretación de la prueba y poner a estos pacientes en riesgo de sufrir un diagnóstico erróneo e incluso un tratamiento inadecuado⁸.

La actividad sexual es una parte fundamental de la salud general⁹ y, por tanto, de la salud pulmonar. Varía según la edad y las condiciones específicas individuales. Los pacientes respiratorios pueden ver su actividad sexual y sus comportamientos afectados por su enfermedad, y al revés; las limitaciones en el sexo podrían ser el evento centinela de una enfermedad respiratoria incidente. Lo mismo ocurre con algunos ensayos clínicos de medicamentos respiratorios, que siguen reclutando a pocas o ninguna mujer, por lo que la investigación sobre el deseo y la satisfacción sexual de las mujeres va a la zaga de la de los hombres¹⁰. La investigación de las experiencias psicológicas y fisiológicas del sexo de las mujeres, y los problemas pulmonares asociados, ha pasado a un segundo plano frente al trabajo equivalente en los hombres. Preguntar sobre el deseo y cuestiones sexuales relacionadas no debe considerarse tabú en ninguna consulta respiratoria. Es importante destacar que se debe contrarrestar cualquier estereotipo comercializado sobre los cigarrillos después de cualquier actividad sexual, y también en personas sin enfermedades respiratorias¹¹. Los neumólogos y médicos de atención primaria que atienden pacientes respiratorios, pueden preguntar sobre el sexo cuando buscan un manejo holístico de sus pacientes, de forma responsable y profesional. Al utilizar las herramientas objetivas disponibles y los cuestionarios validados, estos importantes dominios de los pacientes respiratorios y sus parejas pueden identificarse y gestionarse adecuadamente. ■

Bibliografía

1. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. 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 Jun;8(6):585-596. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30105-3. PMID: 32526187.
2. DeBate R, Daley EM, Vamos CA, Kline N, Marsh L, Smith S. Transdisciplinary women's health: a call to action. *Health Care Women Int.* 2014;35(10):1113-32. doi: 10.1080/07399332.2013.840636. Epub 2013 Nov 1. PMID: 24180525.
3. Regitz-Zagrosek V. Sex and Gender Differences in Heart Failure. *Int J Heart Fail.* 2020 Apr 13;2(3):157-181. doi: 10.36628/ijhf.2020.0004. eCollection 2020 Jul. PMID: 36262368.
4. da Silva TL, Ravindran AV. Contribution of sex hormones to gender differences in schizophrenia: A review. *Asian J Psychiatr.* 2015 Dec;18:2-14. doi: 10.1016/j.ajp.2015.07.016. Epub 2015 Aug 1. PMID: 26321672.
5. Aggarwal NT, Mielke MM. Sex Differences in Alzheimer's Disease. *Neurol Clin.* 2023 May;41(2):343-358. doi: 10.1016/j.ncl.2023.01.001. PMID: 37030962.
6. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ.* 2020 May 25;11(1):29. doi: 10.1186/s13293-020-00304-9. PMID: 32450906.
7. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I, Cooper BG, Culver B, Derom E, Hall GL, Hallstrand TS, Leuppi JD, MacIntyre N, McCormack M, Rosenfeld M, Swenson ER. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J.* 2022 Jul 13;60(1):2101499. doi: 10.1183/13993003.01499-2021. Print 2022 Jul. PMID: 34949706.
8. Haynes JM, Stumbo RW. The Impact of Using Non-Birth Sex on the Interpretation of Spirometry Data in Subjects With Air-Flow Obstruction. *Respir Care.* 2018 Feb;63(2):215-218. doi: 10.4187/respcare.05586. Epub 2017 Nov 28. PMID: 29184047.
9. Dong ZL, Gao GF, Lyu F. Advances in research of HIV transmission networks. *Chin Med J (Engl).* 2020 Dec 5;133(23):2850-2858. doi: 10.1097/CM9.0000000000001155. PMID: 33273335.
10. Baek TH, Mayer M. Sexual imagery in cigarette advertising before and after the master settlement agreement. *Health Commun.* 2010 Dec;25(8):747-57. doi: 10.1080/10410236.2010.521917. PMID: 21153991.
11. Battaglia C, Battaglia B, Mancini F, Persico N, Nappi RE, Paradisi R, Venturoli S. Cigarette smoking decreases the genital vascularization in young healthy, eumenorrheic women. *J Sex Med.* 2011 Jun;8(6):1717-25. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02257.x. Epub 2011 Apr 7. PMID: 21477023.

ELEBRATO[®] Ellipta[®]

EPOC

Triple terapia en toma única diaria¹

furoato de fluticasona

umeclidinio

vilanterol



1

SOLA INHALACIÓN
vez al día¹



IMPACT
TRIAL
N= 10.355

↓42%

Reducción significativa del riesgo de **mortalidad** frente a la doble broncodilatación^{2*}
(HR: 0,58; IC 95%: 0,38-0,88; p=0,01)

ELEBRATO[®] Ellipta[®] 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/LABA¹

ELIGE CONTROL, ELIGE ELEBRATO[®]



*vs. UMEC/VI en pacientes sintomáticos, con historial de exacerbaciones. UMEC: umeclidinio; VI: vilanterol. 1. Ficha técnica de ELEBRATO[®] Ellipta[®]. 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

Continuidad asistencial entre AP y Neumología

Antonia Ocaña Padilla

Médico de Familia. Unidad de Ensayos Clínicos. Servicio de Neumología. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)



El informe de estadísticas de salud mundial 2023, de la Organización Mundial de la Salud (OMS), menciona que las patologías respiratorias ocupan el tercer lugar de las enfermedades crónicas no transmisibles¹.

Médico de familia y neumólogo

El médico de familia (MF) ejerce una función primordial en la salud poblacional, al ser la puerta de entrada al sistema de salud para la mayoría de la población. Las actividades del personal sanitario de atención primaria (AP) incluyen la prevención, el diagnóstico precoz y el tratamiento de enfermedades, la promoción de la salud, educación sanitaria a nivel individual y colectivo, cuidados paliativos y actividades de docencia e investigación. La proporción ideal de MF por habitantes puede variar en función de cada sistema sanitario, de los recursos y de las necesidades de la población. Según datos extraídos del Ministerio de Sanidad entre los años 2020-2021, en España, la media era de 76 MF por cada 100.000 habitantes. Esta cifra ha cambiado en los dos últimos años debido a las numerosas jubilaciones, a la migración de médicos y a los cambios en la política de salud.

Por otro lado, la función del neumólogo es prevenir, diagnosticar y tratar enfermedades respiratorias. Son muchas las actividades que se realizan en neumología, tanto asistenciales (evaluación de la función pulmonar, prescripción y seguimiento de terapias respiratorias o realización de procedimientos especializados como broncoscopias) como de investigación, o de desarrollo de nuevas tecnologías aplicadas a la medicina respiratoria. En el año 2021 la media de facultativos asistenciales en los hospitales del Sistema Nacional de Salud era de 180 por 100.000 habitantes².

En un estudio italiano realizado entre 2020 y 2021 se evidenció que las regiones con mayor número de MF presentaban una menor mortalidad por COVID-19, a diferencia de las zonas que disponían de mayor número de camas hospitalarias pero menor número de MF y, por tanto, menor apoyo comunitario. La identificación precoz de SARS-CoV-2 y el aislamiento ayudaban a la reducción de la mortalidad. Los autores denunciaban que en Italia se ha maltratado el sistema de AP de salud en las últimas décadas, ya que en 2022 disponían de 89 MF/100.000 habitantes frente a los 155 de Francia y 167 de Alemania³. Todas estas cifras están muy lejos de los datos españoles mencionados anteriormente.

El médico de familia (MF) ejerce una función primordial en la salud poblacional, al ser la puerta de entrada al sistema de salud para la mayoría de la población

Relación entre AP y Neumología en los últimos 30 años

En España, hasta principios de 2000 existía muy poca comunicación entre especialistas hospitalarios y especialistas de AP. A partir de entonces se inició el contacto gracias a la implantación de la historia clínica electrónica compartida. A partir de 2010 se comenzaron a implementar protocolos y guías clínicas, facilitando al MF la derivación de los casos más complejos a Neumología. En los últimos años se ha puesto en marcha la consulta rápida en pacientes con sospecha de neoplasia de pulmón. Por último, con la creación de la figura de la enfermera gestora de casos se ha facilitado la comunicación entre AP y Neumología, aunque solo en pacientes con enfermedad crónica avanzada.

Importancia de la continuidad asistencial entre AP y Neumología

La continuidad asistencial entre AP y Neumología es primordial para conseguir una asistencia más eficiente y de mejor calidad a los pacientes con patologías respiratorias, que constituyen un notable porcentaje de las consultas en AP. Conseguir una atención integral y coordinada no solo se basa en la elaboración consensuada de guías de práctica clínica, sino también en estrategias a nivel nacional y autonómico y, sobre todo, en el cumplimiento de dichos consensos. Una adecuada coordinación entre AP y Neumología conllevaría compartir información y responsabilidad del cuidado de los pacientes, lo que ayudaría a mejorar el diagnóstico y tratamiento precoz. También redundaría en una mayor adherencia, evitaría duplicar exploraciones complementarias, prevendría complicaciones y ayudaría al paciente a conocer más su enfermedad. El paciente estaría más satisfecho y disminuirían los costes sanitarios. Existe poca bibliografía sobre la continuidad asistencial entre AP y Neumología, pero la relación ha sido y es escasa y discontinua⁴. En muchas ocasiones actúan como especialidades aisladas y a veces con objetivos diferentes⁵.

Debido a la presión asistencial en ambas especialidades, la excesiva burocracia administrativa, la heterogeneidad en la formación de profesionales y la falta de estrategias por parte de la Administración, entre otros múltiples factores, la realidad es que existe poca coordinación entre neumólogos y MF. Esto provoca un aumento de las listas de espera, derivaciones injustificadas, escasa información sobre el seguimiento de los pacientes y repetición de exploraciones. Además aumenta el riesgo de errores médicos, así como el uso de los recursos de urgencias para satisfacer necesidades, lo cual conlleva un incremento del gasto sanitario⁶. Dicha cooperación varía en los diferentes sistemas sanitarios y depende de los recursos de las comunidades autónomas, la ubicación geográfica, la política de salud, etc. En la gran mayoría de las ocasiones, la coordinación entre los diferentes niveles asistenciales se ha basado en el voluntarismo individual, pero es insuficiente⁵ y cada vez más complicado en AP.

En un análisis sobre la situación de los MF en España, realizado por la SEMERGEN, el 91,2 % de los encuestados refiere sobrecarga asistencial, el 89 % está desmotivado y el 92,47 % opina que no dispone de los recursos necesarios (incluyendo recursos humanos, acceso a pruebas diagnósticas, medios materiales y nuevas tecnologías). La situación actual que vive la AP condiciona que la especialidad de Medicina Familiar y Comunitaria sea la menos demandada año tras año por los médicos en formación MIR⁷.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un ejemplo de las consecuencias de no existir una continuidad asistencial entre AP y Neumología. Se estima que su prevalencia en España es del 11,8 %, pero alrededor del 75 % de los pacientes no están diagnosticados⁸. La espirometría, prueba imprescindible para el diagnóstico de la EPOC, está históricamente infrautilizada, en especial en AP⁹, y debido a la pandemia no se ha realizado dicha prueba en AP durante varios años, lo que ha empeorado aún más el infradiagnóstico y la falta de tratamiento adecuado de estos pacientes. Si existiera una AP adecuadamente dotada y coordinada con las otras especialidades médicas, como sucede en algunos países europeos, se podría lograr una coordinación efectiva entre AP y Neumología, y así conseguir una atención integral y continua de los pacientes. Para ello, además, sería necesario que desapareciera el desconocimiento mutuo del trabajo realizado por cada profesional en los diferentes niveles asistenciales.

En la gran mayoría de las ocasiones, la coordinación entre los diferentes niveles asistenciales se ha basado en el voluntarismo individual

Facilitarían la continuidad asistencial diversas actividades: formación continuada de los MF en los avances en Neumología; rotaciones por los Servicios de Neumología (incluso el neumólogo podría asistir unos días a la AP); potenciar la función del neumólogo de zona; aumentar la interacción con los referentes respiratorios de cada centro de AP; implementar sistemas de asesoría urgente al MF y sesiones clínicas conjuntas; incrementar el uso de nuevas tecnologías (videollamadas, consultas telemáticas), etc. Pero, ante todo, la clave está en mejorar la AP para conseguir beneficios significativos para los pacientes y el sistema de salud en su conjunto, lo que facilitaría que existiera una continuidad asistencial efectiva entre AP y Neumología, así como con el resto de las especialidades. ■

Bibliografía

1. World Health Statistics 2023: Monitoring Health for the SDGs. World Health Organization 2023. <https://www.who.int/data/gho/publications/world-health-statistics>
2. Recursos Humanos, ordenación profesional y formación continuada en el Sistema Nacional de Salud, 2020-2021. https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2020_21/Informe_RRHH_2020-21.pdf
3. Ferrara N, Campobasso CP, Cocozza S, Conti V, Davinelli S, Costantino M, et al. Relationship between COVID-19 mortality, hospital beds, and primary care by Italian regions: a lesson for the future. *J Clin Med*. 2022; 11(14): 4196.
4. Carretero Gracia JÁ, Rodríguez Fernández F, Gómez Sáenz JT, Molina París J, Gómez Ruiz F, López Carrasco V, et al. Criterios de derivación en asma: actualización documento de consenso. *Open Respiratory Archives*. 3. 100131. 10.1016/j.opresp.2021.100131.
5. Chaparro M, Futer V. Relación entre Atención Primaria y Hospitalaria en la prevención cardiovascular y tratamiento de las dislipidemias. Algoritmo de derivación. Criterios de alta. *Clin Investig Arterioscler*. 2021; 33: 65-70. 10.1016/j.arteri.2021.01.003.
6. Gómez-Barrado JJ, Gómez-Turégano P, Ortiz-Cortés C, Lezcano-Gort LE, Kounka Z, Romero-Castro MJ. Communication between levels of care: an opportunity for improvement in cardiovascular prevention. *Clin Investig Arterioscler*. 2019; 31(5): 222-227. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2018.09.003. Epub 2018 Dec 7. PMID: 30527392.
7. Análisis sobre la situación asistencial de los médicos de Atención Primaria en España y sus comunidades autónomas. [https://semergen.es/files/docs/biblioteca/documentosInteres/dossier_prensa_analisis_situacion_semergen_map1%20\(1\).pdf](https://semergen.es/files/docs/biblioteca/documentosInteres/dossier_prensa_analisis_situacion_semergen_map1%20(1).pdf)
8. Soriano JB, Alfageme 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 (Engl Ed)*. 2021; 57(1): 61-69. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2020.07.024. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32950310.
9. Golpe R, Díaz-Fernández M, Mengual-Macénlle N, Sanjuán-López P, Martín-Robles I, Cano-Jiménez E. Sobrediagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en atención primaria. Prevalencia y condicionantes. *Semergen*. 2017 ; 43(8): 557-564. doi: 10.1016/j.semerg.2016.11.006. Epub 2017 May 17. PMID: 28526439.

Breve reseña de novedades GOLD 2024

Patricia Sobradillo Ecenarro¹, Ainara Sánchez Fdez. de Pinedo²

¹Hospital Universitario de Cruces.

²Hospital de San Eloy.

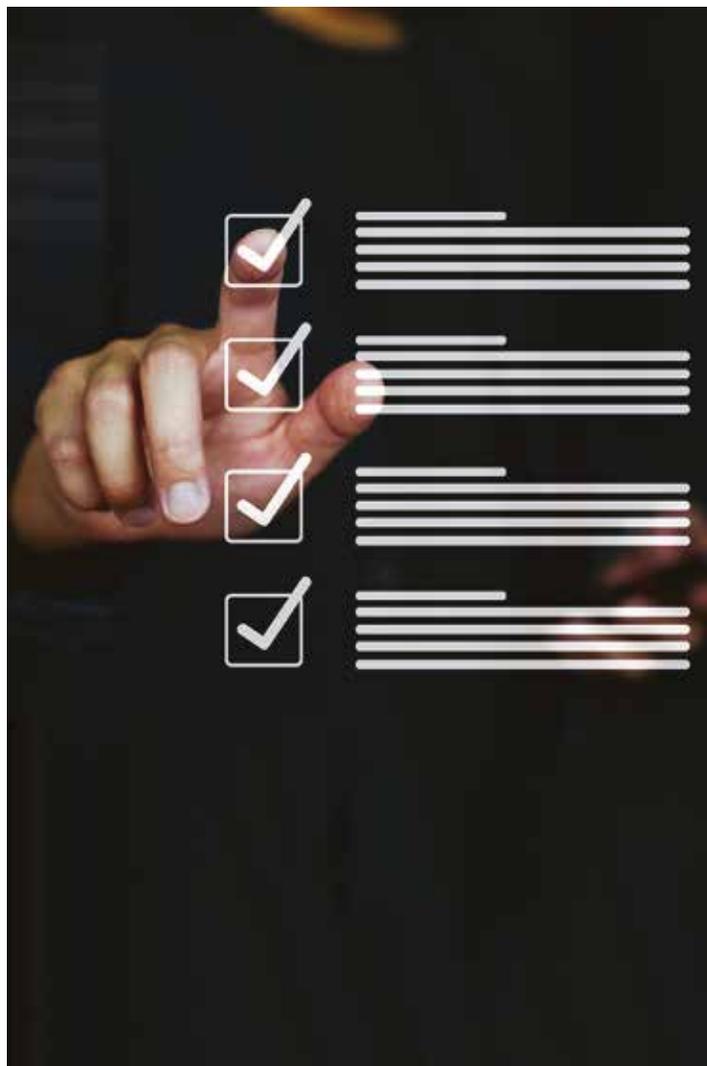
El 15 de noviembre de 2023 la iniciativa global para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GOLD) publicó su estrategia para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)¹. Si bien no se han modificado los algoritmos de diagnóstico y tratamiento, sí se han llevado a cabo varios cambios basados en la evidencia publicada recientemente. Asimismo, se han unificado los capítulos 3 (Evidencia para la prevención y el tratamiento) y 4 (Prevención y tratamiento) y algunas tablas con el objetivo de reducir información repetitiva. A continuación se detallan los cambios más relevantes.

1. Se ha expandido la información sobre PRISm

El término PRISm (*Preserved ratio impaired spirometry*) se define como una relación conservada ($FEV1/FVC \geq 0,7$ después de la broncodilatación), pero con un FEV1 por debajo del 80% del valor de referencia, después de la broncodilatación. Existen múltiples causas posibles para el desarrollo de PRISm como las causas cardíacas (congestión) o fases iniciales de enfermedades obstructivas o restrictivas. La prevalencia de PRISm en los estudios de base poblacional varía entre 7,1% y 11% y es del 10,4% y 11,3%, en poblaciones seleccionadas de fumadores activos o exfumadores respectivamente. El estudio PLATINO² mostró que entre el 20% y el 30% de los sujetos con PRISm, pueden evolucionar a EPOC con el tiempo. Resulta interesante que la presencia de PRISM se relaciona con mayor riesgo de mortalidad, tanto de causa respiratoria como cardiovascular. Existe aún un gran vacío de conocimiento en cuanto a su patogenia y tratamiento.

2. Se ha añadido una nueva sección sobre hiperinsuflación

La hiperinsuflación ocurre cuando el volumen de gas en los pulmones aumenta en comparación con los valores normales al final de una espiración espontánea. Esta hiperinsuflación (medida por el cociente $IC/TLC \leq 25\%$) conlleva la aparición de disnea, fallo respiratorio, mayores tasas de ingreso y de mortalidad, tanto por causas respiratorias como por cualquier causa³. Por ello se debe prestar más atención y aumentar la evidencia sobre la hiperinsuflación y sobre los tratamientos específicos para ella.



3. En la sección de espirometría se ha clarificado el papel de la espirometría prebroncodilatación

En relación a la espirometría se ha intentado clarificar varios conceptos. Por un lado, se ha revisado el empleo del test broncodilatador para establecer el diagnóstico de EPOC. Si los valores pre broncodilatación muestran obstrucción, el diagnóstico de EPOC debe confirmarse con una espirometría post broncodilatación. Si la espirometría pre broncodilatación no muestra obstrucción, no es necesario realizar la broncodilatación, a menos que exista una alta sospecha clínica de EPOC y serviría también para identificar a aquellos que mejoran sus valores volumétricos (FVC) y aquellos que presentan un PRISM reversible; si bien no se conoce cuántos sujetos cumplen este criterio ni qué implicaciones clínicas tiene.

Otro aspecto espirométrico que se ha evaluado en GOLD es la presencia de obstrucción reversible con el test broncodilatador (es decir el cociente FEV1/FVC pasa de ser $< 0,7$ a $\geq 0,7$) y el riesgo de desarrollar EPOC en el futuro. Esto se evaluó en la cohorte SPIROMICS y se vio que hasta un 25 % de estos sujetos acaban desarrollando una obstrucción fija y la mayoría lo hacían en un plazo menor a dos años⁴. Por tanto, estos sujetos deberían ser seguidos de cerca.

En un programa de screening de cáncer de pulmón se consiguió identificar hasta un 57% de pacientes con EPOC, de los que solo un 33% tenían un diagnóstico previo de EPOC

4. Se ha añadido una sección sobre el screening de EPOC en poblaciones seleccionadas

Algunas poblaciones presentan un riesgo aumentado de desarrollar EPOC, incluyendo a aquellos sujetos que participen en programas de *screening* de cáncer de pulmón y aquellos en los que se identifican alteraciones estructurales en pruebas de imagen torácica.

En un programa de *screening* de cáncer de pulmón se consiguió identificar hasta un 57 % de pacientes con EPOC, de los que solo un 33 % tenían un diagnóstico previo de EPOC. De los pacientes con EPOC no diagnosticada previamente un 68 % presentaban enfisema en el TAC y además presentaban síntomas como tos (33 %) y disnea (33%)⁵. Por ello, el *screening* de cáncer de pulmón representa una oportunidad única para buscar simultáneamente el cáncer y la EPOC no diagnosticada.

5. Se incluye un párrafo sobre alteraciones pulmonares intersticiales

Un estudio a partir de la cohorte de la COPDGene mostró que hasta un 8 % de los pacientes con EPOC presenta alteraciones intersticiales en el TAC⁶. Las alteraciones fibróticas intersticiales como las bronquiectasias de tracción o el panel de abeja es muy probable que progresen y se asocian con peor pronóstico. Debido a su relevancia clínica, múltiples estudios apoyan la evaluación clínica, estratificación de riesgo y seguimiento de estos pacientes.

6. Novedades sobre el cese del hábito tabáquico

En esta actualización del documento GOLD se ha revisado la sección sobre cese del hábito tabáquico y se ha añadido una nueva sección sobre tratamientos farmacológicos para lograrlo.

Se ha abordado la controversia sobre el empleo del vapeo/ cigarrillos electrónicos como estrategia para lograr el cese del hábito tabáquico. Basándose en la evidencia disponible que demuestra que los consumidores de cigarrillo electrónico tienen más riesgo de desarrollar enfermedades respiratorias (EPOC, enfisema, bronquitis crónica y/o asma)⁷ y en la falta de conocimientos sobre los efectos a largo plazo del consumo de cigarrillo electrónico sobre la salud respiratoria, GOLD concluye que no es posible recomendar esta intervención para la cesación del hábito tabáquico en pacientes con EPOC.

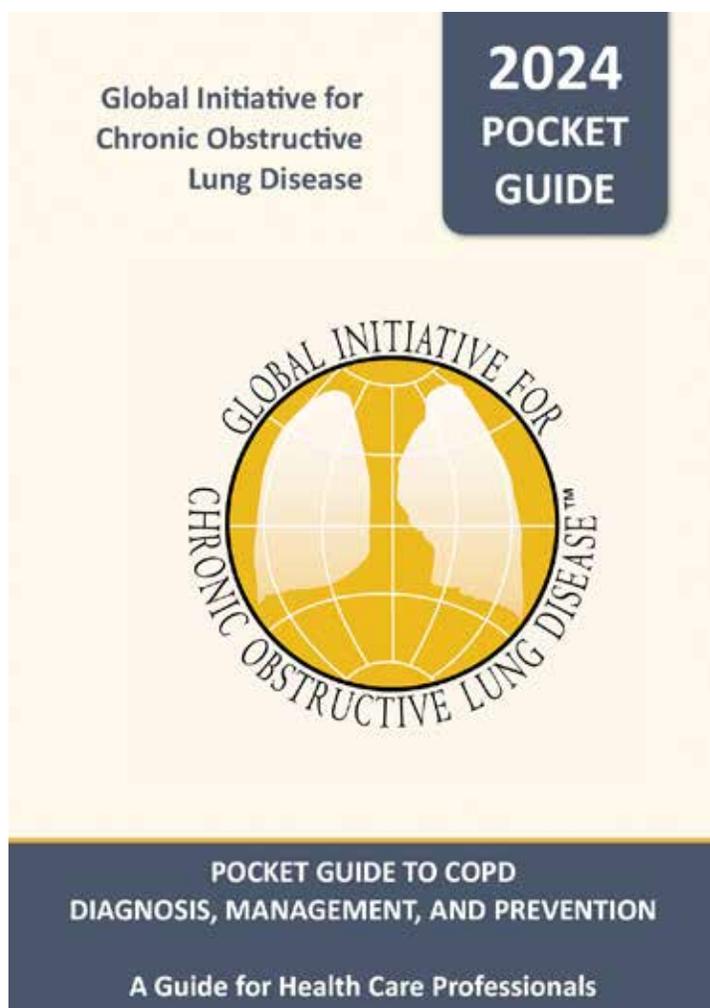
7. Las recomendaciones sobre vacunación en pacientes con EPOC se han actualizado de acuerdo a las guías actuales de los US Centers for Disease Control (CDC)

Se ha incluido la indicación de la vacunación frente al virus respiratorio sincitial (VRS) para pacientes con EPOC mediante el empleo de las dos nuevas vacunas aprobadas. La evidencia disponible sobre estas vacunas en pacientes con condiciones cardiorrespiratorias muestra una eficacia entorno al 92 % en la prevención de la aparición de la enfermedad del tracto respiratorio inferior⁸.

8. Se ha ampliado la información sobre el manejo del tratamiento inhalado

A la hora de elegir el dispositivo se debe tener en cuenta la habilidad del paciente para usar los dispositivos correctamente, la elección del dispositivo inhalado (y aquí se debe considerar la huella de carbono) y se debe comprobar la adecuada realización de la técnica.

En conclusión, si bien no incluye grandes modificaciones, la actualización de GOLD para 2024 añade nueva evidencia para seguir avanzando hacia un mejor abordaje de la EPOC. ■



Bibliografía

1. 2024 GOLD Report - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD [Internet]. Disponible en: <https://goldcopd.org/2024-gold-report-2/>
2. Perez-Padilla R, Montes de Oca M, Thirion-Romero I, et al. Trajectories of Spirometric Patterns, Obstructive and PRISm, in a Population-Based Cohort in Latin America. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2023; 18: 1277-85.
3. Casanova C, Cote C, de Torres JP, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(6): 591-7.
4. Buhr RG, Barjaktarevic IZ, Quibrera PM, et al. Reversible Airflow Obstruction Predicts Future Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development in the SPIROMICS Cohort: An Observational Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 206(5): 554-62.
5. Ruparel M, Quaife SL, Dickson JL, et al. Prevalence, Symptom Burden, and Underdiagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Lung Cancer Screening Cohort. *Ann Am Thorac Soc* 2020; 17(7): 869-78.
6. Rose JA, Menon AA, Hino T, et al. Suspected Interstitial Lung Disease in COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023; 207(1): 60-8.
7. Xie W, Kathuria H, Galiatsatos P, et al. Association of Electronic Cigarette Use With Incident Respiratory Conditions Among US Adults From 2013 to 2018. *JAMA Netw Open* 2020; 3(11): e2020816.
8. Feldman, R. G., Antonelli-Incalzi, R., Steenackers, K., et al. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine Is Efficacious in Older Adults With Underlying Medical Conditions. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad471>

Interpretación de una espirometría: viejos y nuevos problemas

“Todo es difícil antes de hacerse fácil” (Goethe)

Juan Enrique Cimas Hernando

Médico de familia

Profesor Asociado de Medicina de la Universidad de Oviedo

Centro de Salud de Contrueces – Vega

Gijón. Asturias

Enfrentarse a una hoja de papel con unos extraños dibujos y llena de siglas y números supone para muchos profesionales, aún hoy, sufrir una incómoda sensación, mezcla de confusión y desconfianza. En los últimos años, además, se ha añadido más confusión con las nuevas propuestas de interpretación^{1,2} (en realidad, la mayoría son antiguas³, pero han sido recientemente revisadas). Sin embargo, con un poco de cuidado y orden, es sencillo interpretar una espirometría.

En la figura 1 se expone un resumen de los cuatro patrones básicos, con las curvas correspondientes⁴. Es necesario señalar que un patrón es una forma de presentarse los datos que se repite de forma consistente; en ningún caso constituye un diagnóstico.

En la figura 2 podemos ver la propuesta de algoritmo de interpretación de la ERS / ATS¹. Nótese que se usa el límite inferior de la normalidad (LLN) y no los porcentajes.

En la figura 3 se propone un método de lectura de la espirometría, valorando en primer lugar las curvas, y sólo si estas son correctas, leyendo los valores⁵.

Caso clínico

Mujer de 52 años, administrativa. Un hijo de 25 años, asmático en la infancia. Sin antecedentes de interés, salvo hipertensión arterial leve que controla solo con medidas higiénico-dietéticas. Fumadora ocasional, con un consumo acumulado de 2 paquetes/año, acude por presentar desde hace unas semanas, coincidiendo con un cambio de domicilio, tos de predominio nocturno (de madrugada) y matinal. Se solicita espirometría con prueba broncodilatadora, que se muestra en la figura 4.

El primer paso es comprobar si la espirometría está bien hecha. Para ello, miramos en primer lugar las curvas, y especialmente la curva de flujo-volumen, analizando su trazado. Ha de tener un inicio rápido, un pico precoz y un descenso sin artefactos, hasta que corta de forma suave al eje de volumen. Todo ello se cumple en la espirometría mostrada.

	PATRONES			
	Normal	Obstrutivo	Restrictivo	Mixto
Curva FV				
Curva VT				
FEV ₁ / FVC	Normal	↓	Normal	↓
FVC	Normal	Normal	↓	↓
FEV ₁	Normal	↓*	↓	↓

* En la obstrucción muy leve el FEV₁ puede permanecer normal

Figura 1. Patrones espirométricos⁴.

Curva FV: curva de flujo-volumen; curva VT: curva de volumen-tiempo; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada

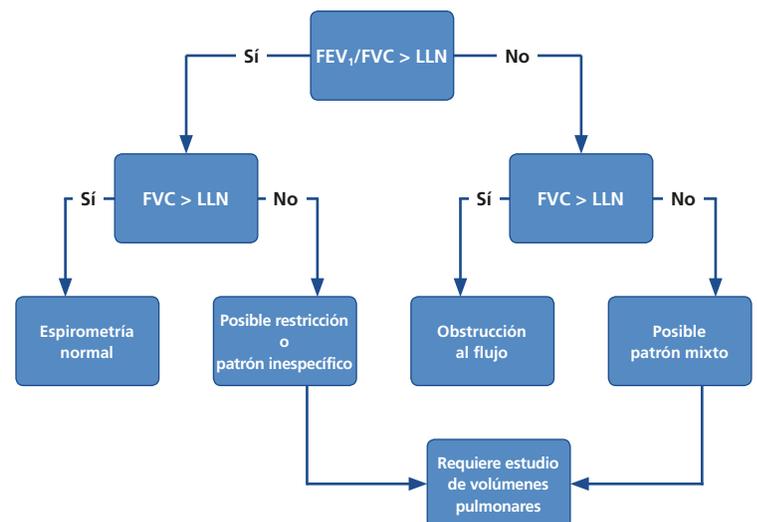


Figura 2. Algoritmo para definir el patrón espirométrico, propuesto por la European Respiratory Society (ERS) y la American Thoracic Society (ATS)¹.

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; LLN: límite inferior de la normalidad

- ▶ Comprobar si las curvas son aceptables.
- ▶ Comprobar si las curvas son reproducibles.
- ▶ Observar las formas de las curvas.
- ▶ Leer los valores en el siguiente orden:
 1. FEV₁/FVC.
 2. FVC.
 3. FEV₁.

Figura 3. Sistemática a seguir para la lectura de una espirometría⁵

El inicio rápido se puede objetivar valorando el “Volumen extrapolado” (VE o EV), que nos da el espirómetro. Ha de ser menor de 100 ml o del 5 % de la FVC, lo que sea mayor¹. En nuestra espirometría vemos que en la prueba pre es de 70 ml (0,07 L) y del 2,51 % de la FVC, por lo que es aceptable, y en la prueba post es de 80 ml y 2,41 % de la FVC, siendo pues también aceptable.

El trazado no muestra errores ni artefactos: tiene un pico que se alcanza pronto, cerca del eje de flujo, y en el descenso no se ven artefactos, ni en la curva pre ni en la post.

Por último, para valorar si acaba adecuadamente, debería cumplir uno de los siguientes tres criterios²:

- Soplar menos de 0,025 ml en el último segundo, lo que se traduce en una meseta en la curva de volumen-tiempo o en una finalización suave en la curva de flujo-volumen.
- Que la espiración alcance 15 segundos de duración, aunque no haya meseta.
- Que el FVC obtenido sea similar al obtenido en maniobras previas.

Vemos que en la espirometría analizada no se alcanza meseta y el tiempo de espiración es menor de 15 segundos (el parámetro “Tiempo de espiración forzada” o FET es de 6,67 s en la pre y 6,89 s en la post), pero en la curva de flujo volumen se aprecia en ambas un descenso suave hasta tocar el eje de volumen, por lo que tienen una buena finalización.

El apartado de reproducibilidad debe mostrar una diferencia, tanto para el FEV1 como para la FVC de las dos mejores curvas, que sea menor de 150 ml (0,15 L) o del 5 % de la FVC, lo que sea mayor¹⁻³. En nuestra paciente, vemos en la pequeña tabla que hay justo por encima de las curvas, que se cumplen esos criterios, por lo que nuestra espirometría es reproducible.

RESULTADOS DEL TEST		Prev	----- VALORES MEDIDOS -----				Rango normal (-----)					
Abrev.	Unidad	GLI2012_Cau	Pre test		Post test		Diferencia		Pre (○) & Post (×) Resultados			rango abs
		valores	abs	%prev	z-score	abs	%prev	z-score	abs	%pre		
FVC	L	3.45	2.92	85	-1.13	3.13	91	-0.68	0.21	7	--OX-----	2.68-4.26
FEV1	L	2.75	2.13	77	*-1.65	2.39	87	-0.98	*0.26	*12	O-X-----	2.13-3.35
FEV6	L		2.90			3.12			0.22	8		-
FEV1%(FVC)	%	80.15	72.89	91	-1.09	76.21	95	-0.61	3.32	5	--O-X-----	68.85-89.70
FEV1%(FEV6)	%		73.46			76.52			3.07	4		-
PEF	L/s		5.58			6.18			0.60	11		-
PEF	L/min		335.02			371.08			36.06	11		-
PEFT	ms		68.38			87.74			19.36	28		-
FET	s		6.67			6.89			0.23	3		-
VE	L		0.07			0.08			0.00	3		-
EV%(FVC)	%		2.51			2.41			-0.10	-4		-
EdadP	a		74.00			65.00			-9.00	-12		-

Reproducibilidad	Abrev.	Unidad	abs	% mejor	abs	% mejor
Dif. entre las 2 mejores	FVC	L	0.01	0	0.00	0
	FEV1	L	0.01	0	0.07	3
	PEF	L/s	0.09	2	0.03	0

Temperatura: 22.5 °C Humedad: 54.8 % Presión: 1022.7 mbar Gain (insp/exp): 1.00/1.00 Btps (insp/exp): 1.101/1.000

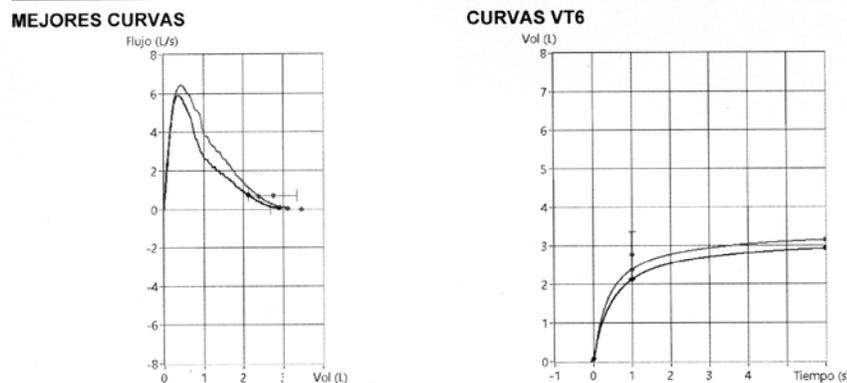


Figura 4. Espirometría obtenida de la mujer de 52 años referida en el caso descrito en el texto.

EdadP: edad pulmonar estimada; EV % (FVC): porcentaje de volumen extrapolado en relación con la FVC; FET: tiempo de espiración forzada; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FEV6: volumen espiratorio forzado en el sexto segundo; FEV1 % (FEV6): relación de espiración forzada en el sexto segundo; FEV1 % (FVC): relación de espiración forzada; FVC: capacidad vital forzada; PEF: pico de flujo espiratorio; PEFT: tiempo de pico de flujo espiratorio; VE: volumen extrapolado

Si analizamos la forma de las curvas, encontramos que en las curvas de flujo-volumen, tanto en la pre como en la post, en la parte descendente existe una ligera concavidad, mientras que las de volumen-tiempo parecen estar ligeramente tumbadas a la derecha y ascienden constantemente, sin alcanzar una meseta. Todo ello sugiere que podría haber una obstrucción^{4,5}.

Por último, analizamos los parámetros principales. Primero miramos la relación de espiración forzada (FEV1/FVC) en la columna de la medida porcentual del propio paciente, no en la de porcentaje respecto al previsto. Vemos que en la pre es de 72,89%. Siendo mayor del 70%, no existe obstrucción; lo mismo sucede con la post, que es de 76,21%. Ahora bien, actualmente se aconseja no usar el 70% como valor límite, ya que los parámetros espirométricos se ven muy afectados por la edad y otros factores. Se usa actualmente como criterio el límite inferior de la normalidad, que corresponde al percentil 5 del valor de referencia¹. En nuestra espirometría está señalado en la última columna como “rango absoluto”, constando dos valores: el límite inferior de la normalidad (LLN) y el límite superior de la normalidad (que en la práctica clínica tiene nulo interés).

El LLN para el FEV1/FVC de nuestra paciente es 68,85%, por lo que los valores ya reseñados de la paciente son superiores al LLN, y se confirma que no tiene obstrucción.

El segundo parámetro a valorar es la FVC, que si está disminuida indicaría la posibilidad de estar ante una restricción. Hasta hace poco se establecía el límite de normalidad en el 80% del valor de referencia y, en ese caso, tanto la pre (85%) como en la post (91%) serían normales. Pero hemos de analizar el parámetro usando el LLN, que es de 2,68 (ver última columna). Tanto la FVC pre (2,92) como la post (3,13) son mayores que el LLN, por lo que se consideran normales.

Por último, miramos el FEV1. El LLN en el caso expuesto es de 2,13 L, estando el FEV1 pre justo en ese límite (se considera normal) y en la post es mayor (2,39), siendo también normal.

Así pues, tenemos una espirometría con buena calidad técnica, y cuyos valores nos indican que nos encontramos ante un patrón normal (FEV1/FVC normal, FVC normal y FEV1 normal), tanto en la pre como en la post.

Nos queda, sin embargo, una valoración para hacer, que es medir cuanto mejora la función pulmonar de la paciente tras la administración de broncodilatador (Prueba broncodilatadora, PBD), ya que aunque la espirometría tenga un patrón normal, una PBD positiva con síntomas compatibles sería diagnóstica de asma, como establece la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA)⁶.

Hasta hace poco, se consideraba que un cambio en el FEV1 (o en la FVC) del 12% del valor basal y 200 ml (0,20 L) de cambio absoluto entre la FEV1 post y la FEV1 pre determinaban una PBD positiva³.

En nuestra paciente, miramos la columna marcada como “diferencia abs % pre”. En la línea del FEV1 vemos que marca una diferencia de 0,26 y 12%, por lo que sería una PBD positiva.

Sin embargo, el criterio más reciente establece que la diferencia pre-post debe ser del 10% del valor de referencia¹, sin que se establezca ningún volumen mínimo. Mirando de nuevo nuestra espirometría, vemos que el valor de referencia para el FEV1 es 2,75 (columna “prev valores GLI”); su 10% sería 0,27 L. Dado que la diferencia de FEV1 post – FEV1 pre es de 0,26 L, tenemos que es menor que el 10% del valor de referencia, y por tanto, la PBD es negativa.

Hemos visto que interpretar una espirometría es mucho más sencillo de lo que pueda parecer, siempre que sigamos los pasos establecidos. Para terminar, es importante señalar que, como siempre sucede en medicina, la clínica manda. Si los síntomas orientan a asma, una espirometría normal o una PBD negativa no lo descartan. Lo mismo sucede en otras enfermedades: la espirometría orienta, pero no diagnostica. ■

Bibliografía

1. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, 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>
2. 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>
3. 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 14 de diciembre de 2023]; 26(5): 948-68. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/26/5/948.full.pdf>
4. Román M, Cimas JE. Quick guide to spirometry. Desktop helper N° 14. IPCRG 2023. [acceso el 14 de diciembre de 2023] Disponible en: https://www.ipcr.org/sites/ipcr.org/files/content/attachments/2023-06-05/IPCRG_DTH_14_Quick_guide_to_Spirometry_0.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. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 5.3). Madrid: Ed Luzán 5, 2023. [acceso 14 de diciembre de 2023] Disponible en: https://www.gemasma.com/sites/default/files/2023-07/GEMA_53_26072023.pdf

▼ 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 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 24 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. La dosis recomendada y máxima es una inhalación una vez al día. Para mantener la broncodilatación, LAVENTAIR ELLIPTA se debe administrar a la misma hora del día, cada día. Si se olvida una dosis, la siguiente dosis se debe inhalar al día siguiente a la hora habitual. **Poblaciones especiales. Pacientes de 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 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 (ver sección 5.2). **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.** 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, 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 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 'clic'. 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 'clic', 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.** 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.** Este medicamento 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 umeclidinio/vilanterol 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. **No usar para tratamiento 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 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 (ver sección 4.8). 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 utilizar con precaución en pacientes con retención urinaria o con glaucoma de ángulo cerrado. **Hipocalcemia.** Los agonistas beta₂-adrenérgicos pueden producir hipocalcemia 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 hipocalcemia en los estudios clínicos con umeclidinio/vilanterol. Se debe tener precaución cuando se administra umeclidinio/vilanterol con otros medicamentos que también puedan causar potencialmente hipocalcemia (ver sección 4.5). **Hiper glucemia.** Los agonistas beta₂-adrenérgicos pueden producir hiperglucemia 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 umeclidinio/vilanterol. Una vez iniciado el tratamiento con umeclidinio/vilanterol, se debe monitorizar más estrechamente la glucosa plasmática en pacientes diabéticos. **Afecciones coexistentes.** Se debe utilizar umeclidinio/vilanterol con precaución en pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis, y en pacientes que responden de forma inusual a los agonistas beta₂-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.** Las interacciones clínicamente significativas mediadas por 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. **Bloqueantes beta-adrenérgicos.** Los bloqueantes beta₂-adrenérgicos pueden disminuir o antagonizar el efecto de los agonistas beta₂-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 conjunta con ketoconazol (400 mg) en voluntarios sanos aumentó la media del AUC₀₋₁₂ y C_{max} 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-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_{max} 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_{max} del mismo. En base a la magnitud de estos cambios, no se esperan interacciones 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_{max} 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 farmacológicas 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 beta₂-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 beta₂-adrenérgicos (ver las secciones 4.4 y 4.9). **Hipocalcemia.** El tratamiento concomitante de la hipocalcemia con derivados de metilxantina, esteroides, o diuréticos no ahorradores de potasio pueden potenciar el posible efecto hipocalcémico provocado por los agonistas beta₂-adrenérgicos, por lo tanto, se deben usar 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 beta₂-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 más frecuencia es 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 utilizó 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).

Clasificación por órganos y sistemas	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 Extrasístoles 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 musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria Disuria Obstrucción de la vejiga	Raras Raras Raras

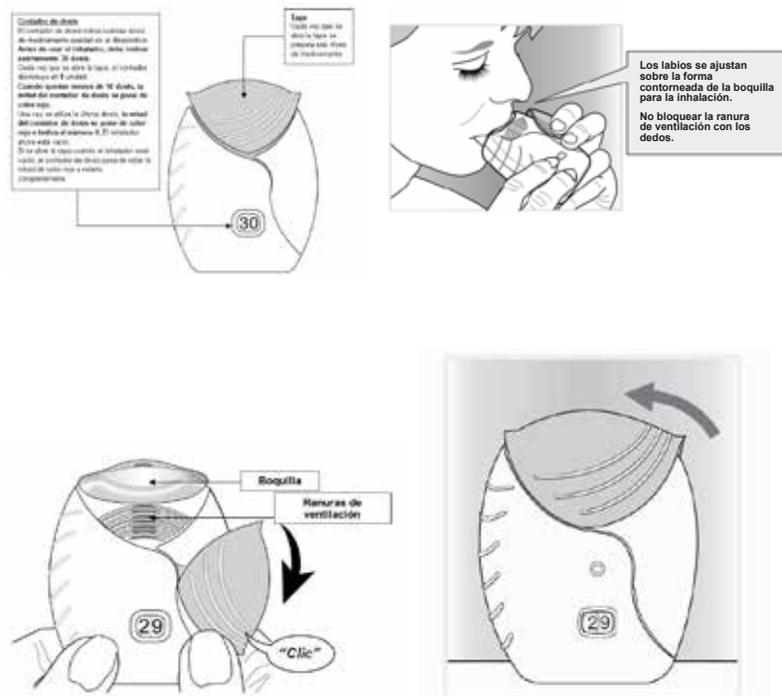
Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el **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 beta₂-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. CONSULTAR FICHA TÉCNICA EXPANDIDA. 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 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, polibutileno tereftalato, acrilonitrilo butadieno estireno, policarbonato y acero inoxidable. El inhalador contiene dos blísters de aluminio laminado de 7 o 30 dosis. Tamaño de envase de 1 inhalador con 7 o 30 dosis. Envases múltiples que contienen 90 dosis (3 inhaladores de 30 dosis). 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.** 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.** 11/2023. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Aportación reducida. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA DEL SERVICIO NACIONAL DE SALUD.** Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **PRECIOS.** Laventair Ellipta 55 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación, unidosis, 30 dosis. PVL: 45 €. 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>.

▼ 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 Rolufla Eliipta** 55 microgramos polvo para inhalación, (unidosis). **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada inhalación proporciona una dosis liberada (la dosis que sale por la boquilla) de 55 microgramos de umeclidinio (umeclidinium) (equivalente a 65 microgramos de bromuro de umeclidinio (umeclidinium bromide)). Esto se corresponde con una dosis 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 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 (Eliipta) de color gris con una boquilla protectora de color verde claro y un contador de dosis. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** Rolufla Eliipta 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** La dosis recomendada es una inhalación una vez al día. Para mantener la broncodilatación, se debe inhalar cada día, a la misma hora del día. La dosis máxima es una inhalación una vez al día. Si se olvida una dosis, la siguiente dosis se debe inhalar al día siguiente a la hora habitual. **Poblaciones especiales Pacientes de 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 o moderada. No se ha estudiado el uso de umeclidinio 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 de umeclidinio en la población pediátrica (menores de 18 años de edad) para la indicación de EPOC. **Forma de administración** 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 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. 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 del medicamento o una dosis doble 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 'clic'. 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 'clic', 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 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 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 se puede limpiar 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** 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 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** 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 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 umeclidinio, se pueden observar efectos cardiovasculares, como arritmias cardíacas, por ejemplo, fibrilación auricular y taquicardia (ver sección 4.8). Los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente relevante no controlada fueron excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, umeclidinio se debe utilizar con precaución en pacientes con alteraciones cardiovasculares graves, especialmente arritmias cardíacas. **Actividad antimuscarínica** Debido a su actividad antimuscarínica, 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 umeclidinio, es poco probable que se produzcan interacciones clínicamente significativas. **Otros agentes antimuscarínicos** No se ha estudiado la administración de umeclidinio junto a 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** 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 4 veces superior a la dosis terapéutica, no se observaron efectos en el AUC o en la C_{max} de umeclidinio. A dosis 8 veces superiores a la dosis terapéutica, se observó un aumento en el AUC de umeclidinio de aproximadamente 1,3 sin verse afectada la C_{max} del mismo. En base a la magnitud de estos cambios, no se esperan interacciones clínicamente relevantes cuando se administre umeclidinio junto a inhibidores del CYP2D6 o cuando se administre a sujetos genéticamente deficientes en la actividad del CYP2D6 (metabolizadores lentos). 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 umeclidinio en estado estacionario, en voluntarios sanos. No se observaron efectos causados por verapamilo en la C_{max} de umeclidinio. Se observó un aumento en el AUC de umeclidinio de aproximadamente 1,4 veces. En base a la magnitud de estos cambios, no se esperan interacciones clínicamente relevantes cuando se administre umeclidinio junto a inhibidores de la P-gp. **Otros medicamentos para la EPOC** Aunque no se han realizado estudios formales *in vivo* de interacción de medicamentos, 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 interacciones. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia Embarazo** No hay datos o estos son limitados relativos al uso 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 umeclidinio durante el embarazo si el beneficio esperado para la madre justifica el posible riesgo para el feto. **Lactancia** Se desconoce si 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 Rolufla Eliipta 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 en la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales no muestran que umeclidinio tenga efectos sobre la fertilidad. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La influencia 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 son nasofaringitis (6%) e infecciones del tracto respiratorio superior (5%). **Tabla de reacciones adversas** El perfil de seguridad de umeclidinio se evaluó en pacientes con EPOC que recibieron dosis de 55 microgramos o mayores, durante un año. Esto incluye a 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 estudios de eficacia, el estudio de seguridad a largo plazo (que incluyó pacientes que recibieron umeclidinio), estudios poscomercialización y las notificaciones espontáneas. 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).

Clasificación por órganos y sistemas	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	Dolor ocular Glaucoma Visión borrosa Presión intraocular aumentada	Raras Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos cardíacos	Taquicardia Fibrilación auricular Ritmo idioventricular Taquicardia supraventricular Extrasístoles supraventriculares	Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos Dolor orofaríngeo Disfonía	Frecuentes Frecuentes Poco 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. **4.9 Sobre dosis** Es probable que una sobre dosis de umeclidinio produzca signos y síntomas consistentes con las reacciones adversas conocidas de los antagonistas muscarínicos inhalados (por ejemplo, boca seca, alteraciones en la acomodación visual y taquicardia). En caso de sobre dosis, el paciente debe recibir tratamiento de soporte y si es necesario, un seguimiento apropiado. **5. CONSULTAR FICHA TÉCNICA EXPANDIDA. 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 Eliipta 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 multicomponente compuesto de polipropileno, polietileno de alta densidad, polioximetileno, polibuteno teraftalato, acrilonitrilo butadieno estireno, policarbonato y acero inoxidable. El inhalador contiene un blister de aluminio laminado de 7 o 30 dosis (7 o 30 días de tratamiento). Tamaños de envases de un inhalador de 7 o 30 dosis. Envases múltiples de 90 dosis (3 inhaladores de 30 dosis). 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 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 Fecha de la última renovación: 7 enero 2022 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** 14/12/2023. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN** Con receta médica. Aportación reducida. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **12. PRECIOS** Rolufla Eliipta 55 microgramos polvo para inhalación, Unidosis. 30 dosis. PVL: 29 € PVP: 43,53 € PVP IVA: 45,27 € La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Revinty Eliipta 92 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis). Revinty Eliipta 184 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis). **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA. Revinty Eliipta 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 trifrenato). Esto se corresponde con una dosis de 100 microgramos de furoato de fluticasona y 25 microgramos de vilanterol (como trifrenato). **Revinty Eliipta 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 trifrenato). Esto se corresponde con una dosis de 200 microgramos de furoato de fluticasona y 25 microgramos de vilanterol (como trifrenato). **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 blanco en un inhalador de color gris claro (Eliipta) con un protector de la boquilla de color amarillo y un contador de dosis. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas. Revinty Eliipta 92 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis).** **Asma.** Revinty Eliipta 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 β₂ de acción prolongada y un corticosteroide por vía inhalatoria) sea apropiada: • pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y agonistas β₂ inhalados de acción corta administrados "a demanda". • pacientes adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados y agonistas β₂ inhalados de acción prolongada "a demanda". • pacientes adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados y agonistas β₂ inhalados de acción prolongada y un corticosteroide por vía inhalatoria) sea apropiada: • pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y agonistas β₂ inhalados de acción corta administrados "a demanda". • pacientes adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados y agonistas β₂ inhalados de acción prolongada. **4.2 Posología y forma de administración. Posología. Asma.** Los pacientes con asma deben recibir la concentración de Revinty Eliipta 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 β₂ de acción prolongada se debe considerar una dosis de inicio de una inhalación de Revinty Eliipta 92/22 microgramos una vez al día. Si los pacientes no están adecuadamente controlados con Revinty Eliipta 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 reciban 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 β_2 de acción prolongada se debe considerar la dosis de Revinty Elipta 184/22 microgramos. Los pacientes normalmente experimentan una mejora de la función pulmonar en los 15 minutos tras la inhalación de Revinty Elipta. 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 una vez al día cuando no tenga síntomas. Si aparecen síntomas en los periodos entre dosis, se debe usar un agonista β_2 inhalado de acción corta para un alivio inmediato. **Revinty Elipta 184 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis)**. La dosis máxima recomendada de Revinty Elipta es de 184/22 microgramos una vez al día. **Revinty Elipta 92 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis)**. **Revinty Elipta 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 Elipta en niños menores de 12 años de edad para la indicación en asma. Revinty Elipta no se debe utilizar en niños menores de 12 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 5.1 y 5.2. **Revinty Elipta 92 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis)**. **EPOC**. **Adultos de 18 años de edad y mayores**. Una inhalación de Revinty Elipta 92/22 microgramos una vez al día. Revinty Elipta 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 Elipta. **Población pediátrica**. El uso de Revinty Elipta en la población pediátrica (menores de 18 años de edad) para la indicación de EPOC no es apropiado. **Revinty Elipta 92 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis)**. **Revinty Elipta 184 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis)**. **Poblaciones especiales: Edad avanzada**. No se requiere ajuste de dosis en pacientes a partir de 65 años de edad (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 C_{max} 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 Elipta es solo para inhalación oral. 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. Tras la inhalación, los pacientes se deben enjuagar la boca con agua sin tragarla. 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 Elipta 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 arjar, 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", 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 debe desecharse. La bandeja se puede desechar después de la primera apertura. Las instrucciones de uso paso a paso que se muestran a continuación para el inhalador Elipta de 30 dosis (30 días de tratamiento) también aplican para el inhalador Elipta 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 administrar accidentalmente una dosis adicional del medicamento o una dosis doble mediante una inhalación. **2. Preparar una dosis**. Abrir la tapa cuando esté preparado para inhalar una dosis. El inhalador no se debe agitar. Deslizar la tapa hacia abajo hasta que se oiga un "clik". 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 cuando se oiga un "clik", el inhalador no liberará una dosis y se debe llevar al farmacéutico para solicitar ayuda. **3. Cómo inhalar el medicamento**. El inhalador se debe mantener alejado de la boca y espirar lo que razonablemente pueda, pero sin espirar dentro del inhalador. La boquilla se debe colocar entre los labios y los labios se deben cerrar firmemente alrededor de la boquilla. Las ranuras de ventilación no se deben bloquear con los dedos durante su uso. Realizar una inspiración prolongada, continua y profunda. La respiración se debe mantener 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. Se puede limpiar la boquilla del inhalador utilizando 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 algunos de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**. **Empeoramiento de la enfermedad**. **Revinty Elipta 92 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis)**. El furoato de fluticasona/vilanterol no se debe utilizar para tratar los síntomas agudos del asma o una exacerbación aguda en la EPOC, 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 o EPOC, sin la supervisión de un médico ya que

los síntomas pueden reaparecer tras interrumpir el tratamiento. **Revinty Elipta 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 Elipta 92 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis)**. **Revinty Elipta 184 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 Elipta. **Brucellosis**. **Paradojico**. Tras la administración de la dosis puede aparecer broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato en las sibilancias. Se debe tratar inmediatamente con un broncodilatador inhalado de acción corta. Se debe interrumpir el tratamiento con Revinty Elipta inmediatamente, evaluar al paciente e instaurar un tratamiento alternativo si es necesario. **Revinty Elipta 92 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis)**. **Efectos cardiovasculares**. Con el uso de medicamentos simpaticomiméticos, incluido Revinty Elipta, 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, hipotatemia no corregida o pacientes con predisposición a niveles séricos de potasio bajos. **Revinty Elipta 184 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis)**. Con el uso de medicamentos simpaticomiméticos, incluido Revinty Elipta, 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, hipotatemia no corregida o pacientes con predisposición a niveles séricos de potasio bajos. **Revinty Elipta 92 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis)**. **Revinty Elipta 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 tóxicos. **Hiperglucemia**. 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 intracelebrales 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**. 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 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 β_2 -adrenérgicos pueden disminuir o antagonizar el efecto de los agonistas β_2 -adrenérgicos. Se debe evitar el uso concomitante de bloqueantes β_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_{0-24h} y C_{max} 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_{0-4h} y C_{max} 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 β_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 verapamil, 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 Elipta no debe utilizarse en combinación con otros agonistas β_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 β_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 según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia. Para la clasificación de frecuencias se ha utilizado 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). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Neumonía*	Frecuentes
	Infecciones del tracto respiratorio superior	
	Bronquitis	
	Gripe	
	Candidiasis en la boca y garganta	
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	Muy frecuentes
	Tembor	Raras
Trastornos oculares	Visión borrosa (ver sección 4.4)	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Extrasístoles	Poco frecuentes
	Palpitaciones	Raras
	Taquicardia	Raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Nasofaringitis	Muy frecuentes
	Dolor orofaríngeo	Frecuentes
	Sinusitis	
	Faringitis	
	Rinitis	
	Tos	
	Distonía	
Broncoespasmo paradójico	Raras	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Frecuentes
	Dolor de espalda	
	Fracturas** Espasmos musculares	
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). 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 microgramos, 85,7 en el grupo FF/VI 92/22 microgramos y 42,3 en el grupo VI 22 microgramos. 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 microgramos, 42,9 con FF/VI 92/22 microgramos, 12,1 con VI 22 microgramos. Por último, los casos de neumonía con desenlace mortal (ajustados por exposición) fueron 8,8 para FF/VI 184/22 microgramos frente a 1,5 para FF/VI 92/22 microgramos y 0 para VI 22 microgramos. 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 (8%, 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 microgramos frente a 9,6 para FF/VI 92/22 microgramos 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 Elipta (2%) en comparación con el grupo vilanterol 22 microgramos (<1%). Aunque hubo más fracturas en los grupos de tratamiento con Revinty Elipta 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 grupos de tratamiento con Revinty Elipta y vilanterol. Para el estudio SUMMIT, la incidencia de todos los eventos de fractura con FF/VI, FF, 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.notificarAEM.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 β₂-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. CONSULTAR FICHA TÉCNICA EXPANDIDA. 6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Lactosa monohidrato. Estearato de magnesio. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 2 años. Período 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 inhalador Elipta está formado por un cuerpo gris claro, un protector de la boquilla amarillo, y un contador de dosis, envasados 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 tiras de blíster de aluminio laminado que liberan un total de 14 o 30 dosis (14 o 30 días de tratamiento). 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 Elipta 92 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis).** EU/1/14/929/001. EU/1/14/929/002. EU/1/14/929/003. **Revinty Elipta 184 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis).** EU/1/14/929/004. EU/1/14/929/005. EU/1/14/929/006. **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.** Julio 2023. **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida. **12. PRECIOS.** Revinty Elipta 92 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación, **unidosis, 30 dosis.** PVL: 29,46 €. PVP: 44,22 €. PVP IVA: 45,99 €. Revinty Elipta 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>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Elebrato Elipta 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 umecidinio equivalente a 55 microgramos de umecidinio 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 umecidinio equivalente a 62,5 microgramos de umecidinio 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 (Elipta) 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 Elipta 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 β₂ de acción prolongada o con la combinación de un agonista β₂ 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 Elipta 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 Elipta 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 respirar tanto como le sea posible. No respirar 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 Elipta 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 Elipta, 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 Elipta 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/umecidinio/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 umecidinio 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 Elipta 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 Elipta 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 tópico 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 Elipta con precaución en pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis, y en pacientes que responden de forma inusual a los agonistas beta₂-adrenérgicos. Elebrato Elipta se debe administrar con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar o en pacientes con infecciones crónicas o no tratadas. **Actividad anticolinérgica.** Elebrato Elipta 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 Elipta y contacten inmediatamente con su médico si presentan alguno de estos signos o síntomas. Se debe tener precaución cuando se prescribe Elebrato Elipta 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 demostrado de manera concluyente en todos los estudios. No hay evidencia clínica concluyente de diferencias intraclass 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, edad avanzada, bajo índice de masa corporal (IMC) y EPOC grave. **Hipocaliemia.** Los agonistas beta₂-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 Elipta. Se debe tener precaución cuando se administra Elebrato Elipta con otros medicamentos que también puedan causar potencialmente hipocaliemia (ver sección 4.5). **Hiperglucemia.** Los agonistas beta₂-adrenérgicos pueden producir hiperglucemia transitoria

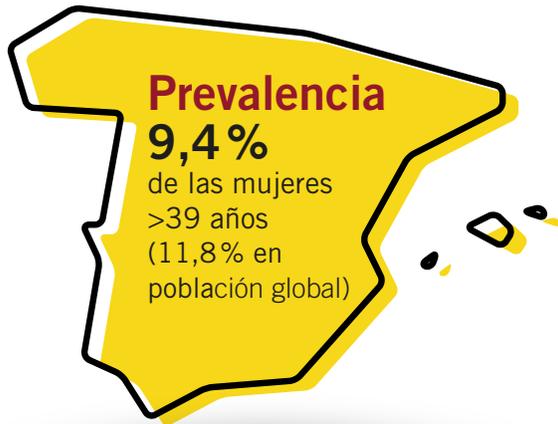
en algunos pacientes. A las dosis terapéuticas recomendadas, no se han observado efectos clínicamente relevantes en la glucosa plasmática en los estudios clínicos con furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol. Se han notificado casos de aumento de los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos tratados con furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol, lo cual se debe tener en cuenta cuando se prescriba a pacientes con antecedentes de diabetes mellitus (ver sección 4.8). Una vez iniciado el tratamiento con Elebrato Elipta, 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 beta₂-adrenérgicos pueden disminuir o antagonizar el efecto de los agonistas beta₂-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₍₀₋₂₄₎ y C_{max} 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₍₀₋₁₂₎ y C_{max} 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 beta₂ sobre el ritmo cardiaco 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_{max} 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_{max} 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_{max} 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 medicamentosa 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 beta₂-adrenérgicos de acción prolongada.** No se ha estudiado la administración concomitante de Elebrato Elipta con otros antagonistas muscarínicos de acción prolongada o agonistas beta₂-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 no ahorradores de potasio pueden potenciar el posible efecto hipocaliémico provocado por los agonistas beta₂-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 Elipta 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 beta₂-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 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 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 Elipta 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 (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100); raras (≥1/10 000 a <1/100 000); muy raras (<1/10 000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	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 metabolismo y de la nutrición	Hiperglucemia	Raras
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Raras
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuentes
	Disgeusia	Poco frecuentes
	Tembor	Raras

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
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
	Palpitaciones	Raras
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
	Espasmos musculares	Raras
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 FEV₁ medio posbroncodilatador 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 Elipta 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 Elipta 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 Elipta. En el subgrupo de 430 pacientes tratados hasta 52 semanas, la incidencia de neumonía notificada tanto en la rama de Elebrato Elipta como en la rama de budesonida/formoterol fue igual al 2%. La incidencia de neumonía con Elebrato Elipta es comparable con la observada en la rama de furoato de fluticasona/vilanterol (FF/VI) 100/25 de los estudios clínicos de FF/VI en EPOC. En un estudio de 52 semanas, con un total de 10 355 pacientes con EPOC y antecedentes de exacerbaciones moderadas o graves en los 12 meses anteriores (el FEV₁ medio posbroncodilatador en la selección fue del 46%, SD 15%) (estudio CTT116855), la incidencia de neumonía fue del 8% (317 pacientes) para Elebrato Elipta (n = 4 151), 7% (292 pacientes) para furoato de fluticasona/vilanterol (n = 4 134) y 5% (97 pacientes) para umeclidinio/vilanterol (n = 2 070). Se produjo neumonía mortal en 12 de los 4 151 pacientes (3,5 por 1 000 pacientes-año) que recibieron Elebrato Elipta, en 5 de los 4 134 pacientes (1,7 por 1 000 pacientes-año) que recibieron furoato de fluticasona/vilanterol y en 5 de los 2 070 pacientes (2,9 por 1 000 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. **4.9 Sobredosis. Síntomas.** 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). **Manejo de la sobredosis.** No hay un tratamiento específico para la sobredosis con Elebrato Elipta. 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. CONSULTAR FICHA TÉCNICA EXPANDIDA. 6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Lactosa monohidrato. Estearato de magnesio. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 2 años. Período 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 Elipta 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, polibuteno 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 trifenato). 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.** 08/2023. **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). **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA DEL SERVICIO NACIONAL DE SALUD.** Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **PRECIOS.** Elebrato Elipta 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>.

Mujer en la EPOC



¿Por qué ha aumentado la prevalencia de la EPOC en las mujeres?

- 1 Incorporación de las mujeres al consumo de tabaco en la década de 1970
- 2 Mayor longevidad de la mujer

EPOC en mujeres vs. EPOC en hombres

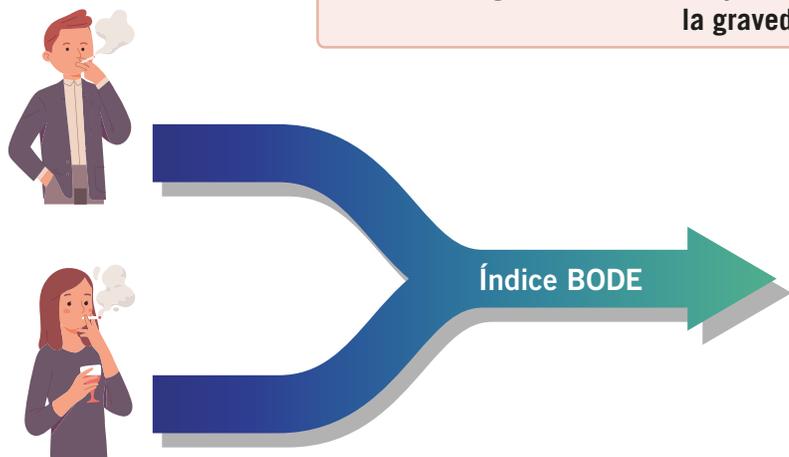
- Inicio más precoz
- Mayor grado de disnea
- Más sintomáticas
- Más exacerbaciones
- Menor IMC
- Menor capacidad de ejercicio
- Más frecuente el asma bronquial
- Mejor supervivencia*



- Mayor consumo acumulado de tabaco
- Peor función pulmonar según FEV1
- Más comorbilidades (mayor índice de Charlson)
- Más frecuente la diabetes y la ECV**

El tabaquismo tiene un impacto mayor sobre el deterioro de la función pulmonar en las mujeres, que experimentan formas de EPOC más graves a edades más tempranas

Sin embargo, las diferencias por sexo disminuyen o desaparecen a medida que aumenta la gravedad o empeora el pronóstico



Comparadas con hombres con igual BODE, las mujeres tienen:

- Mejor función pulmonar según el FEV1 (% teórico), si el BODE es <6
- Peor capacidad de ejercicio según el 6MWT, si el BODE es <5
- Un IMC significativamente más bajo, si el BODE es <2
- Mayor disnea, si el BODE es 2-4

*En el análisis global y en el análisis ajustado por comorbilidades

**Sin diferencia estadísticamente significativa en la ECV.

ECV: Enfermedad cardiovascular; FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; IMC: Índice de masa corporal; 6MWT: Test de la marcha de los 6 minutos.

Conecta con el CONTROL del asma y la EPOC



RESP-211500-000001-2024

▼ 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.