REVISTA ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA TORÁCICA

ISSN: 1889-7347

Publicado por Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur
Volumen 26, número 3. Año 2014

Originales

Cifras séricas de alanino aminotransferasa y síndrome de apneas-hipopneas del sueño

Expresión diferencial de reactantes de fase aguda en distintos tipos celulares de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Hallazgos radiológicos y correlación con la evolución clínica en pacientes ingresados con infección por gripe A (H1N1)

Evaluación del efecto de la administración endobronquial de ácido tranexámico (ATx) en el sangrado de vía aérea

Estudio biomecánico de las modificaciones del flujo aéreo traqueal durante los movimientos respiratorios y la tos tras la colocación de una endoprótesis. Posible influencia en la retención de secreciones

Notas clínicas

Presentación no habitual de neumomediastino y enfisema subcutáneo espontáneo por crisis tusígena

Microangiopatía trombótica tumoral pulmonar y adenocarcinoma de origen incierto

Mujer de 57 años fumadora activa con astenia y pérdida de peso

Carta al director

Neumonitis por taxanos en un Servicio de Neumología

INCLUIDA EN IBECS
http://www.neumosur.net

OXIMESA
GRUPO PRAXAIR
TERAPIAS RESPIRATORIAS DOMICILIARIAS
Atención multidisciplinar a todos nuestros pacientes
• Médicos • Facultativos especialistas en neumología • Enfermeros • Fisioterapeutas respiratorios....

Servicio 24h. 902 212 333
www.oximesa.com

OXIMESA, compañía del Grupo Praxair, es responsable de la provisión de servicios de Terapias Respiratorias Domiciliarias.
Desde su creación en 1966 como Compañía de Prestación del servicio de oxigenoterapia domiciliaria, desempeña una intensa labor de atención a los pacientes con enfermedades respiratorias agudas y crónicas.

OXIMESA ha sido pionera durante todos estos años en la introducción de nuevas terapias domiciliarias para el tratamiento de las patologías que las originan. De este modo **Oximesa** atiende a más de 120.000 pacientes con EPOC, Apnea del Sueño, Insuficiencia Respiratoria Global por diversa etiología y población infantil con reagudización estacional bronquiolar.

La introducción de **Concentradores de Oxígeno** con mayor autonomía para el paciente, **Equipos con Presión Positiva** (CPAP), de **Equipos Ventilación Mecánica no Invasiva** (a domicilio) y **Equipos de Aerosolterapia** ha permitido cuidar y controlar de manera efectiva a los pacientes con enfermedades respiratorias en su propio medio, contribuyendo a la utilización racional de recursos así como a la sostenibilidad de nuestro sistema sanitario público.

OXIMESA dispone de una amplia red de Delegaciones, repartidas por toda España y Portugal, que aseguran el suministro de oxígeno y la prestación de cualquier servicio demandado por el paciente en cualquier punto y a cualquier hora del día y la noche. Disponemos de cinco “Call Centers” al Servicio del Paciente, activos las 24 horas del día, los 365 días del año; proporcionando una atención ininterrumpida, segura y eficaz.
Las tecnologías de la información y comunicación forman parte de nuestro día a día, muestra de ello es la plataforma de formación y el programa informático de gestión para el control y seguimiento de las terapias respiratorias domiciliarias. Dicho programa permite la consulta de pacientes por los profesionales responsables, gestión de visitas, realización de informes clínicos y de estadísticas de actividad.

OXIMESA, dispone de personal multidisciplinar al servicio de la salud de nuestros pacientes, asegurando la excelencia en todas sus actuaciones, no solo en las terapias respiratorias, sino también en otras terapias como son el tratamiento del Linfedema, T.E.N.S y rehabilitación respiratoria entre otras.

En Oximesa-Grupo Praxair creemos firmemente en la innovación y el logro de la Salud. Contribuimos al cuidado de las personas allí donde es necesario. Vamos del hospital a casa y hacemos de la calidad de vida una realidad.

REVISTA ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA TORÁCICA

Publicado por la Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur

Junta Directiva de Neumosur

Presidente
Francisco Casas Maldonado

Vicepresidente
Aurelio Arnedillo Muñoz

Secretario General
Bernabé Jurado Gámez

Tesorera
Mª Auxiliadora Romero Falcón

Vocal por Cirugía de Tórax
Florencio Quero Valenzuela

Vocal por Andalucía Occidental
Nuria Reyes Nuñez

Vocal por Andalucía Oriental
Mercedes Martin Romero

Vocal por Extremadura
José Antonio Gutierrez Lara

Vocal por Médicos Jóvenes
Mercedes Sánchez Bommatty

Relaciones Institucionales y Profesionales
Francisco Javier Álvarez Gutierrez

Director de la Revista
Francisco Casas Maldonado (Granada)

Adjunto a la Dirección
Daniel del Castillo Otero
(Jerez de la Frontera. Cádiz)

Jefe de Redacción
Antonio Álvarez Kindelán (Córdoba)

Secretario de Redacción
Rut Ayerbe García. (Huelva)

Comité de Redacción
Bernardino Alcázar Navarrete (Granada)
Aurelio Arnedillo Muñoz (Cádiz)
Ricardo Arrabal Sánchez (Málaga)
Fernando Hernández Utrera (Huelva)
José Fernández Guerra (Marbella. Málaga)
Cayo J. García Polo (Cádiz)
Bernabé Jurado Gámez (Córdoba)
José Antonio Rodríguez Portal (Sevilla)

Consejo Editorial
Inmaculada Alfageme Michavila (Sevilla)
María del Sol Arenas de Larriva (Córdoba)
Manuel Arenas Gordillo (Sevilla)
Emilia Barrot Cortes (Sevilla)
Alberto Beiztegui Sillero (Sevilla)
José Fco. Carboneros de la Fuente (Jerez de la Frontera)
Carmen Carmona Bernal (Sevilla)
Manuel Casal Román (Córdoba)
Luis Fdo. Cassini Gómez de Cádiz (Granada)
M.ª del Pilar Cejudo Ramos (Sevilla)
Manuel Cepero Valdés (La Habana-Cuba)
Pilar Cordero Montero (Badajoz)
Jaime Corral Peñafiel (Cáceres)
Javier Cosano Povedano (Córdoba)
Antonio Cueto Ladrón de Guevara (Granada)
José Luis de la Cruz Ríos (Málaga)
Carlos Disdier Vicente (Cáceres)
Teresa Elías Hernández (Sevilla)
Victor M. Encinas Tobajas (Sevilla)
Luis Manuel Entrenas Costa (Córdoba)
Enrique García Martínez (Granada)
Rafael García Montesinos (Málaga)
Juan J. Garrido Romero (Badajoz)
Lourdes Gómez Izquierdo (Sevilla)
Jesús Grávalos Guzmán (Huelva)
Jacinto Hernández Borge (Badajoz)
Pilar Íñigo Naranjo (Badajoz)
Luis Jara Palomares (Sevilla)
Rafael Jiménez Merchán (Sevilla)
Rafael Lama Martínez (Córdoba)
Antonio León Jiménez (Cádiz)
Javier López Pujol (Córdoba)
Fernando López Rubio (Córdoba)
José Luis López-Campos Bodineau (Sevilla)
Jesús Loscertales Abril (Sevilla)
Francisco Marín Sánchez (Málaga)
Francisca Lourdes Márquez Pérez (Badajoz)
Alfredo Martínez-Aparicio Hernández (La Habana-Cuba)
Diego Martínez Parra (Cádiz)
Juan Fernando Masa Jiménez (Cáceres)
Juan Fco. Medina Gallardo (Sevilla)
Antonio Pereira Vega (Huelva)
Antonio M. Pérez Fernández (Badajoz)
Francisco Ortega Ruiz (Sevilla)
Remedios Otero Candelera (Sevilla)
Elvira Pérez Escolano (Jerez de la Frontera)
Florencio Quero Valenzuela (Granada)
Ignacio Rodríguez Blanco (Badajoz)
Francisco Rodríguez Panadero (Sevilla)
Mª Auxiliadora Romero Falcón (Sevilla)
Ana Dolores Romero Ortiz (Granada)
Pedro José Romero Palacios (Granada)
Beatriz Romero Romero (Sevilla)
Fernando Romero Valero (Cádiz)
Miguel Rosales Jaldo (Málaga)
Ángel Salvatierra Velázquez (Córdoba)
Mª Ángeles Sánchez Armengol (Sevilla)
Juan Sánchez Navarro (Sevilla)
Francisco Santos Luna (Córdoba)
Dolores Sebastián Gil (Málaga)
Agustín Sojo González (Cáceres)
J. Gregorio Soto Campos (Jerez de la Frontera)
José M. Vaquero Barrios (Córdoba)
Rosa Vázquez Oliva (Huelva)
Rosario Ysamat Marfá (Córdoba)

Redacción y administración

Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur
Secretaría Técnica
C/ Virgen de la Cinta, 21
Edificio Presidente B-2, 11º C. 41011 Sevilla
Tel.: 954 28 27 37 – Fax: 954 27 60 80
e-mail: neumosur@neumosur. net
http://www.neumosur.net

© Copyright 2014 Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur
Reservados todos los derechos

Diseño maquetación: Neumosur

Revista Española de Patología Torácica es el Órgano Oficial de la Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur.
Incluida en el Índice Médico Español.
Publicación trimestral, de difusión nacional, con cuatro números al año.
Foro que incluye artículos sobre ciencia básica y enfermedades médicas y quirúrgicas del tórax.
Revista Española de Patología Torácica se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.
Todos los artículos se someten a crítica, por dos revisores, antes de su aceptación para publicación.
La Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur no comparte necesariamente las opiniones vertidas en la revista.

Título clave: Rev Esp Patol Torac
Depósito Legal. S. 872-2009
ISSN: 1889-7347

REVISTA ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA TORÁCICA

Volumen 26. Número 3. Julio-Octubre, 2014

SUMARIO

Originales

Cifras séricas de alanino aminotransferasa y síndrome de apneas-hipopneas del sueño
M.C. Fernández Marín, L. Casáis Juanena, M.T. Rueda Zafra, N. Feu Collado, B. Jurado Gámez 155

Expresión diferencial de reactantes de fase aguda en distintos tipos celulares de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica
C. Calero, E. Arellano, A. Montes, D..Tobar, N. Moreno, J.L. López-Villalobos, J.L. López-Campos 164

Hallazgos radiológicos y correlación con la evolución clínica en pacientes ingresados con infección por gripe A (H1N1)
B. Jiménez Rodriguez, I. Jiménez Rodríguez, B. Alcázar Navarrete, M.A. Sánchez García, A.D. Romero Ortiz 174

Evaluación del efecto de la administración endobronquial de ácido tranexámico (ATx) en el sangrado de vía aérea
J. Martín Juan, B. Romero Romero, A. Montes Worboy, E. Márquez Martín, D. González Vergara, E. Arellano 181

Estudio biomecánico de las modificaciones del flujo aéreo traqueal durante los movimientos respiratorios y la tos tras la colocación de una endoprótesis. Posible influencia en la retención de secreciones
J.L. López Villalobos, A. Ginel Cañamaque, M. Malvé, O. Trabelsi, F. Rodríguez Panadero, E. Barrot Cortés, N. Moreno Mata, M. Doblaré Castellanos 189

Notas clínicas

Presentación no habitual de neumomediastino y enfisema subcutáneo espontáneo por crisis tusígena
R. Morillo Guerrero, R. Sánchez-Oro Gómez 200

Microangiopatía trombótica tumoral pulmonar y adenocarcinoma de origen incierto
R. Sánchez-Oro Gómez, R. Morillo Guerrero 203

Mujer de 57 años fumadora activa con astenia y pérdida de peso
M. Sánchez Bommatty, M. Sánchez Benítez, A. Hidalgo Molina, L. Coromoto Marquez Lagos 207

Carta al director

Neumonitis por taxanos en un Servicio de Neumología
J. Santos-Morano, S. Rodríguez-Hernández, F. Caballero-Segura, J.I. Hilares-Vera 214

REVISTA ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA TORÁCICA

CONTENTS

Originals

Serum Levels of Alanine Aminotransferase and Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome
M.C. Fernández Marín, L. Casáis Juanena, M.T. Rueda Zafra, N. Feu Collado, B. Jurado Gámez 155

Differential expression of Acute Phase Reactants for various cell types in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease
C. Calero, E. Arellano, A. Montes, D..Tobar, N. Moreno, J.L. López-Villalobos, J.L. López-Campos 164

Radiological findings and correlation with the clinical development in patients who were hospitalized due to an H1N1 flu infection
B. Jiménez Rodriguez, I. Jiménez Rodríguez, B. Alcázar Navarrete, M.A. Sánchez García, A.D. Romero Ortiz 174

Assessment of the effect of endobronchial administration of tranexamic acid (ATx) in airway bleeding
J. Martín Juan, B. Romero Romero, A. Montes Worboy, E. Márquez Martín, D. González Vergara, E. Arellano 181

Biomechanical study of changes in tracheal airflow during respiratory movements and coughing after placement of an endoprosthesis. Possible influence in secretion retention
J.L. López Villalobos, A. Ginel Cañamaque, M. Malvé, O. Trabelsi, F. Rodríguez Panadero, E. Barrot Cortés, N. Moreno Mata, M. Doblaré Castellanos 189

Cases reports

Unusual presentation of spontaneous pneumomediastinum and subcutaneous emphysema by cough-crisis.
R. Morillo Guerrero, R. Sánchez-Oro Gómez 200

Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy and Adenocarcinoma of uncertain origin
R. Sánchez-Oro Gómez, R. Morillo Guerrero 203

57-year old woman, active smoker with asthenia and weight loss
M. Sánchez Bommatty, M. Sánchez Benítez, A. Hidalgo Molina, L. Coromoto Marquez Lagos 207

Letter to editor

Taxane-Induced Pneumonitis in Respiratory Department
J. Santos-Morano, S. Rodríguez-Hernández, F. Caballero-Segura, J.I. Hilares-Vera 214

REVISTA ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA TORÁCICA

Volumen 26. Número 3. Julio-Octubre, 2014

RESÚMENES DE LOS ARTÍCULOS

CIFRAS SÉRICAS DE ALANINO AMINOTRANSFERASA Y SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DEL SUEÑO

Fernández Marín M.C., et al. Se demuestra una elevación de alanino-aminotransferasa (ALT) en el SAHS, sin que este incremento se correlacione con la $SapO_2$ nocturna y sí con las cifras séricas de 8-hidroxiguanosina, que, además, se asociaron independientemente a la variabilidad de la ALT, sugiriendo que el estrés oxidativo puede estar involucrado en este mecanismo.

Rev Esp Patol Torac 2014; 26 (3): 155-160

EXPRESIÓN DIFERENCIAL DE REACTANTES DE FASE AGUDA EN DISTINTOS TIPOS CELULARES DE PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Calero C., et al. Análisis de diversos grupos celulares pulmonares humanos en tejido pulmonar de pacientes con EPOC, frente a pacientes control, con objeto de evaluar qué células están implicadas en la síntesis pulmonar de reactantes de fase aguda (RFA). Los resultados confirman la capacidad de las células del aparato respiratorio de sintetizar RFA.

Rev Esp Patol Torac 2014; 26 (3): 164-170

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS Y CORRELACIÓN CON LA EVOLUCIÓN CLÍNICA EN PACIENTES INGRESADOS CON INFECCIÓN POR GRIPE A (H1N1)

Jiménez Rodriguez B., et al. En este estudio observacional retrospectivo se analizó qué características de la presentación clínica o de la radiología convencional al ingreso predecían el ingreso en UCI, la ventilación mecánica o la muerte en pacientes con infección por el virus influenza H1N1 durante las epidemias de los años 2009- 2010 y 2010- 2011.

Rev Esp Patol Torac 2014; 26 (3): 174-180

EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN ENDOBRONQUIAL DE ÁCIDO TRANEXÁMICO (ATx) EN EL SANGRADO DE VÍA AÉREA

Martín Juan J., et al. El objetivo del estudio es valorar la efectividad del Atx vía endobronquial en el sangrado de vía aérea y estudiar su repercusión clínica y sobre los parámetros de coagulación fibrinolisis. Se incluyeron prospectivamente 69 pacientes.
Atx es efectivo y seguro, aunque subclínicamente parece influir en los parámetros de coagulación fibrinolisis.

Rev Esp Patol Torac 2014; 26 (3): 181-188

ESTUDIO BIOMECÁNICO DE LAS MODIFICACIONES DEL FLUJO AÉREO TRAQUEAL DURANTE LOS MOVIMIENTOS RESPIRATORIOS Y LA TOS TRAS LA COLOCACIÓN DE UNA ENDOPRÓTESIS. POSIBLE INFLUENCIA EN LA RETENCIÓN DE SECRECIONES

López Villalobos J. L., et al. Utilizando un modelo biomecánico computacional de vía aérea, se intentan explicar las alteraciones que ocurren en el flujo aéreo traqueal tras colocar una endoprótesis y cómo pueden influir en la dificultad para la eliminación de las secreciones respiratorias que, con frecuencia, se observa en la práctica clínica.

Rev Esp Patol Torac 2014; 26 (3):189-197

CIFRAS SÉRICAS DE ALANINO AMINOTRANSFERASA Y SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DEL SUEÑO

M.C. Fernández Marín[1], L. Casáis Juanena[2], M.T. Rueda Zafra[1], N. Feu Collado[1,3], B. Jurado Gámez[1, 3].

[1]Unidad de Gestión Clínica de Neumología y [2]Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. [3]Instituto Maimónides de Investigación Biomédica, Córdoba.

Premio Dr. Antona 2013, a la mejor Tesis Doctoral

Resumen

Objetivo: comparar en pacientes con síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) los valores séricos de alanino-aminotransferasa (ALT) respecto a un grupo sin SAHS.

Pacientes y métodos: se estudiaron 69 sujetos remitidos a la unidad del sueño, a los que se les realizó una polisomnografía. Se excluyeron aquellos pacientes con enfermedad crónica, excesiva ingesta de alcohol o medicación hepatotóxica. Los valores séricos de ALT de los pacientes diagnosticados de SAHS (índice de apneas-hipopneas, IAH ≥ 5) se compararon con los de un grupo sin SAHS (IAH < 5).

Resultados: se incluyeron 46 pacientes con SAHS (IAH = 49 ± 32,1) y 23 sujetos sin SAHS (IAH = 3 ± 0,9). No se observaron diferencias significativas en edad, género e índice de masa corporal. Los pacientes mostraron un incremento significativo de los valores séricos de ALT respecto al grupo control. En los enfermos con SAHS no se observó correlación entre las cifras de ALT y los parámetros relacionados con la $SapO_2$ nocturna. Al contrario, el valor de la 8-hidroxiguanosina mostró correlación significativa con la ALT (rho = 0,494; P = 0,001) y, en el modelo de regresión lineal multivariante, fue la única variable que se asoció independientemente a las cifras de ALT (p = 0,012).

Conclusiones: en pacientes diagnosticados de SAHS, el valor sérico de ALT se encuentra significativamente elevado respecto el grupo control. En nuestro estudio, la hipoxemia intermitente no explica la variabilidad de la ALT, mientras que la 8-hidroxiguanosina puede jugar un papel importante en la elevación de la ALT.

Palabras clave: síndrome de apneas-hipopneas del sueño, alanino aminotrasferasas, daño hepático, estrés oxidativo, 8-hidroxiguanosina.

SERUM LEVELS OF ALANINE AMINOTRANSFERASE AND SLEEP APNEA-HYPOPNEA SYNDROME

Abstract

Objective: to compare alanine aminotransferase (ALT) serum levels in patients with sleep apnea–hypopnea syndrome (SAHS) respect patients without SAHS.

Patients and methods: We studied 69 patients referred to our Sleep Unit. Sleep was studied using overnight polysomnography. Patients with hepatotoxic medication, chronic diseases or excessive alcohol consumption were excluded. Serum ALT levels in patients with SAHS, apnea-hypopnea index (AHI) ≥ 5, were compared with ALT levels from subjects without SAHS (AHI < 5).

Results: we included 46 patients with SAHS (AHI 49 ± 32.1) and 23 subjects without SAHS (AHI 3 ± 0.9). No significative differences in age, gender and body mass index were observed. Serum ALT levels increased significantly in SAHS patients respect control group. There were not correlation between ALT levels and nocturnal SpO_2 parameters. Nevertheless, 8-hydroxyguanosine values showed significative correlation with ALT levels (rho = 0.494; P = 0.001). In multivariate lineal regression, the 8-hydroxyguanosine was the only parameter that independently associated to ALT values (p = 0.012).

Conclusions: in patients with SAHS, serum ALT level is significantly increased respect control group. In our study, intermittent hypoxemia doesn´t explain the variability of ALT, while 8-hydroxyguanosine could play an important role at ALT elevation.

Key words: sleep apnea-hypopnea syndrome, alanine-aminotrasnferase, liver injury, oxidative stress, 8-hydroxyguanosine.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) se define como un cuadro de somnolencia excesiva, trastornos cognitivo-conductuales, respiratorios, cardíacos, metabólicos o inflamatorios, secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior durante el sueño[1]. Se acompaña de episodios de hipoxia-reoxigenación que ocurren de forma repetida durante la noche y pueden favorecer

Recibido: 1 de agosto de 2013. Aceptado: 25 de mayo de 2014.

Bernabé Jurado Gámez
b.jurado.gamez@neumosur.net

el desarrollo de disfunción endotelial y la presencia de eventos cardiovasculares [2, 3, 4].

En los últimos años aumenta el papel que pudiera desempeñar el SAHS en el desarrollo de un hígado graso no alcohólico. Se ha descrito que en pacientes diagnosticados de SAHS se incrementa la rapidez de progresión de un hígado graso no alcohólico a una esteatohepatitis no alcohólica[5].

Los eventos respiratorios durante el sueño se pueden asociar a resistencia insulínica y a dislipemia y éstos, a su vez, a la enfermedad de hígado graso no alcohólico[5].

Igualmente, la hipoxia nocturna presente en sujetos con SAHS se ha propuesto como uno de los factores desencadenantes para el desarrollo de enfermedad de hígado graso no alcohólico, ya que las sustancias oxido reductoras alteran las propiedades físico-químicas de la membrana celular, causando la degeneración celular, necrosis y posterior fibrosis hepática[6].

La enfermedad de hígado graso no alcohólico es un importante problema de salud pública mundial. Engloba a un amplio espectro de daño hepático, que puede ir desde una simple esteatosis hasta una esteatohepatitis con evolución hacia fibrosis y posterior cirrosis. Se define como la acumulación de grasa en el hígado en más de un 5% de su peso en sujetos con un consumo de alcohol diario de menos de 10 gramos. Se diagnostica mediante ecografía y se confirma mediante biopsia hepática. Se considera la causa más común de elevación de las concentraciones plasmáticas de enzimas hepáticas y se puede asociar a diabetes mellitus, dislipemia y obesidad[7].

El valor plasmático de alanino-aminotransferasa (ALT) es, actualmente, el biomarcador clínico y preclínico más sensible y específico de hepatotoxicidad[8], utilizándose como herramienta de cribado para la detección del daño hepático agudo[9]. El valor plasmático de ALT se emplea frecuentemente para monitorizar la progresión de la enfermedad de hígado graso no alcohólico aunque no es útil para valorar la gravedad.

En base a lo anteriormente expuesto, en el presente trabajo se postula que, respecto a un grupo sin SAHS, en los pacientes con SAHS existe un incremento del daño hepático, determinado por una elevación de los niveles plasmáticos de ALT, y se valora el papel de la hipoxemia intermitente crónica.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo y transversal compuesto por sujetos procedentes de la consulta monográfica de sueño del Hospital Universitario Reina Sofía, de Córdoba.

Se incluyeron a pacientes pertenecientes a una cohorte[2]. Todos los sujetos tenían una edad comprendida entre 35 y 65 años, firmaron el consentimiento informado para participar en el estudio y se les realizó una polisomnografía de noche completa. Fueron asignados al grupo con SAHS aquellos sujetos con roncopatía crónica y excesiva somnolencia diurna (escala de Epworth > 11) y un índice de apneas-hipopneas (IAH) ≥ 5. Al contrario, fueron asignados al grupo sin SAHS los sujetos que presentaron un IAH < 5 (grupo control).

Se excluyeron del estudio aquéllos con una saturación periférica de oxígeno (SpO_2) < 94% en reposo y en vigilia, fumadores activos, adictos a drogas, incluido un consumo de alcohol > 15 gr/día, medicación que pudiera influir en los valores de ALT sérico (amiodarona, estatinas, anticonceptivos orales, vitamina A, carbamazepina, etc), o si padecían enfermedades crónicas como insuficiencia cardíaca congestiva grado III-IV de la NYHA, cirrosis hepática, insuficiencia renal en tratamiento sustitutivo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica en situación de hipoxemia, alteración en la función tiroidea, artritis reumatoide u otra enfermedad inflamatoria crónica o grave.

Todos los participantes aceptaron su inclusión en el estudio, firmando el protocolo aprobado por el comité ético de investigación clínica del hospital.

Metodología: a todos los sujetos del estudio se les realizó historia clínica y exploración física, haciendo especial énfasis en hábitos de sueño y signos y síntomas dirigidos a la detección de posibles trastornos del sueño. La somnolencia diurna se determinó mediante valoración clínica y a través de la escala de Epworth, validada al castellano. La SpO_2 fue medida (tras 15 minutos en reposo) con un pulsioxímetro (Pulsox 300i, Konica Minolta Sensing, Shanghai, China) mientras el paciente permanecía tumbado y respirando aire ambiente.

a) Polisomnografía: se realizó con un polisomnógrafo SomnoScreen™, (SomnoMedics, Randersacker, Germany). La prueba comenzó a las 12 p.m y finalizó a las 7:30 a.m. Se monitorizaron dos canales de electroencefalografía (C4/A1 y C3/A2), electrooculografía, electromiograma submentoniano y tibial anterior y el flujo aéreo oronasal (termistor y sonda de presión). También se registraron el esfuerzo torácico y abdominal, el ronquido, electrocardiograma (derivación V2) y

la SpO_2 mediante la pulsioximetría digital. El registro se analizó cumpliendo las recomendaciones aceptadas[10]. La apnea se definió como la ausencia o una disminución del flujo aéreo > 90% y ≥10 segundos de duración y la hipopnea como un descenso discernible (> 30 y < 90%) en la señal del flujo oronasal asociado a una disminución de la SpO_2 ≥ 3% y/o a un microdespertar. Las variables respiratorias analizadas fueron el IAH, determinado por la suma de apneas e hipopneas por hora de sueño, mínimo valor de la saturación de oxígeno durante el sueño, índice de desaturación de oxígeno, definido como el número de descensos en la SpO_2 ≥ 3% por hora de sueño (ID3) y el porcentaje de tiempo total de sueño con una SpO_2 < 90% (T90). Todos los registros fueron revisados por el mismo investigador. La polisomnografía se consideró válida para el diagnóstico si el tiempo total de sueño fue como mínimo de 180 minutos.

b) Determinación analítica: se realizó extracción de sangre a todos los pacientes tras la finalización de la polisomonografía. Se solicitó bioquímica general con determinación de ALT. No se consideraron los valores de la aspartato aminotransferasa al ser una transaminasa menos específica del daño hepático. Para determinar los parámetros de estrés oxidativo, se recogió sangre completa en tubos Vacutainer (BD Diagnostic Systems, Franklin Lakes, NJ, EE.UU.) siguiendo el protocolo de extracción estándar del hospital. La sangre se dejó coagular en frío durante 30 min, y luego se centrifugó a 1500 xg durante 10 min. El plasma resultante fue alicuotado y congelado a -80 ºC hasta su análisis. El daño oxidativo en ADN se midió con el test ELISA para 8-hidroxiguanosina, Bioxytech 8-OHdG-EIA Kit (Oxis International, SA.) en placas microtiter de 8x12 pocillos, siguiendo las especificaciones del fabricante. Los valores plasmáticos de malondialdehido (MDA) se determinaron a 586 nm por triplicado en cada sujeto, con el test Bioxytech LPO 586 (Oxis International, SA.), según las especificaciones del fabricante. La concentración de MDA (en μM) se calculó a partir de una recta de calibrado con concentraciones conocidas de MDA. Las medidas se hicieron en placas microtiter usando un DTX 880 Multimode Detector (Beckman-Coulter, Fullerton. CA).

Análisis estadístico: los datos se expresaron en mediana (rango intercuartílico) para variables continuas, frecuencias, número y porcentaje para variables categóricas. Las variables continuas se compararon en ambos grupos (SAHS y no SAHS) empleando la prueba de U de Mann-Whitney y la chi-cuadrado para variables cualitativas, considerando un valor de $p < 0,05$ estadísticamente significativo. Para evaluar la correlación entre las variables de interés, se aplicó la prueba de rangos de Spearman y para analizar la relación entre la cifra de ALT y las variables predictoras, se efectuó un análisis de regresión lineal multivariante. Los datos se analizaron usando el paquete estadístico para ciencias sociales (SPSS) para Windows 14.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

RESULTADOS

Tras realizar la polisomnografía, 46 enfermos fueron diagnosticados de SAHS y se incluyeron en el estudio 23 sujetos sin SAHS sin observar diferencias significativas entre los dos grupos en relación a la edad ($p = 0,738$), género ($p = 0,575$), índice de masa corporal ($p = 0,06$) y SpO_2 en vigilia ($p = 0,438$).

En el grupo con SAHS, la polisomnografía registró una latencia ligeramente descendida, con una mediana de 9 minutos (6 - 11) y un claro predominio de estadios superficiales de sueño, mediana del 66% del tiempo total de sueño, un aumento de la vigilia intrasueño y menor porcentaje de sueño REM. Salvo el tiempo total de sueño, el resto de variables fueron estadísticamente distintas en ambos grupos ($p < 0,05$). Estos datos denotan una alteración de la calidad de sueño en los enfermos con SAHS. Como era esperable, en el grupo con SAHS se observó un IAH elevado, con una mediana de 46 eventos/hora, aunque el rango intercuartílico osciló entre 15 y 74, predominando las apneas sobre las hipopneas. En el análisis de la SpO_2 nocturna cabe destacar un aumento en el número de episodios de hipoxemia-reoxigenación, determinada por un ID3 = 49 desaturaciones significativas por hora de sueño (19 - 75) y una afectación significativa del intercambio gaseoso, manifestada por un T90 = 6% (1 - 29%). Igualmente, se encontraron diferencias en todos los parámetros relacionados con los eventos respiratorios y en el registro de la SpO_2 nocturna respecto al grupo sin SAHS.

En cuanto al índice de masa corporal (IMC), porcentaje de exfumadores, porcentaje de EPOC y de diabetes, las cifras fueron similares en ambos grupos ($p > 0,05$), salvo el grado de somnolencia diurna, que fue mayor en los pacientes con SAHS ($p = 0,003$). En la tabla 1 se resumen las características basales de los pacientes incluidos en el estudio.

Al comparar los valores de los principales datos

analíticos de los pacientes asignados al grupo control y con SAHS, no se observaron diferencias significativas, excepto en los niveles de ALT (p = 0,004), como se ve en la tabla 2.

La tabla 3 expresa los datos que valoran la posible correlación entre la ALT y las variables respiratorias en los pacientes con SAHS, sin observar que la ALT mostrase correlación con las variables respiratorias, al contrario de lo que ocurrió con la 8-hidroxiguanosina (p = 0,001). Con la finalidad de valorar si la variabilidad de la ALT era explicada por las variables clínicas relevantes (edad, IMC, ID3, T90, $SapO_2$ mínima y 8-hidroxiguanosina), se construyó un modelo de regresión lineal multivariante. Se observó que el modelo explicaba el 16% de la variabilidad de la ALT (p = 0,028). Como se observa en la tabla 4, tras eliminar las variables que no aportaban significación al modelo, únicamente la 8-hidroxiguanosina se asoció independientemente a la cifra de ALT sérica.

Tabla 1: Características generales de los sujetos que componen el estudio. Valores expresados como mediana y rango intercuartílico (variables cuantitativas) o número y porcentaje (variables cualitativas).

Variables	Pacientes con SAHS	Pacientes sin SAHS	Valor p
Edad, años	47 (40-49)	48 (44-51)	0,738
Género masculino, n (%)	34 (73%)	15 (61%)	0,575
Índice de masa corporal, Kg/m^2	31 (27-34)	30 (28-31)	0,061
Epworth, puntuación	13 (11-16)	6 (4-8)	0,003
Alcohol, gr/día	4 (0-5,5)	4 (0-5,6)	0,652
$SapO_2$ en vigilia, %	95 (95-96)	95 (94-96)	0,438
Exfumadores, n (%)	14 (30%)	5 (22%)	0,572
EPOC, n (%)	7 (15 %)	5 (22%)	0,522
Diabetes mellitus, n (%)	2 (4%)	2 (8%)	0,596

Tabla 2: Principales datos analíticos de los sujetos asignados al grupo con y sin SAHS, expresados como mediana y rango intercuartílico.

Variables	Pacientes con SAHS	Pacientes sin SAHS	Valor p
Glucemia, mg/dL	91 (88-98)	91(85-108)	0,728
Aclaramiento creatinina, ml/min	105 (102-111)	109 (102-115)	0,642
Colesterol total, mg/dL	182 (164-205)	181 (165-200)	0,478
HDL-colesterol, mg/dL	48 (38-52)	46 (38-63)	0,631
Triglicéridos, mg/dL	109 (77-147)	79 (67-99)	0,044
Bilirrubina, mg/dl	0,5 (0,4-0,7)	0,40 (0,32-0,60)	0,372
Malondialdehido,µM	2,6 (1,9-3,7)	1,6 (1,5-1,8)	0,001
8-hidroxiguanosina, ng.mL-1	107 (104-111)	103 (88-105)	0,001
Cloruro, mEq/L	103 (102-105)	103 (101-104)	0,113
ALT, U/L	21 (18-31)	17 (15-21)	0,004
GGT, U/L	19 (15-23)	19 (11-21)	0,369
Albúmina, g/dL	4,2 (4-4,3)	4 (3,9-4,6)	0,749
Ca, mg/dL	9,6 (9,3-9,8)	9,4 (9,1-9,6)	0,321
Transferrina, mg/dL	254 (231-273)	257 (239-287)	0,532
Ferritina, ng/ml	111 (74-160)	257 (239-287)	0,617

Tabla 3: Valores de la correlación entre los valores de ALT y variables respiratorias y de estrés oxidativo en los pacientes con síndrome de apneas-hipopneas del sueño.

Correlación	Edad	IMC	IAH	ID3	$SapO_2$ mínima	T90	MDA	8-H-G
Rho,	- 0,246	- 0,061	0,158	0,151	- 0,223	0,153	0,079	0,494
valor p	p = 0,107	p = 0,695	p = 0,305	p = 0,329	p = 0,146	p = 0,322	p = 0,609	p = 0,001

IMC: índice de masa corporal; IAH: índice de apneas e hipopneas durante el sueño; ID3: número de caídas significativas (>3%) en la $SapO_2$ por hora de sueño; T90: porcentaje de tiempo de sueño con $SapO_2$ < 90%. MDA: malondialdehido. 8-H-G: 8-hidroxiguanosina.

Tabla 4: Modelo de regresión lineal multivariante. Variable dependiente: Alanino aminotransferasa.

Variables predictoras	Coeficiente ß	Valor p
ID3	-0,061	0,791
$SapO_2$ mínima	-0,526	0,068
T90	-0,350	0,214
8-hidroxiguanosina	0,382	0,012

ID3: número de caídas significativas (>3%) en la $SapO_2$ por hora de sueño; T90: porcentaje de tiempo de sueño con $SapO_2$ < 90%.

DISCUSIÓN

En nuestro trabajo observamos una elevación significativa de la ALT en el grupo de SAHS respecto a los sujetos que no presentaron trastornos respiratorios durante el sueño. Como se ha comentado anteriormente, la ALT es una enzima de citolisis y, en la práctica clínica, el cambio en las cifras de ALT es utilizado como marcador bioquímico para controlar la progresión o mejoría de la enfermedad de hígado graso no alcohólico. Estos resultados son concordantes con los observados en un metanálisis reciente[11].

La enfermedad de hígado graso no alcohólico puede asociarse a obesidad. Sin embargo, varios estudios sugieren que el desarrollo de un hígado graso de origen no enólico pudiera estar relacionado con el SAHS, independientemente de la obesidad[11, 12]. En este sentido, en nuestro estudio se observó un aumento significativo de las cifras de ALT en los pacientes con SAHS, aunque el IMC no se correlacionó con las cifras de ALT ni fue una variable predictora en el modelo de regresión lineal multivariante. Por el contrario y en este aspecto, Chin et al[13] demostraron que el SAHS se asoció con un aumento de las concentraciones de enzimas hepáticas en un 35% de los individuos obesos. Además, Kallwitz et al[14], observaron que en pacientes obesos con hígado graso no alcohólico, el SAHS aumentó las cifras de ALT y la histología puso de manifiesto una tendencia a la progresión de la enfermedad hepática. Igualmente, se ha demostrado que el tratamiento con CPAP reduce de forma significativa los niveles plasmáticos de ALT en sujetos obesos[13], aunque en otros estudios, los resultados no han sido concluyentes[15]. Por tanto, es frecuente que exista una alteración hepática en los enfermos con SAHS, determinada por un aumento de las cifras de ALT, si bien el papel de la obesidad puede ser únicamente un factor coadyuvante en el daño hepático.

Entre las posibles causas aportadas para explicar la afectación hepática, la más frecuentemente involucrada es la hipoxia durante el sueño[16]. Norman et al[17] analizaron la posible relación entre los niveles de ALT, parámetros del síndrome metabólico y gravedad del SAHS y detectaron una asociación entre la hipoxemia nocturna y la actividad inflamatoria hepática. En un estudio realizado por Wisnewsky et al[18], observaron que en sujetos con obesidad mórbida la hipoxemia intermitente crónica se asoció a mayor daño hepático. En este sentido, nuestro estudio no muestra correlación entre las cifras de ALT y las determinaciones de la $SapO_2$ nocturna, incluyendo gravedad de la misma, valorada por el T90 o hipoxemia intermitente (ID3), y aunque esta última es uno de los mecanismos con mayor repercusión fisiopatológica relacionados con el SAHS[2, 4], es razonable postular que existan otros mecanismos intermedios que puedan favorecer el incremento de la ALT. Así, se sugiere que la hipoxia intermitente nocturna podría generar un estado de estrés oxidativo que favorecería el desarrollo del hígado graso y, en esta línea, se ha demostrado un aumento de estrés oxidativo en los pacientes con SAHS[2]. Sin embargo, solo uno de estos marcadores, la 8-hidroxiguanosina, explicó la variabilidad de la ALT. Este es un hallazgo relevante no descrito previamente y que postula a la 8-hidroxiguanosina como un posible factor intermedio asocia-

do a la elevación de la ALT y daño hepático.

Nuestro trabajo tiene una serie de limitaciones. A pesar de haber realizado una historia clínica completa y una exploración física detallada, no se descartó la presencia de hepatitis viral, hemocromatosis o enfermedad de Wilson. No obstante, el contexto clínico hace improbable la presencia de estas entidades. Por otra parte, se registró toda la medicación que tomaba el paciente, excluyéndose a los pacientes con ingesta de medicación hepatotóxica, aunque este registro se limitó a la información que aportó el paciente. No obstante, la comorbilidad en ambos grupos de estudio no fue diferente y no es previsible que unos pacientes tomasen mayor cantidad de fármacos hepatotóxicos que otros, pudiendo influir en los resultados del estudio. Además, en los pacientes con SAHS, la elevación de la ALT es leve y se desconoce la repercusión clínica que esta elevación pudiera tener, aunque estos resultados son concordantes con los observados en otros estudios.

En resumen, en una muestra seleccionada de sujetos con sospecha de padecer trastornos respiratorios durante el sueño, una ALT elevada puede representar la manifestación del daño hepático del SAHS. Sin embargo, no hemos observado correlación con las cifras de $SapO_2$ nocturna y, únicamente, la 8-hidroxiguanosina parece relacionarse con el incremento de la ALT. No obstante, son necesarios más estudios con un número amplio de sujetos que puedan aclarar esta asociación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alcázar Ramírez JD, Bujalance Zafra J, Campos Rodríguez F, et al. Documento de consenso sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño en Andalucía. Rev Esp Patol Torac. 2012; 24: 214-254.
2. Jurado Gamez B, Fernández Marín MC, Gómez Chaparro JL, et al. Relationship of oxidative stress and endothelial dysfunction in sleep apnea. Eur Respir J. 2011; 37: 873-879.
3. Campos Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, Reyes-Nuñez N, el al. Role of sleep apnea and CPAP therapy in the incidence of stroke or coronary heart disease in women. Am J Respir Crit Care Med. 2014 Mar 27. DOI: 10.1164/rccm.201311-2012OC.
4. Sánchez de la Torre M, Campos Rodriguez F, Barbé F. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. Lancet Respir Med. 2013; 1: 61-72.
5. Tian JL, Zhang ZY, Chen BY. Sleep apnea hypopnea syndrome and liver injury. Chin Med J. 2010; 123: 89-94.
6. Nobili V, Cutrera R, Liccardo D, et al. Obstructive sleep apnea syndrome affects liver histology and inflammatory cell activation in pediatric nonalcoholic fatty liver disease, regardless of obesity/insulin resistance. Am J Respir Crit Care Med. 2014; 189: 66-76.
7. Ahmed HM, Byrne DC. Obstructive sleep apnea syndrome and fatty liver: association or causal link? World J Gastroenterol. 2010; 16: 4243-4252.
8. Ozer J, Ratner M, Sahw M, et al. The current state of serum biomarkers of hepatotoxicity. Toxicology 2008; 245: 194-205
9. Senior JR. Alanine aminotrasnferase: a clinical and regulatory tool for detecting liver injury-past, present, and future. Clin Pharmacol Ther. 2012; 92: 332-9.
10. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. American Academy of Sleep Medicine. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. J Clin Sleep Med 2012; 8: 597-619.
11. Sookoian S1, Pirola CJ. Obstructive sleep apnea is associated with fatty liver and abnormal liver enzymes: a meta-analysis. Obes Surg 2013; 23: 815-25
12. Byrne TJ. Parish JM, Somers V, et al. Evidence for liver injury in the setting of obstructive sleep apnea. Ann Hepatol 2012; 11: 228-231.
13. Chin K, Nakamura T, Takahashi K, et al. Effects of obstructive sleep apnea syndrome on serum aminotransferase levels in obese patients. Am J Med. 2003; 114: 370-376.
14. Kallwitz ER, Herdegen J, Madura J, et al. Liver enzymes and histology in obese patients with obstructive sleep apnea. J Clin Gastroenterol. 2007; 41: 918-921.
15. Kohler M, Pepperell JC, Davies RJ, et al. Continous positive airway pressure and liver enzymes in obstructive sleep apnea: data from a randomized controlled trial. Respiration 2009; 78: 141-146.
16. Tatsumi K, Saibara T. Effects of obstructive sleep apnea syndrome on hepatic steatosis and non alcoholic steatohepatitis. Hepatol Res. 2005; 33: 100-104.
17. Norman D, Bardwell WA, Arosemena F, et al. Serum aminotransferase levels are associated with markers of hypoxia in patients with obstructive sleep apnea. Sleep 2008; 31: 121-126.
18. Wisnewsky AJ, Minville C, Tordjman J, et al. Chronic intermittent hypoxia is a major trigger for non-alcoholic fatty liver disease in morbid obese. J Hepatol. 2012; 56: 225-233.

SPIRIVA® y SPIRIVA® Respimat®

EL PODER DE LA EVIDENCIA

LA EVIDENCIA NOS AVALA:

200 estudios clínicos, con más de 34.000 pacientes y 600 publicaciones en los principales parámetros clínicos de la EPOC.[1-4]

REFERENTE EN EL CONTROL DE LAS EXACERBACIONES[3,5,6]:

- SPIRIVA®, superior a otros LAMAs: Glicopirronio en exacerbaciones graves.[5]
- Eficacia superior frente a LABAs: Indacaterol en exacerbaciones moderadas-graves.[6]
- Eficacia similar a la combinación fija Glicopirronio/Indacaterol en exacerbaciones moderadas-graves.[5]

PARA TU PACIENTE:

en dispositivo Respimat®, el preferido *vs* otros dispositivos en polvo seco*[7]

* *vs* Turbuhaler® y Accuhaler®

Boehringer Ingelheim

Para más información consulta:
www.usoderespimat.com | www.mundoepoc.es

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Foster Nexthaler 100 microgramos/6 microgramos / inhalación polvo para inhalación. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada dosis emitida de 10 mg de polvo para inhalación contiene: 100 microgramos de dipropionato de beclometasona anhidra y 6 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato. Esto equivale a una dosis liberada de 81,9 microgramos de dipropionato de beclometasona anhidra y 5,0 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato. Excipientes con efecto conocido: Cada inhalación contiene 9,9 mg de lactosa. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Polvo para inhalación. El inhalador multidosis contiene un polvo blanco o casi blanco. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** Foster Nexthaler está indicado para el tratamiento habitual del asma cuando la administración de una combinación (un corticosteroide y un agonista β_2 de acción prolongada por vía inhalatoria) sea apropiada: - pacientes insuficientemente controlados con corticosteroides inhalados y agonistas β_2 de acción corta administrados "a demanda". - pacientes adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados y agonistas β_2 de acción prolongada Foster Nexthaler está indicado en pacientes adultos. Nota: No hay datos clínicos relevantes en el uso de Foster Nexthaler para el tratamiento de ataques agudos de asma. **4.2 Posología y forma de administración** Foster Nexthaler es para uso inhalatorio. La dosis de Foster Nexthaler debe ser individualizada y ajustarse a la gravedad de la enfermedad. Esto debe tenerse en cuenta no sólo cuando se inicie el tratamiento con una combinación de fármacos, sino también cuando se ajuste la dosis. Es decir, si un paciente precisa una combinación de dosis distintas a las contenidas en este inhalador combinado, deben prescribirsele dosis apropiadas de agonistas β_2 y/o corticosteroides en inhaladores separados. Debido a su distribución de tamaño de partículas extrafinas, se requiere ajuste de dosis cuando los pacientes cambian de una formulacion de distribucion de tamaño de particulas no-extrafinas a Foster Nexthaler polvo para inhalación. Sin embargo, los pacientes que cambian de Foster solución para inhalación en envase a presión a Foster Nexthaler polvo para inhalación no necesitan ajuste de dosis. **Recomendaciones posológicas para adultos *a partir de los 18 años:*** 1–2 inhalaciones, dos veces al día. La dosis diaria máxima es de 4 inhalaciones al día. ***Recomendaciones posológicas para niños y adolescentes de menos de 18 años:* La seguridad y eficacia de Foster Nexthaler en niños y adolescentes menores de 18 años no ha sido evaluada todavía. No hay datos disponibles en niños de hasta 11 años de edad. Los datos actualmente disponibles en adolescentes de entre 12 y 17 años de edad se resumen en la sección 4.8 pero no se puede hacer una recomendación posológica.** El médico debe evaluar periódicamente a los pacientes para que la dosis administrada de Foster Nexthaler sea la óptima y sólo se modifique por prescripción médica. Deberá ajustarse la dosis a la mínima necesaria para mantener un control eficaz de los síntomas. Cuando el control de los síntomas se mantenga con la dosis mínima recomendada, el siguiente paso sería probar con un corticosteroide inhalado solo. Debe advertirse a los pacientes que se administren Foster Nexthaler cada día, incluso en periodos asintomáticos. **Grupos especiales de pacientes** No es necesario ajustar la dosis en ancianos. No se dispone de datos sobre el empleo de Foster Nexthaler en pacientes con insuficiencia renal o hepática. **Forma de administración** Nexthaler es un inhalador respiratorio. Los pacientes con asma moderada y grave han demostrado producir un flujo inspiratorio suficiente para desencadenar la liberación de dosis del Nexthaler. La liberación de Foster Nexthaler es flujo-independiente del rango de flujo de inspiración que esta población de pacientes pueda conseguir a través del inhalador. El uso correcto del inhalador Nexthaler es necesario para que el tratamiento sea exitoso. Se debe aconsejar al paciente que lea el prospecto cuidadosamente y que siga las instrucciones de uso como se indican en el prospecto. Para la comodidad del prescriptor estas instrucciones se adjuntan en la sección 5.6. Cuando sea posible los pacientes deben estar de pie o sentados en posición vertical mientras utilicen el inhalador. Con Nexthaler, la dosis para inhalación está disponible solo cuando la tapa está totalmente abierta. Abrir la tapa, inhalar y cerrarla secuencialmente activa el mecanismo del contador de dosis. El paciente debe ser instruido para cerrar siempre totalmente la tapa. El número de dosis mostrado en la ventana del dispositivo no disminuye al cerrar la tapa si el paciente no ha inhalado a través del inhalador. Se debe instruir al paciente que solo abra la tapa del inhalador cuando lo necesite. En el caso de que el paciente abriera el inhalador pero no inhalara, y cerrara la tapa, la dosis retrocedería al reservorio del polvo dentro del inhalador, y la siguiente dosis puede ser inhalada de una manera segura. La liberación pulmonar óptima se obtiene si el paciente inhala respirando de una manera rápida y profunda a través del inhalador. Se aconseja una respiración contenida durante 5-10 segundos (o tan larga como el paciente pueda) antes de espirar. Debe advertirse al paciente que evite espirar a través del Nexthaler, antes o después de la inhalación de la dosis, ya que esto afecta a su funcionamiento. Los pacientes deben enjuagarse la boca o hacer gárgaras con agua o bien cepillarse los dientes después de realizar la inhalación (ver sección 4.4). **4.3 Contraindicaciones** Hipersensibilidad al dipropionato de beclometasona, al fumarato de formoterol dihidrato o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** Se recomienda reducir gradualmente la dosis cuando se interrumpa el tratamiento, no debiendo interrumpirse éste bruscamente. El control del asma debe normalmente seguir un programa escalonado y la respuesta del paciente debe ser controlada clínicamente y mediante pruebas de la función pulmonar. Los pacientes deben consultar con su médico si consideran que el tratamiento no es eficaz. El incremento del uso de broncodilatadores de rescate indica un empeoramiento de la enfermedad subyacente y obliga a reevaluar el tratamiento del asma. Un deterioro repentino y progresivo en el control del asma supone una amenaza potencial para la vida, por lo que el paciente debe buscar atención médica urgente. En estos casos debe considerarse la necesidad de aumentar el tratamiento con corticosteroides, ya sean inhalados o por vía oral, o de administrar un tratamiento antibiótico en caso de que se sospeche una infección. Los pacientes no deben iniciar el tratamiento con Foster Nexthaler durante una exacerbación o un empeoramiento significativo o agudo del asma. Durante el tratamiento con Foster Nexthaler pueden producirse acontecimientos adversos graves relacionados con el asma y exacerbaciones. Los pacientes deben continuar con el tratamiento, si bien deben solicitar asistencia médica en caso de que los síntomas del asma sigan incontrolados o empeoren tras iniciar el tratamiento con Foster Nexthaler. Tal como sucede con otros tratamientos por vía inhalatoria, se puede producir un broncoespasmo paradójico con aumento de las sibilancias y disnea inmediatamente después de la inhalación. Estos síntomas deben tratarse de inmediato con un broncodilatador inhalado de acción rápida. En tal caso, debe interrumpirse el tratamiento con Foster Nexthaler, examinar al paciente e instaurar, si es necesario, un tratamiento alternativo. Foster Nexthaler no debe utilizarse como tratamiento de primera elección para el asma. Para el tratamiento de los ataques agudos de asma, debe aconsejarse a los pacientes que tengan siempre disponible su broncodilatador de acción corta. Debe recordarse a los pacientes que utilicen Foster Nexthaler a diario a las dosis prescritas, incluso en periodos asintomáticos. Una vez los síntomas del asma estén controlados, debe considerarse la reducción gradual de la dosis de Foster Nexthaler. Es importante que los pacientes se sometan a revisiones periódicas conforme vayan reduciendo el tratamiento. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz de Foster Nexthaler (ver sección 4.2). Cualquier corticosteroide inhalado puede producir efectos sistémicos, especialmente si se prescriben dosis elevadas durante largos periodos de tiempo. La probabilidad de que estos efectos aparezcan es mucho menor con los corticosteroides inhalados que con los corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión de la función suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y más raramente, distintos efectos psicológicos o de comportamiento incluyendo hiperactividad psicomotora, desórdenes del sueño, ansiedad, depresión o agresión (especialmente en niños). Por lo tanto, es importante que se reduzca la dosis de corticosteroides inhalados a la dosis mínima que permita mantener un control eficaz del asma. El tratamiento prolongado de pacientes con dosis elevadas de corticosteroides inhalados puede dar lugar a supresión de la función suprarrenal y crisis suprarrenales agudas. Los niños y adolescentes menores de 16 años que usen dosis de dipropionato de beclometasona superiores a las recomendadas pueden ser especialmente vulnerables. Los traumatismos, las intervenciones quirúrgicas, las infecciones o cualquier reducción brusca de la dosis constituyen situaciones que potencialmente podrían desencadenar una crisis suprarrenal aguda. Los síntomas que aparecen son normalmente imprecisos y pueden incluir anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, hipotensión, nivel bajo de consciencia, hipoglucemia y convulsiones. Durante periodos de estrés o cirugía programada debe considerarse la administración adicional de corticosteroides por vía sistémica. Los pacientes que han recibido corticosteroides orales y pasan a la pauta por inhalación continúan en riesgo de sufrir insuficiencia suprarrenal durante un tiempo considerable. En una situación similar de riesgo se encuentran los pacientes que en el pasado hayan recibido dosis elevadas de corticosteroides como medicación de urgencia, o que hayan recibido tratamiento prolongado con dosis elevadas de corticosteroides inhalados. Esta posibilidad residual de insuficiencia deberá tenerse siempre en cuenta en situaciones de emergencia y programadas con probabilidad de producir estrés, por lo que se considerará la instauración de un tratamiento con corticosteroides apropiado. El grado de insuficiencia suprarrenal puede requerir el consejo de un especialista antes de programar una intervención quirúrgica. Foster Nexthaler debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar activa o latente, infecciones fúngicas o infecciones víricas de las vías respiratorias. Foster Nexthaler debe utilizarse con precaución (lo que puede incluir un seguimiento estricto) en pacientes con arritmias cardiacas, especialmente con bloqueo auriculoventricular de tercer grado y taquiarritmias, estenosis aórtica subvalvular idiopática, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, cardiopatía grave, insuficiencia cardiaca grave, hipertensión arterial grave y aneurisma. También debe tenerse precaución al tratar a pacientes con prolongación del intervalo QTc conocida o sospechada, ya sea ésta congénita o inducida por fármacos (QTc > 0,44 segundos). El propio formoterol puede inducir la prolongación del intervalo QTc. También se requiere precaución al utilizar Foster Nexthaler en pacientes con tirotoxicosis, diabetes mellitus, feocromocitoma e hipopotasemia no tratada. El tratamiento con agonistas β_2 puede producir una hipopotasemia potencialmente grave. Se recomienda especial precaución en casos de asma grave, ya que este efecto puede potenciarse con la hipoxia. La hipopotasemia también puede verse potenciada por el tratamiento concomitante con otros medicamentos que pueden inducir hipopotasemia, como derivados de xantina, esteroides y diuréticos (ver sección 4.5). También se recomienda precaución en caso de asma inestable cuando se utilicen varios broncodilatadores como medicación de rescate. En estos casos se recomienda controlar los niveles séricos de potasio. La inhalación de formoterol puede provocar un aumento de la glucemia. Por lo tanto, en pacientes con diabetes este parámetro debe controlarse de forma estricta. Si se planea aplicar anestesia con agentes halogenados, es preciso garantizar que Foster Nexthaler no se haya administrado durante por lo menos las 12 horas previas al inicio de la anestesia, ya que existe riesgo de arritmias cardiacas. Debe indicarse a los pacientes que se enjuaguen la boca o hagan gárgaras con agua o bien que se cepillen los dientes después de cada inhalación a fin de minimizar el riesgo de infección orofaríngeas por hongos y disfonía. La lactosa puede contener proteínas de la leche, lo que puede provocar reacciones alérgicas. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción *Interacciones farmacocinéticas*** El dipropionato de beclometasona experimenta un metabolismo muy rápido, mediado por las enzimas esterasas, sin la implicacion del sistema del citocromo P450. ***Interacciones farmacodinámicas*** Debe evitarse el uso de beta-bloqueantes (incluidos colirios) en pacientes asmáticos. Si por motivos imperativos es necesario administrar beta-bloqueantes, el efecto del formoterol se reducirá o se suprimirá. El uso de otros fármacos β-adrenergicos puede tener efectos potencialmente aditivos, por lo que se requiere precaución al prescribir teofilina u otros fármacos β-adrenergicos de forma concomitante con el formoterol. El tratamiento concomitante con quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, algunos antihistamínicos (p.e. terfenadina), inhibidores de la monoaminooxidasa y antidepresivos tricíclicos pueden prolongar el intervalo QTc y aumentar el riesgo de arritmias ventriculares. Asimismo, la L-dopa, la L-tiroxina, la oxitocina y el alcohol pueden reducir la tolerancia cardiaca a los fármacos β_2-simpaticomiméticos. La administración simultánea de inhibidores de la monoaminooxidasa, incluidos los agentes con propiedades similares como la furazolidona y la procarbazina, pueden provocar reacciones de hipertensión. Existe un riesgo elevado de arritmias en pacientes que sean anestesiados con hidrocarburos halogenados. El tratamiento concomitante con derivados de xantina, esteroides o diuréticos puede potenciar un posible efecto hipopotasémico de los agonistas β_2 (ver sección 4.4.). La hipopotasemia puede aumentar el riesgo de arritmias en pacientes tratados con glucosidos digitálicos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia *Fertilidad*** No hay datos en humanos. En estudios animales en ratas, la presencia de dipropionato de beclometasona a altas dosis en la combinación fue asociada con reducción en la fertilidad femenina y embriotoxicidad. ***Embarazo*** No se dispone de datos clínicos relevantes sobre el uso de Foster en mujeres embarazadas. Los estudios realizados con animales, en los que se administró una combinación de dipropionato de beclometasona y formoterol, mostraron indicios de toxicidad en la reproducción y en los fetos después de una elevada exposición sistémica. Altas dosis de corticosteroides administrados a animales embarazados han mostrado que causan anormalidades al desarrollo fetal incluyendo paladar hendido y retraso en el crecimiento intra-uterino. Debido a las acciones tocolíticas de los agentes β_2-simpaticomiméticos, se requiere un especial cuidado en la fase previa al parto. No se recomienda la administración de formoterol durante el embarazo y particularmente al final del embarazo o durante el parto, salvo que no exista otra alternativa establecida (más segura). La administración de Foster Nexthaler durante el embarazo sólo debería tenerse en cuenta cuando los beneficios previstos superen los riesgos potenciales. ***Lactancia*** No se dispone de datos clínicos relevantes sobre el uso de Foster Nexthaler durante la lactancia en humanos. Aunque no se dispone de estudios en animales, parece razonable asumir que el dipropionato de beclometasona se excreta en la leche, como sucede con otros corticosteroides. Se desconoce si el formoterol pasa a la leche materna en humanos, aunque se ha detectado en la leche de animales en periodo de lactancia. La administración de Foster Nexthaler en mujeres en periodo de lactancia sólo debe considerarse cuando los beneficios previstos superen los riesgos potenciales. Se debe decidir entre discontinuar la lactancia o discontinuar/abstenerse de la terapia con Foster Nexthaler, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La influencia de Foster Nexthaler sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencias
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Poco frecuentes
	Candidiasis oral	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipertrigliceridemia	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Hiperactividad psicomotora, alteraciones del sueño, ansiedad, depresión, agresión, cambios del comportamiento (predominantemente en niños)	Frecuencia desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Temblores	Frecuentes
	Cefalea	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	Taquicardia	Poco frecuentes
	Bradicardia sinusal	Poco frecuentes
	Angina de pecho	Poco frecuentes
	Isquemia miocárdica	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Irritación de garganta, exacerbación asmática	Poco frecuentes
	Disnea	Poco frecuentes
	Dolor orofaríngeo	Poco frecuentes
	Disfonía	Poco frecuentes
	Tos	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administracion	Fatiga	Poco frecuentes
	Irritabilidad	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma	Poco frecuentes
	Disminucion del cortisol libre en orina	Poco frecuentes
	Disminución del cortisol en sangre	Poco frecuentes
	Aumento del potasio en sangre	Poco frecuentes
	Aumento glucosa en sangre	Poco frecuentes
	Electrocardiograma con pobre progresión de la onda R	Poco frecuentes

4.8 Reacciones adversas La reacción adversa más frecuente es el temblor. En un ensayo clínico de 12 semanas con Foster Nexthaler, el temblor se observó solo cuando se utilizaba el régimen posológico más alto (2 inhalaciones dos veces al día), apareciendo más frecuentemente al inicio del tratamiento y de intensidad media. Ningun paciente fue retirado del ensayo como resultado de los temblores. Experiencia en Ensayos Clínicos en pacientes con asma La seguridad de Foster Nexthaler fue evaluada en ensayos clínicos con tratamiento activo y controlados con placebo en los que se expuso al fármaco a 719 pacientes mayores de 12 años con asma de diferente gravedad. La incidencia de reacciones adversas de la tabla inferior se refiere a pacientes mayores de 12 años y se basa en los hallazgos de seguridad de dos ensayos clínicos pivotales en los que Foster Nexthaler fue administrado a las dosis recomendadas en esta ficha técnica durante un periodo de 6-12 semanas. No se observaron desórdenes psiquiátricos en los ensayos clínicos con Foster Nexthaler pero se incluyen en la tabla como un efecto potencial del grupo de los corticosteroides inhalados. Las reacciones adversas que se han asociado con la combinación en dosis fijas de dipropionato de beclometasona y formoterol (Foster Nexthaler) se indican a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Las diferentes frecuencias se definen como: muy frecuentes (1/10), frecuentes (≥ 1/100 y < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 y < 1/100), raras (≥ 1/10.000 y < 1/1.000), muy raras (≤ 1/10.000) y desconocidas (no puede estimarse con los datos disponibles). De entre las reacciones adversas observadas, las típicamente asociadas a formoterol son: temblores, cefalea, taquicardia, bradicardia sinusal, angina de pecho, isquemia miocárdica, prolongación del intervalo QT. De entre las reacciones adversas observadas, las típicamente asociadas a dipropionato de beclometasona son: nasofaringitis, candidiasis oral,

SPIRIVA®

tiotropio

SPIRIVA® **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO** Spiriva® 18 microgramos, polvo para inhalación **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada cápsula contiene 22,5 microgramos de bromuro de tiotropio monohidrato, equivalentes a 18 microgramos de tiotropio. La dosis liberada (la dosis que se libera de la boquilla del dispositivo HandiHaler) es de 10 microgramos de tiotropio. Excipiente: Lactosa monohidrato. Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Polvo para inhalación, contenido en cápsulas duras. Cápsulas duras de color verde claro con el código de producto TI 01 y el logotipo de la empresa impresos en la cápsula **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** El tiotropio está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) **4.2 Posología y forma de administración** Posología: Este medicamento está destinado únicamente para uso por inhalación. La dosificación recomendada de bromuro de tiotropio es la inhalación del contenido de una cápsula mediante el dispositivo HandiHaler, una vez al día y a la misma hora. No debe superarse la dosis recomendada. Las cápsulas de bromuro de tiotropio son para inhalación exclusivamente y no para la ingesta oral. Las cápsulas de bromuro de tiotropio no deben ingerirse. El bromuro de tiotropio sólo debe inhalarse con el dispositivo HandiHaler. Poblaciones especiales: Los pacientes geriátricos pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada. Los pacientes con insuficiencia renal pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada. Para pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min) ver sección 4.4 y sección 5.2. Los pacientes con insuficiencia hepática pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada (ver sección 5.2). Población pediátrica: EPOC: No existe un uso relevante en población pediátrica (menores de 18 años) para la indicación contenida en la sección 4.1. *Fibrosis quística:* No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Spiriva 18 microgramos en niños y adolescentes. No se dispone de datos. Forma de administración: Para asegurar una correcta administración del medicamento el paciente debe ser instruido por un médico u otro profesional sanitario en cómo usar el inhalador. Instrucciones de uso y manipulación: Recuerde seguir cuidadosamente las instrucciones de su médico para utilizar Spiriva®. El HandiHaler está especialmente diseñado para Spiriva®. No debe utilizarlo para ningún otro medicamento. Puede utilizar su HandiHaler durante un periodo de hasta un año para su medicación. El HandiHaler está compuesto por: capuchón protector, boquilla, base, botón perforador y cámara central. 1) Para abrir el capuchón protector apretar el botón perforador hasta el fondo y soltar. 2) Abrir el capuchón protector completamente levantándolo hacia arriba y hacia detrás. Después abrir la boquilla levantándola hacia arriba y hacia detrás. 3) Extraer una cápsula de Spiriva® del blíster (sólo inmediatamente antes de usar, ver manejo del blíster) y colocarla en la cámara central. No importa la posición en que esté la cápsula dentro de la cámara. 4) Cerrar la boquilla firmemente hasta oír un clic, dejando abierto el capuchón protector. 5) Coger el dispositivo HandiHaler con la boquilla hacia arriba, presionar a fondo el botón perforador una sola vez y soltarlo. Esta maniobra perfora la cápsula y permite que se libere el medicamento cuando se aspira. 6) Espirar a fondo. Importante: nunca se debe espirar dentro de la boquilla. 7) Llevar el HandiHaler a la boca y cerrar los labios fuertemente alrededor de la boquilla. Mantener la cabeza en posición derecha y aspirar lenta y profundamente pero de forma suficiente como para oír o notar vibrar la cápsula. Aspirar hasta que los pulmones estén llenos; después mantener la respiración durante unos momentos y, al mismo tiempo, retirar el HandiHaler de la boca. Continuar respirando normalmente. Repetir los pasos 6 y 7 una vez más; esto vaciará la cápsula completamente. 8) Abrir la boquilla otra vez. Sacar la cápsula utilizada y tirarla. Cerrar la boquilla y el capuchón protector para guardar el dispositivo HandiHaler. **Limpieza del HandiHaler:** Limpiar el HandiHaler una vez al mes. Abrir el capuchón protector y la boquilla. Después abrir la base levantando el botón perforador. Enjuagar todo el inhalador con agua caliente para eliminar todo el polvo. Secar bien el HandiHaler, eliminando el exceso de agua con una toallita de papel y dejando secar posteriormente al aire, dejando abiertos el capuchón protector, la boquilla y la base. Debido a que tarda 24 horas en secarse al aire, se debe limpiar justo después de utilizarlo y así estará preparado para la próxima utilización. En caso necesario, el exterior de la boquilla se puede limpiar con un pañuelo de papel húmedo pero no mojado. **Manejo del blíster:** A.Separar las tiras del blíster rasgando por la línea de puntos. B. Desprender la lámina de aluminio (sólo inmediatamente antes de usar) levantando la lengüeta, hasta que sea completamente visible una cápsula. Si accidentalmente otra cápsula queda expuesta al aire no debe utilizarse. C. Extraer la cápsula. La cantidad de polvo contenido en las cápsulas de Spiriva® es pequeña por lo que la cápsula está parcialmente llena. **4.3 Contraindicaciones** El polvo para inhalación de bromuro de tiotropio está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al bromuro de tiotropio, a la atropina o sus derivados, p.ej. ipratropio u oxitropio, o al excipiente lactosa monohidrato que contiene proteínas de la leche. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** El bromuro de tiotropio, como broncodilatador de mantenimiento de administración una vez al día, no debería ser utilizado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate. Después de la administración de bromuro de tiotropio, polvo para inhalación, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad inmediata. Dada su actividad anticolinérgica, el bromuro de tiotropio debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga. (Ver sección 4.8) Los medicamentos inhalados pueden provocar broncoespasmo inducido por la inhalación. En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min), el bromuro de tiotropio sólo debe utilizarse si el beneficio esperado supera el riesgo potencial, ya que la concentración plasmática aumenta cuando la función renal está disminuida. No existe experiencia a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2.). Debe advertirse a los pacientes que eviten la introducción del polvo del medicamento en los ojos. Se les debe indicar que ello puede provocar o empeorar un glaucoma de ángulo estrecho, dolor o molestia ocular, visión borrosa transitoria, halos visuales o imágenes coloreadas, junto con enrojecimiento ocular por congestión de la conjuntiva y edema de la córnea. Si aparece cualquier combinación de estos síntomas oculares, los pacientes deben interrumpir el uso de bromuro de tiotropio y consultar inmediatamente un especialista. La sequedad de boca, observada con el tratamiento anticolinérgico, a largo plazo puede asociarse con caries dental. El bromuro de tiotropio no debe utilizarse con una frecuencia superior a una vez al día (ver sección 4.9).Las cápsulas de Spiriva® contienen 5,5 mg de lactosa monohidrato. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** Aunque no se han llevado a cabo estudios formales de interacción con otros fármacos, el polvo para inhalación de bromuro de tiotropio ha sido utilizado conjuntamente con otros medicamentos sin evidencia clínica de interacciones. Estos fármacos incluyen los broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas y corticoides orales e inhalados, utilizados habitualmente para el tratamiento de la EPOC.La administración simultánea de bromuro de tiotropio con otros medicamentos que contienen anticolinérgicos no ha sido estudiada y, por tanto, no se recomienda. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia** Embarazo: No se dispone de datos clínicos documentados para el bromuro de tiotropio en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva asociada a toxicidad materna (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Por lo tanto, Spiriva debería utilizarse durante el embarazo sólo cuando esté claramente indicado. Lactancia: Se desconoce si el bromuro de tiotropio se excreta en la leche materna. Aunque los estudios en roedores muestran que la excreción del bromuro de tiotropio en la leche materna es en pequeña cantidad, no se recomienda usar Spiriva durante la lactancia. El bromuro de tiotropio es un compuesto de acción prolongada. La decisión en cuanto a continuar/suspender la lactancia o continuar/suspender el tratamiento con Spiriva® debe tomarse considerando el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Spiriva para la mujer. Fertilidad: No se dispone de datos clínicos de fertilidad para tiotropio. Un ensayo preclínico realizado con tiotropio no mostró ninguna indicación de efecto adverso sobre la fertilidad (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La aparición de mareos, visión borrosa o cefalea pueden influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas** Resumen del perfil de seguridad: Muchas de las reacciones adversas listadas pueden atribuirse a las propiedades anticolinérgicas de Spiriva®. Resumen tabulado de reacciones adversas: Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas que se listan a continuación se basan en las tasas de incidencia bruta de las reacciones adversas (es decir, acontecimientos atribuidos a tiotropio) observadas en el grupo tratado con tiotropio (9.647 pacientes) obtenidas de un conjunto de 28 ensayos clínicos controlados con placebo, con períodos de tratamiento de 4 semanas a cuatro años. La frecuencia se define utilizando el siguiente convenio: Muy frecuentes (> 1/10); frecuentes (> 1/100, < 1/10); poco frecuentes (> 1/1.000, < 1/100); raras (>1/10.000, < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Clasificación por Órganos y Sistemas /Término preferente MedDRA: Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Deshidratación, frecuencia no conocida. Trastornos del sistema nervioso: Mareo, poco frecuente. Cefalea, poco frecuente. Alteraciones del gusto, poco frecuente. Insomnio, rara. Trastornos oculares: Visión borrosa, poco frecuente. Glaucoma, rara. Aumento de la presión intraocular, rara). Trastornos cardiacos: Fibrilación auricular: poco frecuente. Taquicardia supraventricular, rara. Taquicardia, rara. Palpitaciones, rara. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Faringitis, poco frecuente. Disfonía, poco frecuente. Tos, poco frecuente. Broncoespasmo, rara. Epistaxis, rara. Laringitis, rara. Sinusitis rara. Trastornos gastrointestinales: Sequedad de boca, frecuente. Reflujo gastroesofágico, poco frecuente. Estreñimiento, poco frecuente. Candidiasis orofaríngea, poco frecuente. Obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico, rara. Gingivitis rara. Glositis, rara. Disfagia, rara. Estomatitis, rara. Naúseas, rara. Caries dental, no conocida. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos del sistema inmunológico: Exantema, poco frecuente. Urticaria, rara. Prurito, rara. Hipersensibilidad -incluyendo reacciones inmediatas-, rara. Angioedema, rara. Reacción anafiláctica, no conocida. Infección cutánea, úlcera cutánea, no conocida. Sequedad de piel no conocida. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Tumefaccion de las articulaciones, no conocida. Trastornos renales y urinarios: Disuria, poco frecuente. Retención de orina, poco frecuente. Infección del tracto urinario, rara. **Descripción de reacciones adversas seleccionadas:** En ensayos clínicos controlados, las reacciones adversas observadas generalmente fueron efectos adversos anticolinérgicos como la sequedad de boca, que ocurrió en aproximadamente un 4% de los pacientes. En 28 ensayos clínicos, la sequedad de boca provocó el abandono en 18 de los 9.647 pacientes tratados con tiotropio (0,2%).Reacciones adversas graves relacionadas con los efectos anticolinérgicos incluyen glaucoma, estreñimiento y obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico así como retención de orina. Otra población especial: Con la edad pueden aumentar los efectos anticolinérgicos. **4.9 Sobredosis** Las dosis elevadas de bromuro de tiotropio pueden provocar la aparición de signos y síntomas anticolinérgicos. No obstante, después de la administración de una dosis única inhalada de hasta 340 microgramos de bromuro de tiotropio en voluntarios sanos, no se observaron efectos adversos anticolinérgicos sistémicos. Adicionalmente, después de la administración de dosis de hasta 170 microgramos de bromuro de tiotropio durante 7 días a voluntarios sanos, no se observaron efectos adversos relevantes aparte de la sequedad de boca. En un estudio de dosis múltiple llevado a cabo en pacientes con EPOC, con una dosis diaria máxima de 43 microgramos de bromuro de tiotropio durante un periodo de cuatro semanas, no se observaron reacciones adversas significativas. La intoxicación aguda por ingestión oral accidental de cápsulas de bromuro de tiotropio es poco probable, debido a su baja biodisponibilidad oral. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS** (Ver ficha técnica completa) **6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1 Lista de excipientes** Lactosa monohidrato (conteniendo proteínas de la leche). **6.2 Incompatibilidades** No procede. **6.3 Periodo de validez** 2 años. Después de la primera apertura del blíster: 9 días. Desechar el dispositivo HandiHaler 12 meses después de la primera utilización. **6.4 Precauciones especiales de conservación** No conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** Tiras blíster de aluminio / PVC / aluminio que contienen 10 cápsulas. El HandiHaler es un dispositivo de inhalación de dosis única compuesto de materiales plásticos (ABS) y acero inoxidable. Tamaño de envases y dispositivos disponibles: Envase con 30 cápsulas (3 tiras blíster), Envase con 60 cápsulas (6 tiras blíster), Envase con 90 cápsulas (9 tiras blíster), Envase con un dispositivo HandiHaler y 10 cápsulas (1 tira blíster), Envase con un dispositivo HandiHaler y 30 cápsulas (3 tiras blíster), Envase clínico: caja que contiene 5 envases con 30 cápsulas más un dispositivo HandiHaler, Envase clínico: caja que contiene 5 envases con 60 cápsulas. El dispositivo HandiHaler está envasado/disponible en un envase. 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** Boehringer Ingelheim International GmbH. Binger Strasse 17. D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** 64.796 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha de la primera autorización: 23/mayo/2002. Fecha de la renovación de la autorización: 4/noviembre/2006. **10.FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** Octubre 2013. **11. PRESENTACIÓN Y PVP** Envase con un dispositivo HandiHaler y 30 cápsulas. PVP IVA: 49,06 €. **12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN** Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Especialidad de aportación reducida.

REFERENCIAS: 1. Estudios registrados en "clinicaltrials.gov". Estrategia de búsqueda: tiotropium +bromide+COPD. Acceso Nov 2013. **2.** Publicaciones registradas en "PubMed". Estrategia de búsqueda en ncbi.nlm.nih.gov: (COPD [MeSH Major topic] AND (tiotropium bromide). Acceso Nov 2013. **3.** Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 7. Art no: CD009285. DOI:10.1002/14651858.CD009285.pub2. **4.** Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, *et al*; the TIOSPIR Investigators Tiotropium Respimat Inhaler and the Risk of Death in COPD. N Engl J Med. 2013 Oct 17;369(16):1491-501. **5.** Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, *et al*. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. The Lancet Respiratory Medicine, 2013; 1(3): 199 – 209 **6.** Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouassoux G, *et al* on behalf of the INVIGORATE investigators. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, ¡ parallel-group study. The Lancet Respiratory Medicine, 2013; 1(7): 524-33. **7.** Hodder R, Price D. Patient preferences for inhaler devices in chronic obstructive pulmonary disease: experience with Respimat® Soft Mist™ Inhaler. International Journal of COPD 2009:4 381–390.

Boehringer Ingelheim

EXPRESIÓN DIFERENCIAL DE REACTANTES DE FASE AGUDA EN DISTINTOS TIPOS CELULARES DE PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

C. Calero[1,2,3], E. Arellano[2], A. Montes[2,3], D. Tobar[1], N. Moreno[1], J. L. López-Villalobos[1], J. L. López-Campos[1,2,3].

[1]Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. [2]Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS). [3]CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES).

Proyecto de Investigación financiado por Fundación Neumosur 2/2008.

Resumen

Introducción: la presencia de valores aumentados de marcadores inflamatorios plasmáticos se ha asociado a la presencia de muchos de los procesos extrapulmonares relacionados con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El tejido pulmonar es capaz de sintetizar reactantes de fase aguda (RFA), cuya secreción puede estar relacionada con variables clínicas de la enfermedad. En el presente estudio nos planteamos el análisis de diversos grupos celulares con objeto de evaluar qué células están implicadas en esta síntesis pulmonar de RFA.

Método: estudio analítico observacional de caso-control, en el que se compararon los niveles de distintos RFA en células epiteliales, macrófagos y fibroblastos pulmonares humanos de muestras quirúrgicas de tejido pulmonar de pacientes fumadores o exfumadores con EPOC en fase estable frente a pacientes sin EPOC.

Resultados: la muestra estaba compuesta por 74 sujetos, divididos en 39 pacientes EPOC y 35 fumadores sin la enfermedad. Tanto fibroblastos, células epiteliales y macrófagos pulmonares son capaces de sintetizar estos reactantes de fase aguda. A pesar de que las diferencias entre casos y controles no son llamativas, en sujetos control parece que la producción de PCR estaría más elevada en células epiteliales, mientras que los diversos genes de amiloide A sérico (AAS) estarían elevados en las células epiteliales y macrófagos.

Conclusiones: los hallazgos del presente estudio señalan la capacidad de las células del aparato respiratorio en sintetizar reactantes de fase aguda en los pacientes con EPOC. Nuestros resultados nos permiten valorar esta producción y sugerir que es probable que no sean los únicos tipos celulares implicados.

Palabras clave: EPOC, reactantes de fase aguda, expresión celular, parénquima pulmonar.

DIFFERENTIAL EXPRESSION OF ACUTE PHASE REACTANTS FOR VARIOUS CELL TYPES IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Introduction: the presence of increased values for plasma inflammatory markers has been associated with the presence of extra-pulmonary processes linked to Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Lung tissue is able to synthesize Acute Phase Reactants (APR), and this secretion could be linked to clinical variables of the disease. In this study, we contemplate analyzing a number of cell groups to assess which cells are involved in this pulmonary synthesis of APR.

Method: control case, analytical, observational study that compares the levels of various APR in human lung epithelial, macrophage and fibroblast cells of surgical lung tissue samples from patients with a stable phase of COPD who were either smokers or ex-smokers, and compare these with patients without COPD.

Results: the sample was composed of 74 subjects, divided into groups with 39 COPD patients, and 35 smokers without the disease. Both the lung fibroblast, epithelial and macrophage cells are able to synthesize these acute phase reactants. Although the differences between the cases and the control group are not significant, in the control subjects it seems that the production of PCR would be higher in the epithelial cells, while several serum Amyloid A genes would be overexpressed in the epithelial and macrophage cells.

Conclusions: the findings of this study point out the ability of respiratory system cells to synthesize acute phase reactants in patients with COPD. Our results allow us to assess this production and suggest that these are not the only cells involved.

Key words: COPD, Acute Phase Reactants, cellular expression, pulmonary parenchyma.

Recibido: 24 de abril de 2013. Aceptado: 19 de diciembre de 2013.

Carmen Calero Acuña
carmencalero@neumosur.net

INTRODUCCIÓN

La EPOC es una de las patologías de mayor prevalencia en el mundo occidental. Actualmente, en España hay una prevalencia de EPOC del 10,2% de las personas entre 40 y 80 años[1]. En términos generales, la EPOC es una enfermedad con una alta mortalidad que sigue aumentando[2], siendo la cuarta causa a nivel mundial. Debido a esto, la EPOC supone un importante impacto económico en el sistema sanitario, tanto por el diagnóstico y tratamiento en fase estable, como por el derivado de los costes por hospitalización[3].

Recientemente, se ha demostrado que la EPOC, lejos de ser una enfermedad con una repercusión exclusivamente pulmonar, tiene una serie de importantes connotaciones sistémicas. Aunque la patogenia de las manifestaciones sistémicas de la enfermedad está aún poco clara, se ha sugerido que el aumento de la concentración en suero de diversas moléculas inflamatorias podría tener un papel relevante, al contribuir a un estado de inflamación sistémica permanente, que podría ser responsable de algunos de estos efectos sistémicos[4], considerándose un factor patogénico clave en la afectación multidimensional y heterogeneidad fenotípica de la enfermedad. De esta manera, una de las hipótesis actualmente vigentes en este sentido, defiende que un cierto grado de inflamación sistémica sería el responsable de la conexión entre estos fenómenos[5].

La presencia de valores aumentados de marcadores inflamatorios plasmáticos, se ha asociado a la presencia de muchos de los procesos extrapulmonares relacionados con la EPOC. Se desconoce con exactitud la relación causa-efecto entre estos fenómenos y si su modificación puede alterar el curso clínico de la enfermedad. Dentro de los distintos marcadores inflamatorios sistémicos estudiados, los llamados reactantes de fase aguda (RFA) parecen tener una especial relevancia, debido a su importante papel como nexo fisiológico entre la respuesta inflamatoria local y la sistémica[6].

En un trabajo previo[7], nuestro grupo demostraba que el tejido pulmonar es capaz de sintetizar RFA, cuya secreción puede estar relacionada con variables clínicas de la enfermedad. El patrón de secreción es diferente según la localización anatómica[8]. Este diferente patrón de secreción es interesante y podría ser útil para intentar dilucidar la aportación de la afectación de cada compartimento anatómico a la enfermedad. En el presente proyecto, nos planteamos el estudio de diversos grupos celulares, con objeto de evaluar qué células están implicadas en esta síntesis pulmonar de RFA.

MATERIAL Y MÉTODO

Se llevó a cabo un estudio analítico observacional de caso-control, en el que se compararon los niveles de distintos RFA en diferentes tipos celulares de muestras quirúrgicas de tejido pulmonar de pacientes fumadores o exfumadores, con EPOC en fase estable, frente a pacientes sin EPOC. El estudio contó con la aprobación del comité ético del H.U. Virgen del Rocío, observándose las normas de la Declaración de Helsinki para estudios con seres humanos y con el consentimiento informado por escrito de cada participante previo a su inclusión en el estudio. Todos los sujetos incluidos en el estudio son pacientes que se encontraban en lista de espera para cirugía de resección pulmonar (lobectomía o neumonectomía) por sospecha de neoplasia pulmonar primaria, que ingresaron de forma programada en nuestra unidad para la realización de la técnica quirúrgica prevista.

El diagnóstico de EPOC se realizó en función de la normativa internacional GOLD 2010, exigiéndose una exposición prolongada a inhalantes de riesgo (consumo acumulado de tabaco > 10 paq/año) y tener una espirometría con una obstrucción crónica al flujo aéreo que no fuese completamente reversible tras un test broncodilatador. Se excluyeron aquellos pacientes que padecieran alguna enfermedad concomitante crónica o inflamatoria, que pudiese estar asociada en la elevación de los RFA, así como aquellos pacientes que habían recibido quimioterapia o radioterapia sobre el tórax.

En caso de cumplir dichos criterios de inclusión, en una primera visita se realizó una evaluación clinica, recogiendo de cada sujeto: edad, sexo, evaluación del estado nutricional, hábito tabáquico plasmado en paquetes/año, estabilidad clínica en los meses previos, disnea usando la escala modificada del *Medical Research Council* (mMRC), patología concomitante y tratamiento médico habitual, recogido en principio activo y dosis habitual, expresándose la dosis de corticoides inhalados en μg/día de fluticasona o equivalente. Se realizó una evaluación funcional respiratoria, incluyendo espirometría, saturación de oxígeno y, si ésta era menor del 92%, gasometría arterial y test de la marcha de 6 minutos.

EXTRACCIÓN DE LA MUESTRA QUIRÚRGICA

Durante la intervención quirúrgica, se midió el tiempo desde el inicio de la misma (apertura de plano cutáneo) hasta la obtención de la pieza quirúrgica. Se seleccionó una porción de parénquima pulmonar,

macroscópicamente normal y que estuviera alejada de la lesión que había motivado la intervención. Esta separación se realizó en el quirófano, en una mesita auxiliar y sobre un campo quirúrgico estéril en hielo, para preservar la biopsia lo mejor posible. El resto de la pieza anatómica siguió el tratamiento habitual, según protocolo del hospital y acorde al caso clínico del paciente.

INSTRUMENTOS DE MEDIDA

Escalas y cuestionarios: el consumo de tabaco se recogió empleando el índice acumulado en paquetes-año. La disnea fue medida por la escala modificada del *Medical Research Council* (mMRC)[9]. El estado nutricional se evaluó mediante el cálculo del índice de masa corporal, expresado en Kg/m^2.

Valoración funcional respiratoria: la espirometría se realizó siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)[10]. Para el test broncodilatador se emplearon 500 μgr de terbutalina, administrada en dispositivo Turbuhaler, repitiéndose la espirometría con la misma técnica a los 15 minutos de la inhalación. Se consideró un test broncodilatador positivo si aumentaba un 12% y 200 mL en la segunda espirometría. La gasometría arterial se efectuó con muestras de sangre procedente de arteria radial o humeral y las medidas de pH, PaO_2 y $PaCO_2$ se llevaron a cabo en un gasómetro (ABL 700, *Radiometer Copenhagen*) siguiendo las recomendaciones de la SEPAR[11].

TRABAJO DE LABORATORIO

Se recogieron muestras de parénquima pulmonar de cada uno de los pacientes (casos y controles) Al fragmento de la muestra se le realizó una disgregación celular para obtener los fibroblastos, las células epiteliales y los macrófagos. La disgregación consta de una trituración mecánica, mediante bisturí, para lograr fragmentos del menor tamaño posible y una enzimática, que se realizó en un medio de digestión, cuya composición fue: RPMI, 5% de *Fetal Bovine Serum* (FBS), 1% de estreptomicina/penicilina, 1% de L-glutamina (todos de PAA *Laboratories*, Gmb, Alemania), 0,1 mM de 2-beta-mercaptoethanol (Sigma, GmbH, Alemania), 1 mg/mL de colagenasa I (Sigma, GmbH, Alemania) y 0,02 mg/mL de DNasa I. La muestra se mantuvo en este medio, a 37ºC, durante 25 minutos; posteriormente se neutralizó la colagenasa y la DNasa con RPMI al 5% de FBS, 1% de estreptomicina/penicilina y 1% de L-glutamina. Una vez neutralizadas las enzimas, centrifugamos a 1000 rpm durante 10 minutos a 4ºC. Posteriormente se retiró el sobrenadante y se lavó el *pellet* con una solución de PBS *(phosphate buffered saline)* a 10 mM de EDTA (ácido etilendiaminotetraacético). A continuación, pasamos la muestra por un filtro de 40 μm (Becton Dickinson, NJ, USA) y volvimos a centrifugar a 1000 rpm durante 5 minutos a 4 ºC, retirando posteriormente el sobrenadante. Realizamos una lisis de eritrocitos al *pellet* (*Erythrocyte lysis buffer*, QIAGEN, Gmb, Alemania) siguiendo el protocolo del fabricante. La separación de los distintos tipos celulares, se realizó mediante la unión de las células a anticuerpos específicos, ligados a bolitas magnéticas (MACS *microbeads, Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Gemany*) según las indicaciones del fabricante. Los marcadores seleccionados fueron; CD326 (para células epiteliales), CD14 (para macrófagos) y anti-fibroblastos (para los fibroblastos). Tras incubar las muestras con los diferentes anticuerpos, se pasaron por una columna de separación magnética (MS MACS columna, Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany). Una vez que hubieran pasado todas las células, recogimos las que quedaron en la columna ($CD326^+$, $CD14^+$ o fibroblastos) y les realizamos la extracción de ARN mediante el método trizol-cloroformo *(TRIsure™, Bioline Ltd., United Kingdom)*.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versión 19.0 *(IBM Corporation, Somers, Nueva York, EE.UU)*. Para describir las variables se emplean las frecuencias absolutas y relativas en el caso de variables cualitativas. Las variables cuantitativas se describen mediante la media y la desviación estándar. El estudio de la expresión de RFA a nivel celular, entre pacientes EPOC y fumadores sanos, se realiza mediante el estudio de sus medias mediante el test de la t de Student para datos independientes (test de Mann-Whitney, en caso de no paramétrico), previa verificación de la igualdad de las varianzas con el test de Levene. Igualmente, ambos tests (t de Student y Pearson) son empleados para evaluar la relación entre la expresión de los RFA y las diversas características clínicas y funcionales recogidas. Se acepta un error alfa de 0,05.

RESULTADOS

Descripción de la muestra: la muestra estaba compuesta por 74 sujetos, divididos en 39 pacien-

tes EPOC y 35 fumadores sin la enfermedad (Tabla 1). La distribución de pacientes por estadios GOLD 2011 era: 14 (35,9%) en estadio GOLD I, 22 (56,4%) en estadio GOLD II, 2 (5,1%) en estadio GOLD III y 1 (2,6%) en estadio GOLD IV. Los pacientes con EPOC estaban tratados, en un 13,2%, con corticoides inhalados, estando todos en tratamiento combinado. La dosis media de corticoides inhalados en los pacientes con EPOC era de 437,5 (426,9) µg/d.

Determinación de la expresión de PCR y AAS (amiloide A sérico) en células epiteliales, macrófagos y fibroblastos pulmonares humanos en EPOC y sujetos control: los resultados de la expresión están reflejados en las figuras 1 a 4. Tanto fibroblastos, células epiteliales y macrófagos pulmonares, son capaces de sintetizar estos reactantes de fase aguda. A pesar de que las diferencias no son llamativas, en sujetos control parece que la producción de PCR estaría más elevada en células epiteliales (figura 1), mientras que los diversos genes de AAS estarían elevados en epiteliales y macrófagos (figuras 2 a 4).

Al analizar la expresión génica de cada marcador en el grupo de casos, observamos dos fenómenos relevantes. El primero es que el protagonismo de secreción de algunos tipos celulares se modifica. En cuanto a la PCR, mientras que en los controles observábamos una síntesis más o menos similar en todos los grupos, con un ligero descenso en los macrófagos, en los pacientes con EPOC adquieren un mayor papel las células epiteliales (figura 1). De igual manera, el AAS1 en el grupo control, presentaba una síntesis similar en todos los tipos celulares, con una ligera disminución de los fibroblastos. Sin embargo, en el caso de los pacientes con EPOC, aparece una síntesis aumentada en las células epiteliales nuevamente (figura 2).

Por otro lado, la importancia de los tipos celulares en los dos marcadores restantes, también es cualitativamente diferente. El AAS2, que en los controles tenía una expresión similar para todos los tipos celulares, en el caso de los pacientes con EPOC prevalece la expresión en fibroblastos (figura 3). Análogamente, AAS4 que en sujetos control expresaba constitutivamente de manera más importante en macrófagos, cambia su expresión en pacientes EPOC, para mostrar mayor síntesis en fibroblastos (figura 4).

Tabla 1: Características basales de los casos y controles participantes en el estudio.

	Muestra completa	Casos (n=39)	Controles (n=35)	Valor p*
Tabaquismo activo	19 (25,7%)	11 (28,2%)	8 (22,9%)	0,013
Consumo acumulado (paquetes/año)	50,65 (68,5)	52,08 (27,9)	48,8 (99,5)	NS
Hombres	63 (85,1%)	36 (92,3%)	27 (77,1)	NS
Edad	64,39 (9,3)	66 (7,6)	62,4 (10,7)	NS
Índice de masa corporal (Kg/m^2)	26 (6,01)	27,21 (4,9)	26,33 (4,4)	NS
Charlson-edad	5,32 (2,02)	6,02 (1,7)	4,54 (2,09)	0,001
FVC (%)	92,14 (17,5)	151,1 (365,1)	91,1 (15,3)	NS
FEV_1 (%)	78,79 (17,85)	70,6 (14,3)	84,1 (15,1)	<0,001
FEV_1/FVC (%)	67,86 (10,62)	60,2 (8,4)	74,3 (6,1)	<0,001

Datos expresados como media (desviación estándar), o con las frecuencias absolutas (relativas) según el caso.
*Datos analizados con el test de la t de Student para datos independientes, o el test $\chi 2$ según la naturaleza de los datos.
FVC: capacidad vital forzada.
FEV_1: volumen espirado forzado en el primer segundo.
NS: diferencias no significativas.

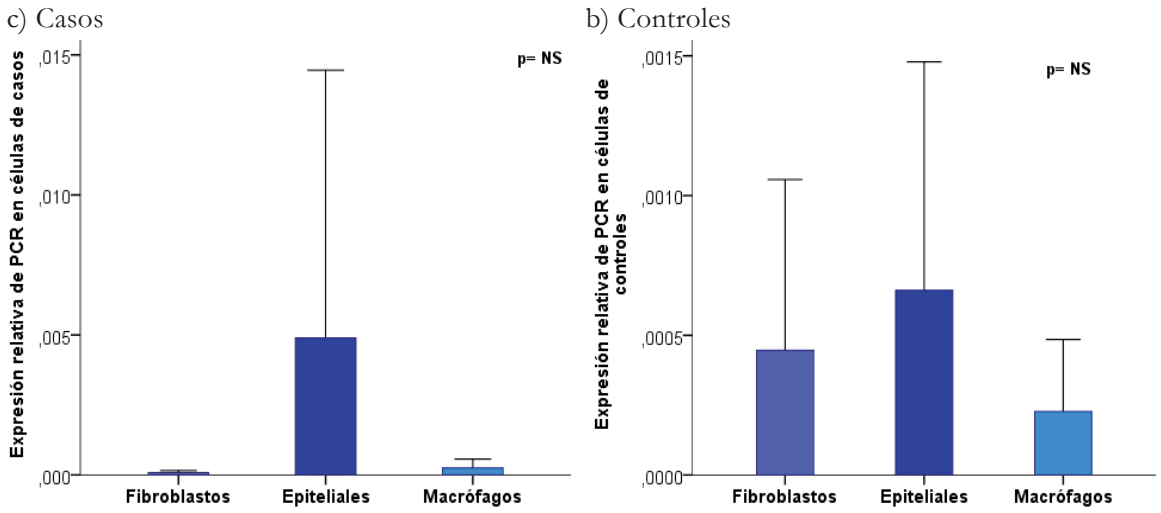


Figura 1. Expresión relativa de PCR en los grupos celulares estudiados de sujetos EPOC y sujetos control. Se representan la media y el intervalo de confianza al 95%.

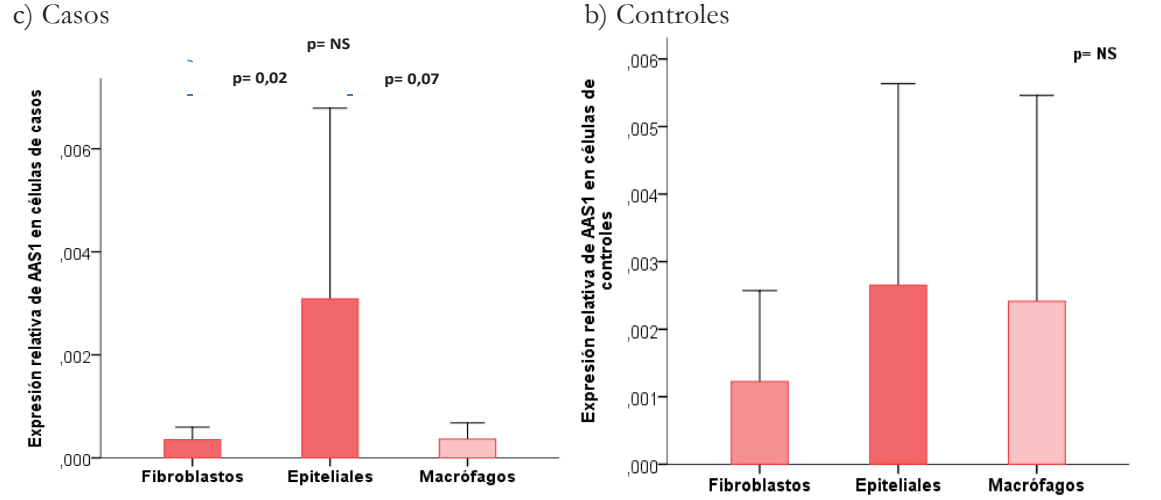


Figura 2. Expresión relativa de AAS1 en los grupos celulares estudiados de sujetos EPOC y sujetos control. Se representan la media y el intervalo de confianza al 95%.

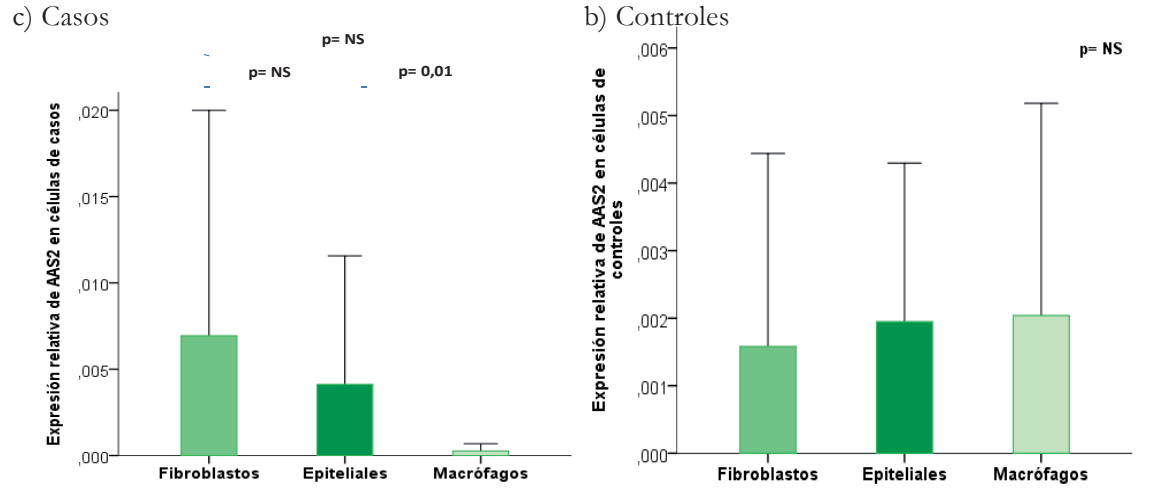


Figura 3. Expresión relativa de AAS2 en los grupos celulares estudiados de sujetos EPOC y sujetos control. Se representan la media y el intervalo de confianza al 95%.

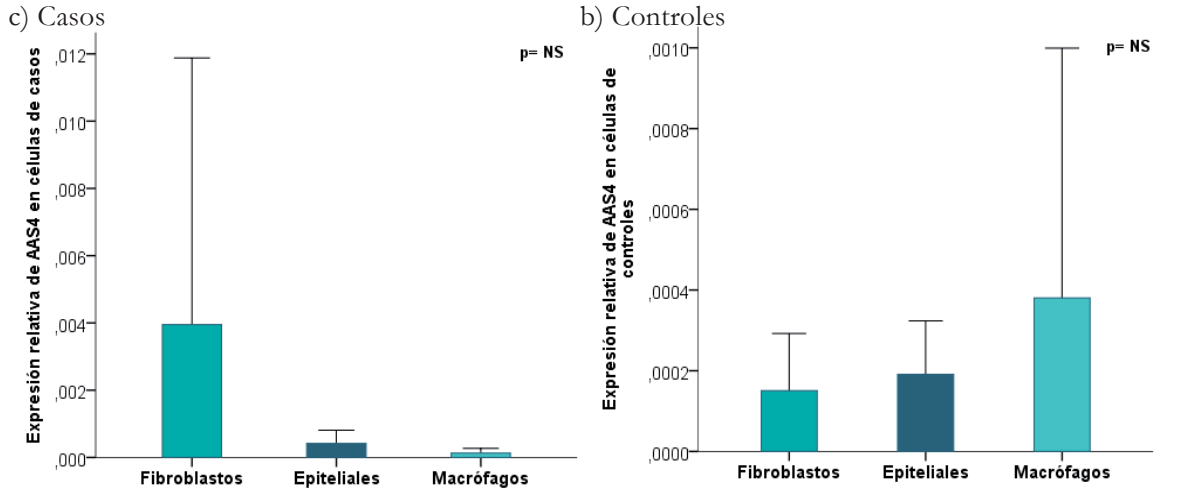


Figura 4. Expresión relativa de AAS4 en los grupos celulares estudiados de sujetos EPOC y sujetos control. Se representan la media y el intervalo de confianza al 95%.

DISCUSIÓN

El presente estudio proporciona información relevante sobre la síntesis de PCR y AAS en el parénquima pulmonar, con objeto de analizar qué tipos celulares pulmonares son los principales responsables de esta secreción, mostrando diferencias en su producción, según el tipo celular y la presencia o no de enfermedad.

De los resultados obtenidos, podemos afirmar que tanto los fibroblastos, las células epiteliales y los macrófagos sintetizan PCR y AAS. El papel de estos grupos celulares en la patogenia de la EPOC se ha estudiado previamente en diversos trabajos. Estudios sobre biopsias bronquiales identifican a las células epiteliales como componentes del proceso inflamatorio[12], añadiendo que esta relación está asociada a la intensidad del tabaquismo[13]. Por otro lado, los fibroblastos intervienen en la patogenia de la EPOC, especialmente en la afectación bronquiolar de la vía aérea fina, en la que se ha demostrado una proliferación peribronquiolar, que resulta ser el factor más limitante en la génesis de la obstrucción crónica al flujo aéreo[14]. Además, se ha demostrado que los macrófagos tienen un papel muy relevante en la patogenia de los pacientes con EPOC[15]. En este sentido, su papel como primera barrera de defensa innata en la vía aérea y el parénquima pulmonar ante estímulos nocivos crónicos, como el humo del tabaco, les hace tener un papel central en la coordinación de la respuesta inmune frente a las partículas inhaladas disueltas en el humo.

En la comparación de la expresión génica de ambos RFA en dichos grupos celulares, entre pacientes con EPOC y sujetos sin la enfermedad, podemos señalar dos aspectos interesantes. En primer lugar, la secreción celular se modifica ante la presencia de la enfermedad. El predominio de la síntesis en células epiteliales en sujetos con la enfermedad, podría ser consecuencia del remodelado producido en el tejido pulmonar de pacientes con EPOC. Este daño epitelial, podría tener como consecuencia un aumento de la respuesta inflamatoria en estas células. En el borde de la lesión, las células no dañadas se diferenciarían y emigrarían para cubrir el área lesionada y se liberarían una serie de citoquinas pro-inflamatorias y factores de crecimiento para atraer proteínas y células necesarias para la reparación de la matriz extra celular, lo cual es crucial para la reparación del tejido dañado. El proceso de re-epitelización inicia la respuesta inflamatoria y con ello la reparación[16].

Por otro lado, la variabilidad en la importancia de los tipos celulares en los dos marcadores restantes, es interesante. Tanto el AAS2, como el AAS4 en los pacientes EPOC, tienen una mayor expresión en fibroblastos, lo que daría un mayor protagonismo al papel de estas células en la respuesta inflamatoria. Los fibroblastos son las principales células responsables en la producción y mantenimiento de la matriz extracelular en el pulmón. Por tanto, la alteración en la capacidad funcional de estos fibroblastos, puede desempeñar un papel relevante en la patogénesis del enfisema pulmonar, que se traduce en una desestructuración del tejido.

Sin embargo, a la luz de nuestros resultados no podemos descartar que estos tipos celulares sean los únicos implicados en la enfermedad. Probablemente, existan otros grupos celulares que participen en esta síntesis de manera más importante. En este sentido, nuestro grupo está estudiando la expresión de

estos marcadores en células dendríticas, cuyos resultados esperamos tener próximamente. La relación con este tipo celular puede ser más plausible. Las células dendríticas parecen ser un agente clave en la modulación de la respuesta inmune y podrían tener un papel relevante en la patogenia de la enfermedad. Por el momento, existen datos contradictorios en la literatura sobre la importancia en la patogenia de la EPOC[17, 18].

En resumen, los hallazgos del presente estudio señalan la capacidad de las células del aparato respiratorio de sintetizar reactantes de fase aguda en los pacientes con EPOC. Nuestros resultados nos permiten valorar esta producción y sugerir que es probable que no sean los únicos tipos celulares implicados. Futuros trabajos deberán realizar un estudio en el que impliquen mayor número de tipos celulares, para avanzar en el conocimiento de la patogenia de la EPOC y sus repercusiones sistémicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ancochea J, Badiola C, Duran-Tauleria E et al. Estudio EPI-SCAN: resumen del protocolo de un estudio para estimar la prevalencia de EPOC en personas de 40 a 80 años en España. Arch Bronconeumol 2009; 45: 41-47.
2. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349: 1498-504.
3. López-Campos JL, Fernández J, Lara A et al. Análisis de los ingresos por enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Andalucía, año 2000. Arch Bronconeumol 2002; 38: 473-478.
4. Agusti AG, Noguera A, Sauleda J et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir 2003 Jun; 21: 347-360.
5. Pinto-Plata VM, Mullerova H, Toso JF et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. Thorax 2006; 61: 23-28.
6. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen et al. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 250-255.
7. Rojano B, Arellano E, López M et al. Expresión local de reactantes de fase aguda en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Rev Esp Pat Torácica 2010; 22: 252-258.
8. López-Campos JL, Calero C, Rojano B et al. C-reactive protein and serum amyloid a overexpression in lung tissues of chronic obstructive pulmonary disease patients: a case-control study. Int J Med Sci 2013; 10: 938-47.
9. Fletcher CM, Elmes PC, Fairbairn AS et al. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. Br Med J 1959; 5147: 257-266.
10. Casan P, Burgos F, Barberá JA, et al. Procedimientos de evaluación de la función pulmonar. Espirometría. Man SEPAR pcdtos 1987; 3: 4-15.
11. Rodríguez-Roisín R, Agustí A, Burgos F et al. Grupo de trabajo de la SEPAR para la práctica de la gasometría arterial. Gasometría arterial. Arch Bronconeumol 1998; 34: 142-153.
12. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P et al. Activated T-lymphocytes and macrophages in bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 301-306.
13. Auerbach O, Stout AP, Hammond EC et al. Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking and in relation to lung cancer. N Engl J Med 1961; 265: 253-267.
14. Togo S, Holz O, Liu X et al. Lung fibroblast repair functions in patients with chronic obstructive pulmonary disease are altered by multiple mechanisms. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 248-260.
15. Spurzem JR, Rennard SI. Pathogenesis of COPD. Semin Respir Crit Care Med 2005; 26: 142-153.
16. Karrasch S, Holz O, Jorres RA. Aging and induced senescence as factors in the pathogenesis of lung emphysema. Respir Med 2008; 102: 1215–1230.
17. Demedts IK, Bracke KR, Van Pottelberge G et al. Accumulation of dendritic cells and increased CCL20 levels in the airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 998-1005.
18. Tsoumakidou M, Koutsopoulos AV, Tzanakis N et al. Decreased small airway and alveolar CD83+ dendritic cells in COPD. Chest 2009; 136: 726-733.

LA COMBINACIÓN QUE
LLEGA **MÁS Y MEJOR** [1-6]

FOSTER® NEXThaler®

DISPOSITIVO DE *ÚLTIMA GENERACIÓN*[10]

INHALACIÓN EXTRAFINA[2, 8-12]

Chiesi

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Foster Nexthaler 100 microgramos/6 microgramos / inhalación polvo para inhalación. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada dosis emitida de 10 mg de polvo para inhalación contiene: 100 microgramos de dipropionato de beclometasona anhidra y 6 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato. Esto equivale a una dosis liberada de 81,9 microgramos de dipropionato de beclometasona anhidra y 5,0 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato. Excipientes con efecto conocido: Cada inhalación contiene 9,9 mg de lactosa. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Polvo para inhalación. El inhalador multidosis contiene un polvo blanco o casi blanco. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** Foster Nexthaler está indicado para el tratamiento habitual del asma cuando la administración de una combinación (un corticosteroide y un agonista β_2 de acción prolongada por vía inhalatoria) sea apropiada: - pacientes insuficientemente controlados con corticosteroides inhalados y agonistas β_2 de acción corta administrados "a demanda" - pacientes adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados y agonistas β_2 de acción prolongada Foster Nexthaler está indicado en pacientes adultos. Nota: No hay datos clínicos relevantes en el uso de Foster Nexthaler para el tratamiento de ataques agudos de asma. **4.2 Posología y forma de administración** Foster Nexthaler es para uso inhalatorio. La dosis de Foster Nexthaler debe ser individualizada y ajustarse a la gravedad de la enfermedad. Esto debe tenerse en cuenta no sólo cuando se inicie el tratamiento con una combinación de fármacos, sino también cuando se ajuste la dosis. Es decir, si un paciente precisa una combinación de dosis distintas a las contenidas en este inhalador combinado, deben prescribirsele dosis apropiadas de agonistas β_2 y/o corticosteroides en inhaladores separados. Debido a su distribución de tamaño de partículas extrafinas, se requiere ajuste de dosis cuando los pacientes cambian de una formulación de distribución de tamaño de partículas no-extrafinas a Foster Nexthaler polvo para inhalación. Sin embargo, los pacientes que cambian de Foster solución para inhalación en envase a presión a Foster Nexthaler polvo para inhalación no necesitan ajuste de dosis. ***Recomendaciones posológicas para adultos a partir de los 18 años:*** 1–2 inhalaciones, dos veces al día. La dosis diaria máxima es de 4 inhalaciones al día. ***Recomendaciones posológicas para niños y adolescentes de menos de 18 años:*** **La seguridad y eficacia de Foster Nexthaler en niños y adolescentes menores de 18 años no ha sido evaluada todavía. No hay datos disponibles en niños de hasta 11 años de edad. Los datos actualmente disponibles en adolescentes de entre 12 y 17 años de edad se resumen en la sección 4.8 pero no se puede hacer una recomendación posológica.** El médico debe evaluar periódicamente a los pacientes para que la dosis administrada de Foster Nexthaler sea la óptima y sólo se modifique por prescripción médica. Deberá ajustarse la dosis a la mínima necesaria para mantener un control eficaz de los síntomas. Cuando el control de los síntomas se mantenga con la dosis mínima recomendada, el siguiente paso sería probar con un corticosteroide inhalado solo. Debe advertirse a los pacientes que se administren Foster Nexthaler cada día, incluso en períodos asintomáticos. **Grupos especiales de pacientes** No es necesario ajustar la dosis en ancianos. No se dispone de datos sobre el empleo de Foster Nexthaler en pacientes con insuficiencia renal o hepática. **Forma de administración** Nexthaler es un inhalador respiratorio. Los pacientes con asma moderada y grave han demostrado producir un flujo inspiratorio suficiente para desencadenar la liberación de dosis del Nexthaler. La liberación de Foster Nexthaler es flujo-independiente del rango de flujo de inspiración que esta población de pacientes pueda conseguir a través del inhalador. El uso correcto del inhalador Nexthaler es necesario para que el tratamiento sea exitoso. Se debe aconsejar al paciente que lea el prospecto cuidadosamente y que siga las instrucciones de uso como se indican en el prospecto. Para la comodidad del prescriptor estas instrucciones se adjuntan en la sección 6.6. Cuando sea posible los pacientes deben estar de pie o sentados en posición vertical mientras utilicen el inhalador. Con Nexthaler, la dosis para inhalación está disponible solo cuando la tapa está totalmente abierta. Abrir la tapa, inhalar y cerrarla secuencialmente activa el mecanismo del contador de dosis. El paciente debe ser instruido para cerrar siempre totalmente la tapa. El número de dosis mostrado en la ventana del dispositivo no disminuye al cerrar la tapa si el paciente no ha inhalado a través del inhalador. Se debe instruir al paciente que solo abra la tapa del inhalador cuando lo necesite. En el caso de que el paciente abriera el inhalador pero no inhalara, y cerrara la tapa, la dosis retrocedería al reservorio del polvo dentro del inhalador, y la siguiente dosis puede ser inhalada de una manera segura. La liberación pulmonar óptima se obtiene si el paciente inhala respirando de una manera rápida y profunda a través del inhalador. Se aconseja una respiración contenida durante 5-10 segundos (o tan larga como el paciente pueda) antes de espirar. Debe advertirse al paciente que evite espirar a través del Nexthaler, antes o después de la inhalación de la dosis, ya que esto afecta a su funcionamiento. Los pacientes deben enjuagarse la boca o hacer gárgaras con agua o bien cepillarse los dientes después de realizar la inhalación (ver sección 4.4). **4.3 Contraindicaciones** Hipersensibilidad al dipropionato de beclometasona, al fumarato de formoterol dihidrato o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** Se recomienda reducir gradualmente la dosis cuando se interrumpa el tratamiento, no debiendo interrumpirse éste bruscamente. El control del asma debe normalmente seguir un programa escalonado y la respuesta del paciente debe ser controlada clínicamente y mediante pruebas de la función pulmonar. Los pacientes deben consultar con su médico si consideran que el tratamiento no es eficaz. El incremento del uso de broncodilatadores de rescate indica un empeoramiento de la enfermedad subyacente y obliga a reevaluar el tratamiento del asma. Un deterioro repentino y progresivo en el control del asma supone una amenaza potencial para la vida, por lo que el paciente debe buscar atención médica urgente. En estos casos debe considerarse la necesidad de aumentar el tratamiento con corticosteroides, ya sean inhalados o por vía oral, o de administrar un tratamiento antibiótico en caso de que se sospeche una infección. Los pacientes no deben iniciar el tratamiento con Foster Nexthaler durante una exacerbación o un empeoramiento significativo o agudo del asma. Durante el tratamiento con Foster Nexthaler pueden producirse acontecimientos adversos graves relacionados con el asma y exacerbaciones. Los pacientes deben continuar con el tratamiento, si bien deben solicitar asistencia médica en caso de que los síntomas del asma sigan incontrolados o empeoren tras iniciar el tratamiento con Foster Nexthaler. Tal como sucede con otros tratamientos por vía inhalatoria, se puede producir un broncoespasmo paradójico con aumento de las sibilancias y disnea inmediatamente después de la inhalación. Estos síntomas deben tratarse de inmediato con un broncodilatador inhalado de acción rápida. En tal caso, debe interrumpirse el tratamiento con Foster Nexthaler, examinar al paciente e instaurar, si es necesario, un tratamiento alternativo. Foster Nexthaler no debe utilizarse como tratamiento de primera elección para el asma. Para el tratamiento de los ataques agudos de asma, debe aconsejarse a los pacientes que tengan siempre disponible su broncodilatador de acción corta. Debe recordarse a los pacientes que utilicen Foster Nexthaler a diario a las dosis prescritas, incluso en periodos asintomáticos. Una vez los síntomas del asma estén controlados, debe considerarse la reducción gradual de la dosis de Foster Nexthaler. Es importante que los pacientes se sometan a revisiones periódicas conforme vayan reduciendo el tratamiento. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz de Foster Nexthaler (ver sección 4.2). Cualquier corticosteroide inhalado puede producir efectos sistémicos, especialmente si se prescriben dosis elevadas durante largos periodos de tiempo. La probabilidad de que estos efectos aparezcan es mucho menor con los corticosteroides inhalados que con los corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión de la función suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y más raramente, distintos efectos psicológicos o de comportamiento incluyendo hiperactividad psicomotora, desórdenes del sueño, ansiedad, depresión o agresión (especialmente en niños). Por lo tanto, es importante que se reduzca la dosis de corticosteroides inhalados a la dosis mínima que permita mantener un control eficaz del asma. El tratamiento prolongado de pacientes con dosis elevadas de corticosteroides inhalados puede dar lugar a supresión de la función suprarrenal y crisis suprarrenales agudas. Los niños y adolescentes menores de 16 años que usen dosis de dipropionato de beclometasona superiores a las recomendadas pueden ser especialmente vulnerables. Los traumatismos, las intervenciones quirúrgicas, las infecciones o cualquier reducción brusca de la dosis constituyen situaciones que potencialmente podrían desencadenar una crisis suprarrenal aguda. Los síntomas que aparecen son normalmente imprecisos y pueden incluir anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, hipotensión, nivel bajo de consciencia, hipoglucemia y convulsiones. Durante periodos de estrés o cirugía programada debe considerarse la administración adicional de corticosteroides por vía sistémica. Los pacientes que han recibido corticosteroides orales y pasan a la pauta por inhalación continúan en riesgo de sufrir insuficiencia suprarrenal durante un tiempo considerable. En una situación similar de riesgo se encuentran los pacientes que en el pasado hayan recibido dosis elevadas de corticosteroides como medicación de urgencia, o que hayan recibido tratamiento prolongado con dosis elevadas de corticosteroides inhalados. Esta posibilidad residual de insuficiencia deberá tenerse siempre en cuenta en situaciones de emergencia y programadas con probabilidad de producir estrés, por lo que se considerará la instauración de un tratamiento con corticosteroides apropiado. El grado de insuficiencia suprarrenal puede requerir el consejo de un especialista antes de programar una intervención quirúrgica. Foster Nexthaler debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar activa o latente, infecciones fúngicas o infecciones víricas de las vías respiratorias. Foster Nexthaler debe utilizarse con precaución (lo que puede incluir un seguimiento estricto) en pacientes con arritmias cardíacas, especialmente con bloqueo auriculoventricular de tercer grado y taquiarritmias, estenosis aórtica subvalvular idiopática, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, cardiopatía grave, insuficiencia cardíaca grave, hipertensión arterial grave y aneurisma. También debe tenerse precaución al tratar a pacientes con prolongación del intervalo QTc conocida o sospechada, ya sea ésta congénita o inducida por fármacos (QTc > 0,44 segundos). El propio formoterol puede inducir la prolongación del intervalo QTc. También se requiere precaución al utilizar Foster Nexthaler en pacientes con tirotoxicosis, diabetes mellitus, feocromocitoma e hipopotasemia no tratada. El tratamiento con agonistas β_2 puede producir una hipopotasemia potencialmente grave. Se recomienda especial precaución en casos de asma grave, ya que este efecto puede potenciarse con la hipoxia. La hipopotasemia también puede verse potenciada por el tratamiento concomitante con otros medicamentos que pueden inducir hipopotasemia, como derivados de xantina, esteroides y diuréticos (ver sección 4.5). También se recomienda precaución en caso de asma inestable cuando se utilicen varios broncodilatadores como medicación de rescate. En estos casos se recomienda controlar los niveles séricos de potasio. La inhalación de formoterol puede provocar un aumento de la glucemia. Por lo tanto, en pacientes con diabetes este parámetro debe controlarse de forma estricta. Si se planea aplicar anestesia con agentes halogenados, es preciso garantizar que Foster Nexthaler no se haya administrado durante por lo menos las 12 horas previas al inicio de la anestesia, ya que existe riesgo de arritmias cardíacas. Debe indicarse a los pacientes que se enjuaguen la boca o hagan gárgaras con agua o bien que se cepillen los dientes después de cada inhalación a fin de minimizar el riesgo de infección orofaríngea por hongos y disfonía. La lactosa puede contener proteínas de la leche, lo que puede provocar reacciones alérgicas. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** ***Interacciones farmacocinéticas*** El dipropionato de beclometasona experimenta un metabolismo muy rápido, mediado por las enzimas esterasas, sin la implicación del sistema del citocromo P450. ***Interacciones farmacodinámicas*** Debe evitarse el uso de beta-bloqueantes (incluidos colirios) en pacientes asmáticos. Si por motivos imperativos es necesario administrar beta-bloqueantes, el efecto del formoterol se reducirá o se suprimirá. El uso de otros fármacos β-adrenérgicos puede tener efectos potencialmente aditivos, por lo que se requiere precaución al prescribir teofilina u otros fármacos β-adrenérgicos de forma concomitante con el formoterol. El tratamiento concomitante con quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, algunos antihistamínicos (p.e. terfenadina), inhibidores de la monoaminooxidasa y antidepresivos tricíclicos pueden prolongar el intervalo QTc y aumentar el riesgo de arritmias ventriculares. Asimismo, la L-dopa, la L-tiroxina, la oxitocina y el alcohol pueden reducir la tolerancia cardíaca a los fármacos β_2-simpaticomiméticos. La administración simultánea de inhibidores de la monoaminooxidasa, incluidos los agentes con propiedades similares como la furazolidona y la procarbazina, pueden provocar reacciones de hipertensión. Existe un riesgo elevado de arritmias en pacientes que sean anestesiados con hidrocarburos halogenados. El tratamiento concomitante con derivados de xantina, esteroides o diuréticos puede potenciar un posible efecto hipopotasémico de los agonistas β_2 (ver sección 4.4.). La hipopotasemia puede aumentar el riesgo de arritmias en pacientes tratados con glucósidos digitálicos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia** ***Fertilidad*** No hay datos en humanos. En estudios animales en ratas, la presencia de dipropionato de beclometasona a altas dosis en la combinación fue asociada con reducción en la fertilidad femenina y embriotoxicidad. ***Embarazo*** No se dispone de datos clínicos relevantes sobre el uso de Foster en mujeres embarazadas. Los estudios realizados con animales, en los que se administró una combinación de dipropionato de beclometasona y formoterol, mostraron indicios de toxicidad en la reproducción y en los fetos después de una elevada exposición sistémica. Altas dosis de corticosteroides administrados a animales embarazados han mostrado que causan anormalidades al desarrollo fetal incluyendo paladar hendido y retraso en el crecimiento intra-uterino. Debido a las acciones tocolíticas de los agentes β_2-simpaticomiméticos, se requiere un especial cuidado en la fase previa al parto. No se recomienda la administración de formoterol durante el embarazo y particularmente al final del embarazo o durante el parto, salvo que no exista otra alternativa establecida (más segura). La administración de Foster Nexthaler durante el embarazo sólo debería tenerse en cuenta cuando los beneficios previstos superen los riesgos potenciales. ***Lactancia*** No se dispone de datos clínicos relevantes sobre el uso de Foster Nexthaler durante la lactancia en humanos. Aunque no se dispone de estudios en animales, parece razonable asumir que el dipropionato de beclometasona se excreta en la leche, como sucede con otros corticosteroides. Se desconoce si el formoterol pasa a la leche materna en humanos, aunque se ha detectado en la leche de animales en período de lactancia. La administración de Foster Nexthaler en mujeres en período de lactancia sólo debe considerarse cuando los beneficios previstos superen los riesgos potenciales. Se debe decidir entre discontinuar la lactancia o discontinuar/abstenerse de la terapia con Foster Nexthaler, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La influencia de Foster Nexthaler sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencias
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Poco frecuentes
	Candidiasis oral	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipertrigliceridemia	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Hiperactividad psicomotora, alteraciones del sueño, ansiedad, depresión, agresión, cambios del comportamiento (predominantemente en niños)	Frecuencia desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Temblores	Frecuentes
	Cefalea	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Taquicardia	Poco frecuentes
	Bradicardia sinusal	Poco frecuentes
	Angina de pecho	Poco frecuentes
	Isquemia miocárdica	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Irritación de garganta, exacerbación asmática	Poco frecuentes
	Disnea	Poco frecuentes
	Dolor orofaríngeo	Poco frecuentes
	Disfonía	Poco frecuentes
	Tos	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Poco frecuentes
	Irritabilidad	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma	Poco frecuentes
	Disminución del cortisol libre en orina	Poco frecuentes
	Disminución del cortisol en sangre	Poco frecuentes
	Aumento del potasio en sangre	Poco frecuentes
	Aumento glucosa en sangre	Poco frecuentes
	Electrocardiograma con pobre progresión de la onda R	Poco frecuentes

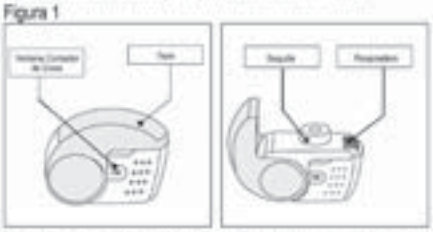
4.8 Reacciones adversas La reacción adversa más frecuente es el temblor. En un ensayo clínico de 12 semanas con Foster Nexthaler, el temblor se observó solo cuando se utilizaba el régimen posológico más alto (2 inhalaciones dos veces al día), apareciendo más frecuentemente al inicio del tratamiento y de intensidad media. Ningún paciente fue retirado del ensayo como resultado de los temblores. Experiencia en Ensayos Clínicos en pacientes con asma La seguridad de Foster Nexthaler fue evaluada en ensayos clínicos con tratamiento activo y controlados con placebo en los que se expuso al fármaco a 719 pacientes mayores de 12 años con asma de diferente gravedad. La incidencia de reacciones adversas de la tabla inferior se refiere a pacientes mayores de 12 años y se basa en los hallazgos de seguridad de dos ensayos clínicos pivotales en los que Foster Nexthaler fue administrado a las dosis recomendadas en esta ficha técnica durante un periodo de 8-12 semanas. No se observaron desórdenes psiquiátricos en los ensayos clínicos con Foster Nexthaler pero se incluyen en la tabla como un efecto potencial del grupo de los corticosteroides inhalados. Las reacciones adversas que se han asociado con la combinación en dosis fijas de dipropionato de beclometasona y formoterol (Foster Nexthaler) se indican a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Las diferentes frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 y < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 y < 1/100), raras (≥ 1/10.000 y < 1/1.000), muy raras (≤ 1/10.000) y desconocidas (no puede estimarse con los datos disponibles). De entre las reacciones adversas observadas, las típicamente asociadas a formoterol son: temblores, cefalea, taquicardia, bradicardia sinusal, angina de pecho, isquemia miocárdica, prolongación del intervalo QT. De entre las reacciones adversas observadas, las típicamente asociadas a dipropionato de beclometasona son: nasofaringitis, candidiasis oral,

disfonía, irritación de garganta, irritabilidad, disminución del cortisol libre en orina, disminución del cortisol en sangre, aumento glucosa en sangre. Otras reacciones adversas no observadas en la experiencia clínica con Foster Nexthaler pero que están típicamente asociadas con la administración inhalada de dipropionato de beclometasona son otras infecciones orales fúngicas. Durante el tratamiento con corticosteroides inhalados ocasionalmente se han notificado casos de alteraciones en el sabor. Ver sección 4.4 donde aparecen medidas para minimizar la aparición de infecciones orales fúngicas, candidiasis oral y disfonía. Los corticosteroides inhalados (p. ej., dipropionato de beclometasona) pueden producir efectos sistémicos, sobre todo si se administran a dosis elevadas durante periodos de tiempo prolongados. Dichos efectos pueden incluir síndrome de Cushing, características Cushingoides, supresión de la función suprarrenal, disminución de la densidad mineral ósea, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, cataratas y glaucoma (ver también 4.4). Otras reacciones adversas no observadas en la experiencia clínica con dosis terapéuticas de Foster Nexthaler pero que están típicamente asociadas con la administración de agonistas β, como el formoterol son: palpitaciones, fibrilación auricular, extrasístole ventricular, taquiarritmia y potencialmente hipopotasemia grave. Durante el uso de terapia con formoterol inhalado ocasionalmente se han notificado casos de insomnio, mareos, agitación y ansiedad. El formoterol también puede inducir rampas musculares, miálgia. También pueden producirse reacciones de hipersensibilidad como exantema, urticaria, prurito, eritema y edema ocular, facial, labial y faríngeo (angioedema). Al igual que sucede con otros tratamientos administrados por vía inhalatoria, puede aparecer broncoespasmo paradójico produciéndose un aumento inmediato de sibilancias, tos y dificultad para respirar después de la administración (ver sección 4.4). **Población pediátrica** No hay información de seguridad de Foster Nexthaler en niños de hasta 11 años, y solo hay información limitada en adolescentes de 12 a 17 años. En un ensayo clínico randomizado de 12 semanas en adultos y adolescentes, 162 adolescentes de 12 a 17 años con asma de moderada a grave recibieron Foster Nexthaler o la formulación correspondiente de solución para inhalación en envase a presión, 1 ó 2 pulsaciones dos veces al día; la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas no fueron diferentes al comparar adolescentes con adultos. **4.9 Sobredosis** La dosis más alta recomendada de Foster Nexthaler en una única toma es 2 pulsaciones. Se han estudiado dosis inhaladas de Foster Nexthaler de hasta cuatro pulsaciones acumuladas (total dipropionato de beclometasona 400 microgramos, formoterol 24 microgramos administrados en una toma única) en pacientes asmáticos. Los tratamientos acumulados no causaron un efecto anormal en las constantes vitales, y tampoco se observaron acontecimientos adversos serios ni graves (ver también sección 4.8). Para la presentación de solución para inhalación en envase a presión, se han estudiado dosis inhaladas de Foster Nexthaler de hasta doce pulsaciones acumuladas (total dipropionato de beclometasona 1.200 microgramos, formoterol 72 microgramos) en pacientes asmáticos. Los tratamientos acumulados no causaron un efecto anormal en las constantes vitales, y tampoco se observaron acontecimientos adversos serios ni graves. Las dosis excesivas de formoterol pueden dar lugar a efectos típicos de los agonistas β,- adrenérgicos: náuseas, vómitos, dolor de cabeza, temblores, somnolencia, palpitaciones, taquicardia, arritmias ventriculares, prolongación del intervalo QTc, acidosis metabólica, hipopotasemia, hiperglucemia. En caso de sobredosis de formoterol, se recomienda un tratamiento de soporte y sintomático. Los casos graves deben ser hospitalizados. Puede considerarse el uso de bloqueantes β-adrenérgicos cardioselectivos, pero únicamente bajo extrema vigilancia ya que el uso de estos fármacos puede provocar broncoespasmo. Deben controlarse los niveles de potasio en suero. La inhalación aguda de dipropionato de beclometasona en dosis superiores a las recomendadas puede dar lugar a una supresión temporal de la función suprarrenal. Esto no requiere ninguna acción de emergencia, ya que la función suprarrenal se recupera en unos días, según se verifica en las mediciones de cortisol plasmático. En estos pacientes, debe continuarse el tratamiento a una dosis suficiente para controlar el asma. La sobredosis crónica de dipropionato de beclometasona por vía inhalatoria conlleva riesgo de supresión de la función suprarrenal (ver sección 4.4.). Puede ser necesario realizar un seguimiento de la reserva suprarrenal. Debe continuarse el tratamiento a una dosis suficiente para controlar el asma. **5 DATOS FARMACÉUTICOS 5.1 Lista de excipientes** Lactosa monohidrato (que contiene pequeñas cantidades de proteínas de la leche) Estearato de magnesio. **5.2 Incompatibilidades** No procede. **5.3 Periodo de validez** 2 años. Tras la primera apertura de la bolsa protectora, el medicamento debe usarse en 6 meses. **5.4 Precauciones especiales de conservación** Conservar en el envase original para proteger de la humedad. Solo saque el inhalador de su envase de aluminio inmediatamente antes del primer uso. Antes de la primera apertura de la bolsa protectora: Este medicamento no requiere ninguna condición especial de temperatura para su conservación. Tras la primera apertura de la bolsa protectora: No conservar a una temperatura superior a 25ºC. **5.5 Naturaleza y contenido del envase** Cada caja contiene 1,2 ó 3 inhaladores Nexthaler que contienen 1,5 g de polvo para inhalación y proporciona 120 inhalaciones cada uno. Cada inhalador se encuentra en una bolsa protectora termosellada (envase de aluminio) de PET/al/PE (Polietileno Tereftalato/Aluminio/Polietileno). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. Foster Nexthaler es un dispositivo de inhalación multidosis. El dispositivo consiste en un aparato compuesto por un inhalador con una ventana inferior que muestra el número de dosis restantes y una tapa protectora. Cuando se abre la tapa, la cual activa el mecanismo del contador de dosis, aparece una boquilla a través de la cual se inhala el fármaco. El inhalador y la boquilla están hechos de acrilonitrilo butadieno estireno y la tapa está hecha de polipropileno. **5.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** 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. A continuación, se adjuntan las instrucciones de uso del inhalador Nexthaler para beneficio de los profesionales sanitarios.

INSTRUCCIONES PARA EL USO DEL INHALADOR NEXTHALER

A. Contenido del estuche Este envase contiene: • 1 prospecto de instrucciones • 1 inhalador Nexthaler dentro de una bolsa protectora termosellada. **Si los contenidos del envase no son los listados aquí, devuelva el inhalador a la persona que se lo ha suministrado y obtenga uno nuevo. B. Advertencias generales & Precauciones • No** saque el inhalador de la bolsa protectora si no va a utilizarlo inmediatamente. • Utilice solo su inhalador como le han indicado. • Si no está seguro de que el contador de dosis ha descontado una tras su inhalación, espere hasta la próxima dosis programada y tómela normalmente. **No** tome una dosis extra. • Mantenga la tapa del inhalador cerrada hasta que necesite tomar una dosis. • Cuando no utilice el inhalador mantengalo en un lugar limpio y seco. • **Bajo ningún motivo** intente desmontar su inhalador Nexthaler. • **No** use su inhalador Nexthaler: - Tras la fecha de caducidad - Si hace más de 6 meses que abrió la bolsa protectora - Si está roto - Si la ventana del contador de dosis muestra "0" - Si no puede leer la ventana del contador de dosis. **En estos casos, deshágase de su inhalador, o devuélvalo a la persona que lo suministró y obtenga uno nuevo. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los inhaladores que ya no necesite. C. Características principales del inhalador Nexthaler**

Figura 1

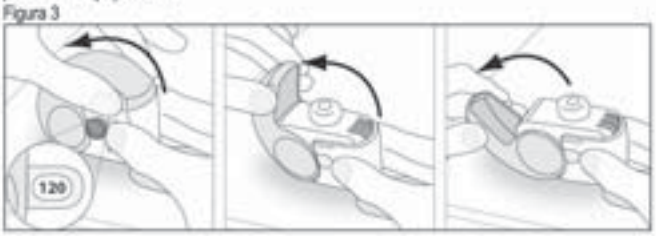


Tomar una dosis del inhalador Nexthaler requiere seguir tres pasos sencillos: Abrir, Inhalar, Cerrar **D. Antes de usar un nuevo inhalador Nexthaler 1. Abra la bolsa protectora y saque su inhalador. - No** use su inhalador si la bolsa protectora no está sellada o está dañada - devuélvalo a la persona que se lo suministró y obtenga uno nuevo. **2. Revise su inhalador.** - Si su inhalador parece roto o estropeado, devuélvalo a la persona que se lo suministró y obtenga uno nuevo. **3. Compruebe la Ventana Contador de Dosis. Si su inhalador es nuevo verá "120" en la Ventana Contador de Dosis. - No** use un inhalador nuevo si el número mostrado es inferior a "120" - devuélvalo a la persona que se lo suministró y obtenga uno nuevo.

Figura 2

E. Como usar su inhalador Nexthaler E.1. Revisión visual 1. Compruebe el número de dosis restantes: cualquier número entre "1" y "120" muestra que quedan dosis. - Si la Ventana Contador de Dosis muestra "0" no quedan dosis disponibles - deseche el inhalador y adquiera uno nuevo. **2. Asegúrese que la tapa protectora está totalmente cerrada antes de utilizarlo. E.2. Apertura 1. Mantenga el inhalador firmemente en posición vertical. 2. Abra completamente la tapa protectora.**

Figura 3



3. Antes de inhalar espire hasta que se sienta cómodo. - No espire a través del inhalador. **E.3. Inhalación 1. Acerque el inhalador a su boca y ponga sus labios alrededor de la boquilla. - No** tape el respiradero cuando aguante el inhalador. - **No** inhale a través del respiradero **2. Respire rápida y profundamente por la boca.** - Puede notar sabor mientras está tomando la dosis. - Puede oir o sentir un click cuando esté tomando la dosis. - **No** inhale por la nariz. - **No** retire el inhalador de sus labios durante la inhalación.

Figura 4

3. Retire el inhalador de su boca. 4. Mantenga la respiración durante 5 a 10 segundos o tanto como le sea posible. 5. Espire lentamente. • No espire a través del inhalador. **E.4. Cierre 1. Vuelva a colocar el inhalador en posición vertical y cierre la tapa protectora completamente. 2. Compruebe que el contador de dosis haya descontado una unidad.**

Figura 5

3. Si necesita tomar otra dosis, repita los pasos E.1 a E.4. F. Limpieza • Normalmente, no es necesario limpiar su inhalador. • Si fuera necesario, puede limpiar el inhalador tras su uso con un paño de ropa o de papel secos. - **No** limpie su inhalador con agua u otros líquidos. Mantengalo seco. **G. Conservación •** Cuando no esté usando su inhalador mantengalo en un lugar limpio y seco. Puede guardarlo en la bolsa protectora tras el uso. - **No** exponga su inhalador al calor o a la luz directa del sol. - **No** exponga su inhalador a ambientes húmedos o mojados. • Mantenga fuera de la vista y del alcance de los niños. • Si su inhalador tiene más de 6 meses desde que abrió la bolsa protectora, deslíchelo y adquiera uno nuevo. **H. Eliminación •** Deseche su inhalador Nexthaler si el número que muestra la ventana contador de dosis es "0". • Pregunte a su farmacéutico qué hacer con los medicamentos terminados o que ya no necesita. - **No** deseche los medicamentos con sus residuos domésticos. **6 TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Chiesi España S.A. Plaça d'Europa, 41-43, Planta 10 08908 L'Hospitalet de Llobregat - Barcelona (España) **7 NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** 76.713 **8 FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN** Fecha de la primera autorización: 22/Junio/2012 **9 FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** Junio 2012 **10 RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud: Aportación reducida (cicero). Foster Nexthaler 100 microgramos/6 microgramos / inhalación polvo para inhalación. PVP: 52,24€ y PVP IVA: 54,33€

Bibliografía: 1. Dhillon S et al. Beclometasone dipropionate/formoterol in an HFA-pMDI. Drugs. 2008;68(11):1475-83. **2.** Fabbri LM et al. Inhaled beclometasone dipropionate/formoterol extra-fine fixed combination in the treatment of asthma: evidence and future perspectives. Expert Opin Pharmacother. 2008;9(3):479-90. **3.** De Backer W et al. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2010;23(3):137-48. **4.** Selroos O et al. Delivery devices for inhaled asthma medication. Clinical implications of differences in effectiveness. Clin Immunother. 1996;4:273-99. **5.** Anderson PJ. Delivery options and devices for aerosolized therapeutics. Chest. 2001;120(Suppl 3):895-935. **6.** Nicolini G et al. Beclomethasone/formoterol fixed combination for the management of asthma: patient considerations. Ther Clin Risk Manag. 2008;4(5):855-64. **7.** Ficha Técnica Foster pMDI. **8.** Ficha Técnica Foster NEXThaler. **9.** Linnane P et al. Usability evaluation of NEXThaler versus Diskus and Turbuhaler. ERS 2012: Abstract 850604. **10.** Sicchiolone N et al. Lung penetration and patient adherence considerations in the management of asthma: role of extra-fine formulations. Journal of Asthma and Allergy 2013; 6:11-21. **11.** Marlotti F et al. Lung deposition of the extrafine dry powder fixed combination beclomethasone dipropionate plus formoterol fumarate via the NEXT DPI® in healthy subjects, asthmatic and COPD patients ERS 2011: Abstract 851124. **12.** Laube BL et al. ERS/ISAM TASK FORCE REPORT What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies Eur Respir J 2011; 37: 1308–1331

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS Y CORRELACIÓN CON LA EVOLUCIÓN CLÍNICA EN PACIENTES INGRESADOS CON INFECCIÓN POR GRIPE A (H1N1)

B. Jiménez Rodriguez[1], I. Jiménez Rodríguez[3], B. Alcázar Navarrete[2], M.A. Sánchez García[4], A.D. Romero Ortiz[1].

[1] Servicio de Neumología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. [2] Neumología, AIG de Medicina, Hospital de Alta Resolución de Loja, Granada. [3] Medicina de Familia y Comunitaria, Hospital San Cecilio, Granada. [4] Anestesiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Resumen

Objetivo: analizar si distintas variables radiológicas y de presentación clínica de los pacientes hospitalizados por infección por Influenza H1N1 se asocian con la gravedad del cuadro y ayudan a predecir su pronóstico.

Material y métodos: estudio observacional retrospectivo, en el que se incluyeron pacientes hospitalizados por infección confirmada por Influenza AH1N1 durante las epidemias de los años 2009-2010 y 2010-2011. Para cada paciente se recogieron variables sociodemográficas, de presentación clínica y características radiológicas. Las variables continuas se presentan como media ± DE y las variables dicotómicas se presentan como frecuencias. Para la comparativa de variables continuas hemos utilizado la prueba de la T de Student y para las variables dicotómicas la χ^2, considerando un nivel de significación estadísticas para $p < 0,05$. Se realizó un análisis multivariante para obtener las variables que predecían el resultado principal (ingreso en UCI y/o muerte durante el ingreso), mostrando los resultados de los intervalos de confianza al 95% para la OR.

Resultados: durante los períodos de estudio ingresaron en nuestro centro 98 pacientes con infección confirmada por Influenza AH1N1, con una edad media (± DE) de 42,45 (± 16,35), siendo un 53,1% de los mismos varones, de los que un 16,3% precisó ingreso en UCI, con una mortalidad durante el mismo del 6,1%. La comorbilidad más frecuente fue el asma bronquial (28,6%), seguida de la EPOC (11,2%) y con sólo un 3,1% del total con embarazo. En cuanto a las características radiológicas al ingreso, un 26,8% presentaba un estudio normal, un 38,8% un infiltrado bilateral y un 24,5% un infiltrado unilateral. Los pacientes que sufrieron el resultado principal se diferenciaban por un mayor porcentaje de varones, de embarazadas, infiltrados bilaterales al ingreso, peor SpO_2 y un mayor porcentaje de pacientes con enfermedad complicada. El análisis multivariante demostró que la única variable que se asociaba de forma significativa a la evolución favorable fue la SpO_2 (OR por cada -1% de SpO_2 1,521, $p < 0,001$), con una tendencia a la significación estadística para la presencia de infiltrados unilaterales (OR 8,243, $p = 0,134$).

Conclusiones: la evolución desfavorable de la infección por Influenza AH1N1 que precisa ingreso hospitalario puede ser determinada por el grado de insuficiencia respiratoria presente al ingreso.

Palabras clave: neumonía vírica, influenza, H1N1, hallazgos radiológicos, consolidación, insuficiencia respiratoria.

RADIOLOGICAL FINDINGS AND CORRELATION WITH THE CLINICAL DEVELOPMENT IN PATIENTS WHO WERE HOSPITALIZED DUE TO AN H1N1 FLU INFECTION

Abstract

Objective: to examine whether different radiological and clinical variables of patients hospitalized with H1N1 influenza infection are associated with disease severity and help predicting prognosis.

Material and methods: a retrospective observational study, which included patients hospitalized for influenza AH1N1 confirmed infection during 2009 - 2010 and 2010 -2011 epidemics. For each patient, sociodemographic, clinical, and radiographic features were registered. Continuous variables are presented as mean ± SD, and dichotomous variables are presented as frequencies. For the comparison of continuous variables we used the T- Student test, and χ^2 for dichotomous variables, considering a statistical significance level of $p < 0.05$. Multivariate analysis was performed looking for variables that predicted the primary outcome (ICU admission and / or death during hospitalization), showing the results of the confidence intervals at 95% for the OR.

Results: during the study periods 98 patients with confirmed Influenza AH1N1 infection were admitted to our hospital, with a mean age (± SD) of 42,45 (± 16,35) years, 53,1% male, 16,3% requiring ICU admission and total hospital mortality of 6,1%. The most frequent comorbidity was bronchial asthma (28,6%) followed by COPD (11,2%), and pregnancy (3,1%). Regarding the radiological characteristics at admission, 26,8% had a normal study, 38,8% bilateral infiltrates and 24,5% unilateral infiltrates. Patients who met the primary outcome differed by a higher percentage of males, pregnant, bilateral infiltrates on admission, worse SpO_2 and a higher percentage of complicated disease. Multivariate analysis showed that the only variable that was significantly associated with the outcome was the SpO_2 (OR for every -1% SpO_2 1,521, $p < 0,001$), with a trend toward statistical significance for unilateral infiltrates (OR 8,243, $p = 0,134$).

Conclusions: influenza AH1N1 infection associated with ICU admission and/ or mortality during hospital admission may be determined by the degree of respiratory failure present at the ED.

Key words: H1N1 viral pneumonia, radiological, consolidation, respiratory failure.

Recibido: 27 de junio de 2013. Aceptado: 31 de julio de 2014.

Beatriz Jiménez Rodríguez
beajirod@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El 11 de junio de 2009 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró establecida la situación de pandemia, producida por un nuevo virus influenza A (H1N1) de origen porcino[1]. Cabe atribuir esta declaración a que a primeros de junio la infección había infectado ya a personas de 74 países, causando cerca de 30.000 casos confirmados por el laboratorio y 145 muertes, teniendo propagación comunitaria sostenida en 6 países[2]. El virus había empezado a producir casos de gripe en el mes de marzo en México[3], y a partir de mediados de abril se extendió por todo el mundo. Así, la situación de pandemia elevó la fase epidemiológica a seis, reflejo de la diseminación del virus y no de la gravedad de la enfermedad. Fue el 10 de agosto de 2010 cuando la OMS anunció el fin de la pandemia, es decir, 14 meses después de su proclama[4].

La mayoría de los casos de infección por Influenza H1N1 han sido enfermedades de tipo gripal[5] leves o moderadas, autolimitadas en el tiempo, aunque en diferentes estudios ha sido descrita la aparición de complicaciones en un número importante de pacientes, como por ejemplo neumonía en cifras cercanas al 40% de los ingresados[6]. El cuadro más grave es una neumonitis vírica con hipoxemia grave, síndrome de distrés respiratorio agudo, y en ocasiones shock y fallo renal, que suele progresar rápidamente, necesitando a menudo intubación en las primeras 24 horas. Otros cuadros descritos en estos pacientes incluyen exacerbaciones prolongadas de EPOC o asma y sobreinfecciones bacterianas generalmente debidas a *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae y Streptococcus pyogenes*[7, 8, 9]. A pesar de que las comorbilidades médicas eran comunes entre los distintos pacientes, la enfermedad grave también fue frecuente entre las personas jóvenes previamente sanas[10].

En algunos estudios realizados, la presentación radiológica del cuadro ha sido identificada como un factor predictor de una mala evolución de la infección por Influenza H1N1[11, 12], aunque dichos estudios tienen deficiencias al no incluir otras variables clínicas, como el grado de insuficiencia respiratoria o escalas de valoración de la gravedad. Debido a ello y a la falta de datos en nuestra área de influencia acerca de los ingresos hospitalarios por Influenza H1N1, planteamos un estudio con el objetivo principal de comprobar si la presentación radiológica inicial en el momento del ingreso podría predecir una mala evolución clínica (definida como necesidad de ingreso en UCI o muerte durante el ingreso hospitalario) en el grupo de pacientes ingresados en nuestro centro hospitalario por Influenza H1N1 durante las temporadas epidémicas 2009 - 2010 y 2010 - 2011.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo, realizado en un único centro, en el que se analizaron todos los pacientes hospitalizados durante los periodos 2009 - 2010 y 2010 - 2011 con diagnóstico confirmado de infección por H1N1 en base a los criterios y recomendaciones internacionales[13], a los que se realizó una radiografía de tórax en las primeras 24 horas del ingreso.

Los criterios de inclusión eran: pacientes mayores de 14 años, con criterios de infección por Influenza H1N1 (temperatura corporal ≥ 37,8ºC, tos o dolor de garganta y confirmación diagnóstica mediante reacción en cadena de polimerasa [PCR] para Influenza H1N1), inmunocompentes o inmunodeprimidos, hospitalizados en nuestro centro desde el 1 de enero de 2009 hasta el 31 de diciembre de 2011. Los criterios de exclusión eran: edad menor de 14 años, infección no confirmada por PCR o ausencia de estudio radiológico convencional al ingreso.

Para cada paciente, un médico ajeno a la historia clínica evaluó la radiografía del ingreso, clasificándola inicialmente como normal o anormal y, en este segundo supuesto, definiendo la imagen según el patrón predominante (vidrio deslustrado, consolidación alveolar, patrón nodular), distribución (uni o bilateral) y localización del mismo (campos superiores, inferiores, tanto superiores como inferiores y campos medios) de acuerdo a consensos radiológicos previamente publicados[14]. Del mismo modo, se obtuvieron datos de la historia clínica referentes a clínica de presentación del cuadro, tiempo de evolución del mismo, comorbilidades y antecedentes personales, signos exploratorios al ingreso, evolución durante el ingreso hospitalario y desenlace final del cuadro.

Con todos estos datos, se pudo clasificar a los pacientes según criterios de gravedad previamente definidos[4, 15]: enfermedad leve (caracterizada por la presencia de fiebre, tos, dolor de garganta, rinorrea, dolor muscular, cefalea, escalofríos, malestar general y, en algunos casos, diarrea y vómitos, pero sin hipoxia ni cambios en las condiciones de salud crónicas), enfermedad progresiva (definida como aquella que se caracteriza por la presencia de síntomas típicos y datos que sugieran enfermedad no leve, como dolor torácico, dificultad respiratoria, insuficiencia cardiocirculatoria, deshidratación grave, alteraciones del sistema nervioso central o descompensación de patologías subyacentes) y enfermedad grave o com-

plicada (caracterizada por la presencia de signos de enfermedad del tracto respiratorio inferior, hipoxia que requiere oxigenación o ventilación mecánica, afectación del sistema nervioso central con encefalitis o encefalopatía, complicaciones que acompañan al shock, miocarditis, rabdomiólisis o sobreinfección bacteriana).

Los pacientes fueron divididos en casos (pacientes con mala evolución clínica definida como necesidad de ingreso en UCI y/o muerte durante el ingreso) y controles (si no presentaron mala evolución clínica).

ANALISIS ESTADÍSTICO

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo general de las variables incluidas en el estudio, que incluyó las medias (y desviaciones típicas correspondientes) en el caso de variables continuas (como la edad y el porcentaje de saturación) y una descripción de frecuencias relativas y absolutas (porcentajes) en el caso de variables cualitativas.

En una segunda fase, y con el objetivo de determinar la posible existencia de una asociación entre variables categóricas, se construyeron tablas de contingencia y se utilizó el test de χ^2, fijando para significación estadística un valor $p < 0,05$. Para la comparación entre variables cuantitativas utilizamos el test T - Student (si existía una distribución normal). En caso de no seguir tal distribución normal (según el test de Kolmogorov-Smirnov), se utilizaron pruebas no paramétricas (test de Kruskall Wallis y el de Mann Whithney) para analizar la posible asociación.

Finalmente se realizó un análisis multivariante empleando un modelo de regresión logística, ajustando la variable del estudio (ingreso en UCI y/o muerte durante el ingreso) por las variables que demostraron diferencias significativas entre los 2 grupos en el análisis bivariante, mostrando los resultados de los intervalos de confianza al 95% para la OR. Las variables salieron del modelo de regresión logística cuando la p era menor de 0,1. El programa estadístico utilizado fue SPSS 15.0. (SPSS, Chicago, Illinois).

RESULTADOS

Durante los periodos estudiados incluimos a 98 pacientes con infección confirmada por Influenza H1N1, con una edad media de 42,45 (± 16,35), un 53,1% de los mismos varones, de los que un 16,3% precisó ingreso en UCI, con una mortalidad durante el ingreso del 6,1%. Las características de la población de estudio están indicadas en la tabla 1.

De forma resumida, un 79,6% de los pacientes presentaban una comorbilidad asociada, siendo la más frecuente el asma bronquial y los síntomas más frecuentemente indicados por los pacientes la fiebre y la tos, presentes en más del 90% de los casos. Cerca de un 20% de los pacientes presentaban clínica gastrointestinal al inicio.

En cuanto a los patrones radiológicos presentes al ingreso hospitalario, un 26,8% de los pacientes presentaban una radiografía de tórax normal y un 38,8% un infiltrado bilateral. Las alteraciones radiológicas más frecuentes se encontraban localizadas en los lóbulos inferiores.

En cuanto a los niveles de gravedad, 21 pacientes (21,4% del total) presentaron una enfermedad progresiva y 77 (78,6% del total) una enfermedad complicada o grave. No hubo casos de enfermedad leve.

Al comparar los pacientes que presentaron una mala evolución clínica con los controles (tabla 2), encontramos diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes embarazadas, en el porcentaje de pacientes con asma bronquial, en las alteraciones radiológicas (tipo de infiltrado, distribución uni o bilateral y localización de las lesiones) y en el grado de insuficiencia respiratoria medida mediante la saturación transcutánea de oxígeno (SpO_2), así como en la estancia media hospitalaria. No encontramos diferencias en los síntomas clínicos al ingreso, tabaquismo, demora desde el inicio de los síntomas al ingreso hospitalario y servicio de ingreso.

El análisis multivariante realizado con las variables que mostraban diferencias significativas entre los dos grupos de estudio evidenció que la única variable que predecía un curso desfavorable del ingreso hospitalario fue la SpO_2, con una tendencia a la significación estadística para la presencia de infiltrados radiológicos bilaterales (tabla 3).

Tabla 1: Características basales de los casos y controles participantes en el estudio.

Variable	Valor (n=98)
Edad, años	42,45 (±16,35)
Sexo, varón	52 (53,1%)
Tabaquismo activo	34 (34,7%)
Comorbilidad asociada	78 (79,6%)
Asma	28 (28,6%)
EPOC	11 (11,2%)
Obesidad	17 (17,3%)
Infección por VIH	3 (3,1%)
ADVP activa	2 (2,1%)
Características clínicas	
Fiebre	92 (93,9%)
Tos	92 (93,9%)
Expectoración purulenta	31 (32,0%)
Náuseas/ vómitos	19 (19,6%)
Cefalea	28 (28,6%)
Características radiológicas	
Rx normal	26 (26,8%)
Vidrio deslustrado	3 (3,1%)
Infiltrado unilateral	24 (24,5%)
Infiltrado bilateral	38 (38,8%)
Localización en LLII	45 (46,9%)
Características clínicas y del ingreso	
SpO2	88,1 (±9,96)
Días de ingreso	9,4 (± 8,3)
Enfermedad progresiva	21 (21,4%)
Ingreso en Neumología, %	66 (67,3%)
Ingreso en UCI, %	16 (16,3%)
Mortalidad en ingreso	6 (6,1%)

Tabla 2: Diferencias entre los pacientes ingresados por neumonía asociada a Influenza A (H1N1), en función del resultado principal (ingreso en UCI y/o muerte durante el ingreso).

	Grupo estudio (n=16)	Grupo Control (n=82)	P
Edad, años	46,7 (± 18,4)	41,6 (±15,8)	0,25
Sexo, varón	12 (75%)	40 (48,8%)	0,055
Tabaquismo activo	6 (37,5)	28 (34,1%)	0,077
Embarazo	2 (12,5%)	1 (1,2%)	0,017
Comorbilidad asociada	10 (62,5)	68 (82,9%)	0,064
Asma	0 (0%)	28 (34,1%)	0,006
EPOC	3 (18,8%)	8 (9,8%)	0,297
Obesidad	3 (18,8%)	14 (17,1%)	0,871
Infección por VIH	0 (0%)	3 (3,7%)	0,437
ADVP activa	1 (6,3%)	5 (6,1%)	0,981
Características clínicas			
Fiebre	16 (100,0%)	76 (92,7%)	0,264
Tos	15 (93,8%)	77 (93,9%)	0,981
Expectoración purulenta	6 (40,0%)	25 (30,5%)	0,467
Náuseas/ vómitos	2 (13,3%)	17 (20,7%)	0,507
Cefalea	5 (33,3%)	23 (28,0%)	0,507
Características radiológicas			
Rx normal	0 (0%)	26 (31,7%)	<0,001
Vidrio deslustrado	2 (12,5%)	1 (1,2%)	<0,001
Infiltrado unilateral	1 (6,3%)	23 (28,0%)	<0,001
Infiltrado bilateral	13 (81,3%)	25 (30,5%)	<0,001
Localización en LLII	4 (25,0%)	41 (50,0%)	<0,001
Características clínicas y del ingreso			
SpO2, %	72,6 (±12,6)	91,2 (±5,5)	< 0,001
Días de ingreso	19,9 (± 5,8)	7,3 (± 5,8)	<0,001
Enfermedad complicada	16 (100,0%)	61 (74,4%)	0,022
Ingreso en Neumología, %	9 (56,3%)	57 (69,5%)	0,09
Demora ingreso > 7 días	4 (25,0%)	10 (12,2%)	0,181

Tabla 3: Análisis multivariante. Predictores de la variable resultado principal (ingreso en UCI y/o muerte).

	Odds Ratio	IC al 95%	Valor p
SpO2, por cada -1%	1,521	1,133- 2,043	< 0,001
Infiltrado RX bilateral	8,243	0,473- 143,666	0,148
Demora ingreso> 7d	1,314	0,078- 22,247	0,850
Embarazo, no	4,158	0,001- 16,813.	0,999

DISCUSIÓN

El principal hallazgo de nuestro trabajo es que el grado de insuficiencia respiratoria en la valoración inicial de la infección por Influenza H1N1, medida de forma no invasiva mediante la SpO_2, es el mejor predictor de complicaciones graves y/o mala evolución clínica. Este hallazgo está en consonancia con otros trabajos en los que se han evaluado las técnicas radiológicas en la infección por Influenza H1N1, en los que siempre se observan diferencias muy importantes en el grado de insuficiencia respiratoria entre los pacientes más leves y los graves. Esto puede ser explicado por la baja concordancia inter-observador que tiene la radiología torácica simple para diferenciar opacidades y clasificarlas en alveolares o intersticiales, siendo las primeras las que más efecto shunt provoquen[16].

A diferencia de la gripe estacional y como ya se ha descrito para esta pandemia[10, 17, 18], la mayoría de los pacientes hospitalizados eran jóvenes y de edad media (42 años ± 16,35). En los pacientes ingresados en UCI la edad promedio era mayor que en el grupo control, lo cual es coherente con los informes de otros lugares[19, 20, 21] y se explica probablemente por el hecho de que en nuestros pacientes la probabilidad de comorbilidad subyacente aumentaba con la edad. Además, más del 80% de la muestra presentaban un factor de riesgo asociado a gripe estacional grave.

El embarazo ha sido previamente informado como un posible factor de riesgo de complicaciones por gripe pandémica[22, 23], lo cual está en consonancia con nuestros resultados, ya que la presencia de embarazo aumentaba las posibilidades de presentar un curso clínico desfavorable (2 pacientes embarazadas de 3 del total) y siendo más frecuente el embarazo entre el grupo de pacientes pertenecientes al grupo de estudio frente al grupo control (12,5% vs 1,2%).

Existen múltiples estudios publicados de diferentes países del mundo acerca de los pacientes que en 2009 estuvieron hospitalizados por gripe A (H1N1) y se sometieron a una radiografía de tórax[11, 24 - 33]. De acuerdo con estas publicaciones, la gripe A afecta de manera extensa al parénquima pulmonar, por lo general de forma bilateral. Sin embargo, en algunas de estas revisiones los resultados se basan en registros médicos, de pequeñas series, o incluyen pacientes ambulatorios. De ahí que uno de nuestros propósitos fuera revisar la radiología de tórax en pacientes hospitalizados con diagnóstico de gripe A y analizar si los hallazgos en dichas radiografías podían hacernos predecir la evolución tórpida de los mismos, con resultados de ingreso en UCI y/o muerte. En nuestra serie, el 69% de los pacientes tenían radiografías patológicas, predominando el patrón de infiltrado bilateral y de localización inferior. Esto es similar a lo descrito en las publicaciones existentes hasta ahora[11]. Además, también podemos deducir que al tener hasta un 31% de radiografías normales, algunas hospitalizaciones se debieron a otros criterios de gravedad, como el grado de insuficiencia respiratoria, la cual según el análisis multivariante es la única variable que verdaderamente explica las diferencias observadas entre el grupo control y el grupo estudio.

Cuando los casos de nuestra muestra se compararon según los criterios CDC de gravedad, se observó que todos los casos hospitalizados eran de evolución progresiva y/o complicados, sin encontrar ningún caso leve. Del mismo modo, como era de esperar, el 100% de los casos que ingresaron en UCI eran complicados, con mayor grado de insuficiencia respiratoria y provocando una estancia media más prolongada.

El intervalo desde el inicio de la enfermedad hasta la hospitalización lo establecíamos de tres a siete días. La demora en pacientes UCI fue en un 75% inferior a siete días, a diferencia del grupo control, en el que había mayor porcentaje de retraso para el diagnóstico. Esto puede ser debido a que los pacientes que inicialmente estaban más graves tenían un empeoramiento más rápido y hasta un 16% necesitó ingreso por ello en cuidados intensivos.

Nuestros datos están sujetos a una seria de limitaciones. Todos fueron recogidos de forma retrospectiva y pertenecen a un único centro, por lo que los resultados deben ser interpretados con precaución para extrapolarlos a otras poblaciones. Además, destacamos la ausencia de una prueba de imagen como es el TAC torácico, que en este caso nos hubiera aportado una mayor descripción de los hallazgos del parénquima pulmonar[26, 27, 28, 32, 33].

Como fortalezas del estudio, cabe destacar la recogida de datos no exclusivamente radiológicos de la presentación clínica del cuadro y su inclusión en modelos de predicción multivariante, para excluir la posibilidad de variables de confusión. Por otro lado, el haber incluido en el análisis todo el periodo pandémico y el posterior a éste, lo cual nos permite hacer diferenciaciones entre dos periodos. Este aspecto creemos que es importante, porque la mayoría de los trabajos realizados sobre radiología de la infección por Influenza H1N1 solo tienen en cuenta el periodo de tiempo 2009 - 2010.

En conclusión, los resultados de nuestro estudio demuestran que, aunque las características radiológicas iniciales pueden diferir entre grupos de distinto pronóstico, al igual que ocurre con distintas comorbilidades, el factor más importante a la hora de detectar

casos de infección por Influenza H1N1 potencialmente graves es el grado de insuficiencia respiratoria medido por la SpO_2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vaqué Rafart J. Epidemiología de la gripe A H1N1 en el mundo y en España: Arch Bronconeumol 2010; 46: 3-12.
2. World Health organization (WHO). Epidemic and Pandemic Alert and Response. Situation uptades, 1 June 2009. Disponible en http://www.who.int/csr/disease/swineflu/updates/en. (Último acceso 20 Diciembre de 2013).
3. Pérez-Padilla R, De la Rosa-Zamboni D, Ponce de León S et al; INER Working Group on Influenza. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. N Engl J Med. 2009; 361: 680-9.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: influenza activity-United States, 2009. MMWR 2010; 59: 901-8.
5. Peiris JS, Poon LL, Guan Y. Emergence of a novel swine-origin influenza A virus (SOIV) H1N1 virus in humans. J Clin Virol 2009; 45: 169–73.
6. Viasus D, Oteo Revuelta JA, Martínez-Montauti J et al. Influenza A (H1N1) pdm 09 - related pneumonia and other complications. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012; 30 (Suppl 4): 43-8.
7. Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z et al. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. Clinical Aspects of Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Virus Infection. N England J Med 2010; 362: 1708-19.
8. Sullivan SJ, Jacobson RM, Dowle WR et al. 2009 H1N1 Influenza. Clin Proc. 2010; 1: 64-76.
9. Rello J, Rodríguez A, Ibáñez P et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1) in Spain. Crit Care 2009; 13: R148.
10. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April – June 2009. N Engl J Med 2009; 361: 1925-44.
11. Aviram G, Bar-Shai A, Sosna J et al. H1N1 influenza: initial chest radiographic findings in helping predict patient outcome. Radiology. 2010; 255: 252-9.
12. Nicolini A, Ferrera L, Rao F et al. Chest radiological findings of influenza A H1N1 pneumonia. Rev Port Pneumol. 2012; 18: 120-7.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance on specimen collection, processing, and testing for patients with suspected novel influenza A (H1N1) virus infection. May 13, 2009. Disponible en http://www.cdc.gov/h1n1flu/specimencollection.htm (último acceso 20 de Diciembre de 2013).
14. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H et al. Fleischner Society. Glossary of terms for thoracic imaging. Radiology 2008; 246: 679-722.
15. Health Protection Agency (HPA). Pandemic (H1N1) 2009 in England: an overview of initial epidemiological findings and implications for the second wave. v4. 2 Dec 2009.Disponible en: http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1258560552857 (Último acceso 20 de Diciembre de 2013).
16. Albaum MN, Hill LC, Murphy M, et al. Interobserver reliability of the chest radiograph in community-acquired pneumonia. Chest 1996; 110: 343–350.
17. Fuhrman C, Bonmarin I, Paty AC et al. Severe hospitalised 2009 pandemic influenza A(H1N1) cases in France, 1 July-15 November 2009. Euro Surveill. 2010; 15(2): pii=19463. Available online: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19463.
18. Van't Klooster TM, Wielders CC, Donker T et al. Surveillance of hospitalisations for 2009 pandemic influenza A(H1N1) in the Netherlands, 5 June - 31 December 2009. Euro Surveill 2010; 15(2):pii=19461. Available online: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19461.
19. Louie JK, Acosta M, Winter K et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. JAMA. 2009; 302: 1896-902.
20. Donaldson LJ, Rutter PD, Ellis BM et al. Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England: public health surveillance study. BMJ. 2009; 339: b5213.
21. New South Wales public health network. Progression and impact of the first winter wave of the 2009 pandemic H1N1 influenza in New South Wales, Australia Euro Surveill. 2009; 14(42): pii=19365. Available online: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19365.
22. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. Lancet. 2009; 374: 451-8.
23. Denholm JT, Gordon CL, Johnson PD et al. Hospitalised adult patients with pandemic (H1N1) 2009 influenza in Melbourne, Australia. Med J Aust. 2010; 192: 84-6.
24. Agarwal PP, Cinti S, Karezooni EA. Chest radiography and CT findings in the novel swine – origin influenza A (H1N1) virus (S-OIV) infection. Am J Roentgenol. 2009, 193: 1488-93.
25. Mollura DJ, Asnis DS, Crupi RS et al. Imaging findings in a fatal case of pandemic swine influenza of A (H1N1). Am J Roentgenol 2009, 193: 1500-3.
26. Ajlan AM, Quiney B, Nicolaou S et al. The swine influenza A (H1N1) virus: X-rays and CT scan results. Am J Roentgenol 2009, 193: 1494-9.
27. Marchiori E, Zanetti G, Hochhegger B et al. Computed tomographic findings of high resolution of adult patient with influenza A (H1N1) virus associated pneumonia. Eur J Radiol 2010; 74: 93-8.
28. Elicker BM, Schwartz BS, Liu C et al. Thoracic CT findings of novel influenza A (H1N1) infection in immunocompromised patients. Emerg Radiol 2010; 17: 299-307.
29. Lee EY, McAdamAj, Chaudry G et al. Swine influenza A (H1N1) virus in children: initial findings of radiographic chest. Radiology 2010; 254: 934-41.
30. McEwen RE, Scriven JE, Green CA et al. Chest radiography findings in adults with pandemic influenza H1N1 2009. Br J Radiol 2010; 83: 499-504.
31. Semionov A, Tremblay C, Samson L et al. Pandemic influenza A (H1N1) 2009: the results of chest radiographs of 147 confirmed cases in the area of Montreal. Can Assoc Radiol J 2010; 61: 233-40.
32. Abbo L, Quartin A, Morris MI et al. Images lung H1N1 influenza pandemic: the relationship between clinical presentation and disease burden in the chest radipgraphic and CT. Br J Radiol 2010; 83: 645-51.
33. Karadeli E, Koç Z, Ulusan S et al. Chest radiography and CT findings in patients with the 2009 pandemic (H1N1) influenza. Diagn Interv Radiol. 2011; 17: 216-22.

EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN ENDOBRONQUIAL DE ÁCIDO TRANEXÁMICO (ATx) EN EL SANGRADO DE VÍA AÉREA

J. Martín Juan[1], B. Romero Romero[1], A. Montes Worboys[2], E. Márquez Martín[1], D. González Vergara[1], E. Arellano[2].

[1]Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. [2]Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS).

Proyecto de Investigación financiado por Fundación Neumosur 8/2007.

Resumen

Introducción: la hemoptisis puede ser espontánea o iatrogénica, durante la broncofibroscopia y toma de muestras. Falta por determinar la efectividad del tratamiento antifibrinolítico con ácido tranexámico (ATx) a nivel endobronquial.

Objetivos: valorar la efectividad del ATx por vía endobronquial en la hemoptisis y estudiar las repercusiones del ATx sobre los parámetros de coagulación-fibrinolisis.

Pacientes y métodos: se incluyeron 69 pacientes y se establecieron tres grupos: grupo-1 de pacientes con hemoptisis, tratados con ATx (n = 29), grupo-2 de pacientes con neoplasia de pulmón, sin tratamiento local con ATx (n = 20) y grupo-3 de pacientes sin patología neoplásica y sin tratamiento local con ATx (n = 20). Se determinaron niveles séricos basales de TAT (complejo trombina-antitrombina) y DD (dímero-D) 1 hora tras la técnica. Los grupos 2-3 no tratados con ATx, son grupos referencia para valorar la significación de datos obtenidos en los pacientes tratados con ATx.

Resultados: el ATx fue efectivo en el 90% de los casos. No se observaron complicaciones inmediatas. La repercusión del ATx sobre el equilibrio coagulación-fibrinólisis es evidente. Los niveles basales séricos de TAT y DD están incrementados en todos los grupos, aunque sin diferencia significativa entre estos. La diferencia en los niveles de TAT entre la determinación basal y la obtenida tras una hora, fue significativa en los tres grupos, más evidente en el grupo-1 (11x superior) tratado con ATx.

Conclusiones: el ATx por vía endobronquial es efectivo en la hemoptisis. Este fármaco parece influir en los parámetros de coagulación-fibrinólisis aunque de forma subclínica, dada la ausencia de complicaciones tromboembólicas clínicamente significativas.

Palabras clave: hemoptisis, antifibrinolíticos, ácido tranexámico, complejo trombina-antitrombina (TAT), D- dímero (DD).

ASSESSMENT OF THE EFFECT OF ENDOBRONCHIAL ADMINISTRATION OF TRANEXAMIC ACID (ATx) IN AIRWAY BLEEDING

Abstract

Introduction: hemoptysis could be spontaneous or iatrogenic during bronchofiberscopy and when harvesting samples. The effectiveness of anti-fibrinolytic treatment using tranexamic acid at the endobronchial level has yet to be determined.

Objectives: to assess the effectiveness of endobronchial application of ATx in hemoptysis and study the repercussions of ATx on systemic coagulation- fibrinolysis parameters.

Patients and methods: 69 patients were included in the study and three groups were established: Group-1 included patients with hemoptysis treated with ATx (n=29), Group-2 included patients with lung neoplasia without ATx local treatment (n=20) while Group-3 included patients without neoplastic pathology and without ATx local treatment (n=20). Basal levels for TAT (thrombin-anti-thrombin complex) and DD (dimer-D) were determined and one hour after the technique was applied. Groups 2 and 3 were not treated with ATx; they were reference groups to assess the signification of data obtained in patients treated with ATx.

Results: ATx was effective in 90% of the cases. No immediate complications were observed. The repercussion of ATx on the coagulation-fibrinolysis is evident. Basal levels for TAT and DD in peripheral venous blood were increased in all groups, although without significant differences among them. The differences in TAT levels between the basal determination and that obtained after one hour was significant in all three groups; it was more evident in Group-1 (11 times greater) which was treated with ATx.

Conclusions: endobronchial application of ATx is effective in hemoptysis. This drug could influence the coagulation-fibrinolysis parameters although sub-clinically, given the absence of clinically significant, thromboembolic complications.

Key words: Hemoptysis, Anti-fibrinolytic drugs, Tranexamic acid, Thrombin-anti-thrombin Complex (TAT), D- Dimer (DD)

Recibido: 18 de septiembre de 2013. Aceptado: 5 de mayo de 2014.

José Martín Juan
jose.martin.juan.sspa@juntadeandalucia.es

INTRODUCCIÓN

La hemoptisis constituye siempre un síntoma de alarma y se presenta con un amplio espectro clínico, que varía entre la leve expectoración hemoptoica y un sangrado masivo, con compromiso respiratorio y hemodinámico.

Las causas más comunes de hemoptisis son las bronquiectasias, la fibrosis quística, el carcinoma broncogénico, las causas vasculares (hipertensión pulmonar, malformaciones arteriovenosas, fallo ventricular izquierdo), los trastornos hematológicos (coagulopatías congénitas, adquiridas o de origen farmacológico o trastornos plaquetarios) y las infecciones por micobacterias u hongos.

Aunque la mortalidad global por hemoptisis es baja (5 - 10%), el riesgo es dependiente de la severidad de la patología subyacente, del volumen de sangrado y de la capacidad funcional respiratoria del paciente. Así, en la hemoptisis moderada puede ser de un 6%, mientras que en la hemoptisis masiva puede oscilar entre un 38% y un 80%.

No hay un claro consenso sobre el volumen que define una hemoptisis masiva. Según distintos autores, oscila entre 100 ml/24 horas a más de 1.000 ml/24 horas. Tampoco hay unanimidad sobre la definición de ésta. Así, se han utilizado términos diferentes para acotarla, como hemoptisis severa (>150 ml/12h, o >400 ml/24h) y hemoptisis amenazante, cuando el volumen de sangrado es superior a 200 ml/h (en pacientes con función respiratoria normal o cercana a la normalidad), o >50 ml/h en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica[1-4].

La hemoptisis amenazante supone un problema relativamente infrecuente. Es mucho más frecuente en la práctica diaria la aparición de sangrado en vía aérea de origen iatrogénico, provocado por la toma de muestras de biopsia o cepillado en el diagnóstico de neoplasia pulmonar, o tras biopsia transbronquial en el estudio de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa y en broncoscopia rígida (dilatación, colocación de stents, láser o braquiterapia de alta dosis). Se trata, por tanto, de un problema siempre actual, con importante repercusión en cuanto a morbimortalidad.

La broncofibroscopia (BF) es la técnica indicada de entrada, con finalidad diagnostico-terapeútica, ya que permite localizar el punto de sangrado y tratar la causa subyacente. Estas medidas terapeúticas endobronquiales incluyen la aspiracion y colapso selectivo del bronquio, la instilación de suero salino frío (SSF), adrenalina y el uso de catéter-balón tipo Fogarty. Si no hay control del sangrado, está indicada la realización de arteriografía y embolización, o la cirugía[5- 8].

Aunque la actuación en estos casos está normalizada por guías clínicas[2, 3,] en la práctica, siempre está condicionada por la disponibilidad de medios y de profesionales en cada centro[4, 8].

Existen pocos estudios que evalúen el beneficio de estas medidas u otras más novedosas[9], tratándose exclusivamente de series de casos. La pauta habitual más empleada de tratamiento endoscópico, consiste en lograr un efecto vasoconstrictor, mediante la instilación de SSF y adrenalina. No obstante, esta última no siempre resulta rentable y no está exenta de complicaciones, sobre todo por su acción cardiovascular.

El uso de una sustancia con propiedades procoagulantes, como el ácido tranexámico (ATx), administrado por vía oral o intravenoso, ha demostrado utilidad como agente hemostásico en distintas situaciones de sangrado, pero no se conocen bien sus efectos por vía endobronquial. Su utilización podría ayudar a controlar el sangrado de la vía aérea, bien sea usado exclusivamente, o de forma complementaria al resto de medidas utilizadas en la actualidad. Solo existen tres estudios en la literatura centrados en el tratamiento endobronquial con este fármaco[10-12] y, por tanto, no se describe su utilización en las guías de práctica clínica.

ATx, ácido 4 - (amino metil) ciclohexano carboxílico, es un análogo de la lisina sintético, que muestra una gran afinidad por los receptores de lisina del plasminógeno y la plasmina, por lo que tiene una fuerte actividad antifibrinolítica, tanto *in vitro* como *in vivo*, al prevenir la interacción del plasminógeno y la plasmina con los residuos de lisina en la superficie de la fibrina[13, 14]. Es utilizado como un agente hemostático con función antifibrinolítica y se administra de forma tópica, oral o intravenosa para control de la hemorragia en la cirugía maxilofacial, sangrado de vía aérea en pacientes con fibrosis quística[16-19], insuficiencia renal crónica, cirugía cardiaca[20-24], metrorragias[25], o sangrados incontrolados de órganos internos en traumatismos[26, 27]. Sin embargo, su uso mediante instilación endobronquial no está descrito para el control del sangrado en la vía aérea en distintas situaciones.

En los estudios realizados en diferentes contextos clínicos con ATx, administrado por vía oral o sistémica, no se han descrito complicaciones clínicas significativas. No obstante, por tener una actividad procoagulante, deberían descartarse repercusiones a nivel subclínico en el equilibrio del sistema coagulación-fibrinolisis. Este posible efecto a nivel sistémico, debería tenerse en cuenta en patologías o situaciones en las cuales puede haber una situación procoagulante[28-35].

Así, por ejemplo, la enfermedad tromboembólica afecta con más frecuencia a pacientes que sufren algún proceso neoplásico. De hecho, esta complicación puede aparecer como proceso paraneoplásico[36]. También en patología inflamatoria hay relación con la enfermedad tromboembólica. Incrementos de IL6, IL8, TNFα y MCP1 se han asociado con trombosis venosa profunda. Además, desde hace tiempo se conoce que los pacientes a los que se les realizan intervenciones o exploraciones, aunque sean mínimamente invasivas, muestran un incremento en la incidencia de enfermedad tromboembólica, y en los últimos años han surgido estudios en los que se pone de manifiesto un incremento en la coagulación y en la actividad fibrinolítica, que probablemente se relaciona con el daño tisular o con la complejidad o el grado de invasión de las técnicas empleadas[37].

Los objetivos concretos de nuestro estudio fueron:
- valorar la efectividad del ATx por vía endobronquial en el manejo endoscópico de la hemoptisis, ya sea espontánea o iatrogénica.
- estudiar las repercusiones del uso del ATx por vía endobronquial sobre parámetros plasmáticos de coagulación sistémica.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes: dado que buena parte de los pacientes que acuden a estudio por hemoptisis tienen una neoplasia, o existe un sustrato inflamatorio que puede condicionar un estado procoagulante, parece justificado incluir, además del grupo estudio, dos grupos referencia de pacientes con estas patologías a los que se les realice una BF diagnóstica y en los cuales no se añada ningún fármaco a nivel endobronquial. Esta es la única forma de valorar la significación de datos obtenidos en los pacientes tratados localmente con ATx.

Se incluyeron prospectivamente 69 pacientes en el periodo comprendido entre enero de 2008 y diciembre de 2010. Se establecieron tres grupos:

1.- Grupo estudio de pacientes con hemoptisis, tratados con ATx. Incluye pacientes con sangrado de vía aérea (n = 29), 18 hombres y 11 mujeres, con una edad media de 62 años. En 4 casos, la hemoptisis fue espontánea e importante, con cuantía superior a los 200 ml/24 horas de volumen total, o definida como amenazante por cumplir alguno de los siguientes criterios: >100-150 ml/hora en pacientes con PFR normales o casi normales, o bien, >50 ml/hora en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica (EPOC, BQ, patología restrictiva). En 25 fue iatrógenica en pacientes con patología neoplásica o intersticial, con sangrado de vía aérea tras realización de técnicas diagnósticas (biopsia bronquial, transbronquial, etc).

2.- Grupo de pacientes con neoplasia de pulmón, sin tratamiento local con ATx. Este grupo (n = 20) se incluyó para determinar la propia situación procoagulante observada en esta patología. En este grupo no se utilizó ningún fármaco durante la realización de la técnica. La edad media fue de 70 años.

3.- Grupo control de pacientes sin patología neoplásica y sin tratamiento local con ATx. Se incluyó un grupo de pacientes sin patología neoplásica y sin ningún tratamiento añadido durante la BF (n = 20) para valorar la posible situación procoagulante inducida por la propia técnica y la toma de muestras. La edad media fue de 66 años.

Métodos: la BF se realizó con videobroncoscopio Olympus Evis Exera II (Tokio, Japón), con canal de 2,8 mm, realizando anestesia local con lidocaína, 2 ml al 2%, diluida en 5 ml de suero fisiológico y se administraron inicialmente 2 - 4 mg/iv de midazolam, con dosis de mantenimiento de 1 mg/iv, según tolerancia. Para controlar el sangrado, se siguieron las recomendaciones SEPAR acerca del tratamiento endoscópico de las hemoptisis[2]. Además de las medidas habituales, se incluyó el uso de ATx como tratamiento antifibrinolítico local.

La metodología fue similar en todos los pacientes. Como paso esencial, se identificó el bronquio sangrante, e inmediatamente se colocó al paciente en decúbito lateral del lado del sangrado y se ocluyó el bronquio manteniendo aspiración con el broncoscopio. Si tras un minuto no se controlaba, se instilaron al menos dos emboladas de 20 ml de suero salino fisiológico (SSF). A partir de este momento, si el SSF no era eficaz, se instiló ATx selectivamente en el bronquio sangrante, media ampolla de 500 mgrs en 10 cc de SSF, sin aspiración inmediata. Tras 20 segundos, si se mantenía el sangrado, se administró 1 ampolla en 10 cc de SSF. Cuando resultó efectivo, se observó la formación de un coágulo de fibrina. Si no se controlaba el sangrado, se utilizó adrenalina diluida en SSF, con dos diluciones gradualmente, al 1/20.000 y 1/10.000. Si tras 30 segundos de la última dilución no se observó control del sangrado, se procedió a la introducción de un catéter balón de taponamiento.

Si técnicamente no fue posible su colocación, o

no resultó efectivo, se planteó un tratamiento individualizado en cuanto a realización o no de arteriografía con embolización y/o paso a UCI y/o realización de cirugía.

Para el estudio de marcadores de coagulación y fibrinolisis se realizó una primera extracción de sangre, 15 minutos antes de la exploración, en el momento de canalizar la vía venosa y una segunda extracción al cabo de una hora, tras finalizar la exploración. Se determinaron niveles del complejo trombina-antitrombina III (TAT) mediante técnica de ELISA, con el Enzygnost TAT *(Dade Behring)*, realizada según recomendaciones del fabricante y de dímero-D (DD), mediante prueba cuantitativa automatizada en los sistemas VIDAS, que permite la determinación inmunoenzimática en plasma por técnica ELFA *(Enzyme Linked Fluorescent Assay) (VIDAS D-Dimer , bioMerieux SA, France)*. Para el DD-VIDAS, el punto de corte óptimo referido en la literatura es de 500 μg/L (500 ng/ml) y para los de TAT, fue de 4 μg/L (4 ng/ml). No se realizaron más determinaciones evolutivas, dado que es imposible controlar, fuera del ámbito físico de realización del estudio, las distintas variables específicas e inespecíficas que pueden condicionar los niveles de estos sensibles marcadores.

Durante el ingreso se realizó un seguimiento y en pacientes ambulatorios se efectuó control telefónico a los 15 días de la realización de la BF, para valorar la evolución clínica y los cambios en la sintomatología, que sugiriesen posibles eventos trombóticos.

El estudio fue presentado al Comité Ético del hospital y aceptado en sus planteamientos.

Los datos se expresan como media (M) y error típico de la media (ESM). Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS *(Statistical Package for Social Sciences, Chicago, USA)* versión 18.0. En la estadística comparativa se utilizó el test de Wilconson, para comparar valores de la misma variable obtenidos en momentos distintos o la prueba de Mann Whitney y determinar los valores entre grupos. Las relaciones entre variables se analizaron mediante el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman, según distribución de las variables.

RESULTADOS

En este estudio se ha valorado la efectividad del ATx por vía endobronquial en el control de sangrado, tanto espontáneo como iatrogénico y, además, las posibles repercusiones del uso de este fármaco antifibrinolítico sobre los parámetros de coagulación-fibrinolisis sistémica.

La efectividad del ATx en el control del sangrado en el grupo 1 queda claramente demostrada. La enfermedad de base más frecuente en este grupo fue el cáncer de pulmón en distintos estadios. En casi la totalidad de los casos (90%), ATx fue efectivo en el control del sangrado. No fue efectivo en tres casos.

En uno de estos, el paciente estaba en estudio por neoplasia en LSD y sangrado espontáneo. Mediante BF se obtuvieron muestras de biopsia con sangrado importante, que requirió instilación de SSF, adrenalina y ATx sin control de la hemorragia. Se colocó un catéter balón de taponamiento, que permitió controlar parcialmente el sangrado hasta la realización de neumectomía derecha. El diagnóstico del estudio inicial de la biopsia bronquial fue de adenocarcinoma. Sin embargo, el estudio de la pieza de neumectomía mostró un carcinoma pleomórfico, con presencia de células gigantes, poco diferenciado con trombosis neoplásica extensa, con afectación de vasos del hilio pulmonar y hemorragia alveolar difusa, con alteraciones concordantes con vasculitis necrotizante de pequeño vaso, tipo poliangeitis microscópica.

En el segundo paciente con hemoptisis espontánea, tras controlar el sangrado con ATx, se realizó arteriografía con embolización. En el tercer paciente, tras falta de control del sangrado con ATx, se controló finalmente con adrenalina.

La repercusión de la administración de ATx sobre el equilibrio coagulación-fibrinólisis es evidente. La media de los niveles basales séricos de TAT y DD está incrementada por encima de los puntos de corte en la población normal, aunque sin diferencia significativa entre grupos. Sin embargo, la diferencia en los niveles de TAT, entre la determinación basal y la obtenida una hora tras finalización de la técnica, fue significativa en los tres grupos de pacientes, si bien resultó más evidente en el grupo 1, tratado localmente con ATx (11x superior). Aunque la diferencia es menor, también se observó una diferencia significativa en los grupos 2 (3x superior) y grupo 3 (4x superior).

Aunque basalmente estaban claramente incrementados los niveles de DD, no se observaron diferencias ni en el propio grupo en ambas determinaciones, ni entre grupos. Tampoco se ha comprobado correlación entre los niveles de TAT y DD (tabla 1).

En el seguimiento de los pacientes no se observaron complicaciones inmediatas, ni se refirieron cambios clínicos significativos en el plazo de 2 semanas tras el estudio.

Tabla 1: Niveles de TAT y DD en los distintos grupos.

Grupos	M ± ESM	p
Grupo 1 (n=29)		
Niveles TAT basales (µg/L)	6,58 ± 1,89	Test de Wilconson
Niveles TAT 1h	57,7 ± 15,0	p=0,006
Niveles DD basales (µg/L)	1331 ± 156,4	ns
Niveles DD 1h	1793,4 ± 650	ns
Grupo 2 (n=20)		
Niveles TAT basales (µg/L)	10,76 ± 2,82	Test de Wilconson
Niveles TAT 1h	39,7 ± 10,8	p=0,04
Niveles DD basales (µg/L)	1967,9 ± 480,2	ns
Niveles DD 1h	1941,6 ± 405,4	ns
Grupo 3 (n=20)		
Niveles TAT basales (µg/L)	14,11 ± 6,50	Test Wilconson
Niveles TAT 1h	30,48 ± 12,10	p=0,01
Niveles DD basales (µg/L)	1521,7 ± 324,6	ns
Niveles DD 1h	851,54 ± 126,2	ns

M: media; ESM: error típico de la media.
Grupo 1: Pacientes con hemoptisis y tratamiento local con ATx.
Grupo 2: Pacientes con neoplasia de pulmón, sin tratamiento local con ATx,
Grupo 3: Grupo control, sin patología neoplásica y sin tratamiento local con ATx.
Valores de referencia: el punto de corte óptimo referido en la literatura para DD-VIDAS, es de 500 µg/L (500 ng/ml) y para TAT, de 4 µg/L (4 ng/ml).

DISCUSIÓN

Este estudio valora la efectividad del ATx administrado por vía endobronquial en pacientes con sangrado de vía aérea y los posibles efectos sobre los parámetros de la coagulación sistémica.

ATx es un derivado sintético del aminoácido lisina, que posee actividad antifibrinolítica, porque se une al plasminógeno, bloquea su unión a la fibrina y, subsecuentemente, la activación de la plasmina[13-15]. Este fármaco ha sido probado durante al menos 30 años y se ha aplicado extensamente en el tratamiento y profilaxis de los episodios de sangrado en pacientes con hemofilia y en procedimientos de cirugía mayor cardiovascular, en la cirugía del trasplante, en el paciente politraumatizado, en cirugía oral, nasal y maxilar, tanto por vía intravenosa u oral[15-27].También se ha utilizado con éxito en los episodios de hemoptisis en pacientes con fibrosis quística [16-19]. ATx ha demostrado también ser efectivo en pacientes con fallo renal crónico, reduciendo los episodios de sangrado al mejorar la función de las plaquetas.

Nuestro grupo comunicó en 2007 los resultados de un estudio piloto prospectivo sobre utilidad clínica del ATx en el sangrado de vía aérea y posteriormente se publicaron[11]. Se incluyeron 48 pacientes tratados con ATx, que no respondieron al tratamiento local con SSF y adrenalina. En 28 casos, el origen de la hemoptisis fue iatrogénica y en 20 no iatrogénica. En ambos grupos, las patologías subyacentes más frecuentes fueron neoplasia pulmonar y bronquiectasias. En el primer grupo, fueron las técnicas de biopsia la causa inmediata del sangrado. El ATx fue eficaz en todos los pacientes. En el segundo grupo (20 pacientes), ATx fue efectivo en 11 casos (39%). En los restantes, fue necesario colocar un catéter balón de taponamiento. Los casos no respondedores a la administración local de ATx padecían con más frecuencia de bronquiectasias.

Tras iniciar el presente estudio en 2008, tan solo se ha publicado uno dedicado al uso de ATx en el tratamiento de la hemorragia pulmonar[10]. En éste, se incluyeron 6 pacientes con hemoptisis significativa, 4 con hemoptisis espontánea y 2 con hemoptisis iatrogénica. Para los dos pacientes con hemoptisis iatrogénica se utilizó ATx, en forma de un bolo de 500 mg/5 ml, a través del canal del broncoscopio, mientras que los otros 4 recibieron ATx inhalado en forma de aerosol 500 mg/5 ml, 3 - 4 veces al día, con control del sangrado. Se demostró su efectividad y no refirieron complicaciones inmediatas o demoradas en su seguimiento. Posteriormente, en el año 2011, se ha publicado la experiencia en el uso de ATx en dos pacientes mediante inyección intratumoral, para controlar el sangrado tras biopsia de forma efectiva[12].

En el estudio actual, se confirma la efectividad del

ATx en el control del sangrado originado por la toma de muestras en un grupo de pacientes con patología neoplásica en situación avanzada. El fármaco es de fácil administración. Aconsejamos la instilación selectiva en el bronquio o lesión sangrante, siendo posible su administración a través del canal de trabajo o de la luz del catéter balón de taponamiento, una vez que se ha insuflado el balón para favorecer la estabilidad del coágulo formado distal al globo.

ATx es, aparentemente, seguro en su utilización, ya que no hemos identificado complicaciones inmediatas. No obstante, para la exclusión de efectos secundarios, tanto a nivel clínico como subclínico, es necesario diseñar un estudio prospectivo con gran número de pacientes, que excluya efectos adversos atribuibles a su mecanismo de acción: tromboembolismo venoso, infarto de miocardio, oclusión de bypass o stents coronario, accidentes vasculares isquémicos/hemorrágicos cerebrales o insuficiencia renal. Otros efectos adversos, infrecuentemente descritos, también deberían ser recogidos: convulsiones, miopatía, necrosis muscular, nauseas, vómitos, dolor abdominal o diarrea. En una revisión reciente de la *Cochrane Collaboration*[38], se ha valorado la efectividad y seguridad de los agentes antifibrinolíticos en reducir el volumen y duración de la hemoptisis en adultos y población pediátrica. Los autores encuentran tan sólo dos estudios controlados randomizados: el de Tscheikuna (2002)[39], estudio doble ciego realizado en 46 pacientes intra y extrahospitalarios en Tailandia, en el que los tratan con hemoptisis de etiología diversa, con ATx por vía oral (500 mgrs, tres veces al día durante 7 días) y el de Ruiz (1994)[40], estudio doble ciego, realizado en 24 pacientes hospitalizados en Perú, en pacientes con hemoptisis por tuberculosis. En ambos estudios, se comparan los grupos tratados con grupos placebos. No se describieron efectos adversos en ningún caso.

En otra revisión sistemática, en la que se incluyen 57 estudios, con 5.049 pacientes[41] por sangrado espontáneo (el 68% de los casos tenían hemorragia subaracnoidea), la frecuencia de patología isquémica o de infarto de miocardio fue < 1% para ATx y la frecuencia de enfermedad tromboembólica del 1,9%.

Muy probablemente, la patología subyacente determina la efectividad del fármaco. En nuestra experiencia, la efectividad del ATx en patología neoplásica es alta, comparativamente con la observada en pacientes con hemoptisis relacionada con bronquiectasias difusas, en las cuales hay un componente inflamatorio inespecífico e infeccioso asociado. Para confirmar este aspecto, debería diseñarse un estudio más amplio, que incluyera mayor número y diversidad de patologías.

En relación con la repercusión del fármaco sobre el equilibrio coagulación-fibrinolisis, es evidente el incremento significativo de los niveles basales séricos de TAT y DD por encima de los puntos de corte en la población normal y el aumento también significativo de los niveles de TAT al comparar la determinación basal y la obtenida una hora tras finalización de la técnica en los tres grupos de pacientes, más evidente en el grupo 1, tratado localmente con ATx (11x superior), aunque también se incrementó en los otros dos grupos no tratados con ATx. En estos, el incremento puede justificarse por la propia técnica invasiva, según grado de invasividad y de agresión en la toma de muestras y la patología subyacente, que pueden condicionar un estado procoagulante[37]. Sin embargo, a pesar de esta aparente repercusión sistémica, no se ha evidenciado en complicaciones clínicas inmediatas.

La patología más frecuentemente estudiada es la neoplasia de pulmón. En esta patología se ha descrito un estado de hipercoagulabilidad, que viene determinado por activación de factores de coagulación, aumento del fibrinógeno, trombocitosis, liberación de citoquinas proinflamatorias, como el TNF, IL1 y el VEGF *(vascular endothelial growth factor)*, que actúan sobre los leucocitos y las células endoteliales, generando una actividad procoagulante. El riesgo de trombosis se incrementa significativamente con el uso de quimioterapia. Lo mismo sucede con los tratamientos hormonales o con el uso reciente de inhibidores del VEGF[28-36]. Otro de los mecanismos implicados en el estado de hipercoagulabilidad en esta patología, es la alteración en la función fibrinolítica. La hipofibrinolisis, por sí misma, es suficiente para favorecer los depósitos de fibrina. El incremento en los niveles del "inhibidor del activador del plasminógeno" (PAI-1 y PAI-2), potencialmente producido por las células neoplásicas, puede explicar la baja actividad fibrinolítica en estos pacientes. También hay una asociación entre peor pronóstico con niveles circulantes y expresión incrementada en el tumor de PAI-1. Puede haber otros mecanismos asociados. El "inhibidor de fibrinolisis activable por trombina" (TAFI), en parte secretado por las células neoplásicas, puede jugar también un papel importante en la patogenia de los trastornos trombóticos en pacientes con neoplasias de pulmón[44, 45]. También debería valorarse si el fármaco es activo en otros grupos de pacientes con hepatopatía, nefropatía, o en tratamiento previo con antiagregante o anticoagulante. En este último grupo de pacientes, el impacto del ATx sobre la función plaquetar permanece controvertido. En pacientes que siguen tratamiento dual con aspirina y clopidogrel, ATx

mejora la función plaquetar[42].

Al igual que ocurre con otros agentes antifibrinolíticos, como la aprotinina o epsilon aminocaproico, es probable que ATx reduzca los niveles de citoquinas proinflamatorias, como se ha demostrado en pacientes a los que se le realiza cirugía de bypass[22]. En esta situación, la supresión de la excesiva actividad de la plasmina, o la formación de D-dímero, o ambos, pueden ser los mecanismos implicados en la generación de citoquinas proinflamatorias.

Asociada a la patología subyacente, también la edad, como factor independiente, está relacionada con la respuesta inflamatoria y con el estado de coagulación-fibrinolisis[43].

En definitiva, hemos podido confirmar, en un número significativo de pacientes, la efectividad del ATx en el control del sangrado originado por la toma de muestras en casos con patología neoplásica en situación avanzada. Aunque está aún pendiente de determinar la efectividad del fármaco en otros contextos clínicos, pensamos que el ATx puede utilizarse como alternativa a la adrenalina en los casos en los que esté contraindicada su utilización y, por supuesto, como tratamiento complementario en los casos en los que el efecto vasoconstrictor del SSF y la adrenalina no sea suficiente.

En cuanto a la posible repercusión del uso del fármaco sobre el sistema coagulación –fibrinolisis, los datos muestran que ATx incrementa una posible situación procoagulante subclínica, que también se comprueba en los grupos de referencia no tratados, en los cuales se justifica por la propia patología subyacente y la invasividad de las técnicas diagnósticas. Sin embargo, de forma similar a lo descrito en la literatura, esta repercusión subclínica no se traduce, aparentemente, en complicaciones trombóticas.

Sería útil diseñar un estudio multicéntrico, con gran número de pacientes, para determinar con más exactitud el perfil clínico de los casos en los cuales estaría indicado el uso de ATx y las repercusiones de éste en el sistema de coagulación fibrinólisis, incluyendo en el estudio no sólo TAT o DD, sino, como se ha comentado previamente, otros marcadores sensibles como TAFI *(thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor)*[44, 45], o el estudio del "potencial de trombina endógena"[46], un método que cuantifica el efecto final de múltiples factores de riesgo. Solo un estudio de estas características avalaría su utilidad en la clínica como alternativa a otras medidas habituales utilizadas en la broncoscopia terapéutica y permitiría comprobar la utilidad del fármaco en otros grupos de pacientes con tratamientos anticoagulantes o antiagregantes, o en otros contextos, como la insuficiencia renal o hepática.

Queda también por establecer el perfil de duración en el tiempo del incremento de TAT o su normalización. Estas determinaciones secuenciadas deberían realizarse durante el ingreso de los pacientes, ya que, además, permitiría obtener información objetiva sobre posibles eventos trombóticos.

BIBLIOGRAFIA

1. Sahebjami H. Iced saline lavage during bronchoscopy. Chest 1976; 69: 131-132.
2. Roig J, Llorente JL, Ortega FJ et al. Normativa sobre el manejo de la hemoptisis amenazante. Arch Bronconeumol 1997; 33: 31-40
3. Sakr L, Dutau H. Massive hemoptysis: an update on the role of bronchoscopy in diagnosis and management. Respiration 2010; 80: 38-58.
4. Shigemura N, Wan IY, Yu SCH et al. Multidisciplinary management of life threatening massive hemoptysis: a 10 years experience. Ann Thorac Surg 2009; 87: 849-853.
5. Hirshberg B, Biran I, Glazer M et al. Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. Chest 1997; 112: 440-444.
6. Mal H, Roullon I, Mellot F et al. Bronchial artery embolization for life- threatening hemoptysis. Chest 1999; 115: 996-1001.
7. Valipur A, Kreuzer A, Koessler W et al. Bronchoscopy-guided topical hemostatic tamponed therapy for the management of life threatening hemoptysis. Chest 2005; 127: 2113-2118.
8. Fartoukh M, Khalil A, Louis L et al. An integrated approach to diagnosis and management of severe haemoptysis in patients admitted to the intensive care unit: a case series from a referral centre. Respiratory Research 2007; 8(1): 11.
9. De Gracia J, de la Rosa D, Catalán E et al. Use of endoscopic fibrinogen-thrombin in the treatment of severe hemoptisis. Respir Med 2003; 97: 790-795.
10. Solomonov A, Fruchter O, Zuckerman T et al. Pulmonary hemorrhage: a novel mode of therapy. Respir Med 2009; 103: 1196-1200.
11. Márquez E, González D, Martín J et al. Endobronchial administration of tranexamic acid for controlling pulmonary bleeding. A pilot study. J. Bronchol Intervent Pulmonol 2010; 17: 122-125.
12. Zamani A. Bronchoscopic intratumoral injection of tranexamic acid: a new technique for control of biopsy induced bleeding. Blood Coagul Fibrinolysis 2011; 22: 440-442.
13. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. Drugs 1999; 57: 1005-1032.
14. Astedt B. Clinical pharmacology of tranexamic acid. Scand J Gastroenterol 1987; 22 (suppl 137): 22-25.
15. Verstraete M. Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. Drugs 1985; 29: 236-261.
16. Chang AB, Ditchfield M, Robinson PJ et al. Major hemoptysis in a child with cystic fibrosis from multiple aberrant bronchial arteries treated with tranexamic acid. Pediatr Pulmonol 1996; 22: 416-420.
17. Wong LT, Lillquist YP, Culham G et al. Treatment of recurrent hemoptysis in a child with cystic fibrosis by repeated bronchial artery embolizations and long-term tranexamic acid. Pediatr Pulmonol 1996; 22: 275-279.

18. Graff GR. Treatment of recurrent severe hemoptysis in cystic fibrosis with tranexamic acid. Respiration 2001; 68: 91–94.
19. Hurt K, Simmonds NJ. Cystic fibrosis: management of haemoptysis. Paediatric Respiratory Reviews 2012; 13: 200-205
20. Risch A, Dorscheid E, Stein G et al. The effect of aprotinin and tranexamic acid on fibrinolysis and thrombin generation during cardiopulmonary bypass. Anaesthesist 2000; 49(4): 279-285.
21. Henry DA, Carless P, Fergusson D et al. The safety of aprotinin and lysine-derived antifibrinolytic drugs in cardiac surgery: a meta-analysis. CMAJ 2009; 180(2): 183-193.
22. Greilich PE, Chad F. Brouse ChF, Whitten ChW,et al. Antifibrinolytic therapy during cardiopulmonary bypass reduces proinflammatory cytokine levels: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of aminocaproic acid and aprotinin. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126: 1498-1503.
23. Brown JR, Birkmeyer NJ, O¨Connor GT. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcome of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. Circulation 2007; 115(22): 2790-2792.
24. Kuitunen A, Hiippala S, Vahtera E et al. The effects of aprotinin and tranexamic acid on thrombin generation and fibrinolytic response after cardiac surgery. Acta Anaesthesiol Scand 2005; 49(9):1272-1279.
25. Sundström A, Seaman H, Kieler H, Alfredsson L. The risk of venous thromboembolism associated with the use of tranexamic acid and other drugs used to treat menorrhagia: a case-control study using the General Practice Research Database. BJOG 2009; 116: 91-97.
26. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2010 Jul 3; 376 (9734): 23-32.
27. Hofstra JJ, Vlaar AP, Knape P et al. Pulmonary activation of coagulation and inhibition of fibrinolysis after burn injuries and inhalation trauma. J Trauma 2011 Mar 31.
28. Caine GJ, Stonelake G, Lip GYH et al. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. Neoplasia 2002; 4: 465-473.
29. Blom JW, Vanderschoot JPM, Oostindeier MJ et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66.329 cancer patients: results of a record linkage study. J Thromb Haemost 2006; 4: 529-535.
30. De Cicco M. The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms. Crit Rev Oncol Hematol 2004: 50: 187-196.
31. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S et al. Malignancies, thrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. JAMA 2005; 293: 715-722.
32. Andrade FC, Takagaki TY. Hypercoagulability and lung cancer. J Bras Pneumol 2008; 34: 312-322.
33. Ferrigno D, Buccheri G, Ricca I. Prognosis significance of blood coagulation test in lung cancer. Eur Respir J 2001; 17: 663-667.
34. Ay C, Dunkler D, Pirker R et al. High D-dimer levels are associated with poor prognosis in cancer patients. Haematologica 2012; 97 (8): 1158-1164.
35. Seitz R, Heidtmann HH, Wolf M et al. Prognostic impact of an activation of coagulation in lung cancer. Ann Oncol 1997; 8: 781-784.
36. Rosovsky R, Y.Y. Lee A. Evidence-based mini-review: should all patients with idiopathic venous thromboembolic events be screened extensively for occult malignancy? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010; 2010: 150-152.
37. Schreiber J, Knolle J, Ludicke R et al. Serum concentration of D-Dimers as a marker of the activation of the fibrinolytic system in patients undergoing bronchoscopic and thoracoscopic investigations. Respiration 2003; 70: 161–165.
38. Prutsky G, Domecq JP, Salazar CA et al. Antifibrinolytic therapy to reduce haemoptysis from any cause. Cochrane Database Syst Rev 2012; 4: CD008711.
39. Tscheikuna J, Chvaychoo B, Naruman C et al. Tranexamic acid in patients with hemoptysis. J Med Assoc 2002; 85: 399-404.
40. Ruiz W (tesis). Acido tranexámico vs placebo en hemoptisis por TBC pulmonar: estudio piloto doble ciego. 1994.
41. Ross J, Salman RAS. The frequency of thrombotic events among adults given antifibrinolytic drugs for spontaneous bleeding: systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized trials. Current Drug Safety 2012; 7: 44-54.
42. Weber CF, Byhahn C et al. Tranexamic acid partially improves platelet function in patients treated with dual antiplatelet therapy. Eur J Anaesthesiol 2011; 28 (1): 57-62.
43. Kale S, Yende S, Kong L et al. The effects of age on inflammatory and coagulation-fibrinolysis response in patients hospitalized for pneumonia. Plos One 2010; 5 (11): e13852.
44. Hataji O,Taguchi O, Gabazza EC et al. Increased circulating levels of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in lung cancer patients. Am J Hematol 2004; 76: 214–219.
45. Mosnier LO, Bouma BN. Regulation of fibrinolysis by thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, an unstable carboxypeptidase B that unites the pathways of coagulation and fibrinolysis. Arterioscler. Thromb Vasc Biol 2006; 26: 2445-2453.
46. van Hylckama A, Christiansen SC, Luddington R et al. Elevated endogenous thrombin potential is associated with an increased risk of a first deep venous thrombosis but not with the risk of recurrence. Br J Haematol 2007; 138: 769-774.

ESTUDIO BIOMECÁNICO DE LAS MODIFICACIONES DEL FLUJO AÉREO TRAQUEAL DURANTE LOS MOVIMIENTOS RESPIRATORIOS Y LA TOS TRAS LA COLOCACIÓN DE UNA ENDOPRÓTESIS. POSIBLE INFLUENCIA EN LA RETENCIÓN DE SECRECIONES

J.L. López Villalobos[1], A. Ginel Cañamaque[1], M. Malvé[2], O. Trabelsi[2], F. Rodríguez Panadero[3], E. Barrot Cortés[3], N. Moreno Mata[1], M. Doblaré Castellanos[2].

[1]Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Cirugía Torácica. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. [2]Grupo de Mecánica Estructural y Modelado de Materiales (GEMM). Universidad de Zaragoza. [3]Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Neumología. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Proyecto de Investigación financiado por Fundación Neumosur 8/2009.

Resumen

Es frecuente que sea precisa la utilización de endoprótesis para el tratamiento de las estenosis traqueales. Aunque solucionan el problema de una forma rápida y segura, su colocación acarrea una serie de efectos secundarios. Los más frecuentes, la retención de secreciones.

Utilizando un modelo informático que reproduce el comportamiento biomecánico de la tráquea, se pretende dar explicación a los fenómenos que ocurren tras la implantación de una endoprótesis. Se ha estudiado la variación del flujo aéreo producida tras la intervención durante la respiración normal y la tos.

Los resultados obtenidos muestran una disminución de las velocidades de circulación del aire, junto con alteraciones en el patrón de flujo, originadas por la propia morfología de la prótesis, que pueden justificar la dificultad que presentan algunos pacientes para eliminar las secreciones respiratorias, permitiendo que estas se acumulen, sobre todo, en los alrededores de la zona de implantación.

Palabras clave: estenosis traqueal, prótesis traqueal, biomecánica, stent, broncoscopia.

BIOMECHANICAL STUDY OF CHANGES IN TRACHEAL AIRFLOW DURING RESPIRATORY MOVEMENTS AND COUGHING AFTER PLACEMENT OF AN ENDOPROSTHESIS. POSSIBLE INFLUENCE IN SECRETION RETENTION

Abstract

Frequently, the use of prosthesis is necessary to deal with a tracheal stenosis. They achieve a rapid and safe resolution of the stenosis, but in some instances, their insertion results in some secondary effects, more often, retained secretions.

By using a computer-assisted model that mimics the biomechanical behaviour of the trachea, we aimed at clarifying those phenomena occurring following the prosthesis implantation by assessing the airflow changes during both normal breathing and cough.

Our results revealed a decrease in airflow speed and changes in flow patterns secondary to the morphological features of the prosthesis, which might be involved in the inability of these patients to clear secretions, which are retained in the periprosthetic area.

Key words: tracheal stenosis, tracheal prosthesis, biomechanics, stent, bronchoscopy.

INTRODUCCIÓN

El uso de endoprótesis aporta una solución eficaz e inmediata a las estenosis proximales de la vía aérea central. No obstante, no son dispositivos inocuos y su colocación, con frecuencia, conlleva la aparición de complicaciones.

Aunque estas complicaciones pueden llegar a ser importantes, la mayoría de ellas son leves y, en muchos casos, se encuentran relacionadas con la dificultad para la eliminación y la retención de secreciones respiratorias[1, 2]. A pesar de las innovaciones

Recibido: 21 de noviembre de 2013. Aceptado: 31 de mayo de 2014.

Jose Luis López Villalobos
josel.lopez.villalobos.sspa@juntadeandalucia.es

en materiales y diseños, sigue siendo un problema no resuelto que, sin un tratamiento adecuado, conduce a la sobreinfección, dificultad respiratoria e incluso a la oclusión de la prótesis[3].

Al tratarse de dispositivos ubicados en el interior de la vía aérea, producen una serie de efectos que pueden explicar esta dificultad para la eliminación de las secreciones. En primer lugar, interrumpen el tapiz mucociliar que recubre la superficie interior de la tráquea y de los bronquios. En segundo, aunque de modo mucho menor que la estenosis, suponen un obstáculo que altera el flujo aéreo. Por último, desde el punto de vista mecánico, durante la tos, la sección de la vía aérea central se modifica significativamente, reduciéndose[4], lo que se traduce en un incremento en la velocidad del flujo aéreo, que es capaz de alcanzar valores por encima de 12 litros por segundo (l/s) en 30 - 35 milisegundos[5, 6]. Esta capacidad para deformarse subyace en la estructura anatómica. La contracción de las fibras musculares de la cara posterior, junto con el efecto de la presión transmural, genera una tensión sobre los cartílagos que produce una deformación de los mismos. Las endoprótesis, al ser elementos rígidos, mantienen fijo un segmento de la vía aérea, imposibilitando las variaciones de calibre.

La mayoría de los estudios numéricos realizados en el aparato respiratorio hasta el momento han analizado el flujo aéreo utilizando modelos de vía aérea de paredes rígidas y morfologías de vías aéreas aproximadas[7, 8, 9]. Únicamente algunos estudios utilizan geometrías más exactas basadas en imágenes de tomografía computarizada o resonancia magnética[10, 11, 12]. Solo el trabajo de Wall y Rabczuk analizó la interacción entre el flujo de aire y la pared de la vía aérea, pero con un modelo simplificado para los materiales constituyentes[13].

En un estudio previo de nuestro grupo, se realizaron ensayos sobre los tejidos constituyentes de la tráquea para definir sus características biomecánicas. Posteriormente, se aplicaron a un modelo tridimensional de la vía aérea del paciente, obtenido mediante tomografía computarizada (TC). El resultado fue un modelo biomecánico virtual de vía aérea paciente-específico, sobre el cual es posible ensayar la colocación de diferentes endoprótesis, observando su comportamiento en situación estática y durante algunos movimientos, como el de deglución. Los resultados de este trabajo han sido publicados previamente en esta revista[14].

Tomando como hipótesis que las alteraciones en la circulación del aire que se producen en las estenosis traqueales y tras la colocación de una endoprótesis pueden ser las responsables de la acumulación de secreciones, el objetivo de este estudio es simular los fenómenos que ocurren en estas condiciones. En primer lugar se pretende diseñar un modelo válido para el análisis de las variaciones del flujo aéreo a través de la tráquea y posteriormente evaluar si las alteraciones que se producen en condiciones no fisiológicas influyen en la mayor dificultad para eliminar el moco y las partículas de desecho.

MATERIAL Y MÉTODOS

Selección de los pacientes incluidos en el estudio: para la creación de los modelos de vía aérea se seleccionaron dos pacientes. El primero, un varón de 70 años sin patología de la vía aérea y el segundo, un paciente que presentaba una estenosis traqueal postintubación en el tercio proximal de la tráquea. Se utilizaron imágenes de TC y secuencias de vídeo de fibrobroncoscopia de ambos pacientes. En el caso del paciente con estenosis, se realizaron estudios antes y después de la implantación de la endoprótesis.

No existieron conflictos éticos, puesto que los estudios utilizados son los que se realizan de forma rutinaria en este tipo de pacientes y ninguno de ellos fue realizado expresamente para este trabajo. Ambos pacientes dieron su consentimiento por escrito, autorizando la utilización de las imágenes de TC.

Diseño de los modelos computacionales de tráquea, endoprótesis y flujo aéreo: utilizando los programas MIMICS (Materialise, Leuven, Bélgica) y PATRAN (MSC Software, Texas, Estados Unidos) se diseñaron los distintos modelos geométricos (figura 1). El modelo geométrico de vía aérea está compuesto por aproximadamente 90.000 elementos hexaédricos, y fue creado en base a las imágenes TC de los pacientes. El dominio del fluido (el interior de la vía aérea) se definió mediante una parrilla tetraédrica compuesta por 58.500 elementos. La endoprótesis simulada fue de morfología cilíndrica con propiedades biomecánicas de silicona, formada por 50.000 elementos tetraédricos. La superficie de la cara interna del modelo de tráquea se adaptó a la cara superficial del modelo de la endoprótesis para garantizar una adhesión perfecta entre ambos.

Se tuvo en cuenta el efecto que produce la anatomía de la laringe en la morfología y dirección del flujo de aire que, a su paso por esta estructura, se desvía parcialmente hacia la parte posterior de la tráquea[15, 16]. Para esto, se amplió cranealmente el

modelo traqueal, con objeto de simular la superficie interna laríngea. Del mismo modo, se amplió el modelo caudalmente, para simular la bifurcación de la tráquea en ambos bronquios principales[17]. El movimiento de la parte sólida de la malla se limitó fijando las superficies superior e inferior del modelo, asumiendo que la tráquea se encuentra fija a nivel del cartílago tiroides y la carina traqueal.

Para el estudio de la interacción entre la circulación del aire y la pared de la tráquea junto con la prótesis, se integraron las mallas correspondientes tanto al sólido como al fluido en un modelo único, en el que se realizaron los ensayos computacionales de interacción fluido – sólido. Para esta tarea se utilizó el software ADINA (ADINA R&D Inc., Massachusetts, EEUU) que permite el análisis dinámico de modelos geométricos de elementos finitos.

Estudio de la dinámica de la vía aérea durante la respiración normal y la tos: puesto que las variaciones en el calibre de la tráquea producidas por la movilidad de la pared posterior influyen durante la respiración normal y son fundamentales para la eficacia del mecanismo de la tos, se realizó una validación preliminar cualitativa de la capacidad para describir este movimiento por parte del modelo computacional. Para esta tarea, se evaluó el rango de deformación en un mismo punto durante las distintas fases de la respiración y la tos, comparando los resultados del modelo con las imágenes del paciente real obtenidas mediante fibrobroncoscopia. Después, utilizando el modelo diseñado, se estudió el comportamiento mecánico de la pared de la tráquea al imponerle condiciones de flujo aéreo correspondientes a la respiración normal y la tos.

Por otro lado, se analizaron las imágenes obtenidas mediante fibrobroncoscopia, utilizando el software informático MatLab (The MatLab Works Inc., Massachusetts, EEUU). Con este software es posible identificar las variaciones de color de los pixeles de las imágenes de endoscopia. Permite aislar un único cartílago traqueal junto con la cara membranosa posterior correspondiente y estudiar la deformación que sufre en cada momento del ciclo respiratorio, así como durante la tos.

Estudio de las variaciones del flujo aéreo en la respiración normal: sobre la base de los estudios realizados previamente[18], el flujo aéreo se asumió como turbulento en la tráquea. Se analizó, así como la variación en el gradiente de presiones en la vía aérea antes y tras la colocación de la endoprótesis, durante la inspiración y la espiración, más compleja esta última, ya que depende del flujo procedente de los árboles bronquiales. Los valores de velocidad de flujo aéreo, impuestos a la entrada del modelo que se utilizaron para la simulación, se obtuvieron de las curvas de espirometría realizadas al paciente antes y después de la colocación de la endoprótesis. Se tomaron los valores de flujo aéreo en los puntos de máxima intensidad inspiratoria y espiratoria, al ser éstos los considerados de mayor significación en cuanto a la aparición de posibles eventos en los pacientes reales. De este modo, para el modelo de estenosis, se consideró una velocidad de flujo de 1,9 litros por segundo (l/s) y de 3,1 l/s para el de la endoprótesis.

Estudio de las variaciones del flujo aéreo durante la tos: se estudió la velocidad del flujo del aire durante la tos a través de la tráquea sana y tras la colocación de una endoprótesis traqueal, con el objetivo de analizar los cambios que experimenta y que son atribuibles a la intervención. Las variaciones fueron analizadas utilizando esquema descrito por McCool[19], que considera que este movimiento está compuesto por dos fases. Una primera de inspiración larga, tras la cual se sucede una segunda fase de espiración rápida, de aproximadamente 0,3 – 0,5 segundos, con un flujo máximo de 12 l/s (figura 2).

Las determinaciones de velocidad se realizaron en dos puntos físicos distintos de la tráquea y en dos puntos temporales. El primer punto físico seleccionado fue el de la transición entre la tráquea y el extremo proximal de la endoprótesis, con el objetivo de valorar las variaciones del flujo aéreo que se producen directamente en la zona de implantación. El segundo punto fue el extremo craneal del modelo, para evaluar el efecto global en la velocidad de circulación del aire a través de la tráquea, teniendo en cuenta la parte de la vía aérea que se puede seguir deformando tras la implantación del stent.

Respecto a los puntos temporales, se eligieron dos momentos distintos de tiempo de la fase de espiración rápida, según el esquema de McCool, el de mayor flujo (t 0,78) y en la mitad de la fase de decrecimiento (t 0,9).

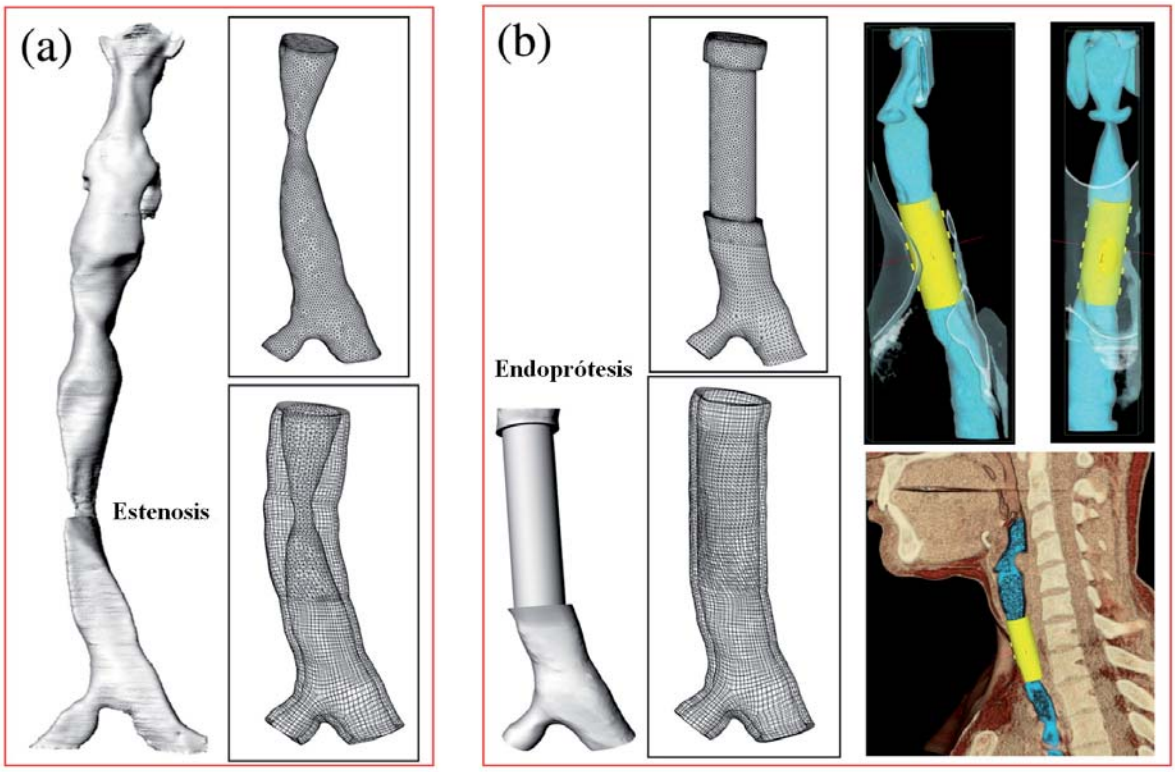


Figura 1: Modelos tridimensionales diseñados a partir de las imágenes de TC del paciente con la estenosis (a) y tras la colocación de la endoprótesis (b). Se muestra la reconstrucción de la columna de aire del interior de la vía aérea, la malla de la superficie interna de la tráquea generada a partir de esta y el modelo final al añadir la superficie externa.

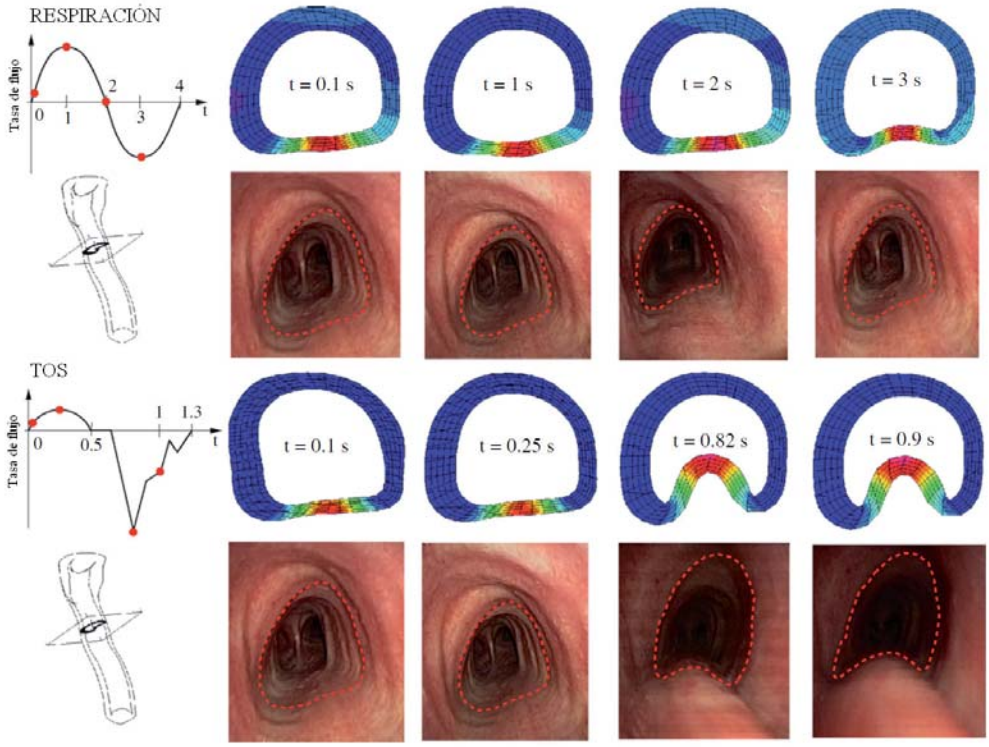


Figura 2: Deformación de la pared traqueal en la respiración normal (las dos filas superiores) y la tos (las dos filas inferiores). Correlación entre el modelo computacional y las imágenes tomadas por fibrobroncoscopia en el paciente real. Las condiciones de flujo impuestas al modelo se muestran en el lateral izquierdo. Para la respiración normal se consideró un flujo inspiratorio y espiratorio continuo. En la tos se aplicó el modelo de McCool (19).

RESULTADOS

Estudio de la dinámica de la vía aérea durante la respiración normal y la tos: los resultados de la comprobación visual de la validez del modelo computacional se muestran en la figura 2. Es posible observar que al imponer las condiciones de flujo aéreo que caracterizan la tos, se produce un movimiento de la pared posterior muy similar al observado en las imágenes de broncoscopia del paciente, tanto en la respiración normal como en la tos.

En la tráquea sana, durante la inspiración se produce un desplazamiento en sentido posterior de la pared membranosa, que amplía ligeramente los diámetros anteroposterior y lateral de la vía aérea. Este desplazamiento es muy parecido tanto para la respiración normal como para la tos, siendo de aproximadamente 1 mm. Por el contrario, durante la fase espiratoria la pared membranosa se desplaza en sentido anterior, disminuyendo el calibre de la tráquea. En este caso, el movimiento de la cara posterior es de 1 mm en la respiración normal y de 4 mm durante la tos.

Al simular la inspiración cuando existe una estenosis observamos que, en el modelo, la expansión está prácticamente limitada a la zona superior de la tráquea y es menor que en la tráquea sana (de aproximadamente 1 mm). Tras la colocación de la endoprótesis, el desplazamiento de la cara posterior es mayor por debajo de la zona de implantación, pero también menor que en la tráquea sana.

Durante la espiración, el movimiento en sentido anterior de la membranosa que reduce el calibre de la vía aérea está igualmente limitado, en un caso por la estenosis y por la prótesis en el otro.

Estudio de las variaciones del flujo aéreo en la respiración normal (figuras 4 y 5): al estudiar las variaciones del flujo aéreo producidas durante la inspiración, se observa que por encima de la estenosis se produce un flujo de gran intensidad desde el inicio de la tráquea hasta la zona en la que el calibre se hace mínimo. El aire se acelera alcanzando velocidades muy elevadas, de hasta 25 metros por segundo (m/s). Inmediatamente por debajo, la morfología de la estenosis genera una amplia zona en la que no se produce flujo y aparece recirculación del aire (figura 3). Esto se traduce en una variación significativa del gradiente de presiones, habitualmente continuo en la tráquea sana. En este caso, existe una importante caída de presión entre las zonas localizadas por encima y por debajo de la estenosis, de alrededor de 500 pascales (Pa).

Al colocar la endoprótesis, el flujo aéreo se produce en dirección axial a través de la misma, se restablecen los valores fisiológicos de velocidad del aire (unos 18 m/s) y se normaliza el gradiente de presiones. No obstante, en los extremos distales del stent, junto a la pared traqueal, se observan pequeñas zonas de recirculación del aire con flujo enlentecido.

Durante la espiración se unen los flujos turbulentos procedentes de ambos bronquios principales, de modo que el flujo resultante depende de los perfiles de velocidad de cada flujo independiente. Al igual que en la inspiración, se produce una aceleración del flujo modelado por la estenosis y la aparición de una zona de aire recirculante por encima. También se produce un aumento del gradiente de presiones a ambos lados de la estenosis. Tras la colocación de la prótesis, los valores de velocidad y de presión se normalizan, pero en este caso las zonas de recirculación de aire aparecen en el extremo proximal.

Estudio de las variaciones del flujo aéreo durante la tos (figura 5): la primera determinación fue realizada en el punto de transición entre la tráquea y el extremo proximal de la endoprótesis. En la tráquea sana se alcanza una velocidad máxima (en t 0,78) de 21 m/s. Al simular la colocación de la endoprótesis disminuye a 17 m/s. En la fase de decrecimiento del flujo (t 0,9), se produce también una disminución de la velocidad, pasando de 12 a 10 m/s.

En el segundo punto de estudio seleccionado, el extremo distal del modelo, la velocidad experimenta una disminución algo menor, pasando de 20 a 17 m/s en t 0,78 y de 13 a 11 m/s en t 0,9.

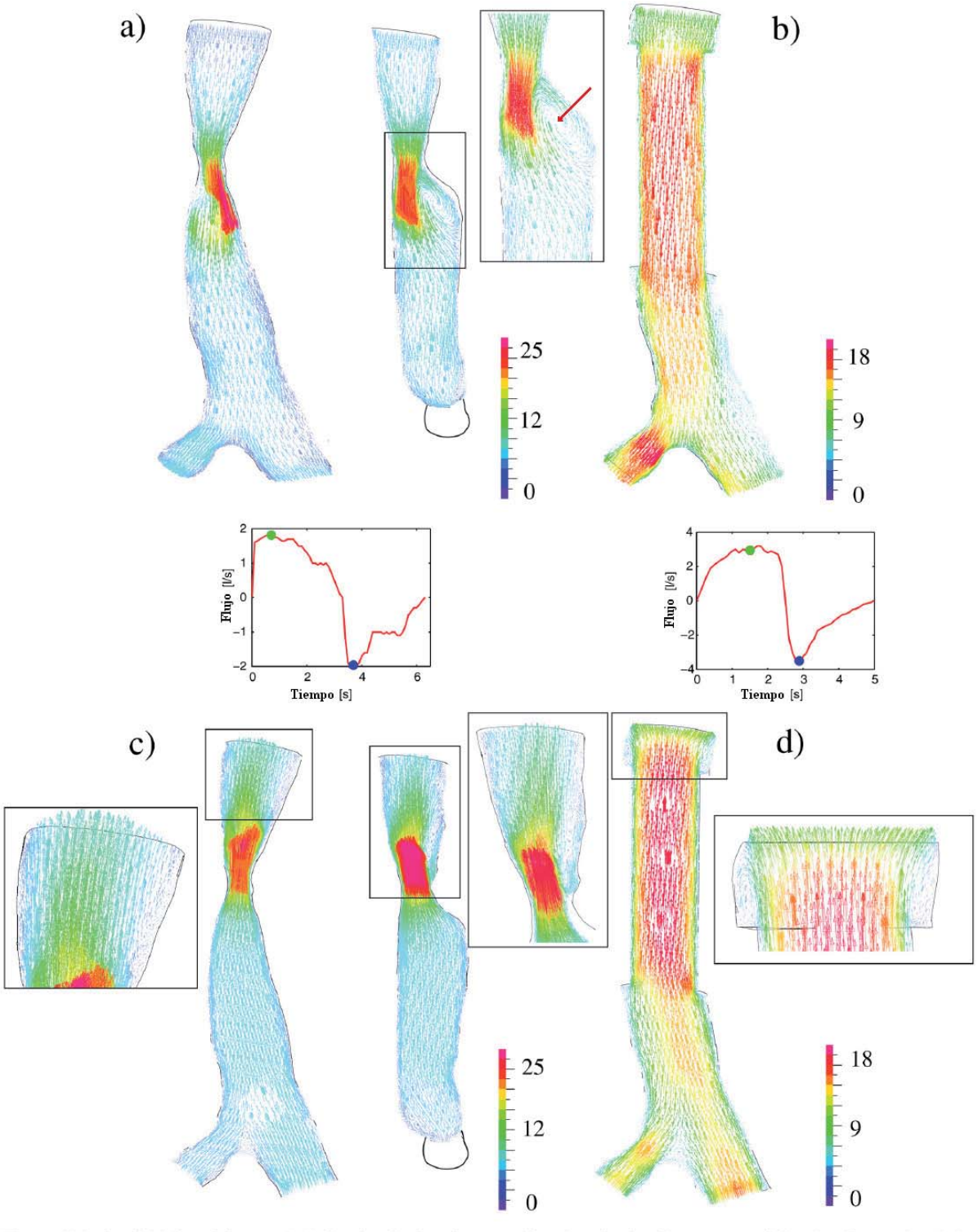


Figura 3: Estudio del flujo aéreo a través de la tráquea cuando existe una estenosis (a,c) y con una endoprótesis colocada (b,d). Determinaciones en los momentos de mayor flujo inspiratorio (a,b) y espiratorio (c,d), seleccionados en función de las espirometrías del paciente (gráficas centrales). Se aprecia la aceleración del aire en las zonas próximas a la estenosis, alcanzando velocidades de 25 m/s. En la inspiración, se puede ver la zona de recirculación del aire por debajo de la estenosis (flecha). Normalización inspiratoria y espiratoria tras la colocación de la endoprótesis con velocidades máximas de 18 m/s.

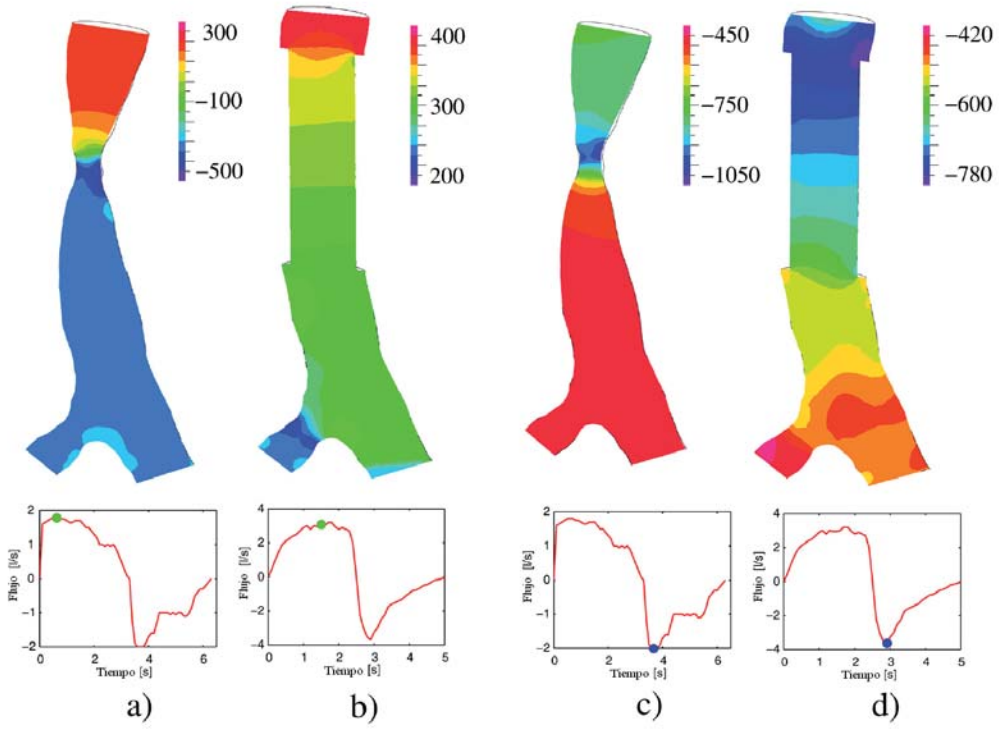


Figura 4: Presiones en la vía aérea en inspiración (a,b) y la espiración (c,d) en el modelo de estenosis (a,c) y el de prótesis (b,d). Aparece un aumento brusco en el gradiente de presiones por encima y por debajo de la estenosis, tanto en inspiración como en espiración. Este gradiente se normaliza tras la colocación de la endoprótesis.

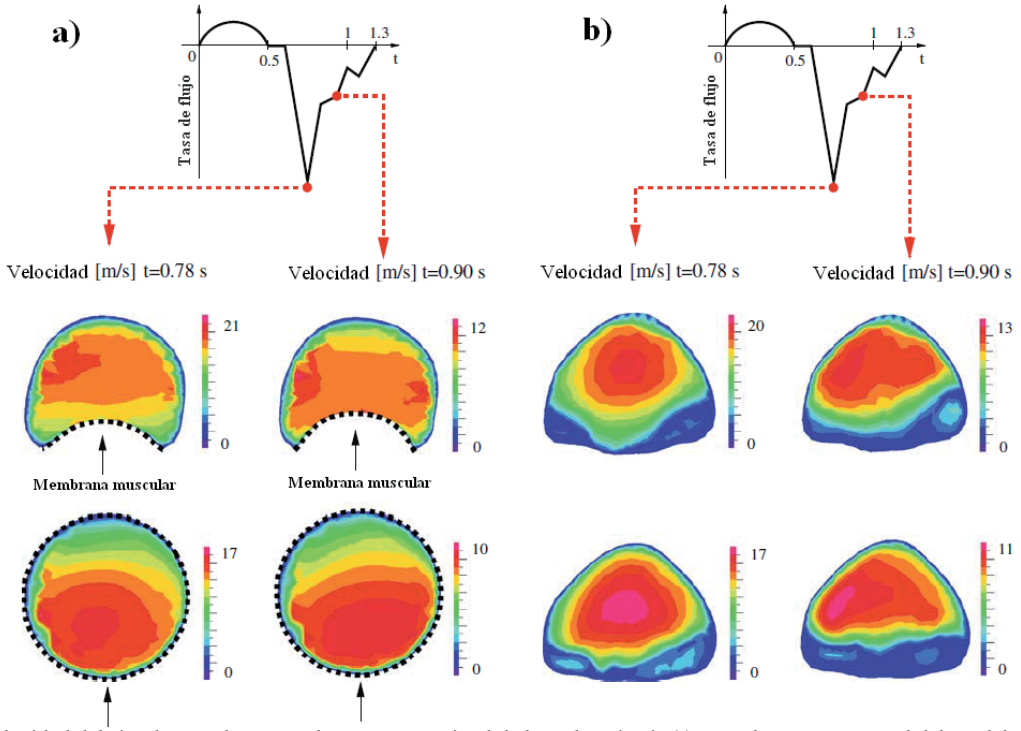


Figura 5: Velocidad del aire durante la tos en el extremo proximal de la endoprótesis (a) y en el extremo craneal del modelo (b). En ambas localizaciones se determina la velocidad en los puntos temporales seleccionados según el modelo de McCool (19), en el momento de mayor flujo (t 0,78) y en la fase de decrecimiento (t 0,9).

DISCUSIÓN

Utilizando como base el trabajo realizado previamente[14], se ha desarrollado un modelo computacional preliminar para la simulación del flujo aéreo a través de la vía aérea principal. En el examen visual, el comportamiento del modelo es muy parecido al observado en el estudio fibrobroncoscópico. Los resultados numéricos que se obtienen al analizar las diferentes condiciones simuladas también son plausibles. No obstante, es preciso realizar más ensayos para comprobar la exactitud de sus predicciones.

Cuando se simula la vía aérea patológica se observa una caída de presión importante por debajo de la estenosis durante la inspiración. Esta caída de presión, establecida por este estudio en unos 500 Pa, es diez veces mayor a los encontrados en trabajos de otros autores[20, 21, 22]. No obstante estos trabajos utilizaban unos modelos simplificados de vía aérea (estructura cilíndrica uniforme), sin tener en cuenta la elasticidad de las paredes traqueales ni la movilidad de la cara membranosa posterior, lo que puede conducir a diferentes patrones de flujo y de distribución de presiones.

Adicionalmente, al analizar el flujo aéreo se observa que durante la inspiración aparece una zona de recirculación justo debajo de la estenosis. Esto ocasiona una dificultad aún mayor en el tránsito, al distorsionar la dirección del flujo y por otro lado, redirige el aire, que intenta salir, de nuevo, en dirección caudal. El mismo efecto se produce sobre la mucosidad y partículas de desecho. De este modo, la dificultad para la eliminación de secreciones, la retención de las mismas y la formación de tapones de moco que observamos en los pacientes y que principalmente es debida a la obstrucción directa que produce la estenosis, se ve agravada de forma importante por este fenómeno de recirculación que "atrapa" las secreciones y las mantiene en movimiento continuo en contacto con el aire, de forma que se van resecando poco a poco, aumentando su consistencia.

Al colocar la endoprótesis, durante la respiración normal, mejora considerablemente el flujo del aire y se normaliza el gradiente de presiones. No obstante, se observa la aparición de pequeñas zonas de recirculación en los extremos de la endoprótesis, junto a la pared traqueal, produciéndose un enlentecimiento de la velocidad del aire. Al igual que en el caso de la estenosis, estas zonas producen una dificultad al flujo aéreo, de poca importancia en cuanto a la clínica respiratoria en este caso, ya que son de poca entidad. No obstante, al existir alteraciones del flujo y disminución de la velocidad del aire en la zona distal de la endoprótesis, se facilita la retención de secreciones a ese nivel.

En el estudio de la tos, la alta velocidad del flujo del aire y la presión inducida causa una deformación significativa de la pared muscular. Esta observación en el modelo computacional se correlaciona de una forma bastante fiel con los hallazgos encontrados en las imágenes de fibrobroncoscopia.

Al analizar el efecto de la colocación de una endoprótesis, se aprecia que, en la fase espiratoria, se produce una disminución de la velocidad máxima del flujo en toda la tráquea, pero que es más acusada aún a nivel de la endoprótesis. Esto produce una dificultad adicional a las encontradas durante la respiración normal para la movilización de las secreciones. Al ser este fenómeno más acusado en la zona de implantación, probablemente es el responsable de que se acumulen con mayor facilidad sobre la superficie del stent.

Por otro lado, este enlentecimiento de la velocidad del aire está en relación directa con la extensión del segmento de vía aérea inmovilizada por la prótesis. De esta forma, cuanto mayor es la longitud de esta, mayor es la alteración que produce en el flujo del aire. Esto concuerda con los hallazgos clínicos en los que los pacientes que presentan mayores dificultades para eliminar las secreciones son aquellos a los que se les colocan endoprótesis largas.

Existen una serie de limitaciones importantes en el estudio, dada la gran cantidad de parámetros fisiológicos y fisiopatológicos individuales que influyen en la biomecánica de los movimientos respiratorios. Ha sido necesario limitar el número de variables tenidas en cuenta y, en algunos casos inevitables, aproximar y simplificar los resultados numéricos. Así mismo, aunque se ha incluido la anatomía laríngea y el inicio de los bronquios principales, no se ha tenido en cuenta el resto de la vía aérea y las resistencias producidas distalmente que, probablemente, influyen en el flujo a través de la tráquea. La influencia de la respuesta activa de la musculatura traqueal no se ha descrito y será preciso analizarla en futuros estudios. El modelo generado no ha tenido en cuenta el resto de tejidos del cuello que rodean la tráquea y que pueden influir en el comportamiento de la misma, fundamentalmente en la movilidad de sus paredes.

En el modelo utilizado para el análisis, existía un ajuste perfecto entre la superficie de la prótesis y la superficie interna de la vía aérea. Sin embargo, cuando se coloca una prótesis en un paciente real, es frecuente que queden algunas zonas en las que el contacto no es completo por rotación de la prótesis, irregularidades de la tráquea o por la propia morfología de la estenosis.

Por último, para el diseño de los modelos de vía

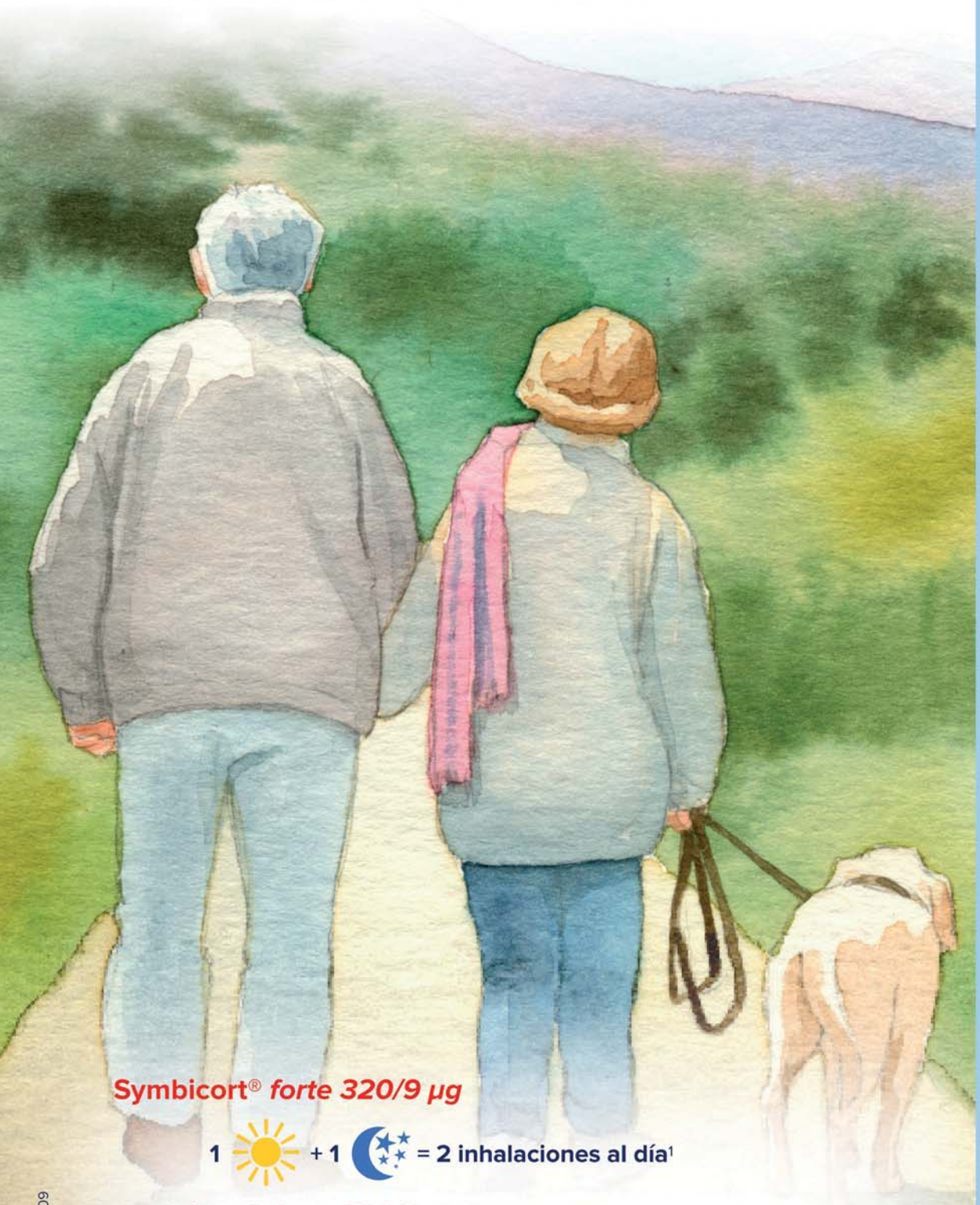
aérea se han utilizado las imágenes de solo dos pacientes, puesto que la intención del trabajo es la de ilustrar los fenómenos que ocurren en las diferentes situaciones descritas, más que cuantificar las variables. El establecimiento de un rango de valores que permita diferenciar los casos que presentarán complicaciones de los que no, se planteará en estudios futuros.

A pesar de las limitaciones descritas, hasta el momento, el modelo computacional biomecánico utilizado en este estudio es el más completo que se ha diseñado, presentando mejoras significativas respecto a los trabajos realizados previamente. Si bien los resultados hay que tratarlos con precaución, ilustran claramente y dan explicación a hallazgos clínicos que se encuentran con frecuencia en pacientes que han sido intervenidos por presentar una estenosis traqueal. Esto tiene una gran importancia puesto que, al conocer los mecanismos por los cuales se producen las complicaciones relacionadas con la colocación de una endoprótesis, existe la posibilidad de buscar soluciones en trabajos futuros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grillo HC. Tracheal replacement: a critical review. Ann Thorac Surg 2002; 73: 1995–2004.
2. Dumon F. A dedicated tracheobronchial stent. 1990 Chest; 97: 328–332.
3. Sun F, Uson J, Ezquerra J, et al. Endotracheal stenting in dogs with tracheal collapse. Vet J 2008; 175: 186-193.
4. Ross BB, Gramiak R, Rahn H. Physical dynamics of the cough mechanics. J Appl Physiol 1985; 8(3): 264-268.
5. McCool DF. Global physiology and pathophysiology of cough. Chest 2006; 129: 48-53.
6. Lyubimov GA. The physiological function of the posterior tracheal wall. Dokl Biol Sci 2001; 380: 421-423.
7. Ma B, Lutchen KR. An anatomically based hybrid computational model of the human lung and its application to low frequency oscillations mechanics. Ann Biomed Eng 2006; 34(11): 1691-1704.
8. Cebral JR, Summers RM. Tracheal and central bronchial aerodynamics using virtual bronchoscopy and computational fluid dynamics. IEEE Trans Med Imaging 2004; 24(8): 1021-1033.
9. Rains JK. Mechanical properties of tracheal cartilage. Msc Thesis. University of British Columbia, Vancouver, 1989.
10. Hazel AL, Heil M. Three-dimensional airway reopening: the steady propagation of a semi-infinite bubble into a buckled elastic tube. J Fluid Mech 2003; 478: 47-70.
11. Heil M. Airway closure: liquid bridges in strongly buckled elastic tubes. J Biomech Eng (ASME) 1999; 121: 487-493.
12. Heil M, White JO. Airway closure: surface-tension driven non-axisymmetric instabilities of liquid-lined elastic rings. J Fluid Mech 2002; 462: 79-109.
13. Wall WA, Rabczuk T. Fluid-structure interaction in lower airways of CT-based lung geometries. Int J Numer Methods Fluid 2008; 57: 653-675.
14. López Villalobos JL, Ginel Cañamaque A, Pérez del Palomar Aldea A, et al. Tecnología de simulación tridimensional para la planificación de la implantación de endoprótesis traqueales. Rev Esp Patol Torac 2011; 23(3): 210-216.
15. Brouns M, Verbanck S, Lacor C. Influence of glottic aperture on the tracheal flow. J Biomech 2007; 4: 165–172.
16. Corcoran TE, Chigier N. Characterization of the laryngeal jet using phase doppler interferometry. J Aerosol Med 200; 13(2): 125–137.
17. Elad D, Shochat A, Shiner RJ. Computational model of oscillatory airflow in a bronchial bifurcation. Respir Phys 1998; 112: 95–111.
18. Malvé M, Pérez del Palomar A, Chandra S, et al. FSI analysis of a healthy and a stenotic human trachea under impedance-based boundary conditions. J Biomech Eng 2011; 133: 1–12.
19. McCool DF. Global physiology and pathophysiology of cough. Chest 2006; 129: 48–53.
20. Brouns M, Jayaraju ST, Lacor C, et al. Tracheal stenosis: a fluid dynamics study. J Appl Phys 2007; 102: 1178–1184.
21. Sera T, Satoh S, Horinouchi H, et al. Respiratory flow in a realistic tracheostenosis model. J Biomech Eng 2003; 125: 461–471.
22. Koombua K, Pidaparti RM. Inhalation induced stresses and flow characteristics in human airways through fluid-structure interaction analysis. Model Simul Eng 2008: 1–8.

Symbicort® *forte* 320/9 µg



Symbicort® *forte* 320/9 µg

1 + 1 = 2 inhalaciones al día[1]

Symbicort® *forte* 320/9 µg:

- **Reduce exacerbaciones *vs.* placebo y formoterol**[2,3] — **Predictores de la mortalidad**
- **Mejora la calidad de vida** *vs.* placebo[3]
- Con la **mitad de dosis/día de corticoides inhalados**[4] (equivalentes BDP)* que Salmeterol/fluticasona 50/500 µg[1,5]

* Dipropionato de beclometasona

ESRSYM/0516 Febrero 2009

FORTE

Symbicort®
320/9 µg

EPOC

en

Symbicort®
***forte* 320/9 µg**
budesónida/formoterol

SYMBICORT FORTE TURBUHALER 320/9 MICROGRAMOS POLVO PARA INHALACIÓN. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA. Cada dosis liberada (dosis que sale por la boquilla) contiene: budesónida, 320 microgramos y formoterol fumarato dihidrato, 9 microgramos. Symbicort forte Turbuhaler 320/9 microgramos polvo para inhalación libera la misma cantidad de budesónida y formoterol que los correspondientes productos por separado en Turbuhaler, es decir, budesónida 400 microgramos (cantidad dosificada) y formoterol 12 microgramos (cantidad dosificada), que equivale a una dosis liberada de 9 microgramos de formoterol. Para los excipientes, ver apartado "Lista de excipientes". **FORMA FARMACEUTICA.** Polvo para inhalación. Polvo blanco. **DATOS CLINICOS. Indicaciones terapéuticas.** ASMA. Symbicort forte Turbuhaler está indicado en el tratamiento habitual del asma, cuando es adecuado combinar un corticoide inhalado y un agonista beta$_2$ de acción larga: - pacientes que no estén controlados adecuadamente con corticoides inhalados y con agonistas beta$_2$ de acción corta inhalados "a demanda". o - pacientes que ya estén adecuadamente controlados con corticoides inhalados y con agonistas beta$_2$ de acción larga. EPOC. Tratamiento sintomático de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave (FEV$_1$ inferior al 50% de los valores normales), y un historial de exacerbaciones repetidas, que presenten síntomas significativos a pesar de encontrarse bajo tratamiento habitual con broncodilatadores de acción larga. **Posología y forma de administración. Asma.** Symbicort forte Turbuhaler no está recomendado en el tratamiento inicial del asma. La dosis de los componentes de Symbicort forte debe ser individualizada y ajustarse a la gravedad de la enfermedad. Esto debe tenerse en cuenta no sólo cuando se inicie el tratamiento de combinación sino también cuando se ajuste la dosis de mantenimiento. Si un paciente precisa una combinación de dosis distintas a las contenidas en el inhalador de la combinación, se le deben prescribir dosis apropiadas de agonistas beta$_2$ y/o corticoides, en inhaladores separados. Dosis recomendadas: *Adultos (a partir de 18 años)*: 1 inhalación, dos veces al día. Algunos pacientes pueden requerir hasta un máximo de 2 inhalaciones dos veces al día. *Adolescentes (de 12 a 17 años de edad)*: 1 inhalación, dos veces al día. El médico o profesional sanitario deberá evaluar periódicamente a los pacientes de tal forma que la dosis de Symbicort forte administrada sea siempre la óptima. La dosis debería ajustarse hasta la mínima necesaria para mantener un control efectivo de los síntomas. Cuando se mantenga el control de los síntomas con la dosis mínima recomendada, el paso siguiente sería probar con un corticoide inhalado solo. En la práctica habitual, cuando se ha conseguido controlar los síntomas con dos inhalaciones al día, y cuando el médico considere que es necesario un broncodilatador de acción larga para mantener el control de los síntomas, se puede reducir la dosis hasta la mínima eficaz administrando una sola inhalación al día de Symbicort forte. Niños menores de 12 años: La eficacia y seguridad no se han estudiado completamente en niños (ver apartado "Propiedades farmacodinámicas"). No se recomienda el uso de Symbicort forte en niños menores de 12 años. Symbicort forte sólo deberá utilizarse como tratamiento de mantenimiento, pero existen otras concentraciones menores para su utilización como tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas. **EPOC.** Dosis recomendadas: Adultos: 1 inhalación, dos veces al día. **Información general.** Poblaciones especiales: No existen requisitos especiales de dosificación en ancianos. No se dispone de datos sobre el empleo de Symbicort forte en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Dado que la budesónida y el formoterol se eliminan principalmente a través de metabolismo hepático, se puede esperar que la exposición de ambos sea mayor en los pacientes con cirrosis hepática grave. Instrucciones para el uso correcto del Turbuhaler: Turbuhaler es un inhalador que se activa por la inspiración del paciente, es decir, que cuando el paciente inspira a través de la boquilla, el fármaco es transportado por el aire inspirado hasta los pulmones. Nota: Es importante instruir al paciente para que: • Lea cuidadosamente las instrucciones del prospecto que acompaña a cada inhalador. • Inspire fuerte y profundamente a través de la boquilla para asegurar que se libere una dosis óptima a los pulmones. • Nunca espire a través de la boquilla. • Se enjuague la boca con agua tras haber inhalado la dosis de mantenimiento para disminuir el riesgo de aparición de candidiasis orofaríngea. Debido a la pequeña cantidad de fármaco administrada por el Turbuhaler, puede que los pacientes no noten sabor o sensación a ningún medicamento. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad (alergia) a budesónida, formoterol o lactosa inhalada. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Se recomienda reducir gradualmente la dosis cuando se interrumpa el tratamiento, no debiendo interrumpirse éste bruscamente. Los pacientes deben consultar con su médico si consideran que el tratamiento no es eficaz o sobrepasan la dosis máxima recomendada de Symbicort. El incremento del uso de broncodilatadores de acción rápida indica un empeoramiento de la enfermedad de base y obliga a reevaluar el tratamiento del asma. Debe advertirse a los pacientes que el empeoramiento repentino y progresivo del control del asma o EPOC supone una amenaza potencial para la vida y que deben buscar atención médica urgente. En estos casos puede ser necesario aumentar la dosis de corticoides, por ejemplo, corticoides orales, o bien tratamiento antibiótico, si hay signos de infección. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan siempre disponible su inhalador de alivio de los síntomas. Se debe recordar a los pacientes que utilicen las dosis de mantenimiento de Symbicort forte que les hayan prescrito, incluso en periodos asintomáticos. Una vez controlados los síntomas del asma, se podrá considerar la reducción gradual de la dosis de Symbicort. Es importante revisar periódicamente a los pacientes mientras se está reduciendo la dosis. Deberá utilizarse la dosis mínima eficaz de Symbicort (ver apartado "Posología y forma de administración"). El tratamiento con Symbicort no deberá iniciarse en los pacientes durante una exacerbación, o si presentan un empeoramiento significativo o un deterioro agudo del asma. Durante el tratamiento con Symbicort, pueden aparecer acontecimientos adversos y exacerbaciones graves relacionados con el asma. Se deberá indicar a los pacientes que continúen con el tratamiento y que consulten con su médico si los síntomas del asma permanecen no controlados o empeoran tras el inicio del tratamiento con Symbicort. Después de la inhalación se puede producir un broncoespasmo paradójico con aumento de las sibilancias, tal como sucede con otros tratamientos inhalados. En tal caso, se debe interrumpir el tratamiento con Symbicort forte reevaluándose el tratamiento y valorando la conveniencia de una terapia alternativa. Cualquier corticoide inhalado puede producir efectos sistémicos sobre todo cuando se prescriben dosis altas durante largos periodos de tiempo. La probabilidad es menor cuando el tratamiento se inhala que cuando se administra vía oral. Los posibles efectos sistémicos incluyen inhibición de la función suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, descenso en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Se recomienda llevar a cabo una monitorización regular de la estatura de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticoides inhalados. En caso de una ralentización del crecimiento, se debe volver a evaluar el tratamiento con el objetivo de reducir la dosis de corticoide inhalado. Deben sopesarse los beneficios del tratamiento con corticoides frente a los posibles riesgos de la disminución del crecimiento. Además, debe considerarse diferir al paciente a un neumólogo/alergólogo pediatra. Los escasos datos obtenidos en los estudios a largo plazo sugieren que la mayoría de los niños y adolescentes tratados con budesónida inhalada finalmente alcanzan la estatura adulta prevista. Sin embargo, se ha observado una pequeña reducción inicial, pero transitoria del crecimiento (aproximadamente 1 cm). Esto ocurre generalmente durante el primer año de tratamiento. Deberían considerarse los efectos potenciales sobre los huesos, especialmente en pacientes tratados con dosis altas durante largos periodos de tiempo que presenten factores de riesgo de osteoporosis. Los estudios a largo plazo llevados a cabo en niños con dosis diarias medias de 400 microgramos (cantidad dosificada) de budesónida inhalada o en adultos con dosis diarias de 800 microgramos (cantidad dosificada), no han mostrado ningún efecto significativo sobre la densidad mineral ósea. No existe información disponible de Symbicort a dosis más altas. Si se piensa que un paciente presenta una insuficiencia suprarrenal consecuencia de la administración previa de corticoides sistémicos, se debe tener cuidado cuando se le cambie a una pauta con Symbicort forte. Los beneficios que se consiguen con la budesónida inhalada generalmente minimizan la necesidad de administrar esteroides orales, pero los pacientes que han recibido corticoides orales y cambian a la vía respiratoria pueden mantener el riesgo de aparición de insuficiencia suprarrenal durante un tiempo considerable. También se encuentran en riesgo los pacientes que en el pasado han recibido altas dosis de corticoides como medicación de urgencia o un tratamiento prolongado con dosis altas de corticoides inhalados. Ante periodos de estrés o cirugía programada debe considerarse una terapia adicional con corticoides sistémicos. Se debe instruir al paciente para que se enjuague la boca con agua después de inhalar la dosis de mantenimiento con el fin de minimizar el riesgo de infección orofaríngea por Candida. Debe evitarse el tratamiento concomitante con itraconazol y ritonavir u otros inhibidores potentes de CYP3A4 (ver apartado "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Si no fuera posible, debe pasar el mayor tiempo posible entre la administración de los medicamentos que interaccionan entre sí. Symbicort forte debe administrarse con precaución en pacientes con tirotoxicosis, feocromocitoma, diabetes mellitus, hipocalemia no tratada, miocardiopatía obstructiva hipertrófica, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión arterial grave, aneurisma u otras alteraciones cardiovasculares graves, tales como cardiopatía isquémica, taquiarritmias o insuficiencia cardíaca grave. Se debe tener precaución con los pacientes con intervalo QTc prolongado, ya que el formoterol por sí solo puede prolongar este intervalo. En pacientes con tuberculosis pulmonar latente o activa, o infecciones fúngicas o víricas de las vías respiratorias debe evaluarse de nuevo la necesidad y la dosis de los corticoides inhalados. El tratamiento con dosis altas de agonistas beta$_2$ puede producir hipocalemia potencialmente grave. La administración simultánea de agonistas beta$_2$ con otros medicamentos que reducen el potasio o potencian el efecto hipocalémico, por ej. derivados xantínicos, esteroides y diuréticos, puede agravar el efecto hipocalémico del agonista beta$_2$. Se debe tener especial precaución en asma inestable con un uso variable de broncodilatadores de acción rápida, en ataque agudo grave de asma, ya que la hipoxia puede aumentar el riesgo asociado, y en otras afecciones en las que aumente la probabilidad de aparición de efectos adversos hipocalémicos. En estos casos se recomienda controlar los niveles séricos de potasio. Debido al efecto hiperglucémico de los agonistas beta$_2$, se recomiendan controles adicionales de la glucemia en diabéticos. Symbicort forte Turbuhaler contiene lactosa (<1 mg/inhalación), pero normalmente esta cantidad no causa problemas a las personas con intolerancia a la lactosa. Debe informarse a los deportistas que este medicamento contiene componentes que pueden producir un resultado positivo en los controles de dopaje. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Interacciones farmacocinéticas.** El metabolismo de la budesónida se ve afectado por las sustancias que son metabolizadas por el CYP P450 3A4 (por ej. itraconazol y ritonavir). La administración concomitante de estos inhibidores potentes del CYP P450 3A4 puede incrementar los niveles plasmáticos de la budesónida, por lo que deberá evitarse el empleo simultáneo de estos fármacos a no ser que el beneficio sea superior al incremento en el riesgo de efectos adversos sistémicos. **Interacciones farmacodinámicas.** Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden reducir o inhibir el efecto del formoterol. Por tanto, Symbicort forte no debe administrarse junto a bloqueantes beta-adrenérgicos (incluyendo colirios), salvo que su uso esté justificado. La administración simultánea de quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, antihistamínicos (terfenadina), inhibidores de la monoaminooxidasa y antidepresivos tricíclicos puede prolongar el intervalo QTc y aumentar el riesgo de arritmias ventriculares. Asimismo, la L-dopa, L-tiroxina, oxitocina y el alcohol pueden reducir la tolerancia cardíaca a los fármacos simpaticomiméticos beta$_2$. La administración simultánea de inhibidores de la monoaminooxidasa, incluyendo los medicamentos con propiedades similares como la furazolidona y procarbazina, pueden provocar reacciones de hipertensión. Existe un riesgo elevado de arritmias en pacientes que reciban anestesia concomitante con hidrocarburos halogenados. El uso concomitante de otros fármacos beta-adrenérgicos puede tener un efecto potencialmente aditivo. La hipocalemia puede aumentar el riesgo de arritmias en pacientes tratados con glucósidos digitálicos. No se conocen interacciones de la budesónida con otros fármacos indicados en el tratamiento del asma. **Embarazo y lactancia. Embarazo:** No se dispone de datos clínicos sobre la administración de Symbicort forte o del tratamiento simultáneo de formoterol y budesónida durante el embarazo. No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva en animales con esta combinación. No se dispone de datos suficientes del empleo del formoterol en mujeres embarazadas. En estudios de reproducción en animales, el formoterol produjo reacciones adversas cuando el nivel de exposición sistémica al fármaco fue muy alto (ver apartado "Datos preclínicos sobre seguridad"). No se ha encontrado teratogenia asociada a la budesónida inhalada en los datos procedentes de aproximadamente 2.000 embarazos expuestos. En estudios en animales, los glucocorticoides han producido malformaciones (ver apartado "Datos preclínicos sobre seguridad"), pero no es probable que esto sea relevante para los humanos con las dosis recomendadas. Los estudios en animales han demostrado que el exceso de glucocorticoides durante el periodo prenatal se relaciona con un riesgo mayor de retraso del crecimiento intrauterino, enfermedad cardiovascular en el adulto y cambios permanentes en la densidad del receptor glucocorticoideo, en la producción de neurotransmisores y en el comportamiento, en exposiciones con dosis por debajo de la dosis teratogénica. Sólo se debería utilizar Symbicort forte durante el embarazo cuando los beneficios superen los riesgos potenciales. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz de budesónida necesaria para mantener el control del asma. **Lactancia:** No se sabe si el formoterol o la budesónida se excretan en la leche materna humana, aunque se han detectado pequeñas cantidades de formoterol en la leche materna de las ratas. Symbicort forte sólo se debería administrar a mujeres en periodo de lactancia si el beneficio esperado para la madre supera cualquier posible riesgo para el niño. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Symbicort forte sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **Reacciones adversas.** Puesto que Symbicort forte Turbuhaler contiene budesónida y formoterol, puede producir el mismo perfil de reacciones adversas que estos dos fármacos. No se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas tras la administración simultánea de los dos compuestos. Las reacciones adversas más frecuentes son una extensión del efecto farmacológico de los agonistas beta$_2$, como temblor y palpitaciones, que suelen ser leves y habitualmente desaparecen a los pocos días de iniciar el tratamiento. En un ensayo clínico de 3 años de duración con budesónida en EPOC, se observó la aparición de hematomas en la piel y neumonía con una frecuencia del 10% y 6% respectivamente, en comparación con el 4% y 3% del grupo placebo ($p<0,001$ y $p<0,01$, respectivamente). Las reacciones adversas que se han asociado a la budesónida y el formoterol se indican a continuación, clasificadas por sistemas orgánicos y frecuencias. Las diferentes frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100, <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100); raras (≥1/10.000, <1/1.000); y muy raras (<1/10.000). Al igual que sucede con otros tratamientos inhalados, en casos muy raros se puede producir un broncoespasmo paradójico (ver apartado "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Pueden aparecer efectos sistémicos propios de los corticoides inhalados, especialmente a dosis altas prescritas durante largos periodos de tiempo. Estos efectos pueden incluir supresión de la función suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma (ver apartado "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). El tratamiento con agonistas beta$_2$ puede provocar un incremento en los niveles séricos de insulina, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos. **Sobredosis.** La sobredosis de formoterol probablemente producirá los efectos típicos de los agonistas beta$_2$-adrenérgicos: temblor, cefalea y palpitaciones. Los síntomas registrados en casos aislados son taquicardia, hiperglucemia, hipocalemia, prolongación del intervalo QTc, arritmias, náuseas y vómitos. En esta situación podría estar indicado tratamiento de soporte y sintomático. No obstante, la administración de dosis de 90 microgramos durante 3 horas a pacientes con obstrucción bronquial aguda no ocasionó problemas de seguridad. No se espera que la sobredosis aguda con budesónida, incluso con dosis muy elevadas, produzca problemas de carácter clínico. Cuando se utiliza crónicamente a dosis muy altas, pueden aparecer efectos propios de la administración sistémica de corticoides, como hipercorticismo y supresión adrenal. Si el tratamiento con Symbicort ha de ser interrumpido debido a una sobredosis de formoterol, debe considerarse instaurar un tratamiento apropiado con corticoides inhalados. **PROPIEDADES FARMACOLOGICAS. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Adrenérgicos y otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias. Código ATC: R03AK07. **Mecanismos de acción y efectos farmacodinámicos.** Symbicort forte contiene formoterol y budesónida; ambos componentes tienen diferentes mecanismos de acción y sus efectos son aditivos en la reducción de las exacerbaciones del asma. El mecanismo de acción de ambos se describe a continuación. Budesónida. La budesónida es un glucocorticoide que tras la inhalación presenta una acción antiinflamatoria en las vías respiratorias dependiente de la dosis, lo que produce una reducción de los síntomas y un menor número de exacerbaciones. La budesónida inhalada presenta menos efectos adversos graves que los corticoides sistémicos. No se conoce el mecanismo exacto responsable del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides. Formoterol. El formoterol es un agonista selectivo beta$_2$-adrenérgico que por vía inhalatoria produce una relajación rápida y duradera del músculo liso bronquial en pacientes con obstrucción reversible de las vías respiratorias. El efecto broncodilatador es dependiente de la dosis y se inicia a los 1-3 minutos tras la inhalación, manteniéndose hasta al menos 12 horas después de la inhalación de una dosis única. Symbicort Turbuhaler. Asma. Se ha demostrado en estudios clínicos con adultos que cuando se añade formoterol a la budesónida mejoran los síntomas y la función pulmonar, y se reducen las exacerbaciones del asma. El efecto de Symbicort sobre la función pulmonar fue el mismo que el de la combinación no fija de budesónida y formoterol y mayor que el de la budesónida sola en dos estudios de 12 semanas de duración. En todos los grupos de tratamiento se utilizó un agonista beta$_2$ de acción corta a demanda. No se produjo ningún signo de que el efecto antiasmático se perdiera con el paso del tiempo. En un estudio de 12 semanas de duración, realizado con 85 niños de 6-11 años de edad, en el que se administró una dosis de mantenimiento de Symbicort Turbuhaler (2 inhalaciones de 80/4,5 microgramos dos veces al día) y un agonista beta$_2$ de acción corta a demanda, se demostró una mejoría en la función pulmonar de los niños, junto con una buena tolerancia del tratamiento en comparación con la dosis correspondiente de budesónida administrada por Turbuhaler. EPOC. En dos estudios de doce meses en pacientes con EPOC grave, se evaluó el efecto sobre la función pulmonar y la tasa de exacerbaciones (definido como cursos de esteroides orales y/o cursos de antibióticos y/o hospitalizaciones). En el momento de inclusión en los ensayos, la mediana del FEV$_1$ era del 36% de los valores normales previstos. El número promedio de exacerbaciones por año (tal como se ha definido anteriormente), mostró una reducción significativa con Symbicort Turbuhaler en comparación con el tratamiento con formoterol sólo o placebo (tasa media de 1,4 en comparación con 1,8-1,9 en el grupo placebo/formoterol). El número medio de días con tratamiento corticoide oral por paciente durante los 12 meses, se redujo ligeramente en el grupo tratado con Symbicort Turbuhaler (7-8 días/paciente/año comparado con 11-12 y 9-12 días en los grupos placebo y formoterol respectivamente). En cuanto a los cambios en los parámetros de la función pulmonar, tales como FEV$_1$, el tratamiento con Symbicort Turbuhaler no fue superior al tratamiento con formoterol sólo. **Propiedades farmacocinéticas. Absorción.** Symbicort Turbuhaler y los correspondientes productos por separado han demostrado ser bioequivalentes con respecto a la exposición sistémica de budesónida y formoterol, respectivamente. Se observó un pequeño aumento de la supresión de cortisol tras la administración de Symbicort Turbuhaler en comparación con los productos por separado, aunque se considera que la diferencia no afecta a la seguridad clínica del producto. No se evidenciaron interacciones farmacocinéticas entre la budesónida y el formoterol. Los parámetros farmacocinéticos de la budesónida y el formoterol por separado y de Symbicort Turbuhaler, son comparables, aunque tras la administración de la combinación fija, el AUC de la budesónida es ligeramente mayor, su velocidad de absorción más rápida y su C_{max} más alta que la de los componentes por separado; en el caso del formoterol, la C_{max} fue similar. La budesónida inhalada se absorbe rápidamente y la C_{max} se alcanza a los 30 minutos de la inhalación. En estudios clínicos se ha observado que después de la inhalación a través del Turbuhaler, entre el 32% y el 44% de la dosis liberada se deposita en los pulmones. La biodisponibilidad sistémica es de aproximadamente el 49% de la dosis liberada. El formoterol inhalado se absorbe rápidamente y la C_{max} se alcanza a los 10 minutos de la inhalación. En estudios clínicos se ha observado que después de la inhalación a través del Turbuhaler entre el 28% y el 49% de la dosis liberada se deposita en los pulmones. La biodisponibilidad sistémica es de aproximadamente el 61% de la dosis liberada. **Distribución y metabolismo.** La unión a proteínas plasmáticas del formoterol es aproximadamente del 50% y su volumen de distribución de 4 l/kg; la unión a proteínas plasmáticas de la budesónida es del 90% y el volumen de distribución de aproximadamente 3 l/kg. El formoterol se inactiva a través de reacciones de conjugación (se forman los metabolitos activos O-desmetilado y desformilado, pero se presentan principalmente como conjugados inactivos). La budesónida se somete a un extenso grado (aproximadamente el 90%) de biotransformación de primer paso en el hígado, obteniéndose metabolitos de baja actividad glucocorticoide. La actividad glucocorticoide de los metabolitos principales, 6-beta-hidroxi-budesónida y 16-alfa-hidroxi-prednisolona, es inferior a un 1% de la presentada por la budesónida. No existen indicios de interacciones metabólicas ni de reacciones de desplazamiento entre el formoterol y la budesónida. **Eliminación.** La mayor parte de una dosis de formoterol se transforma por metabolismo hepático y se elimina vía renal. Tras la inhalación del formoterol, del 8% al 13% de la dosis liberada se excreta sin metabolizar en la orina. El formoterol posee un alto grado de aclaramiento sistémico (aproximadamente 1,4 l/minuto) y una semivida media de 17 horas. La budesónida se elimina a través de un proceso metabólico catalizado principalmente por el enzima CYP3A4. Los metabolitos de la budesónida se eliminan como tales o en forma conjugada en la orina, habiéndose detectado solamente cantidades insignificantes de budesónida no modificada en la orina. La budesónida posee un alto grado de aclaramiento sistémico (aproximadamente 1,2 l/minuto) y una semivida plasmática de eliminación media tras la administración intravenosa de 4 horas. No se tienen datos de la farmacocinética de la budesónida o el formoterol en niños y pacientes con insuficiencia renal. Dado que la budesónida y el formoterol se metabolizan fundamentalmente en el hígado, sus niveles plasmáticos pueden aumentar en pacientes con enfermedad hepática. **Datos preclínicos sobre seguridad.** La toxicidad que se observó en estudios en animales tras la administración de la budesónida y el formoterol en combinación o por separado fueron efectos asociados a una actividad farmacológica exagerada. En estudios de reproducción en animales se ha demostrado que los corticoides como la budesónida inducen malformaciones, como paladar hendido o malformaciones esqueléticas, aunque estos resultados experimentales no parecen ser aplicables al hombre a las dosis recomendadas. Los estudios de reproducción con formoterol han demostrado una reducción de la fertilidad en ratas macho tras la administración sistémica de altas dosis de formoterol, así como pérdidas de implantación del óvulo, menor supervivencia post-natal temprana y menor peso al nacimiento con dosis de formoterol considerablemente más altas de las habitualmente utilizadas en la clínica. Sin embargo, estos resultados experimentales en animales no parecen ser aplicables al hombre. **DATOS FARMACEUTICOS. Relación de excipientes.** Lactosa monohidrato (que contiene proteínas de la leche). **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** 2 años. **Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 30ºC. Mantener el envase perfectamente cerrado. **Naturaleza y contenido del recipiente.** Symbicort forte Turbuhaler es un inhalador multidosis de polvo seco que libera la dosis por simple inspiración del paciente. El inhalador es blanco con una rosca roja. El inhalador está formado por distintos materiales de plástico (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). Cada inhalador contiene 60 dosis. En cada envase secundario se incluyen 1, 2, 3, 10 ó 18 inhaladores. No se comercializan todos estos tamaños de envase. En España solo se comercializará el envase que contiene 1 inhalador. **Instrucciones de uso y manipulación.** No requiere manipulación especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. Parque Norte. Edificio Roble. C/ Serrano Galvache 56, 28033 Madrid. **NUMERO(S) DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN.** Nº Registro: 65.044. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 18 Octubre de 2002. Fecha de la última revalidación: 25 Agosto 2005. **FECHA DE REVISION DEL TEXTO.** Julio 2007. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCION Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. **CONDICIONES DE PRESTACION DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.** Aportación reducida (cicero). **PRESENTACION Y PRECIOS.** Envase con 60 dosis. PVP: 62,23 €; PVPiva: 64,72 €. Symbicort y Turbuhaler son Marcas Registradas. Para mayor información, dirigirse a AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A., Tfno: 900 200 444. FA Completa Symbicort 320 / FT 23.Feb.2007 (LABAs)/ 9.Feb.2007 (SmPC).

Trastornos cardiacos	Frecuentes	Palpitaciones
	Poco frecuentes	Taquicardia
	Raras	Fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, extrasístoles
	Muy raras	Angina de pecho
Trastornos endocrinos	Muy raras	Signos o síntomas de efectos sistémicos de los glucocorticoides (incluyendo hipofunción de la glándula suprarrenal)
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Náuseas
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Exantema, urticaria, prurito, dermatitis, angioedema
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infecciones orofaríngeas por Candida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Raras	Hipocalemia
	Muy raras	Hiperglucemia
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos	Poco frecuentes	Calambres musculares
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea, temblor
	Poco frecuentes	Mareo
	Muy raras	Alteraciones del gusto
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Agitación, inquietud, nerviosismo, alteraciones del sueño
	Muy raras	Depresión, alteraciones del comportamiento (principalmente en niños)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Irritación leve de garganta, tos, ronquera
	Raras	Broncoespasmo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Hematomas
Trastornos vasculares	Muy raras	Variaciones en la presión arterial

Referencias: 1. Ficha Técnica Symbicort®. **2.** Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2003; 21: 74-81. **3.** Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2003; 22 (6): 912-9. **4.** Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. http://www.ginasthma.org/ 2006: 1-110. **5.** Ficha Técnica Seretide®.

Symbicort®
forte 320/9 µg
budesónida/formoterol

PRESENTACIÓN NO HABITUAL DE NEUMOMEDIASTINO Y ENFISEMA SUBCUTÁNEO ESPONTÁNEO POR CRISIS TUSÍGENA

R. Morillo Guerrero, R. Sánchez-Oro Gómez.

Servicio de Neumología. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias del Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Primer caso clínico premiado en el Congreso 2014

Resumen

El neumomediastino espontáneo es una entidad clínica generalmente autolimitada, benigna e infrecuente, caracterizada por la presencia de aire libre en el espacio mediastínico que se presenta sin causa directa conocida. Fue descrito por primera vez por Hamman en 1939. Fisiopatológicamente, se produce por un aumento de la presión intraalveolar, que favorece la ruptura de éstos. Los síntomas predominantes son dolor torácico retroesternal, disnea, disfagia y dolor cervical. El diagnóstico se establece radiológicamente, siendo infradiagnosticado en la mayoría de los casos. Es una patología que suele tener un curso clínico benigno, con tratamiento conservador, pero en ocasiones puede evolucionar desfavorablemente. Documentamos un caso clínico atípico de neumomediastino espontáneo y enfisema subcutáneo, tras episodio tusígeno importante, desencadenado por una infección bronquial.

Palabras clave: enfisema mediastínico, enfisema subcutáneo, tos.

UNUSUAL PRESENTATION OF SPONTANEOUS PNEUMOMEDIASTINUM AND SUBCUTANEOUS EMPHYSEMA BY COUGH-CRISIS

Abstract

Spontaneous pneumomediastinum is a generally self-limiting, benign and uncommon clinical entity characterized by the presence of free air in the mediastinal space presented no known direct cause. It was first described in 1939 by Hamman. Pathophysiology results from an increase intraalveolar pressure, which favors breakdown of these. The predominant symptoms are retrosternal chest pain, dyspnea, dysphagia and neck pain. The diagnosis is radiological, being underdiagnosed in most cases. It is a condition that usually has a benign clinical course with conservative treatment, but it can sometimes evolve unfavorably. We documented an atypical clinical case of spontaneous pneumomediastinum and subcutaneous emphysema after major cough episode triggered by a bronchial infection.

Key words: mediastinal emphysema, subcutaneous emphysema, cough.

INTRODUCCIÓN

El neumomediastino es una entidad clínica que se produce por infiltración de aire libre en el espacio mediastínico[1]. Las principales causas son: en primer lugar, idiopática o espontánea, donde no existe causa directa conocida; en segundo lugar, perforación o ruptura del esófago, tráquea o bronquios principales y en tercer lugar, difusión del aire hacia el mediastino a través de espacio cervical retrovisceral o del retroperitoneo, tras ruptura de víscera hueca, cervical o abdominal.

La modalidad de neumomediastino espontáneo o idiopático es infrecuente y generalmente presenta un comportamiento benigno y autolimitado en muy poco tiempo, con tratamiento conservador[2]. Pero en algunas ocasiones puede producir un compromiso vital, manifestándose clínicamente con disnea, cianosis, congestión venosa e hipotensión arterial, pudiendo afectar el aparato cardiopulmonar. Un diagnóstico rápido y un tratamiento urgente en estos casos pueden salvar la vida a estos pacientes[3].

CASO CLÍNICO

Paciente de 57 años de edad, con antecedentes personales de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con afectación funcional moderada (grado B de la GOLD) y tuberculosis en la adolescencia no tratada correctamente, tras abandono de la terapia antituberculosa por decisión propia.

En la anamnesis detallada refería aumento de su disnea basal, haciéndose de mínimos esfuerzos [grado

Recibido: 30 de diciembre de 2013. Aceptado: 24 de septiembre de 2014.

Raquel Morillo Guerrero
ake_1986@hotmail.com

4 de la mMRC (*Medical Research Council*)], junto con intensa tos, fiebre y expectoración purulenta, sin mejoría clínica tras recibir tratamiento antibioterápico y sintomático, por lo que se decide su ingreso en planta de hospitalización de neumología, con el juicio clínico de exacerbación infecciosa de EPOC.

A su ingreso, presenta crisis de broncoespasmo, con importante trabajo respiratorio, taquipneico en reposo, con una saturación del 92% con oxigenoterapia complementaria (Ventimask, al 24%) y dolor torácico retroesternal, intenso y lacerante, sin irradiación ni cortejo vegetativo. En la auscultación respiratoria, destacaba una importante hipoventilación generalizada con sibilancias espiratorias y roncus dispersos. Se encontraba hemodinamicamente estable (tensión arterial (TA): 123/61 mmHg.; frecuencia cardiaca (FC): 85 lpm) y afebril, siendo el resto de la exploración por aparatos anodina.

En la radiografía de tórax posteroanterior (figura 1), se observa una atelectasia fibrocicatricial de ambos lóbulos superiores, retracción apical de ambos hilios y engrosamiento pleural apical.

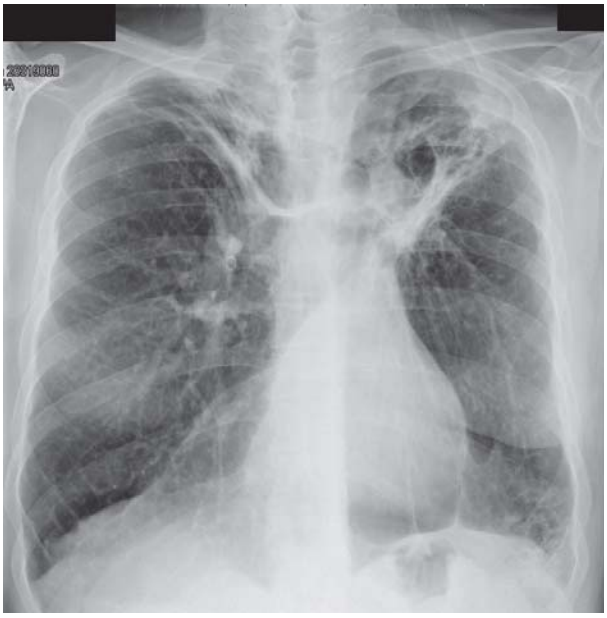


Figura 1: Radiografía de tórax posteroanterior: atelectasia fibrocicatricial de ambos lóbulos superiores, con imágenes sugestivas de bronquiectasias más marcada en lóbulo superior izquierdo. Disminución del volumen del hemitórax ipsilateral, junto con retracción apical de ambos hilios, engrosamiento pleural apical y herniación transmediastínica anterior del pulmón derecho, con numerosas lesiones bullosas a nivel de ambos hemitórax.

Durante su ingreso, se realizó gasometría arterial, encontrándose dentro de los parámetros de la normalidad, así como cultivos de esputos, orina y sangre sin aislamientos microbiológicos. En analítica únicamente resaltaba una leve leucocitosis con desviación a la izquierda.

La evolución del paciente durante su estancia hospitalaria es tórpida, con persistencia de la tos, empeoramiento de la disnea, que no mejora con tratamiento médico (glucocorticoides inhalados e intravenosos, así como mórficos intravenosos) y mayor dolor torácico retroesternal, que aumentaba con la respiración. Tras sucesivos ataques tusígenos, se origina un enfisema subcutáneo supraclavicular, cervical bilateral y pectoral, que progresa hasta comprometer la vida del paciente, desaturando hasta llegar a un 70% con oxigenoterapia complementaria con mascarilla de reservorio. Ante dicha clínica, se realizó una tomografía computarizada (TAC) de tórax (figura 2), en la que se observan extensas áreas de enfisema centrilobulillar y paraseptal, de predominio en campos medios y superiores, con distorsión arquitectural del hemitórax derecho. Voluminoso neumomediastino, que se encuentra en todo el espacio anterior, desde unión cérvico-torácica hasta ángulos epicardiofrénicos. En la zona paramediastínica alta derecha, parecía que contactaba con varias bullas de enfisema paraseptal, aproximadamente en nivel axial, que incluye válvula pulmonar. Aire en mediastino posterior y periesofágico en menor cuantía. El enfisema subcutáneo, prácticamente se difunde por toda la circunferencia del tórax, incluso en abdomen superior.

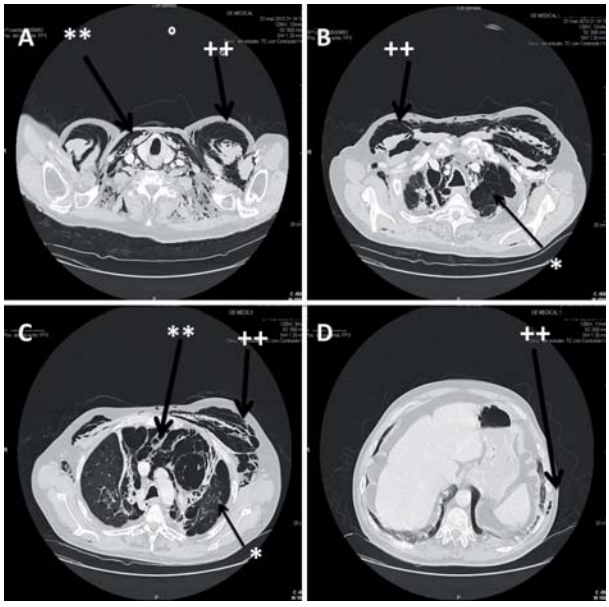


Figura 2: Tomografía axial computarizada (TAC) de tórax. Cortes axiales con ventana de parénquima. Se aprecian áreas de enfisema centrilobulillar y paraseptal (*), de predominio en campos medios y superiores. Voluminoso neumomediastino, que se encuentra en todo el espacio anterior, desde unión cérvicotorácica hasta ángulos epicardiofrénicos (**). Enfisema subcutáneo prácticamente por toda la circunferencia del tórax (+), incluso en abdomen superior (++).

Ante el compromiso hemodinámico del paciente, se decide tratamiento por parte de cirugía de tórax, con incisiones subclaviculares de unos 3 cm., disecando el plano subcutáneo con mosquito, para dar salida al aire, mejorando parcialmente el enfisema y realizándose posteriormente descompresiones periódicas del mismo. Se propone intervención quirúrgica ante la mala evolución clínica, la cual fue desestimada por el paciente. Finalmente, tras 52 días de ingreso, fue dado de alta con mejoría parcial del neumomediastino y del enfisema subcutáneo, pero con mejoría desde el punto de vista respiratorio, realizando seguimiento en consultas externas de neumología.

DISCUSIÓN

El neumomediastino espontáneo se produce por aumento del gradiente de presión alveolointersticial, no iatrogénico (se excluye así el barotrauma por ventilación mecánica), que ocasiona rotura alveolar. El aire diseca el intersticio y la vaina peribroncovascular hacia el hilio, el mediastino y llega al cuello tras disecar la fascia cervical profunda[4]. Existen varios mecanismos que podrían explicar su patogenia. La incidencia es baja, variando de 1 en 800 a 1 en 42.000 en los servicios de emergencia, en las distintas series publicadas[5]. Una mayor incidencia ha sido reportada en hospitales militares[6].

Se trata de una condición clínica poco frecuente, que se resuelve por sí sola y sin tratamiento específico. Normalmente, suele afectar a hombres jóvenes y sin patología de base. Los síntomas varían, dependiendo de la gravedad del neumomediastino, es decir, dependiendo de la cantidad de aire atrapado y de las estructuras adyacentes a las que afecta. El dolor torácico es el síntoma más frecuente, seguido de la dificultad para respirar, generada por la compresión producida por el aire en la tráquea, que se encuentra presente en el mediastino.

Aunque el neumomediastino espontáneo se diagnostica fácilmente mediante radiografía de tórax, en ciertos casos hay que recurrir a la realización de la TAC de tórax, siendo la prueba diagnóstica más fiable. A diferencia del neumotórax, el cual suele ser recurrente, el neumomediastino en raras ocasiones recurre. Por lo tanto, se considera innecesario un largo periodo de seguimiento de esta patología.

Desde el punto de vista clínico debemos realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades clínicas, como pueden ser el infarto agudo de miocardio, angina de pecho, endocarditis, taponamiento cardiaco, mediastinitis, disección de aneurisma o tromboembolismo pulmonar, entre otros.

En cuanto al tratamiento, se recomienda reposo relativo y oxigenoterapia, sin existir un tratamiento específico adicional, no encontrándose estandarizada ninguna pauta de tratamiento.

En conclusión, aunque el neumomediastino espontáneo se caracteriza por ser una patología generalmente benigna, en raras ocasiones puede llegar a producir compromiso cardiovascular, causado por una elevada presión intratorácica, que dificulte el trayecto de salida, desencadenando un fallo cardiaco derecho y progresando a un final fatal[7].

El punto más importante para el diagnóstico sigue siendo la sospecha clínica y el tiempo entre que se diagnostica y se trata pueden llegar a prevenir la morbilidad y mortalidad de esta patología[8].

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez C, Jadue A, Rojas F et al. Neumomediastino espontáneo (síndrome de Hamman): Una enfermedad benigna mal diagnosticada. RevMéd Chile 2009; 137: 1045-50.
2. Macías Robles M, García Peliz M, González Franco A et al. Neumomediastino espontáneo en Urgencias. Emergencias 1999; 11: 438-41.
3. Beydilli H, Çullu N, Kalemci S et al. A case of primary spontaneous pneumothorax, pneumomediastinum and subcutaneous emphysema following cough.TuberkToraks 2013; 61(2): 164-5.
4. Marín Garrido C, Garzón Calles JA, Naya Gálvez MJ et al. Neumomediastino y enfisema cervical espontáneos con alteración en la voz. OtorrinolaringolEsp 2003; 54: 151-6.
5. Ovalle P, Arce J.D. Neumomediastino espontáneo: enfisema retrofaríngeo forma de presentación no habitual. Rev Chil-Radiol 2005; 11: 116-21.
6. Mihos P, Potaris K, Gakidis I et al. Sports-Related Spontaneous Pneumomediastinum. Ann ThoracSurg 2004; 78: 983-6.
7. Ji-Yoon Ryoo.Clinical Analysis of Spontaneous Pneumomediastinum.TubercRespir Dis 2012; 73:169-173.
8. Karakaya Z, Demir S, Sagay S et al. Bilateral Spontaneous Pneumothorax, pneumomediastinum, and subcutaneous emphysema: rare and fatal complications of asthma. Case Rep Emerg Med. 2012; 2012: 242-579

MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA TUMORAL PULMONAR Y ADENOCARCINOMA DE ORIGEN INCIERTO

R. Sánchez-Oro Gómez, R. Morillo Guerrero.

Servicio de Neumología. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias del Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Segundo caso clínico premiado en el Congreso 2014

Resumen

La microangiopatía trombótica tumoral pulmonar (MTTP) es una entidad poco conocida, que se caracteriza por una proliferación generalizada fibrocelular de la íntima de las pequeñas arterias y arteriolas pulmonares en pacientes con carcinomas metastásicos.

Exponemos el caso de un adenocarcinoma de células en anillo de sello de origen desconocido, que se presenta con metástasis en diferentes órganos, destacando la infrecuente asociación con arteriopatía tromboembólica e infartos de exclusiva distribución pulmonar, en un varón de 60 años, con síndrome constitucional, dolor continuo lumbar izquierdo, tos, expectoración escasa y desde hacía un mes, dolor continuo en ambos costados, remitido ante la sospecha de neoplasia pulmonar.

Palabras clave: adenocarcinoma, células en anillo de sello, microangiopatía tumoral pulmonar trombótica.

PULMONARY TUMOR THROMBOTIC MICROANGIOPATHY AND ADENOCARCINOMA OF UNCERTAIN ORIGIN

Abstract

Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) is a rare condition, which features a generalized fibro cellular proliferation in small arteries and pulmonary arterioles in patients with metastatic carcinomas.

We present the case of a signet ring cell adenocarcinoma of uncertain origin. It presented metastasis to a number of organs, emphasizing the infrequent association with artery embolism and infarction of pulmonary distribution in a 60-year old male, with constitutional syndrome, persistent left lumbar pain, cough, limited expectoration and for the past month, persistent bilateral thoracic pain, referred to us with suspected pulmonary neoplasia.

Key words: adenocarcinoma, signet ring cells, pulmonary tumor thrombotic microangiopathy

INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma de células en anillo de sello puede crecer prácticamente en todos los órganos, siendo los sitios más comunes de aparición el estómago, la mama y el colon[1]. La microangiopatía trombótica tumoral pulmonar (MTTP), es una condición rara, escasamente descrita, que se caracteriza por la presencia de microtrombos de manera difusa y la proliferación de la íntima fibrocelular en la vasculatura pulmonar[2]. Presentamos un caso extremadamente raro, en el que se asocia adenocarcinoma de células en anillo de origen desconocido con MTTP.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Anamnesis: paciente varón de 60 años, sin alergias a medicamentos, fumador de unos 20 cigarros/día desde los 17 años de edad y bebedor escaso, con cuadros de lumbalgia intermitente desde los 30 años, que no realiza tratamiento habitual, trabaja en una oficina y es remitido a las consultas de Neumología por su Médico de Atención Primaria ante la sospecha de neoplasia pulmonar.

El paciente refiere clínica de 2 meses y medio de evolución de astenia, anorexia, pérdida de 3 Kg de peso, dolor continuo en región lumbar izquierda, tos y expectoración escasa y, desde hace un mes, añade dolor continuo en ambos costados, que aumentaba con la presión local y el decúbito. Dicho dolor presentó mejoría parcial con analgesia habitual.

Exploración física: aceptable estado general. Consciente, orientado y colaborador. Bien hidratado y perfundido. No adenopatías en cuello ni axilas.

Recibido: 30 de diciembre de 2013. Aceptado: 20 de septiembre de 2014.

Raquel Sánchez-Oro Gómez
raquelsanchezoro@gmail.com

Eupneico en reposo, tolerando el decúbito. Estable hemodinámicamente y afebril. Peso; 70 Kg, talla; 165 cm. Tensión arterial: 120/80mmHg. Saturación O2: 98%. Auscultación cardiorrespiratoria: Tonos cardíacos rítmicos. No se auscultan soplos. Murmullo vesicular conservado sin ruidos sobreañadidos. Abdomen: blando, depresible, no doloroso, no timpanismo, no masas, no megalias, no hernias, no signos de peritonismo. Miembros inferiores: No edemas ni signos de trombosis venosa profunda.

Pruebas complementarias:

- Analítica: estudio de coagulación, hemograma, bioquímica con iones, creatinina y enzimas hepáticas normales, TSH y orina normales. VSG 39 mm/h.
- Proteinograma: normal.
- Marcadores tumorales: antígeno carcinoembrionario: 3,5 ng/ml (0 – 3), CYFRA 21,1: 6,4 ng/ml (0 – 3,3); antígeno C.A. 19,9, enolasa neuronal específica y antígeno prostático específico (PSA) normales.
- Espirometría: FVC 3,210 L, 89%; FEV1 1,780 L, 62%; FEV1/FVC 55%, con mejoría de un 21% en el FEV1 tras broncodilatadores (FEV1 2,150 L, 75%; FEV1/FVC 58%).
- Electrocardiograma: Ritmo sinusal a 72 lpm. No alteraciones de la repolarización ni signos de isquemia aguda.
- Radiografía posteroanterior y lateral de tórax (imagen 1A): Se aprecian 2 imágenes nodulares en campo medio derecho, una se situaría en segmento apical-posterior del lóbulo inferior derecho (LID) y otra cercana al hilio.
- TAC de tórax y abdomen: Estudio de tórax: pequeños ganglios subcentimétricos en cadena paratraqueal superior derecha y paratraqueal inferior derecha, donde se objetiva adenomegalia de 18x11 mm y adenomegalia necrosada. Ganglios calcificados broncopulmonares derechos e infracarinales, en probable relación con un proceso tuberculoso previo. Se objetivan tres lesiones pseudonodulares (imagen 1B, flechas) de contornos espiculados y mal definidos, que están interconectados a través de ramas bronquiales, dependiendo la de mayor tamaño del segmento anterior (30 x 20 mm) y las otras dos lesiones del bronquio lateral del lóbulo inferior derecho (20 x 14 mm y 23 x 13 mm), y que se extienden hasta la periferia pleural, con colas pleurales y áreas de vidrio deslustrado adyacente a las mismas. Engrosamiento de los septos interlobares adyacentes y paredes bronquiales como signo de neumonitis post obstructiva. Áreas de enfisema paraseptal y centrilobulillar en lóbulos superiores y campos medios pulmonares.

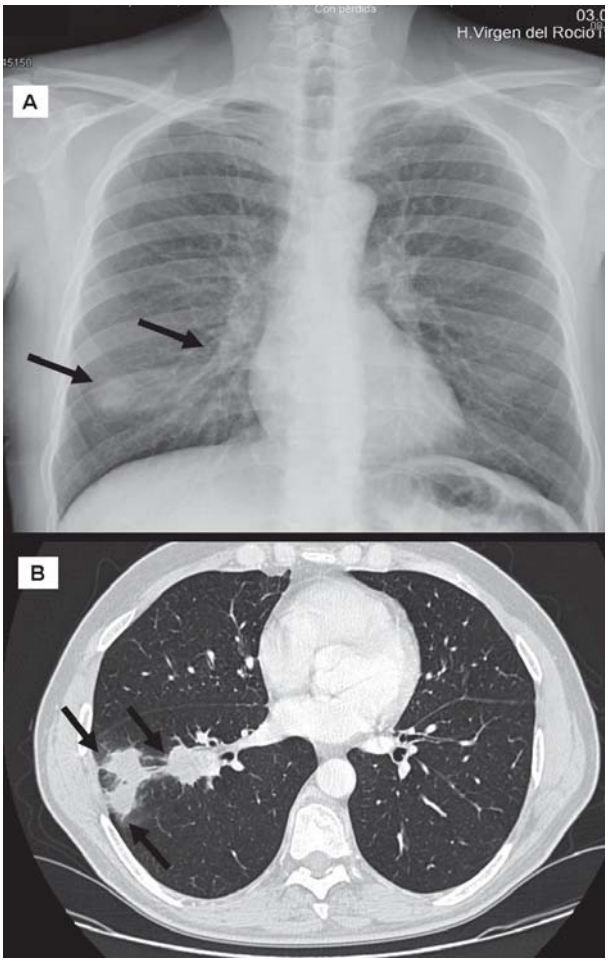


Figura 1A: radiografía postero-anterior de tórax: Se observan 2 imágenes nodulares en campo medio derecho, una en segmento apical-posterior de Lóbulo inferior derecho y otra más cercana al hilio.

Figura 1B: TAC tórax: se visualizan al menos tres lesiones pseudonodulares de contornos espiculados y mal definidos, que están interconectadas a través de ramas bronquiales, dependiendo la de mayor tamaño del segmento anterior (30x20 mm) y las otras dos lesiones del bronquio lateral del LID (de 20x14 mm y 23x13 mm). Estas lesiones nodulares extendiéndose hasta la periferia pleural con colas pleurales y áreas de vidrio deslustrado adyacente a las mismas. Engrosamiento de los septos interlobares adyacentes y paredes bronquiales, como signo de neumonitis post-obstructiva.

Estudio de abdomen: lesión hipodensa, de bordes bien definidos en segmento VIII hepático, de aproximadamente 3,5 x 2,7 cm de tamaño, cuya densidad supera la de una lesión tipo quiste, lo que obliga a descartar la posibilidad que se trate una metástasis hepática. Bazo, glándula pancreática y ambas glándulas adrenales sin alteraciones. Discreta prominencia de glándula prostática, en relación con

hipertrofia de la misma. Con ventana de hueso, se visualizan múltiples lesiones osteolíticas, sugestivas de metástasis óseas. Destacan en el pubis izquierdo, hueso sacro, hueso ilíaco derecho, afectación de varios cuerpos vertebrales: L5, L2, D11, D9, D7, D6 y D5 y en la unión de la primera costilla izquierda con el esternón y escápula derecha. Diagnóstico radiológico: Tres lesiones pseudonodulares con características de malignidad y que afectan a segmento anterior y lateral del LID. Múltiples lesiones osteolíticas óseas y una probable lesión metastásica hepática.

Ante los hallazgos radiológicos, se realiza punción aspiración con aguja fina (PAAF) transtorácica, con control de TAC y toma de muestras, que se envían a Anatomía Patológica para estudio, con resultado de citología negativa para células neoplásicas. Posteriormente, se realizó broncoscopia con control radiológico, explorando B6, B7, B8 y B9, sin conseguir canalizar la lesión y obteniendo broncoaspirado en base pulmonar derecha, con resultado en citología de células de epitelio respiratorio con cambios reactivos y ausencia de neoplasia. Dado que no se obtuvo diagnóstico, se realizó resección segmentaria atípica pulmonar del LID para estudio por Anatomía Patológica, donde se establece la existencia de:

1.- Infiltración focal por adenocarcinoma poco diferenciado, con presencia de células en anillo de sello.

2.- Arteriopatía trombo-embólica, con signos de recanalización e infartos pulmonares asociados.

El estudio inmunohistoquímico, realizado para determinar el origen primario o metastásico de la neoplasia, evidencia expresión en la misma para CK7, con negatividad tanto para CK20 como para TTF1. Los hallazgos descritos, tanto morfológicos como de inmunofenotipo, sugieren, aunque no pueden confirmar con certeza, un origen metastásico de la neoplasia.

Se completa el estudio de la lesión hepática con una ecografía abdominal y una resonancia magnética, donde la lesión hepática se cataloga como quiste hidatídico en segmento IVa hepático.

El estudio de nuestro paciente se completa con un angioTAC de tórax, que descarta embolia pulmonar y una gammagrafía y una resonancia magnética ósea, donde se objetivan múltiples depósitos patológicos, sugestivos de infiltración ósea metastásica a nivel de columna vertebral cervical, dorsal y lumbar, pelvis, ambas escápulas, húmero izquierdo y ambos fémures.

Diagnóstico: metástasis óseas y pulmonares de adenocarcinoma de origen desconocido, junto a microangiopatía trombótica tumoral pulmonar.

Tr**atamiento:** el paciente inició tratamiento con radioterapia y quimioterapia con paclitaxel y carboplatino de forma paliativa.

Evolución: tras el diagnóstico establecido, el paciente mantiene seguimiento por la Clínica del Dolor, por mal control de dolor localizado a nivel de columna lumbar, requiriendo posteriormente ingreso hospitalario en Oncología. Durante su estancia, el dolor es controlado con analgesia oral y recibe tratamiento con radioterapia sobre metástasis ósea dolorosa de parrilla costal, en una dosis única masiva como tratamiento paliativo antiálgico.

Dada la situación clínica del paciente y tras reunión multidisciplinar del comité de tumores (Oncología Médica y Radioterápica, Neumología y Cirugía Torácica), se propone continuar tratamiento quimioterápico, por lo que finalmente recibe 355 mg de paclitaxel y 930 mg de carboplatino sin toxicidad aguda, manteniendo seguimiento por servicio de Oncología en consultas externas.

DISCUSIÓN

Lo inusual del caso y por lo que es interesante, es la asociación de la arteriopatía tromboembólica y la presencia de infartos pulmonares en un paciente con adenocarcinoma de células de anillo de sello. El adenocarcinoma de células en anillo de sello (ARS) es un subtipo dentro de los adenocarcinomas productores de mucina, que puede surgir prácticamente de todos los órganos, pero afecta más comúnmente a estómago, mama y colon y se complica frecuentemente con metástasis a los ganglios linfáticos regionales, a peritoneo, ovarios, pulmones y médula ósea[1].

Existe una complicación clínico-patológica pulmonar rara y grave que se asocia a carcinomas metastásicos, denominada microangiopatía trombótica tumoral pulmonar (MTTP) y que fue descrita por primera vez por Von Herbay et al en 1990[3]. Actualmente, su patogenia y fisiopatología es poco conocida y se caracteriza a nivel histológico por la proliferación generalizada de miofibroblastos de la íntima de las arterias pequeñas y arteriolas pulmonares, asociada a émbolos generalizados de pequeñas arterias y arteriolas del pulmón en pacientes que presentan carcinoma metastásico[2]. Se manifiesta clínicamente por insuficiencia respiratoria subagu-

da con hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca derecha y muerte súbita[2]. El tumor más común asociado con MTTP es el adenocarcinoma, pobremente diferenciado de la mucosa gástrica y próstata[2]. Aunque ha llamado la atención el aumento de MTTP como una complicación fatal de cáncer gástrico, siguen faltando estudios que aclaren sus características clínicas y patológicas.

Habría sido interesante conocer el origen del tumor primario de nuestro paciente; si relacionásemos las diferentes localizaciones más habituales de los adenocarcinomas, los órganos donde el estudio anatomopatológico ha sido compatible con células en anillo de sello y los tumores en los que se ha descrito la presencia de MTTP asociada, nos encontraríamos que en los tumores en los que se han descrito las tres entidades, tal y como tiene lugar en el caso clínico descrito, han sido en el cáncer gástrico y en el cáncer de próstata.

El planteamiento correcto para completar el estudio del origen primario del tumor habría sido la realización de una endoscopia en busca de un posible origen gástrico y una ecografía y biopsia prostática (aunque el PSA del paciente era normal y en el TAC se describía engrosamiento de la glándula prostática en relación con hipertrofia benigna de próstata). Aun así, sabemos de las limitaciones diagnósticas de los pacientes con neoplasia de origen desconocido cuando llega un momento en el que la prioridad no es encontrar el origen del tumor, sino paliar los síntomas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shin SY, Park H, Chae SW et al. Microangiopathic hemolytic anemia as the first manifestation of metastatic signet ring cell carcinoma of unknown origin: a case report and review of literature. Korean J Lab Med. 2011 Jul; 31(3): 157-61.
2. Chinen K, Tokuda Y, Fujiwara M et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in patients with gastric carcinoma: an analysis of 6 autopsy cases and review of the literature. Pathol Res Pract. 2010 Oct 15; 206(10): 682-9.
3. Okubo Y, Wakayama M, Kitahara K et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy induced by gastric carcinoma: morphometric and immunohistochemical analysis of six autopsy cases. Diagn Pathol. 2011 Mar 30; 6: 27.

MUJER DE 57 AÑOS, FUMADORA ACTIVA, CON ASTENIA Y PÉRDIDA DE PESO

M. Sánchez Bommatty, M. Sánchez Benítez, A. Hidalgo Molina, L. Coromoto Márquez Lagos.

UGC Neumología y Alergia. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

Tercer caso clínico premiado en el Congreso 2014

Resumen

Las enfermedades linfoproliferativas pulmonares se caracterizan por la proliferación de células linfoides o infiltración de éstas en el parénquima pulmonar. Estos trastornos son raramente observados como lesiones primarias en el pulmón, lo que representa sólo el 0,3% de todas las neoplasias pulmonares primarias. Los linfomas de bajo grado son más frecuentes y de mejor pronóstico, siendo los de alto grado de baja prevalencia y de muy mal pronóstico. El caso presentado a continuación es el de una mujer fumadora, con clínica de astenia y pérdida de peso, con estudio radiológico compatible con neoplasia pulmonar primaria. Tras estudio mediante fibrobroncoscopia, donde se visualizaba lesión endobronquial pero no se confirmaba el diagnóstico, la biopsia pulmonar abierta llegó al diagnóstico definitivo de linfoma B de células grandes con fenotipo activado.

Palabras clave: linfoma, pulmón, masa cavitada.

57-YEAR OLD WOMAN, ACTIVE SMOKER WITH ASTHENIA AND WEIGHT LOSS

Abstract

Pulmonary lymphoproliferative diseases are characterized by the proliferation of lymphoid cells or the infiltration of these into the pulmonary parenchyma. These disorders are rarely observed as primary lesions in the lung, which represents only 0.3% of all primary pulmonary neoplasias. Low-grade lymphomas are more frequent and offer better prognosis, with high-grade having low prevalence and very poor prognosis. The case presented herein is that of a woman, smoker, with clinical asthenia and weight loss, with a radiological study compatible with primary pulmonary neoplasia. After studying the patient by means of bronchofiberscopy which showed the endobronchial lesions, but that failed to confirm the diagnosis, an open lung biopsy was performed with the final diagnosis of large-cell B lymphoma with activated phenotype.

Key words: lymphoma; lung; cavitated mass

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades linfoproliferativas afectan al pulmón en raras ocasiones. Pueden ser de tipo benigno o maligno en forma de linfoma pulmonar primario o de afectación pulmonar secundaria, tanto del linfoma Hodgkin como del no Hodgkin. El linfoma pulmonar primario se caracteriza por una proliferación clonal linfoide que afecta a uno o ambos pulmones, parénquima y / o bronquios, en pacientes sin afectación extrapulmonar detectable en el momento del diagnóstico o durante los siguientes tres meses, siendo esto necesario para establecer el diagnóstico, criterios establecidos por Saltzstein.

La clínica puede variar desde asintomático hasta grandes síntomas, como el síndrome de vena cava superior en los de alto grado. Para llegar al diagnóstico, van a ser necesarias pruebas de imagen, como la tomografía computarizada y en ocasiones será necesaria la tomografía por emisión de positrones (PET). Entre los distintos procedimientos diagnósticos se encontrarían la broncoscopia, la ultrasonografía endobronquial o fluoroscopia, siendo hasta en el 64% de los casos necesaria la realización de biopsia pulmonar para llegar al diagnóstico definitivo. Todo diagnóstico de un proceso linfoproliferativo debe incluir estudio de inmunofenotipo mediante inmunhistoquímica o citometría de flujo, completándose el estudio con serología para virus y biopsia de médula ósea.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Anamnesis: paciente mujer, de 59 años, ingresa en Neumología procedente de Urgencias por síndrome constitucional. Sin antecedentes familiares destacables. No presenta alergias medicamentosas conocidas.

De profesión, ama de casa. No animales domésticos

Recibido: 30 de diciembre de 2013. Aceptado: 20 de septiembre de 2014.

Mercedes Sánchez Bommatty
merchedit@hotmail.com

en casa y nunca contacto previo con amianto. Fumadora de 20 cigarrillos al día desde los 14 años, con un índice de consumo acumulado de tabaco (ICAT) de 45 paq/año y leve consumo de etanol.

Entre sus antecedentes destaca diabetes mellitus, tipo 2, en tratamiento con antidiabéticos orales y dislipemia, que trata con estatinas. Hipotirodismo, realizando tratamiento hormonal sustitutivo.
Intervenida hace unos cinco años de extirpación de quiste sebáceo en espalda.

Tratamiento habitual: levotiroxina 100mcg/24h, ácido acetil salicílico 300mg/24h, simvastatina 20mg/24h, metformina/linagliptina 1 comp/12h.

Presenta desde hace unos seis meses clínica de astenia, anorexia y pérdida de peso de unos 7 Kg. No refiere disnea, aunque si tos seca. Nunca hemoptisis ni molestias torácicas. No ha presentado fiebre ni sensación distérmica. Niega otra sintomatología añadida.

Exploración física: al ingreso, buen estado general, normotensa y estable hemodinámicamente. Hidratada y bien perfundida. Se encontraba eupneica en reposo, con saturación periférica de oxígeno basal del 98% y temperatura de 36,7ºC. No ingurgitación yugular a 45º. No adenopatías cervicales, supraclaviculares ni axilares.

La auscultación cardíaca mostraba tonos rítmicos, sin soplos y la respiratoria, conservación del murmullo vesicular sin ruidos añadidos. El abdomen era blando, depresible, sin dolor a la palpación superficial ni profunda, sin presencia de masas ni megalias. Destacaba en región dorsal formación nodular de unos 3cm en espalda, duro, elástico y no doloroso. Extremidades: no edemas con pulsos pedios conservados y simétricos, sin signos de trombosis venosa profunda.

Pruebas complementarias: En las pruebas analíticas, el hemograma presenta hemoglobina de 10,3g/dl y 17.350 leucocitos, con neutrofilia de 15.280. La bioquímica con glucosa de 257mg/dL, urea 43mg/dl, creatinina 0,7mg/dl, enzimas hepáticas e iones plasmáticos con valores dentro de la normalidad, así como los marcadores tumorales. Anticuerpos antinucleares y ANCA normales. El proteinograma era informado con trazado compatible con síndrome inflamatorio crónico de marcada actividad, destacando una beta -2- microglobulina de 3000 microgramos/dl.

En el electrocardiograma realizado a la llegada a Urgencias, se evidenciaba taquicardia sinusal a 112 latidos por minuto, con eje normal y sin alteraciones de la repolarización. En la radiografía de tórax se apreciaba aumento de densidad en lóbulo superior derecho (LSD), con atelectasia de la misma, con imagen de masa cavitada en campo superior izquierdo (figura 1). Ante la sospecha de neoplasia pulmonar, se realizó tomografía axial computarizada (TAC) torácica y abdominal superior, donde se observaba una masa pulmonar con ejes axiales aproximados de 6 x 7 cm, que se extiende del vértice pulmonar a la región hiliar derecha y que oblitera el bronquio lobar del LSD, extendiéndose a menos de 2 cm la carina, provocando la atelectasia completa del mismo. Dicha masa se encuentra en amplio contacto con la pared torácica y contacta con la vena cava superior, rodea a la arteria interlobaris y afila a la arteria del LSD (figura 2).

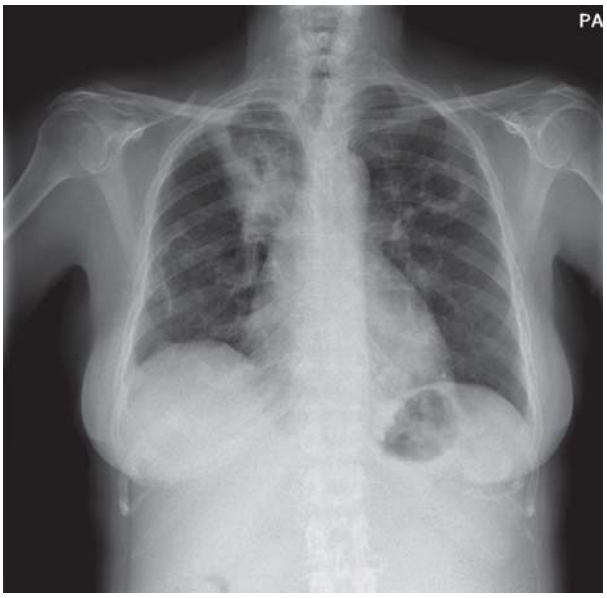


Figura 1: Aumento de densidad en lóbulo superior derecho (LSD) con atelectasia de la misma, con imagen de masa cavitada en campo superior izquierdo.

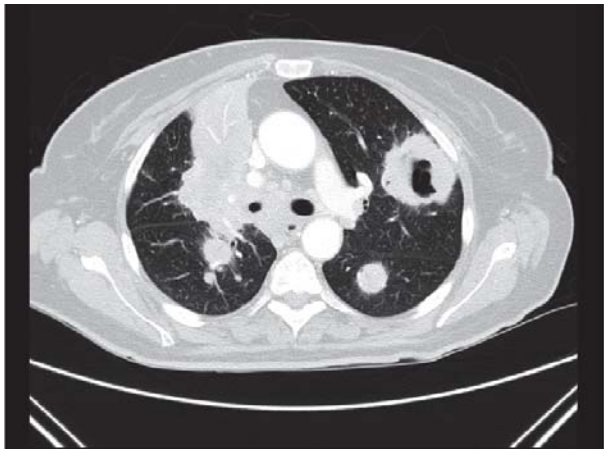


Figura 2: Masa pulmonar que se extiende del vértice pulmonar a la región hiliar derecha y que oblitera el bronquio lobar del LSD, provocando la atelectasia completa del mismo. Contacto con estructuras vasculares. En hemitórax izquierdo se observa nódulo cavitado en LSI y nódulo en LII.

En el resto del pulmón derecho, en lóbulo medio (LM) y lóbulo inferior derecho (LID), se observan 5 nódulos, el mayor de ellos de 9 mm en el segmento medial del LID. Engrosamiento intersticial en LM.
En el pulmón izquierdo, se observa un nódulo cavitado en LSI de 36 mm y otros tres en LII, de 34, 33 y 12 mm. Se objetivaban adenopatías mediastínicas, paratraqueal derechas de 12 mm, subcarinal de 15 mm y prevasculares derechas y paratraqueales izquierdas bajas, así como en ventana aortopulmonar, menores al centímetro. Adenopatías hiliares izquierdas de aproximadamente 1 cm de diámetro. Se apreciaba derrame pericárdico moderado. Las estructuras óseas y el abdomen superior eran normales. Por tanto, el patrón radiológico era compatible con neoplasia pulmonar en LSD, estadio IV (T4N2M1).

Tras las pruebas de imagen, se realiza fibrobroncoscopia, siendo normal el árbol bronquial izquierdo. En el árbol bronquial derecho se evidenciaba estenosis completa del lobar superior derecho con tumoración, con superficie necrótica y sangrante al roce, con implantes tumorales a menos de 2 cm de carina traqueal, realizándose cepillado y múltiples biopsias. El bronquio intermediario, LM y LID eran normales. Igualmente, se realizó punción aspiración con aguja fina (PAAF) de nódulo subcutáneo en espalda, siendo compatible con quiste epidermoide.

Las muestras obtenidas durante la fibrobroncoscopia (FB) fueron negativas para malignidad, informadas como material necrótico. Posteriormente, se realizaron dos nuevas exploraciones, en la que se apreciaban, como en la primera FB, signos directos y se tomaron nuevas muestras mediante biopsia transbronquial y PAAF intralesional, nuevamente negativas para malignidad.

Se recurrió a la realización de PAAF de adenopatías mediastínicas mediante ecoendoscopia digestiva, en el que se apreciaban, además de la masa hiliar derecha de aspecto sólido, voluminosas adenopatías subcarinales con áreas de diferente ecogenicidad. Se realizaron PAAF, tanto de la lesión pulmonar como de las adenopatías. Uno de los bloques celulares apenas presentaban células, pero en otro bloque celular se apreciaban ocasionales células, probablemente tumorales, que expresan ALC, por lo que podría tratarse de linfoma, pero el material es insuficiente para obtener con precisión el diagnóstico.

Un nuevo estudio de TAC de tórax constataba progresión clara de la enfermedad, con aumento del tamaño de las lesiones, tanto de la masa del LSD con mayor pérdida de volumen, así como del resto de lesiones nodulares. Además, destacaba la aparición de nuevas lesiones en ambos pulmones.

Ante la no filiación de las lesiones, se procedió a la realización de biopsia pulmonar mediante videotoracoscopia, apreciándose LSD de aspecto congestivo y tumoral, mostrando el resto de los lóbulos afectos, nódulos subpleurales e intraparenquimatosos a la palpación, sugestivos de malignidad. Tras valoración por anatomía patológica de la pieza quirúrgica, las secciones de parénquima pulmonar mostraban una proliferación de células linfoides de fenotipo B, que expresan CD20, con alto índice de proliferación tumoral, Ki 67 positivo en el 80% de células tumorales. Son negativas para bcl-6 y CD 10.

Diagnóstico: linfoma B de células grandes compatible con fenotipo activado.

Tratamiento: durante el ingreso no se trató a la paciente, debido a la falta de síntomas. Continuaba con astenia y destacaban glucemias capilares alteradas, que se controlaron con insulinoterapia. Desde el punto de vista neumológico, no precisó tratamiento alguno. Una vez diagnosticada, la paciente ha iniciado tratamiento con quimioterapia por parte de la Unidad de Hematología.

Evolución: la paciente ingresó a cargo de Neumología para estudio de los hallazgos de la radiografía de tórax inicial. En el transcurso de la realización de las pruebas seguía refiriendo astenia, sin tos, disnea ni otra sintomatología asociada. Posteriormente, fue dada de alta, acudiendo de forma ambulatoria a la recogida de resultados e ingresando de forma programada para realización de ecoendoscopia digestiva y biopsia pulmonar. En una de las revisiones refería cefaleas de unos días de evolución, con sensación de mareos, por lo que ante la sospecha de neoplasia pulmonar primaria, estadio IV, realizamos TAC craneal, en el que no se apreciaban lesiones ocupantes de espacios, descartando enfermedad metastásica a dicho nivel.

Una vez diagnosticada de linfoma B de células grandes, la paciente ha sido valorada por Hematología, completando estudio con serología de virus, siendo negativo para el virus de inmunodeficiencia humana, hepatitis e infección por citomegalovirus. Fueron positivos los marcadores serológicos para infección por virus Epstein Barr, compatible con infección pasada. Igualmente, se realizó biopsia de médula ósea, en la que no se evidencia infiltración neoplásica.

Tras finalización del estudio, ha recibido tratamiento por parte de Hematología. En el control radiológico posterior, alrededor de unos dos meses, se continúan apreciando las lesiones pulmonares en am-

bos hemitórax, sin evidenciarse reducción del tamaño de las mismas. Actualmente, continúa en seguimiento por dicha unidad.

DISCUSIÓN

Las enfermedades linfoproliferativas pulmonares se caracterizan por la proliferación de células linfoides o infiltración de éstas en el parénquima pulmonar. La proliferación puede ser benigna, presentándose como hiperplasia nodular focal, bronquiolitis folicular o neumonía intersticial linfoide. Y entre las formas malignas, pueden clasificarse en linfoma maligno pulmonar primario, linfoma del paciente inmunodeprimido o afectación pulmonar secundaria por diseminación hematógena o contigüidad desde el hilio o el mediastino en paciente con linfoma Hodgkin o linfoma no Hodgkin[1].

Estos trastornos linfoproliferativos son raramente observados como lesiones primarias en el pulmón, lo que representa sólo el 0,3% de todas las neoplasias pulmonares primarias, el 1% de todos los casos de linfoma no Hodgkin y el 3 - 4% de todas las manifestaciones extranodales de linfoma no Hodgkin[2].

Como hemos mencionado anteriormente, su incidencia es muy baja y para el diagnóstico de linfoma pulmonar primario es necesario cumplir los criterios establecidos por Saltzstein[3]: afectación pulmonar uni - o bilateral, con o sin adenopatías mediastínicas o hiliares y sin evidencia de enfermedad extratorácica en los 3 meses siguientes del diagnóstico.

En la clasificación de la OMS de 2008[4], los linfomas pulmonares primarios se dividen en linfoma no hodgkiniano primario de pulmón de células B y granulomatosis linfomatoidea. Dentro del primer grupo, se establecería una subdivisión en linfoma pulmonar primario de células B de bajo grado (58 - 87% de todos los casos de linfoma pulmonar primario), que en un 90% de las ocasiones es linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT/BALT), linfoma primario pulmonar de células B de alto grado (11 - 19% de todos los casos de linfoma pulmonar primario), plasmocitoma pulmonar primario y linfoma pulmonar intravascular.

En cuanto al linfoma pulmonar primario de alto grado de células B, es posible que se haya subestimado su incidencia, pues se extiende rápidamente al mediastino y a localizaciones extratorácicas. Se ha visto que en un 50% de los casos puede coexistir con el linfoma de células B tipo MALT. Lo que se ha comprobado de manera concluyente es que con frecuencia se presentan en pacientes inmunodeprimidos o con enfermedad del tejido conectivo. La edad de inicio es aproximadamente a los 60 años, excluidos los pacientes con infección por el VIH[5].

Los pacientes con linfoma de bajo grado, a menudo permanecen asintomáticos, siendo los síntomas, cuando aparecen, inespecíficos. Los linfomas de alto grado son más sintomáticos, de esta forma, la tos, la disnea, la hemoptisis y el dolor torácico son frecuentemente descritos, siendo más comunes que los síntomas constitucionales, como la pérdida de peso, fiebre o sudores nocturnos[5]. En ocasiones, se presenta como síndrome de vena cava superior. Por lo general, muestra una rápida progresión y la supervivencia a corto plazo es baja, presentado en ocasiones remisiones transitorias. Debido a la variedad de la sintomatología, el diagnóstico es a menudo difícil. El muy mal pronóstico de estos pacientes se debe, fundamentalmente, a retrasos en el diagnóstico y el inicio del tratamiento, debido a su extraordinaria presentación[2].

La manifestación radiológica más frecuente es en forma de masa mal definida, con broncograma aéreo. También pueden aparecer atelectasias asociadas a estenosis bronquiales. La existencia de cavitación en los linfomas es extremadamente rara, así como la afectación de la pleura[2]. En los pacientes con infección por el VIH, se suelen encontrar múltiples nódulos que pueden estar cavitados.

Los hallazgos de laboratorio son inespecíficos y suelen ser normales. Sólo unos pocos pacientes han aumentado niveles de LDH o beta 2-microglobulina en el suero[2].

A menudo, la fibrobroncoscopia objetiva estenosis infiltrativa o por masa exofítica[6] hasta en el 50% de los casos. La afectación endobronquial de los linfomas no hodgkinianos ocurre, sobre todo, en presencia de una enfermedad diseminada[7].

El diagnóstico histológico se puede obtener con biopsias bronquiales, transbronquiales o por PAAF transtorácica. La biopsia transbronquial es mayor cuando está dirigida a alteraciones radiológicas visibles. La fluoroscopia y ultrasonografía endobronquial son herramientas valiosas para detectar masas o consolidaciones pulmonares, aumentando el rendimiento diagnóstico de la biopsia transbronquial[2]. Sin embargo, un diagnóstico histológico es posible en sólo el 30 - 50 % de los pacientes sometidos a biopsia transbronquial, debido a la ausencia de signos específicos en un gran número de las muestras. El lavado broncoalveolar hace evidente una infiltración linfoide en cerca del 65% de los casos[8], siendo útil cuando los estudios moleculares e inmunofenotípicos están disponibles[9]. El diagnóstico definitivo de linfoma pulmonar se hace, con frecuencia, tras el análisis de la pieza quirúrgica, lo que produce que las resecciones pulmonares sean más

amplias de lo exigido, ya que el principal diagnóstico diferencial se establece con el carcinoma pulmonar. En algunos casos, la infiltración linfomatosa afecta al parénquima pulmonar de forma difusa y el diagnóstico se realiza por una biopsia pulmonar a cielo abierto.

Todo diagnóstico de un proceso linfoproliferativo debe incluir estudio de inmunofenotipo mediante inmunhistoquímica o citometría de flujo, completándose el estudio con serología para virus y biopsia de médula ósea[2].

El estudio anatomopatológico puede mostrar células con actividad mitótica y el infiltrado linfoide afecta a las estructuras bronquiales, vasculares o pleurales. Se puede encontrar necrosis. Dado el alto grado de atipia, suele ser necesario emplear técnicas de inmunohistoquímica.

En el caso planteado, nuestra paciente, fumadora, no inmunocomprometida, presentaba masa cavitada y nódulos bilaterales, siendo la primera posibilidad diagnóstica la neoplasia pulmonar primaria, resultando los posibles diagnósticos diferenciales la granulomatosis de Wegener y la enfermedad linfoproliferativa.

Como describe la literatura, el proceso diagnóstico del linfoma pulmonar primario pasa desde la realización de fibrobroncoscopia, con biopsia transbronquial y llegando a la biopsia quirúrgica, procedimiento diagnóstico definitivo en este caso, en el que la realización de tres broncoscopias con múltiples biopsias no llegaron al diagnóstico.

La aparición de lesiones cavitadas es excepcional en pacientes inmunocompetentes, siendo habitual forma de presentación en pacientes portadores de infección HIV, como nódulos o masas cavitadas bilaterales.

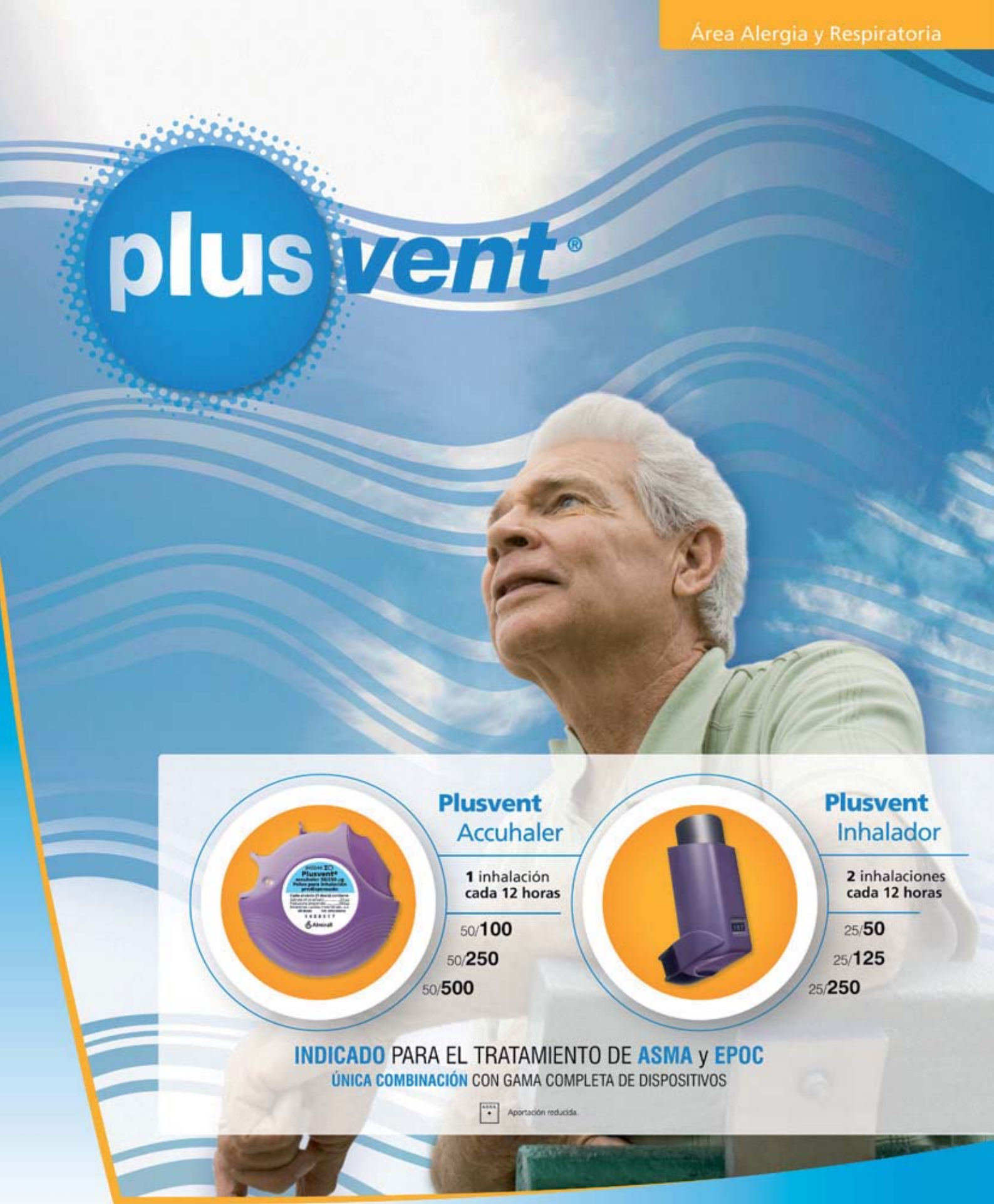
Existen pocos casos en la literatura de masas cavitadas como manifestación de linfoma pulmonar primario. Destaca el caso de un varón de 76 años, no fumador, presentando clínica de disnea, tos y expectoración, evidenciándose en los estudios de imagen lesión cavitada única y llegándose al diagnóstico definitivo mediante la exéresis de una adenopatía cervical, que apareció durante la evolución del cuadro clínico[10]. Otro de los casos descritos, se trataba de una paciente de menor edad, diagnosticada inicialmente de granulomatosis de Wegener y posteriormente se confirmó la presencia de linfoma mediante la biopsia pulmonar[11].

Lo excepcional de este caso, no es la rareza del linfoma pulmonar primario, sino la importancia que tiene el no olvidar las enfermedades linfoproliferativas como posibilidades diagnósticas en la patología pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nicholson AG, Poletti V, Semenzato G. Lymphoproliferative lung disease. In: Gibson J, Geddes D, Costabel U, et al., eds. Respiratory Medicine. 3rd Edn. London, Harcourt Health Sciences, 2003; pp. 1694–1707.
2. Poletti V, Ravaglia C, Tomassetti S et al. Lymphoproliferative lung disorders: clinicopathological aspects. Eur Respir Rev 2013; 22: 427–436.
3. Saltzstein SL. Pulmonary malignant lymphomas and pseudolymphomas: classification, therapy and prognosis. Cancer 1963; 17: 117-20.
4. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al., eds. WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid tissues. Lyon, IARC Press, 2008.
5. Cadranel J, Wislez M, Antoine M. Primary pulmonary lymphoma. Eur Respir J 2002; 20: 750-62.
6. Cordier JF, Chailleux E, Lauque D et al. Primary pulmonary lymphomas. A clinical study of 70 cases in nonimmunocompromised patients. Chest 1993; 103: 201-8.
7. Kilgore TL, Chansen MH. Endobronchial non-Hodgkin´s lymphoma. Chest. 1983; 84: 58-61.
8. Drut R. Pulmonary lymphoma in an inmunocompromised host. Am J Surg Pathol. 1996; 20: 643-4.
9. Poletti V, Chilosi M, Olivieri D. Diagnostic invasive procedures in diffuse infiltrative lung diseases. Respiration 2004; 71: 107–119.
10. Martínez Rivera C, Bonnin Vilaplana M, Simón Adiego C et al. Masa cavitada como forma de presentación de un linfoma pulmonar primario. Arch Bronconeumol 2004; 40(2): 94-6.
11. Miyahara N, Eda R, Umemori Y et al. Pulmonary lymphoma of large B-cell type mimicking Wegener's granulomatosis. Intern Med 2001; 40: 786-90.

plusvent®



Plusvent
Accuhaler

1 inhalación
cada 12 horas

50/**100**
50/**250**
50/**500**

Plusvent
Inhalador

2 inhalaciones
cada 12 horas

25/**50**
25/**125**
25/**250**

INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE **ASMA** y **EPOC**

ÚNICA COMBINACIÓN CON GAMA COMPLETA DE DISPOSITIVOS

Aportación reducida

Almirall

Soluciones pensando en ti

www.solucionesalmirall.com

plusvent®

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO: PLUSVENT® inhalador: PLUSVENT® 25/50 µg Suspensión para inhalación en envase a presión. PLUSVENT® 25/125 µg Suspensión para inhalación en envase a presión. PLUSVENT® 25/250 µg Suspensión para inhalación en envase a presión. PLUSVENT® accuhaler: PLUSVENT® accuhaler 50/100 µg Polvo para inhalación. PLUSVENT® accuhaler 50/250 µg Polvo para inhalación. PLUSVENT® accuhaler 50/500 µg Polvo para inhalación. **2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITÁTIVA:** Cada aplicación de PLUSVENT® inhalador proporciona: Xinafoato de salmeterol equivalente a 25 microgramos de salmeterol y 50,125 ó 250 microgramos de propionato de fluticasona (liberados de la válvula). Esto equivale a 21 microgramos de salmeterol y a 44,110 ó 220 microgramos de propionato de fluticasona liberados del aplicador (dosis liberada). Cada dosis de PLUSVENT® accuhaler contiene: Xinafoato de salmeterol equivalente a 50 microgramos de salmeterol y 100, 250 ó 500 microgramos de propionato de fluticasona. **3. FORMA FARMACEUTICA:** PLUSVENT® inhalador: suspensión para inhalación en envase a presión. PLUSVENT® accuhaler: polvo para inhalación, predispensado. **4. DATOS CLINICOS: 4.1. Indicaciones terapéuticas:** Asma: PLUSVENT® inhalador. PLUSVENT® accuhaler están indicados para el tratamiento regular del asma cuando la administración de una combinación (un agonista ß2 de acción prolongada y un corticosteroide por vía inhalatoria) sea apropiada (pacientes insuficientemente controlados con corticosteroides inhalados y agonistas ß2 de acción corta administrados "a demanda" o pacientes adecuadamente controlados con un agonista ß2 de acción prolongada y con un corticosteroide por vía inhalatoria.) Nota: PLUSVENT® accuhaler 50/100 no se considera adecuado para el tratamiento del asma grave en niños y adultos. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: PLUSVENT® accuhaler está indicado en el tratamiento sintomático de pacientes con EPOC con un VEMS <60% del normal pre-broncodilatador y un historial de exacerbaciones repetidas, que continúan presentando síntomas significativos a pesar del uso regular de una terapia broncodilatadora. **4.2. Posología y forma de administración:** PLUSVENT® inhalador y PLUSVENT® accuhaler se administrarán solamente por vía inhalatoria. Se hará saber a los pacientes que deben usar diariamente PLUSVENT® inhalador o PLUSVENT® accuhaler, a fin de obtener un beneficio óptimo, aún cuando estén asintomáticos. Los pacientes deberán ser examinados regularmente por un médico, de manera que la dosis de PLUSVENT® que reciban siga siendo la óptima y sólo se modifique por consejo médico. Deberá ajustarse la dosis a fin de que se administre la más baja con la que se mantenga un control eficaz de los síntomas. Cuando el control de los síntomas se mantenga con la dosis más baja de la combinación, el siguiente paso podría consistir en probar el tratamiento con un corticosteroide por vía inhalatoria únicamente. Como alternativa, aquellos pacientes que precisaran de un agonista ß2 de acción prolongada podrían recibir PLUSVENT una vez al día si, en opinión de su médico, éste fuera el tratamiento adecuado para mantener el control de la enfermedad. En caso que la pauta posológica de una vez al día se administre a un paciente con antecedentes de síntomas nocturnos, la dosis debiera ser administrada por la noche, mientras que si el paciente presenta un historial de síntomas principalmente diurnos, la dosis debiera administrarse por la mañana. Los pacientes deberán recibir la dosis de PLUSVENT® que contenga la cantidad apropiada de propionato de fluticasona adecuada a la gravedad de su enfermedad. Nota: PLUSVENT® inhalador 25/50 microgramos no se considera adecuado en adultos y niños con asma grave. Los médicos deben conocer que, en pacientes con asma, el propionato de fluticasona es tan eficaz como otros esteroides inhalados a la mitad aproximadamente de la dosis diaria en microgramos. Por ejemplo, 100 mcg de propionato de fluticasona equivalen aproximadamente a 200 mcg de dipropionato de beclometasona (conteniendo CFC) o budesonida. Si un paciente individual necesitara una posología no incluida en el régimen recomendado, se deberán prescribir las dosis apropiadas de beta-agonista y/o corticosteroide. Dosis recomendadas: ASMA: Adultos y adolescentes de 12 y más años de edad: PLUSVENT® inhalador: Dos inhalaciones (25 mcg de salmeterol y 50 mcg de propionato de fluticasona) dos veces al día, o bien : Dos inhalaciones (25 mcg de salmeterol y 125 mcg de propionato de fluticasona) dos veces al día, o bien: Dos inhalaciones (25 mcg de salmeterol y 250 mcg de propionato de fluticasona) dos veces al día. PLUSVENT® accuhaler: Una inhalación (50 mcg de salmeterol y 100 mcg de propionato de fluticasona) dos veces al día, o bien: Una inhalación (50 mcg de salmeterol y 250 mcg de propionato de fluticasona) dos veces al día, o bien: Una inhalación (50 mcg de salmeterol y 500 mcg de propionato de fluticasona) dos veces al día. Niños de 4 y más años: PLUSVENT® accuhaler: Una inhalación (50 mcg de salmeterol y 100 mcg de propionato de fluticasona) dos veces al día. La dosis máxima permitida en niños es de 1 aplicación de 50/100 mg dos veces al día (100 mg de propionato de fluticasona dos veces al día). No se dispone de datos acerca del uso de PLUSVENT® en niños menores de 4 años. PLUSVENT® inhalador: Dos inhalaciones de 25 microgramos de salmeterol y 50 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día. La dosis máxima permitida en niños es de 2 inhalaciones de 25/50 mg dos veces al día (100 mg de propionato de fluticasona dos veces al día). No se dispone de datos que apoyen el uso de Plusvent Inhalador en niños menores de 4 años. Se recomienda la utilización de una cámara de inhalación con el inhalador para obtener el mayor beneficio terapéutico en el caso de pacientes (en especial niños pequeños) que tengan dificultad para coordinar la inhalación con la aplicación (ver el apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). EPOC: Adultos: PLUSVENT® accuhaler: Una inhalación de 50 microgramos de salmeterol y 500 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día. Grupos especiales de pacientes: PLUSVENT® accuhaler: No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos o en aquellos con insuficiencia renal. No se dispone de datos para usar PLUSVENT® en pacientes con insuficiencia hepática. Utilización del accuhaler: El dispositivo se abre y prepara deslizando la palanca. La boquilla se coloca entonces en la boca y se cierran los labios a su alrededor. La dosis puede inhalarse a continuación y cerrarse el dispositivo. Comprobación del inhalador: Antes de usar por primera vez el inhalador quitar el protector del aplicador bucal o boquilla apretando suavemente por lo lados, agitar bien el inhalador, y liberar al aire aplicaciones hasta que el contador de dosis marque 120 para asegurar, de esta manera, el funcionamiento del inhalador. Si ha transcurrido una semana o más sin utilizar el inhalador, quitar el protector del aplicador, agitar bien el inhalador y liberar al aire dos aplicaciones. Cada vez que se libere una aplicación, el contenedor de dosis disminuirá en una unidad. **4.3. Contraindicaciones:** La administración de PLUSVENT® está contraindicada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los principios activos o al excipiente. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo:** El tratamiento del asma debe seguir normalmente un programa escalonado, debiéndose controlar clínicamente la respuesta del paciente y mediante pruebas de función pulmonar. PLUSVENT® inhalador y PLUSVENT® accuhaler no deben utilizarse para el tratamiento de los síntomas agudos del asma para los que se requiere el uso de un broncodilatador de rápida y corta duración de acción. Se advertirá a los pacientes que dispongan de su medicación para el alivio de sus síntomas en un ataque de asma agudo en todo momento. PLUSVENT® inhalador y PLUSVENT® accuhaler no están dirigidos al tratamiento inicial del asma hasta que se haya determinado la necesidad de corticosteroides y una posología aproximada. La utilización creciente de broncodilatadores de corta duración de acción para aliviar los síntomas del asma indica un empeoramiento en el control del asma y los pacientes deberán ser examinados por un médico. Un empeoramiento repentino y progresivo en el control del asma puede poner en peligro la vida del paciente, debiendo éste buscar atención médica inmediata. Deberá considerarse el hecho de aumentar la terapia corticosteroidea. Además, en caso de que con la posología actual de PLUSVENT® no se consiga controlar adecuadamente el asma, el paciente deberá ser examinado por un médico. Deberá considerarse la posibilidad de incluir terapias corticosteroideas adicionales en pacientes con asma o EPOC. El tratamiento con PLUSVENT® no debe suspenderse bruscamente en pacientes con asma debido al riesgo de aparición de exacerbaciones. Debe realizarse un ajuste descendente de la dosis bajo supervisión médica. Los pacientes con EPOC que suspendan el tratamiento pueden sufrir una descompensación de los síntomas y deben ser supervisados por un médico. Como en el caso de todos los medicamentos administrados por vía inhalatoria que contienen corticosteroides, PLUSVENT® se administrará con precaución a pacientes con tuberculosis pulmonar. PLUSVENT® deberá administrarse con precaución a pacientes con problemas cardiovasculares graves, incluyendo anormalidades en el ritmo cardiaco, diabetes mellitus, hipopotasemia no tratada o tirotoxicosis. Se ha informado de raros casos de incremento en los niveles de glucosa sanguínea (ver apartado 4.8. Reacciones adversas), lo cual debe ser tenido en cuenta cuando se prescribe a pacientes con diabetes mellitus. El tratamiento sistémico con agonistas beta 2 puede producir una hipopotasemia potencialmente grave pero los niveles plasmáticos de salmeterol son muy bajos tras la inhalación de dosis terapéuticas. Al igual que con otra terapia para administración por vía inhalatoria, puede aparecer broncospasmo paradójico, aumentando de forma inmediata la sibilancia tras la administración. Deberá interrumpirse inmediatamente la administración de PLUSVENT® ,examinar al paciente e instituir una terapia alternativa si fuera necesario. PLUSVENT® accuhaler contiene hasta 12,5 miligramos/dosis de lactosa. Puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben usar este medicamento. Deberá tenerse cuidado cuando los pacientes pasen a recibir tratamiento con PLUSVENT®, particularmente si hubiera alguna razón para suponer que la función corticosuprarrenal está alterada a causa de un tratamiento previo con esteroides por vía sistémica. Pueden aparecer efectos sistémicos con cualquier corticosteroide administrado por vía inhalatoria, especialmente a dosis elevadas prescritas durante largos períodos. La probabilidad de que estos efectos aparezcan es mucho menor que con corticosteroides administrados por vía oral. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, aspecto cushingoideo, supresión corticosuprarrenal, retraso en el crecimiento de niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral del hueso, cataratas y glaucoma. Por lo tanto, es importante someter a los pacientes a controles periódicos y reducir la dosis de corticosteroide inhalado a la dosis mínima con la que se mantenga un control eficaz del asma. Se recomienda controlar de forma regular la altura de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticosteroides inhalados. Se debe considerar la administración adicional de corticosteroides por vía sistémica durante períodos de estrés o cirugía electiva. Como la absorción sistémica tiene lugar en gran manera a través de los pulmones, el uso de un espaciador con el inhalador dosificador puede aumentar la liberación de fármaco en los pulmones. Debe advertirse que este hecho podría potencialmente conducir a un aumento del riesgo de aparición de efectos adversos sistémicos. Los beneficios del tratamiento con propionato de fluticasona por vía inhalatoria deberían reducir la necesidad de administrar esteroides por vía oral, pero los pacientes transferidos que reciban terapia con esteroides por vía oral pueden seguir estando en situación de riesgo de alteración de la reserva corticosuprarrenal durante un tiempo considerable. Los pacientes que han requerido una terapia corticosteroidea de emergencia con dosis altas en el pasado, pueden también estar en situación de riesgo. Esta posibilidad de alteración residual deberá siempre tenerse en cuenta en situaciones de emergencia y electivas que probablemente produzcan estrés, debiéndose considerar la instauración de un tratamiento corticosteroideo apropiado. El grado de insuficiencia corticosuprarrenal puede requerir el consejo de un especialista antes de los procedimientos electivos. El ritonavir puede aumentar de manera considerable las concentraciones de propionato de fluticasona en plasma. Por lo tanto, debería evitarse el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente sea mayor que el riesgo de aparición de efectos secundarios de tipo cotisteroide. También hay un aumento del riesgo de que aparezcan efectos adversos sistémicos cuando se combina el propionato de fluticasona con otros inhibidores potentes del CYP3A (Ver apartado 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Deberá evitarse la utilización de beta bloqueantes tanto selectivos como no selectivos en pacientes con asma, a menos que haya razones que obliguen a ello. El uso simultáneo de otros fármacos que contengan agonistas beta adrenérgicos puede tener un efecto potencialmente aditivo. En circunstancias normales, se obtienen bajas concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona después de la inhalación, debido a un intenso metabolismo de primer paso hepático y a un alto aclaramiento sistémico producido por el citocromo P450 3A4 en el intestino e hígado. Por lo tanto, es improbable que se produzcan interacciones medicamentosas clínicamente significativas en las que intervenga el propionato de fluticasona. En un estudio sobre interacción llevado a cabo con propionato de fluticasona en sujetos sanos, se ha demostrado que 200 mg de ritonavir (potente inhibidor del citocromo P450 3A4) dos veces al día pueden aumentar varios cientos de veces las concentraciones de propionato de fluticasona en plasma, originando unas concentraciones de cortisol sérico marcadamente reducidas. Se carece de información relativa a esta interacción para el propionato de fluticasona inhalado, pero se espera un importante aumento en los niveles plasmáticos de propionato de fluticasona. Se han notificado casos de síndrome de Cushing y de supresión corticosuprarrenal. Debería evitarse el uso de la combinación, a menos que el beneficio potencial para el paciente sea mayor que el riesgo de aparición de efectos secundarios sistémicos de tipo corticosteroide. En un estudio realizado en voluntarios sanos, el ketoconazol, inhibidor ligeramente menos potente del CYP3A, produjo un aumento de la exposición a propionato de fluticasona tras una única inhalación del 150%. Esto produjo una mayor reducción de los niveles de cortisol plasmático en comparación con el propionato de fluticasona solo. También se espera que el tratamiento concomitante con otros inhibidores potentes del CyP3A, como el itraconazol, aumente la exposición sistémica de propionato de fluticasona y el riesgo de efectos adversos sistémicos. Se recomienda tener precaución y evitar, en la medida de lo posible, el tratamiento a largo plazo con estos fármacos. **4.6. Embarazo y lactancia:** No existen datos suficientes sobre el uso de salmeterol y propionato de fluticasona durante el embarazo y lactancia en humanos para poder evaluar los posibles efectos nocivos. En estudios realizados con animales, se produjeron anormalidades fetales tras la administración de agonistas del receptor beta 2 adrenérgico y glucocorticosteroides. Sólo se debe considerar la administración de PLUSVENT® a mujeres embarazadas si el beneficio esperado para la madre supera cualquier posible riesgo para el feto. En mujeres embarazadas se debe utilizar la dosis mínima eficaz de propionato de fluticasona requerida para mantener un control adecuado del asma. No se dispone de datos relativos a la leche humana. En ratas, tanto salmeterol como propionato de fluticasona se excretan en la leche. Únicamente se deberá considerar la administración de PLUSVENT® a mujeres en período de lactancia si el beneficio esperado para la madre es superior al posible riesgo para el niño. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria:** No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8. Reacciones adversas:** Como PLUSVENT® contiene salmeterol y propionato de fluticasona, es de esperar que aparezcan reacciones adversas de naturaleza y gravedad similares a las atribuidas a cada uno de los compuestos. No aparecen reacciones adversas adicionales tras la administración conjunta de los dos compuestos. Como sucede con cualquier otra terapia administrada por vía inhalatoria, puede aparecer broncospasmo paradójico. A continuación figuran las reacciones adversas que han sido atribuidas a la administración de salmeterol o propionato de fluticasona. Salmeterol: Se han comunicado efectos secundarios farmacológicos de un tratamiento con un agonista beta 2, tales como temblor, palpitaciones y cefalea, pero tienden a ser transitorios y disminuyen con una terapia regular. En algunos pacientes pueden aparecer arritmias cardiacas (incluyendo fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístoles). Ha habido informes de artralgia, mialgia, calambres musculares, irritación orofaríngea y reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción, edema y angioedema. Propionato de fluticasona: En algunos pacientes pueden aparecer ronquera y candidiasis (afta) en boca y garganta. Tanto la ronquera como la incidencia de candidiasis pueden aliviarse haciendo gargarismos con agua tras utilizar PLUSVENT®. La candidiasis sintomática puede tratarse mediante una terapia antifúngica tópica mientras se continúa el tratamiento con PLUSVENT®. Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad cutánea. Se han notificado raramente casos de edema facial y orofaríngeo. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, aspecto cushingoideo, supresión corticosuprarrenal, retraso en el crecimiento de niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral del hueso, cataratas y glaucoma (véase 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se ha informado de raros casos de incremento en los niveles de glucosa sanguínea. Ensayos clínicos con PLUSVENT® Las siguientes reacciones adversas (>1/100 y <1/10) fueron comunicadas de forma habitual: Ronquera/disfonía, irritación de garganta, cefalea, candidiasis en boca y garganta y palpitaciones. **4.9. Sobredosificación:** No se dispone de datos procedentes de ensayos clínicos relativos a la sobredosis con PLUSVENT®; no obstante, a continuación se facilitan datos acerca de la sobredosis con ambos fármacos: Los signos y síntomas de sobredosificación con salmeterol son temblor, cefalea y taquicardia. Los antídotos preferidos son fármacos bloqueantes beta adrenérgicos cardioselectivos, los cuales deberán usarse con precaución en pacientes con antecedentes de broncoespasmo. Si el tratamiento con PLUSVENT® accuhaler ha de interrumpirse debido a una sobredosis del componente agonista beta, deberá considerarse la administración de un tratamiento esteroideo de sustitución adecuado. También puede aparecer hipopotasemia y debe considerarse la reposición de potasio. Aguda: La inhalación de forma aguda de dosis de propionato de fluticasona, superiores a las recomendadas, puede conducir a una supresión temporal de la función corticosuprarrenal. Esto no hace necesario tomar ninguna acción de emergencia ya que la función corticosuprarrenal se recupera en algunos días, como se comprueba en las determinaciones de cortisol en plasma. Sobredosificación crónica de propionato de fluticasona inhalado: Véase el apartado 4.4 riesgo de supresión corticosuprarrenal. Puede ser necesario realizar un seguimiento de la reserva corticosuprarrenal. En casos de sobredosificación de propionato de fluticasona, puede continuarse la terapia con PLUSVENT con una posología adecuada para el control de los síntomas (véase "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **5. DATOS FARMACEUTICOS: 5.1. Relación de excipientes:** PLUSVENT® inhalador: Norflurano (HFA 134 a) . PLUSVENT® accuhaler: Lactosa monohidrato. **5.2. Incompatibilidades:** No aplicable. **5.3. Periodo de validez:** PLUSVENT® inhalador: 1 año . PLUSVENT® accuhaler: 18 meses. **5.4. Precauciones especiales de conservacion:** PLUSVENT® accuhaler : No conservar a temperatura superior a 30ºC. PLUSVENT® inhalador: no conservar a temperatura superior a 25ºC. No congelar. Conservar protegido de la luz solar directa. **5.5. Naturaleza y contenido del recipiente:** PLUSVENT® inhalador: La suspensión está contenida en un envase presurizado de 8 ml, de aleación de aluminio, laqueado en su cara interna y sellado con una válvula dosificadora. Los envases se acoplan a aplicadores de plástico provistos de una boquilla y ajustados a un protector contra el polvo. El cartucho tiene un contador de dosis acoplado, qué indica el número de aplicaciones de fármaco que quedan. El número se ve por una ventana que hay en la parte posterior del aplicador. Un envase presurizado libera 120 aplicaciones. PLUSVENT® accuhaler: El polvo para inhalación está incluido en blísteres formados por una base recubierta de PVC y una cubierta de aluminio exfoliable. La tira está dentro de un dispositivo moldeado de plástico. Los dispositivos de plástico se disponen en envases de cartón que contienen 1 accuhaler x 60 dosis. **5.6. Instrucciones de uso y manipulacion:** PLUSVENT® inhalador: Se debe informar cuidadosamente a los pacientes acerca del uso correcto de su inhalador (véase prospecto para paciente).Como en el caso de la mayoría de los medicamentos administrados por vía respiratoria dispuestos en envases presurizados, puede disminuir el efecto terapéutico si el envase se enfría. El envase no debe ser perforado, roto o quemado aun cuando aparentemente esté vacío. NO SUMERGIR EN AGUA EL ENVASE METALICO. PLUSVENT® accuhaler: Libera un polvo que se inhala en los pulmones. Un indicador de dosis en el accuhaler señala el número de dosis que quedan. Para disponer de instrucciones detalladas, consúltese el prospecto para paciente. **6. PRESENTACION Y PVP (I.V.A.):** PLUSVENT® 25/50 inhalador Suspensión para inhalación en envase a presión, envase con 120 aplicaciones, 41,28 €. PLUSVENT® 25/ 25inhalador Suspensión para inhalación en envase a presión, envase con 120 aplicaciones. 59,36 €. PLUSVENT® 25/250 inhalador Suspensión para inhalación en envase a presión, envase con 120 aplicaciones, 81,38 €. PLUSVENT® 50/ 00 Accuhaler Polvo para inhalación (predispensado), envase con 60 alveólos, 45,86 €. PLUSVENT® 50/250 Accuhaler Polvo para inhalación (predispensado), envase con 60 alveólos, 61,52 €. PLUSVENT® 50/500 Accuhaler Polvo para inhalación (predispensado), envase con 60 alveólos, 83,03 €. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION: LABORATORIOS ALMIRALL, S.A., General Mitre, 151, 08022 Barcelona. 8. NUMERO (S) DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION:** PLUSVENT® 25/50 inhalador: nº de registro 63.869. PLUSVENT® 25/125 inhalador: nº de registro 63.870. PLUSVENT® 25/250 inhalador: nº de registro 63.871, PLUSVENT® 50/100 accuhaler: nº de registro 62.842, PLUSVENT® 50/250 accuhaler: nº de registro 62.843, PLUSVENT® 50/500 accuhaler: nº de registro 62.844. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACION:** PLUSVENT® inhalador: 27 de abril de 2001. PLUSVENT® accuhaler: 2 de diciembre de 1999. Con receta médica. Financiado por el s.n.s. Aportación reducida. Licenciado por GSK. **10. FECHA DE LA REVISION DEL TEXTO: Septiembre de 2010. FECHA DE ELABORACIÓN DEL MATERIAL: Julio de 2011.**

CARTA AL DIRECTOR

NEUMONITIS POR TAXANOS EN UN SERVICIO DE NEUMOLOGÍA

J. Santos-Morano[1], S. Rodríguez-Hernández[2], F. Caballero-Segura[1], J.I. Hilares-Vera[1].

[1]Servicio de Neumología, Hospital de Valme, Sevilla. [2]Servicio de Urgencias y Cuidados Críticos, Hospital de Valme, Sevilla.

Sr Director:

Los taxanos son fármacos antineoplásicos con actividad antimicrotúbulo que presentan un buen perfil de seguridad, con aceptable toxicidad a nivel sistémico y hematológico. Constituyen una herramienta eficaz en pacientes con neoplasia de mama, ovario y pulmón.

La neumonitis producida por taxanos se describió por primera vez en 1995 por Golberg y Vannice[1]. Es una entidad poco frecuente, aumentando su incidencia cuando se asocia a otros citotóxicos o radioterapia[2]. El cuadro clínico suele consistir en deterioro del estado general, disnea de esfuerzo que se hace de reposo y tos, entre una semana y 15 días después de administrar el fármaco. La prueba diagnóstica de elección es la tomografía computarizada, en la que se observan opacidades bilaterales con áreas parcheadas en vidrio deslustrado y un patrón reticulonodular de predominio en campos superiores[3]. El diagnóstico definitivo se determina mediante biopsia transbronquial, visualizándose infiltrado de células mononucleares y formación de granulomas, característicos de la reacción de hipersensibilidad tipo IV[4]. Deben descartarse causas infecciosas y el tratamiento consiste en corticoides.

Presentamos siete casos acontecidos en nuestro hospital en un periodo de cuatro meses. Seis eran mujeres en tratamiento con paclitaxel y un varón en tratamiento con docetaxel. La patología de base fue neoplasia de mama, salvo en el paciente varón, que era neoplasia vesical (caso 7). Las características clínico-radiológicas se resumen en la tabla 1. La tomografía computarizada mostraba principalmente áreas parcheadas bilaterales de vidrio deslustrado, como se muestra en la figura 1. Solamente se realizó fibrobroncoscopia en dos casos, debido a la inestabilidad clínica que presentaban los pacientes, efectuándose únicamente un lavado broncoalveolar y recogida de muestras para cultivo. Éste mostraba una linfocitosis con inversión del cociente CD4/CD8, hallazgo que reforzaba el diagnóstico[5]. En todos los casos los cultivos de esputo y/o aspirado bronquial, baciloscopias, las antigenurias para *Legionella pneumophila y Streptococcus pneumoniae*, así como la serología para neumonías atípicas (*Mycoplasma pneumoniae, L.pneumophila, Coxiella burnetii, Chlamydia pneumoniae* y virus respiratorios) resultaron negativas. Cinco de los casos precisaron ingreso en UCI, dos con necesidad de soporte ventilatorio invasivo y tres con ventilación mecánica no invasiva. Se produjo el éxitus en dos casos y el resto tuvo una evolución satisfactoria con tratamiento corticoideo, una vez descartadas otras etiologías posibles del cuadro.

La neumonitis por taxanos es una entidad poco frecuente, pero que puede llegar a ser fatal. El diagnóstico de sospecha e inicio temprano del tratamiento con corticoides es fundamental para la buena evolución del cuadro.

Recibido: 29 de junio de 2014. Aceptado: 1 de agosto de 2014.

Juan Santos-Morano.
juansan81@hotmail.com

Tabla 1: Características clínico-radiológicas.

	Clínica	TAC	Fibrobroncoscopia	UCI	Éxitus
Caso 1	Fiebre, alteración comportamiento, distres respiratorio.	No	No	Si	Si
Caso 2	Fiebre, parestesias, I. R. aguda.	Infiltrados alveolo-intersticiales bilaterales	Si	Si	No
Caso 3	Fiebre, edemas, I.R. aguda.	Infiltrado intersticial bilateral	No	Si	No
Caso 4	Fiebre, astenia, tos, I.R. aguda.	No	Si	No	No
Caso 5	Fiebre, mialgias, tos, I.R. aguda.	Infiltrado intersticial bilateral	No	Si	No
Caso 6	Fiebre, mialgias, otalgia, I.R. aguda.	Infiltrado intersticial bilateral	No	No	No
Caso 7	Fiebre, tos, I.R. aguda.	Infiltrado intersticial bilateral	No	Si	Si

I.R.: insuficiencia respiratoria.

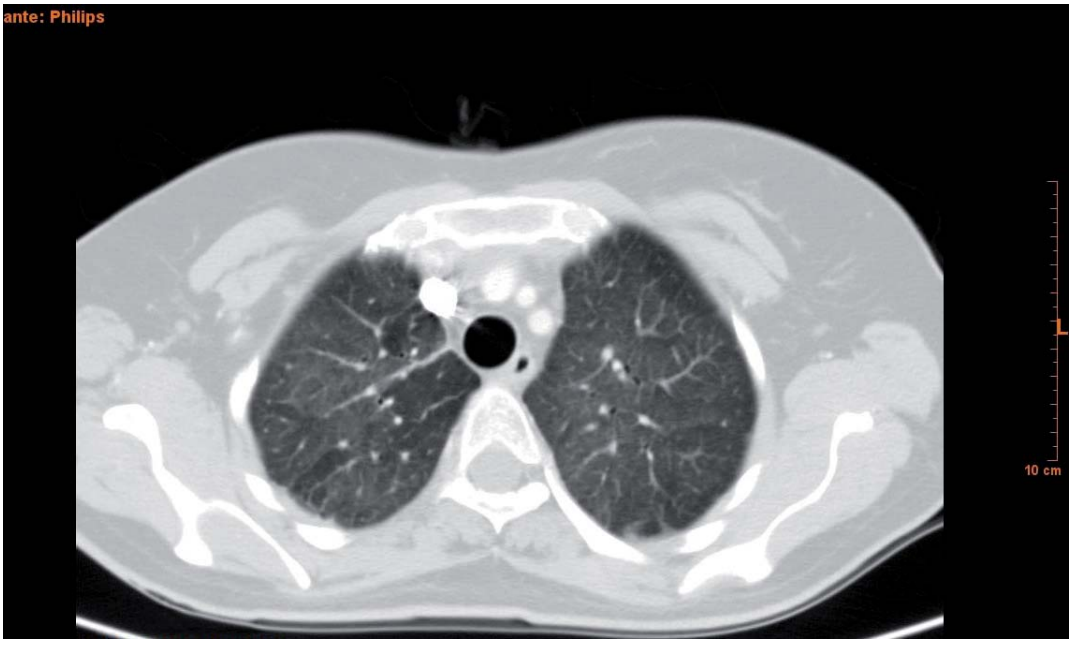


Figura 1. En el TAC se observa un patrón bilateral en vidrio deslustrado.

BIBLIOGRAFIA

1. Goldberg HL, Vannice SB. Pneumonitis related to treatment with paclitaxel. J Clin Oncol. 1995 Feb; 13(2): 534-5.
2. Hanna YM, Baglan KL, Stromberg JS et al. Acute and subacute toxicity associated with concurrent adjuvant radiation therapy and paclitaxel in primary breast cancer therapy. Breast J. 2002 May-Jun; 8(3): 149-53.
3. Cleverley JR, Screaton NJ, Hiorns MP et al. Drug-induced lung disease: High-resolution CT and histological findings. Clin Radiol. 2002 Apr; 57(4): 292-9.
4. Khan A, McNally D, Tutschka PJ et al. Paclitaxel-induced acute bilateral pneumonitis. Ann Pharmacother. 1997 Dec; 31(12): 1471-4.
5. Fernández AB, Karas RH, Alsheikh-Ali AA et al. Statins and interstitial lung disease: a systematic review of the literature and food and drug administration adverse event reports. Chest. 2008 Oct; 134(4): 824-30.

▼ 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:** Enurev Breezhaler 44 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura) **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada cápsula contiene 63 microgramos de bromuro de glicopirronio equivalente a 50 microgramos de glicopirronio. Cada dosis liberada (la dosis que libera la boquilla del inhalador) contiene 55 microgramos de bromuro de glicopirronio equivalentes a 44 microgramos de glicopirronio. Excipiente(s) con efecto conocido: Cada cápsula contiene 23,6 mg de lactosa (como monohidrato). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Polvo para inhalación (cápsula dura). Cápsulas transparentes de color naranja que contienen un polvo blanco, con el código del producto «GPL50» impreso en negro por encima de una línea negra y el logo de la compañía (◔) impreso en negro por debajo de la misma. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Enurev Breezhaler está indicado para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento, para el alivio de los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). **4.2 Posología y forma de administración**: Posología: La dosis recomendada consiste en la inhalación del contenido de una cápsula una vez al día, utilizando el inhalador de Enurev Breezhaler. Se recomienda que Enurev Breezhaler se administre a la misma hora cada día. Si se olvida una dosis, la próxima dosis debe administrarse tan pronto como sea posible. Se debe indicar a los pacientes que no se administren más de una dosis al día. Poblaciones especiales: *Población de edad avanzada:* Enurev Breezhaler puede utilizarse a la dosis recomendada en pacientes de edad avanzada (a partir de 75 años de edad) (ver sección 4.8). *Insuficiencia renal:* Enurev Breezhaler puede utilizarse a la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal que requieren diálisis, Enurev Breezhaler debe utilizarse únicamente si el beneficio esperado supera el riesgo potencial (ver secciones 4.4 y 5.2). *Insuficiencia hepática:* No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. El glicopirronio se elimina principalmente por vía renal, por lo tanto no se espera un aumento importante de la exposición en pacientes con insuficiencia hepática. *Población pediátrica:* No existe una recomendación de uso específica para Enurev Breezhaler en la población pediátrica (menores de 18 años) para la indicación de EPOC. Forma de administración: Para vía inhalatoria exclusivamente. Las cápsulas deben administrarse únicamente con la ayuda del inhalador de Enurev Breezhaler (ver sección 6.6). Las cápsulas no deben tragarse. Se debe instruir a los pacientes sobre como administrar el medicamento correctamente. Para consultar las instrucciones de uso del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6. **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:** No para uso agudo: Enurev Breezhaler está indicado para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo, una vez al día y no está indicado para el tratamiento inicial de episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate. Broncoespasmo paradójico: No se ha observado broncoespasmo paradójico en los ensayos clínicos realizados con Enurev Breezhaler. Sin embargo, se ha observado broncoespasmo paradójico con otros tratamientos inhalatorios y puede ser potencialmente mortal. Si esto ocurre, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Enurev Breezhaler e instaurar una terapia alternativa. Efecto anticolinérgico**:** Enurev Breezhaler debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria. Se debe informar a los pacientes a cerca de los signos y síntomas del glaucoma de ángulo estrecho agudo y de que deben interrumpir el uso de Enurev Breezhaler y contactar con su médico inmediatamente si se desarrolla alguno de estos signos o síntomas. Pacientes con insuficiencia renal grave: En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada se observó un aumento promedio moderado en la exposición sistémica total (AUC_{last}) de hasta 1,4 veces y de hasta 2,2 veces en pacientes con insuficiencia renal grave y enfermedad renal terminal. En pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada inferior a 30 ml/min/1,73 m^2), incluyendo los de enfermedad renal terminal, que requieren diálisis, Enurev Breezhaler debe utilizarse únicamente si el beneficio esperado supera el riesgo potencial (ver sección 5.2). Se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes por la posible aparición de reacciones adversas. Pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular: Los pacientes con cardiopatía isquémica inestable, insuficiencia ventricular izquierda, antecedentes de infarto de miocardio, arritmia (excluyendo fibrilación atrial estable crónica), antecedentes de síndrome de QT largo o aquellos con prolongación del intervalo QTc (>450 ms para hombres o >470 ms para mujeres) (método Fridericia), se excluyeron de los ensayos clínicos, y por lo tanto, la experiencia en este grupo de pacientes es limitada. Enurev Breezhaler debe utilizarse con precaución en este grupo de pacientes. Excipientes: Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se ha estudiado la administración concomitante de Enurev Breezhaler con otros medicamentos que contienen anticolinérgicos, por lo tanto, no está recomendada. En un ensayo clínico en voluntarios sanos, la cimetidina, un inhibidor del transportador de cationes orgánicos, la cual se cree que contribuye a la excreción renal del glicopirronio, incrementó la exposición total (AUC) a glicopirronio en un 22% y disminuyó el aclaramiento renal en un 23%. En base a la magnitud de estos cambios, no se espera una interacción de los fármacos clínicamente relevante cuando el glicopirronio se administra conjuntamente con cimetidina u otros inhibidores del transportador de cationes orgánicos. La administración concomitante de Enurev Breezhaler e indacaterol inhalado vía oral, un agonista $beta_2$-adrenérgico, en condiciones de estado estacionario de ambas sustancias activas, no afectó la farmacocinética de ninguno de los medicamentos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo: No hay datos relativos al uso de Enurev Breezhaler en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). El glicopirronio debe utilizarse únicamente durante el embarazo si el beneficio esperado para el paciente justifica el riesgo potencial para el feto. Lactancia: Se desconoce si el bromuro de glicopirronio se excreta en la leche materna. Sin embargo, el bromuro de glicopirronio (incluyendo sus metabolitos) se excretó en la leche de ratas lactantes (ver sección 5.3). Únicamente se debe considerar el uso del glicopirronio por mujeres en periodo de lactancia, si el beneficio esperado para la mujer es mayor que cualquier posible riesgo para el lactante (ver sección 5.3). Fertilidad: Los estudios de reproducción y otros datos en animales no indican ningún problema con respecto a la fertilidad en machos o hembras (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**. La influencia del glicopirronio sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad: La reacción adversa más frecuente de los anticolinérgicos fue sequedad bucal (2,4%). La mayoría de las notificaciones de sequedad bucal fueron sospechosas de estar relacionadas con el medicamento y fueron leves, sin que ninguna de ellas llegase a ser grave. El perfil de seguridad está además caracterizado por otros síntomas relacionados con los efectos anticolinérgicos, incluyendo signos de retención urinaria, los cuales fueron poco frecuentes. También se observaron efectos gastrointestinales incluyendo gastroenteritis y dispepsia. Las reacciones adversas relacionadas con la tolerabilidad local incluyeron irritación de garganta, rinofaringitis, rinitis y sinusitis. Resumen tabulado de las reacciones adversas: Las reacciones adversas notificadas durante los seis primeros meses de dos ensayos clínicos pivotales de Fase III de 6 y 12 meses de duración se enumeran según la clasificación de órganos del sistema MedDRA (Tabla 1). Dentro de cada clase de órganos del sistema, las reacciones adversas se clasifican por frecuencias, incluyendo primero las más frecuentes. Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: muy frecuentes (≥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); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Descripción de reacciones adversas seleccionadas: En la base de datos que reúne los datos de 6 meses, se recogen las reacciones adversas y frecuencias para Enurev Breezhaler y placebo, que fueron del 2,2% versus 1,1% para sequedad bucal, del 1,0% versus 0,8% para insomnio y del 1,4% versus 0,9% para gastroenteritis, respectivamente. La sequedad bucal se notificó principalmente durante las 4 primeras semanas de tratamiento con una duración media de cuatro semanas en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, en el 40% de los casos los síntomas continuaron durante el periodo completo de 6 meses. No se notificaron nuevos casos de sequedad bucal en los meses 7-12. Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es. **4.9 Sobredosis:** Dosis elevadas de glicopirronio pueden conducir a signos y síntomas anticolinérgicos para los cuales puede estar indicado un tratamiento sintomático. No es probable que se produzca intoxicación aguda por la ingestión oral involuntaria de las cápsulas de Enurev Breezhaler debido a que la biodisponibilidad oral es reducida (5% aproximadamente). La concentración plasmática máxima y la exposición sistémica total tras la administración intravenosa de 150 microgramos de bromuro de glicopirronio (equivalente a 120 microgramos de glicopirronio) a voluntarios sanos, fueron unas 50 y 6 veces mayores, respectivamente, que las obtenidas en el estado estacionario con la dosis recomendada (44 microgramos una vez al día) de Enurev Breezhaler y fueron bien toleradas. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes:** Contenido de la cápsula: Lactosa monohidrato. Estearato de magnesio. **6.2 Incompatibilidades:** No procede. **6.3 Periodo de validez:** 2 años. Se debe desechar cada inhalador después de 30 días de uso. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 25°C. Las cápsulas deben conservarse siempre en el blister para protegerlas de la humedad y extraerlas sólo inmediatamente antes de usar. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** El inhalador de Enurev Breezhaler es de dosis única. El cuerpo del inhalador y el capuchón están fabricados con acrilonitrilo butadieno estireno, los pulsadores están fabricados con metil metacrilato acrilonitrilo butadieno estireno. Las agujas y muelles son de acero inoxidable. Blister unidosis perforado de PA/Alu/PVC – Alu. Envase unitario conteniendo 30x1 cápsulas duras, junto con un inhalador. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**: Debe utilizarse el inhalador que se proporciona con cada nueva prescripción. Se debe desechar cada inhalador después de 30 días de uso. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, Reino Unido. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EU/1/12/789/001-006 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** 28.09.2012 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Diciembre 2013. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu. Representante local y Ofertante al SNS: Ferrer Internacional, S.A. Tel: +34 93 600 37 00. Precio y prescripción/ Condiciones de dispensación. Enurev Breezhaler 44 microgramos (30 cápsulas + inhalador). CN: 698537.3, PVP (IVA) 47,61. Euros. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud con aportación reducida.

Bibliografía:

1. Kerwin E et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study Eur Respir J 2012;40: 1106–1114. 2. Ficha técnica ENUREV®.

EN EL TRATAMIENTO DE LA EPOC

ESTA ES SU MARCA

24 HORAS EN 5 MINUTOS[1]

NUEVO LAMA
1 VEZ AL DÍA

▼ENUREV®
breezhaler® (bromuro de glicopirronio)

Indicado para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento, para el alivio de los síntomas en pacientes adultos con EPOC[2]

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

ferrer