

REVISTA ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA TORÁCICA

ISSN: 1889-7347



Publicado por Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur
Volumen 23, número 3. Año 2011

Originales

Oclusión bronquial endoscópica con prótesis de silicona de Watanabe y pegamento biológico para el tratamiento de fístulas broncopleurales

Tecnología de simulación tridimensional para la planificación de la implantación de endoprótesis traqueales

Tasa de hospitalización y características de los pacientes ingresados por asma durante el 2009 en un Hospital Universitario de tercer nivel

Modificación del índice BODE tras un programa de entrenamiento al ejercicio frente a ventilación mecánica no invasiva en EPOC estable e insuficiencia respiratoria hipercápnica

Notas clínicas

Aspiración de un cuerpo extraño insólito: un riesgo evitable

Pseudoquiste pancreático sobre páncreas ectópico mediastínico

Revisión y puesta al día

Impacto del reflujo gastroesofágico en el trasplante pulmonar

Escalas pronósticas multidimensionales en EPOC

Ponencia de residentes

Síndrome de distrés respiratorio agudo

Carta al Director

Granulomatosis Broncocéntrica simulando una neoplasia pulmonar

INCLUIDA EN IBECs

<http://www.neumosur.net>

Inicie el tratamiento* con SPIRIVA®...

Y ayude antes a sus pacientes a:

respirar mejor

Mejorías significativas en el FEV₁, en comparación con el grupo control^{1,2}

vivir con menos exacerbaciones

Retraso significativo de la primera exacerbación^{1,2}

seguir disfrutando de sus vidas

Mejorías significativas en la calidad de vida respecto al grupo control^{1,2}

mantener un estilo de vida activo

Mejorías significativas en la tolerancia al ejercicio respecto al grupo control³

Publicado en
Guía SEPAR - ALAT 2009

SPIRIVA® ha confirmado un impacto favorable sobre la supervivencia (Evidencia A)⁴

SPIRIVA®, broncodilatador de 1ª línea en el tratamiento de mantenimiento de la EPOC⁵



La vida. Continuará...

SPIRIVA®
tiotropio



*Como tratamiento de mantenimiento para tratar los síntomas de la EPOC.



SINERGIA EPOC



Boehringer
Ingelheim



Junta Directiva de Neumosur

Presidente
Francisco Casas Maldonado

Vicepresidente
Gregorio Soto Campos

Secretario
Agustín Valido Morales

Tesorero
Bernardino Alcázar Navarrete

Vocal por Cirugía de Tórax
Francisco Cerezo Madueño

Vocal por Andalucía Occidental
Aurelio Arnedillo Muñoz

Vocal por Andalucía Oriental
Paulina García López

Vocal por Extremadura
Antonio M. Pérez Fernández

Vocal por Médicos Jóvenes
Germán García de Vinuesa Calvo

Director de la Revista
Francisco Casas Maldonado (Granada)

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

Publicado por la Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur

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)

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)

Luis Manuel Entrenas Costa

(Córdoba)

Enrique García Martínez (Granada)

Rafael García Montesinos (Málaga)

Juan J. Garrido Romero (Badajoz)

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)

Francisco Márquez Varela (Sevilla)

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 Candellera (Sevilla)

Elvira Pérez Escolano (Jerez de la Frontera)

(Sevilla)

Ignacio Rodríguez Blanco (Badajoz)

Francisco Rodríguez Panadero

(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)

M.^a 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)

Aurelio Valencia Rodríguez

(Málaga)

José M. Vaquero Barrios (Córdoba)

Rosa Vázquez Oliva (Huelva)

M.^a del Carmen Vergara Ciordia

(Málaga)

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, 11° C. 41011 Sevilla
Tel.: 954 28 27 37 – Fax: 954 27 60 80
e-mail: neumosur@neumosur.net
<http://www.neumosur.net>

© Copyright 2011 Asociación de Neumología y
Cirugía Torácica del Sur
Reservados todos los derechos

Diseño maquetación: María del Mar Castelló

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



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO SPIRIVA® 18 µg, polvo para inhalación. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada cápsula contiene 22.5 µg de bromuro de tiotropio monohidrato, equivalentes a 18 µg de tiotropio. La dosis liberada (la dosis que se libera de la boquilla del dispositivo HandiHaler) es de 10 µg de tiotropio. Excipientes: 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 T1 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** 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 no deben ingerirse. El bromuro de tiotropio sólo debe inhalarse con el dispositivo HandiHaler. **Instrucciones de uso, manipulación y eliminación** Recuerde seguir cuidadosamente las instrucciones de su médico para utilizar SPIRIVA®. El HandiHaler está especialmente diseñado para SPIRIVA®. No debe utilizarse para ningún otro medicamento. Puede utilizar su HandiHaler durante un período 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 atrás. Después abrir la boquilla levantándola hacia arriba y hacia atrás. 3) Extraer una cápsula de SPIRIVA® del blister (sólo inmediatamente antes de usar) 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) Lirvar 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 blister A.** Separar las tiras del blister 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. **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. En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina \leq 50 ml/min) ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo) Los pacientes con insuficiencia hepática pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada. Pacientes pediátricos: No se ha establecido la seguridad y eficacia del polvo para inhalación de bromuro de tiotropio en pacientes pediátricos y, por tanto, no debe utilizarse en pacientes menores de 18 años. **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 Reacciones adversas) Los medicamentos inhalados pueden provocar broncoespasmo inducido por la inhalación. En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina \leq 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. 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 molestias oculares, visión borrosa transitoria, halos visuales o imágenes coloreadas, junto con enrojecimiento ocular por congestión de la conjuntiva y además 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 Sobredosis). 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 Embarazo y lactancia** 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. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Por lo tanto, SPIRIVA® debería utilizarse durante el embarazo sólo cuando esté claramente indicado. 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. **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 a) Descripción general:** Muchas de las reacciones adversas listadas pueden atribuirse a las propiedades anticolinérgicas de SPIRIVA®. En estudios clínicos controlados, la reacción adversa observada con mayor frecuencia fue la sequedad de boca en, aproximadamente, un 3% de los pacientes. **b) Tabla 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 por los investigadores a tiotropio) observadas en el grupo tratado con tiotropio (5.437 pacientes) obtenidas de un conjunto de 19 ensayos clínicos controlados con placebo, con períodos de tratamiento de 4 semanas a un año. Término preferente MedDRA - Frecuencia: -Trastornos del sistema nervioso (Mareo/ Poco frecuente, Cefalea/ Poco frecuente, Alteraciones del gusto/ Poco frecuente); -Trastornos oculares (Visión borrosa/Rara, Aumento de la presión intraocular/Rara, Glaucoma/ No conocida); -Trastornos cardíacos (Taquicardia/Rara, Palpitaciones/Rara, Taquicardia supraventricular/ No conocida); -Fibrilación auricular/No conocida); -Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (Broncoespasmo/Poco frecuente, Tos/ Poco frecuente, Faringitis e irritación local/ Poco frecuente, Distonía/ Poco frecuente, Epistaxis/Rara, Sinusitis/No conocida); -Trastornos gastrointestinales (Sequedad de boca/Frecuente, Candidiasis oral/Poco frecuente, Náuseas/Poco frecuente, Reflujo gastroesofágico/Rara, Estreñimiento/Rara, Caries dental/No conocida, Disfagia/ No conocida); -Obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico/No conocida); -Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos del sistema inmunológico (Exantema/Rara, Urticaria/Rara, Prurito/Rara, Otra hipersensibilidad (incluyendo reacciones inmediatas)/Rara, Edema angioneurótico/ No conocida); -Trastornos renales y urinarios (Disuria/Rara, Retención de orina/Rara, Infección del tracto urinario/Rara), 1/may frecuente > 1/10; frecuente > 1/100, < 1/10; poco frecuente > 1/1.000, < 1/100, rara > 1/10.000, < 1/1.000, de acuerdo con la convención de frecuencia, "ningún acontecimiento fue atribuido a tiotropio por los investigadores de los estudios en los que 5.437 pacientes fueron tratados con tiotropio; sin embargo, los acontecimientos se consideran reacciones adversas asociadas a tiotropio. **c) Información relativa a las reacciones adversas individuales graves y/o que ocurren con frecuencia:** La reacción adversa de tipo anticolinérgico descrita con mayor frecuencia por los pacientes con EPOC fue la sequedad de boca. Esta fue leve en la mayoría de los casos. En general, se inició entre la tercera y la quinta semana. Normalmente, la sequedad de boca desapareció mientras los pacientes seguían en tratamiento con bromuro de tiotropio. La sequedad de boca provocó el abandono de los estudios de un año de duración en 3 de los 906 pacientes (0,3 % de los pacientes tratados). Reacciones adversas graves relacionadas con los efectos anticolinérgicos incluyen estreñimiento y obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico así como retención de orina aunque ninguna fue atribuida a tiotropio en el grupo de 5.437 pacientes tratados con tiotropio en un conjunto de ensayos clínicos controlados. **d) Reacciones adversas de clase farmacológica:** Varios sistemas orgánicos y funciones están bajo el control del sistema nervioso parasimpático y pueden, por tanto, verse afectados por las agentes anticolinérgicos. Las posibles reacciones adversas atribuibles a los efectos anticolinérgicos sistémicos incluyen sequedad de boca, sequedad de garganta, aumento de la frecuencia cardíaca, visión borrosa, aumento de la presión intraocular, glaucoma, dificultad en la micción, retención de orina y estreñimiento. La retención urinaria normalmente se observó en varones ancianos y con factores predisponentes (p. ej. hiperplasia de próstata). Como todos los tratamientos inhalados, tiotropio puede causar broncoespasmo inducido por inhalación. Además, en los pacientes que recibían bromuro de tiotropio se observaron fenómenos irritativos locales de las vías aéreas superiores. Con la edad puede aumentar la incidencia de sequedad de boca y estreñimiento. **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 µg de bromuro de tiotropio en voluntarios sanos, no se observaron efectos adversos anticolinérgicos sistémicos. Adicionalmente, después de la administración de dosis de hasta 170 µg 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 µg de bromuro de tiotropio durante un período 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 Período de validez 2 años. Después de la primera apertura del blister: 9 días. Deshacer 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 blister 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 blister) • Envase con 60 cápsulas (6 tiras blister) • Envase con 90 cápsulas (9 tiras blister) • Envase con un dispositivo HandiHaler • Envase con un dispositivo HandiHaler y 10 cápsulas (1 tira blister) • Envase con un dispositivo HandiHaler y 30 cápsulas (3 tiras blister) • Envase clínico: caja que contiene 5 envases con 30 cápsulas más un dispositivo HandiHaler • Envase clínico: caja que contiene 5 envases con 60 cápsulas Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. 6.6 Precauciones especiales de eliminación Ninguna especial. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas legales. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Boehringer Ingelheim International GmbH Finger Strasse 173 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** Junio 2009. **11. PRESENTACIÓN Y PVP:** Envase con un dispositivo HandiHaler y 30 cápsulas. PVP IVA: 52,76 €. **12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de salud. Especialidad de aportación reducida.

Bibliografía: 1. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al, on behalf of the UPLIFT® (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium) study investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008;359:1543-1554. 2. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP, on behalf of the UPLIFT® investigators. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT®): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009 Aug 27 [epub ahead of print]. 3. Maltais F, Hamilton A, Marciniuk D, et al. Improvements in symptom-limited exercise performance over 8 h with once-daily tiotropium in patients with COPD. *Chest.* 2005;128:1168-1178. 4. Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. SEPAR-ALAT, 2009. www.separ.es. 5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Guide for COPD diagnosis management and prevention. A Guide for healthcare professionals. Updated 2008. Available at: <http://www.goldcopd.com>. Accessed March 17th, 2009.

SPIRIVA® ha sido desarrollado por Boehringer Ingelheim y se co-promociona conjuntamente por Boehringer Ingelheim y Pfizer.



SUMARIO

Originales

Oclusión bronquial endoscópica con prótesis de silicona de Watanabe y pegamento biológico para el tratamiento de fístulas broncopleurales.
C. García Polo, A. León Jiménez, JL. López-Campos, A. Arnedillo Muñoz, JJ. Fernández-Berni 200

Tecnología de simulación tridimensional para la planificación de la implantación de endoprótesis traqueales.
JL. López Villalobos, A. Ginel Cañamaque, A. Pérez del Palomar Aldea, O. Trabelsi, MA. González Ballester, F. Rodríguez Panadero, JL. López-Campos 210

Tasa de hospitalización y características de los pacientes ingresados por asma durante el 2009 en un hospital universitario de tercer nivel.
AM. Rodríguez Fernández, FJ. Álvarez Gutiérrez, JF. Medina Gallardo, A. Romero Falcón, E. Barrot Cortes 218

Modificación del índice BODE tras un programa de entrenamiento al ejercicio frente a ventilación mecánica no invasiva en EPOC estable e insuficiencia respiratoria hipercápnica.
E. Márquez-Martín, P. Cejudo Ramos, B. Valencia Azcona, AM. Rodríguez Fernández, JL. López-Campos, E. Barrot Cortés, F. Ortega Ruiz 226

Notas clínicas

Aspiración de un cuerpo extraño insólito: un riesgo evitable.
JM. González-Santiago, C. Disdier Vicente 234

Pseudoquiste pancreático sobre páncreas ectópico mediastínico.
R. Ayuso Velasco, D. León Medina, M. García Sáez, R. Risco Rojas, C. López García, S. García Barajas 238

Revisión y puesta al día

Impacto del reflujo gastroesofágico en el trasplante pulmonar.
JM. Vaquero Barrios, J. Redel Montero, F. Santos Luna, C. Bujalance Cabrera, M. Arenas de Larriva 243

Escalas pronósticas multidimensionales en EPOC.
JJ. Soler Cataluña 253

Ponencia de residentes

Síndrome de distrés respiratorio agudo.
C. Bujalance Cabrera, JM. Vaquero Barrios 262

Carta al director

Granulomatosis broncocéntrica simulando una neoplasia pulmonar.
JJ. Aguilar-García, C. Martínez-Polanco, R. González-Martín, M. Alcázar Iribarren-Marín 268

CONTENTS

Originals

- Endoscopic bronchial occlusion with a Watanabe silicone prosthesis and biological glue for the treatment of bronchopleural fistulas.
C. García Polo, A. León Jiménez, JL. López-Campos, A. Arnedillo Muñoz, JJ. Fernández-Berni200
- Three-dimensional simulation technology for planning tracheal stenting.
JL. López Villalobos, A. Ginel Cañamaque, A. Pérez del Palomar Aldea, O. Trabelsi, MA. González Ballester, F. Rodríguez Panadero, JL. López-Campos210
- Hospitalization rate and characteristics of patients admitted with asthma during 2009 in a tertiary-care University Hospital.
AM. Rodríguez Fernández, FJ. Álvarez Gutiérrez, JF. Medina Gallardo, A. Romero Falcón, E. Barrot Cortes218
- BODE index modification after an exercise training programme versus non-invasive mechanical ventilation in stable COPD and hypercapnic respiratory insufficiency.
E. Márquez-Martín, P. Cejudo Ramos, B. Valencia Azcona, AM. Rodríguez Fernández, JL. López-Campos, E. Barrot Cortés, F. Ortega Ruiz226

Cases reports

- Aspiration of an unusual foreign body: an avoidable risk.
JM. González-Santiago, C. Disdier Vicente234
- Pancreatic pseudocyst on ectopic mediastinal pancreas.
R. Ayuso Velasco, D. León Medina, M. García Sáez, R. Risco Rojas, C. López García, S. García Barajas238

Review and update

- Impact of gastro-oesophageal reflux in lung transplant.
JM. Vaquero Barrios, J. Redel Montero, F. Santos Luna, C. Bujalance Cabrera, M. Arenas de Larriva243
- Multidimensional prognostic scales in COPD.
JJ. Soler Cataluña253

Resident paper

- Acute Respiratory Distress Syndrome.
C. Bujalance Cabrera, JM. Vaquero Barrios262

Letter to editor

- Bronchocentric granulomatosis simulating a lung tumour.
JJ. Aguilar-García, C. Martínez-Polanco, R. González-Martín, M. Alcázar Iribarren-Marín268

RESÚMENES DE LOS ARTÍCULOS

OCLUSIÓN BRONQUIAL ENDOSCÓPICA CON PRÓTESIS DE SILICONA DE WATANABE Y PEGAMENTO BIOLÓGICO PARA EL TRATAMIENTO DE FÍSTULAS BRONCO-PLURALES.

García Polo C, et al. Estudio sobre siete sesiones de oclusión bronquial endoscópica a seis pacientes con fístula broncopleuraleal distal mediante implantación de spigots de Watanabe e instilación de cianoacrilato. Se recogen datos del paciente, procedimiento y evolución. La oclusión con spigots y cianoacrilato es un procedimiento eficaz, sencillo y sin complicaciones.

Rev Esp Patol Torac 2011; 23 (3): 200-207

TECNOLOGÍA DE SIMULACIÓN TRIDIMENSIONAL PARA LA PLANIFICACIÓN DE LA IMPLANTACIÓN DE ENDOPRÓTESIS TRAQUEALES.

López Villalobos J.L, et al. La utilización de herramientas de simulación tridimensional de estructuras anatómicas permite optimizar la planificación preoperatoria en los pacientes con estenosis de la vía aérea principal que son sometidos a intervenciones mediante broncoscopia rígida. Esta mejor planificación permite obtener mejores resultados postquirúrgicos con seguridad para el paciente.

Rev Esp Patol Torac 2011; 23 (3): 210-216

TASA DE HOSPITALIZACIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INGRESADOS POR ASMA DURANTE EL 2009 EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO DE TERCER NIVEL.

Rodríguez Fernández A.M, et al. La tasa de ingresos por asma es uno de los criterios para medir la calidad de la asistencia sanitaria. Por este motivo hemos decidido valorar el número y las características de los pacientes que ingresan por asma en nuestro hospital. Este es un estudio descriptivo y transversal obteniendo los datos del sistema informático de historias clínicas. Como resultado hemos obtenido que en el año 2009, 97 pacientes ingresaron con un total de 115 eventos en el hospital, siendo la tasa de ingresos del 17.6 por 100.000 habitantes. El 73% eran mujeres, la edad media 55.8 (19.36) años. Siendo la etiología más frecuente la infección respiratoria (64.3%).

Rev Esp Patol Torac 2011; 23 (3): 218-223

MODIFICACIÓN DEL ÍNDICE BODE TRAS UN PROGRAMA DE ENTRENAMIENTO AL EJERCICIO FRENTE A VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA EN EPOC ESTABLE E INSUFICIENCIA RESPIRATORIA HIPERCÁPNICA.

Márquez Martín E, et al. El objetivo de este trabajo fue analizar la influencia de dos tipos de tratamiento diferentes, entrenamiento al ejercicio y ventilación mecánica no invasiva domiciliaria, en el índice BODE de pacientes con EPOC con obstrucción severa en situación de insuficiencia respiratoria hipercápnica observando cómo ambas estrategias mejoran el índice BODE.

Rev Esp Patol Torac 2011; 23 (3): 226-232



Aire nuevo en respiratorio

Traemos aire nuevo al tratamiento de las enfermedades respiratorias, resultado de una sólida línea de investigación que nos permite afrontar los desafíos del futuro con confianza.

 **Chiesi**

OCCLUSIÓN BRONQUIAL ENDOSCÓPICA CON PRÓTESIS DE SILICONA DE WATANABE Y PEGAMENTO BIOLÓGICO PARA EL TRATAMIENTO DE FÍSTULAS BRONCOPLEURALES

Cayo García Polo¹, Antonio León Jiménez¹, José Luis López-Campos², Aurelio Arnedillo Muñoz¹, Juan José Fernández-Berni¹.

¹ Unidad de Gestión Clínica de Neumología y Alergia. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

² Unidad Medico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla.

Estudio subvencionado por proyecto de investigación Neumosur (nº 1/2005).

Resumen

Introducción: La fístula broncopleurales (FBP) es la comunicación del árbol bronquial con el espacio pleural y su existencia supone un serio problema por su morbimortalidad asociada. El objetivo es evaluar una técnica de oclusión bronquial endoscópica con prótesis de silicona (spigots de Watanabe) y pegamento biológico.

Pacientes y método: Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, recogiendo los casos de oclusión bronquial realizados en nuestro Hospital en el periodo 19/11/2004 a 1/07/2010. Se recogen datos generales, enfermedades previas y actual, drenaje pleural, fibrobroncoscopia, localización de bronquio dependiente, spigots implantados, pegamento instilado, recidivas, pleurodesis y seguimiento.

Resultados: 6 pacientes y 7 sesiones de oclusión bronquial. Edad media de 60 años, 3H/3M. La enfermedad predisponente más frecuente fue neoplasia, neumonía y absceso pulmonar. Debutó como empiema o neumotórax, con drenaje colocado 23 días de media previa a la oclusión. Realizada en quirófano bajo anestesia general se localiza bronquio responsable con catéter-balón, volúmenes del respirador, colorante o visión de burbujeo. Se colocan 2 spigots por sesión en 3 ocasiones y 1 en otras 4, de tamaños M y S. Se instiló N-butilcianoacrilato en 4 sesiones. Hubo cese de la fuga en quirófano todas las veces, con recidiva tardía en 3 sesiones. Sin complicaciones salvo expectoración de 2 spigots. Hubo reexpansión pulmonar definitiva en cuatro pacientes, con pleurodesis posterior y retirada del drenaje. Dos pacientes fallecieron por progresión de su enfermedad subyacente.

Conclusiones: La oclusión bronquial endoscópica con spigots de Watanabe y N-butilcianoacrilato es un procedimiento eficaz, técnicamente sencillo y exento de complicaciones para el tratamiento de las FBP distales.

Palabras clave: (MESH): Fístula bronquial (C08.127.196), broncología (E01.370.386.105), empiema pleural (C08.528.240), neumotórax (C08.528.778).

Endoscopic bronchial occlusion with a Watanabe silicone prosthesis and biological glue for the treatment of bronchopleural fistulas

Abstract

Introduction: Bronchopleural fistula (BPF) is the communication of the bronchial tree and pleural space, and its existence supposes a serious problem for its associated morbi-mortality. The objective is to evaluate a technique of endoscopic bronchial occlusion with a silicone prosthesis (Watanabe spigots) and biological glue.

Patients and methods: Observational, retrospective, descriptive study, collecting bronchial occlusion cases in our hospital during the period 19/11/2004 to 01/07/2010. General data were collected, including details of previous and current illnesses, followed by pleural drainage, fiberbronchoscopy, location of dependent bronchus, spigots implanted, glue instilled, recurrences, pleurodesis and monitoring.

Results: 6 patients and 7 sessions of bronchial occlusion. Average age 60, 3F/3M. The most common predisposing diseases were neoplasia, pneumonia and lung abscess. Debuting as empyema or pneumothorax, with a drain placed 23 days on average prior to the occlusion. Performed under general anaesthesia in the operating theatre, the responsible bronchus located with balloon catheter, ventilator volumes, dye or sight of bubbling. Two spigots were placed per session on 3 occasions, and 1 in 4 others, in sizes M and S. N-butyl cyanoacrylate was instilled in 4 sessions. The leak was stopped in the operating theatre in all cases, with late recurrence in 3 occasions. There were no complications except for the expectoration of 2 spigots. There was definitive lung re-expansion in four patients, with subsequent pleurodesis and drain removal. Two patients died from the progression of their underlying disease.

Conclusions: Endoscopic bronchial occlusion with Watanabe spigots and N-butyl-cyanoacrylate is an effective, technically simple method without complications for the treatment of distal BPF.

Keywords: (MeSH): Bronchial Fistula (C08.127.196), Bronchoscopy (E01.370.386.105), Pleural Empyema (C08.528.240), Pneumothorax (C08.528.778).

INTRODUCCIÓN

La FBP persistente supone un serio problema por su morbimortalidad asociada. Es una situación poco común en la práctica clínica diaria pero su frecuencia se va incrementando de forma progresiva, especialmente las que no son consecuencia de cirugía torácica. Este tipo de fístulas suelen aparecer en pacientes de edad avanzada, con comorbilidad asociada y deterioro del estado general habitualmente importantes. Suelen ser secundarias a neoplasias o enfermedades

necrotizantes pulmonares y debutan como empiemas. La particularidad que tienen este tipo de fístulas es que no se pueden localizar por visión directa endoscópica, puesto que la comunicación es distal a los bronquios subsegmentarios, lo cual implica la dificultad técnica añadida de localizar el bronquio dependiente de la fístula así como la indicación quirúrgica, que ya de por sí es dudosa debido al performance status y las comorbilidades del paciente. Por lo anteriormente expuesto,

Recibido: 13 de septiembre de 2010. Aceptado: 28 de junio de 2011.

Cayo García Polo
cayogarcia@neumosur.net

actualmente se define la FBP como aquella comunicación entre un bronquio principal, lobar o segmentario y el espacio pleural. La fistula alveolopleural (FAP) sería la comunicación entre el parénquima pulmonar distal al bronquio segmentario y el espacio pleural.

Para resolver las FAP se han desarrollado los últimos años múltiples técnicas de oclusión bronquial endoscópica que utilizan sustancias sellantes, expansores tisulares inyectados en la submucosa para aproximar bordes o dispositivos que ocluyen bronquios proximales.

El objetivo principal del presente estudio ha sido evaluar la experiencia en nuestro hospital del tratamiento de las fistulas broncopleurales distales persistentes por un procedimiento de oclusión bronquial endoscópica mediante la implantación de prótesis de silicona y aplicación de un pegamento biológico; el N-butil-cianoacrilato.

PACIENTES Y MÉTODO

Se ha realizado un estudio observacional, retrospectivo de tipo descriptivo, donde se han recogido datos de aquellos casos de oclusión bronquial endoscópica realizados en el Hospital Universitario Puerta del Mar en el periodo de tiempo entre el 19 de noviembre de 2004 hasta el 1 de julio de 2010. El estudio se ha realizado respetando los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial así como la legislación vigente para estudios observacionales y previa aprobación del comité de investigación del centro del investigador principal.

Los criterios de inclusión fueron pacientes con diagnóstico de FBP persistente que hubieran sido sometidos a un procedimiento de oclusión bronquial endoscópica mediante inserción de prótesis endobronquiales de silicona (spigots de Watanabe) y/o instilación de pegamento biológico durante el periodo de estudio. Criterios de exclusión: pacientes con diagnóstico de FBP que por su estado general tuvieran contraindicación para la realización de una fibrobroncoscopia o para anestesia general. Dichas contraindicaciones fueron las mismas que para una broncoscopia convencional. Las relativas fueron falta de colaboración del paciente, angor inestable o infarto de miocardio recientes (4 semanas), arritmias no controladas, asma mal controlada, insuficiencia respiratoria, hipertensión pulmonar severa, debilidad, malnutrición, edad avanzada, coagulopatías, recuento de plaquetas < 50.000 e insuficiencia renal grave. Las absolutas fueron ausencia de consentimiento por parte del paciente, inexperiencia del personal sanitario y dotación técnica inadecuada. Respecto del estudio estadístico, se presenta el número de sujetos que presentan el dato, media y desviación típica.

La recogida de resultados se hizo mediante un cuaderno de recogida de datos protocolizado. Se analizaron datos de filiación y demográficos, enfermedad

predisponente previa, etiología de la FBP, presencia o no de drenaje pleural previo (tipo y calibre del mismo), número de días colocado hasta la oclusión, radiografía de tórax y TAC torácico iniciales. Respecto de las fibrobroncoscopias que se realizaron, se recogió fecha de realización, número realizado, tipo de fibrobroncoscopio utilizado, técnica utilizada de localización (balón hinchable, instilación de colorante, comprobación de volúmenes del respirador o visión directa de burbujeo) y lóbulo, segmento o subsegmento responsable de la fuga aérea. En cuanto a los spigots se recogió información sobre el número implantado, tamaño y localización. También se registró el uso añadido de pegamento biológico. Los resultados recogidos del procedimiento fueron el cierre inmediato en quirófano, cierre diferido, recidiva o fracaso. La evolución post-procedimiento incluyó información sobre retirada del tubo pleural, días de tubo pleural tras la oclusión bronquial, reexpansión pulmonar, persistencia de derrame sin fistula, persistencia de empiema, recidiva y pleurodesis química.

El procedimiento seguido para la oclusión bronquial se subdivide en tres fases; preparación, oclusión bronquial y evolución y resultados.

PREPARACIÓN

El lugar de realización es en quirófano, con intubación orotraqueal, anestesia general y conexión a ventilación mecánica. El paciente debe tener conectado el drenaje pleural a un dispositivo de recogida con sello de agua con conexión a presión negativa.

OCCLUSIÓN BRONQUIAL

Una vez el paciente es intubado se procede a hacer la fibrobroncoscopia a través del tubo orotraqueal para la localización del bronquio lobar, segmentario o subsegmentario del que dependa la FBP. El broncoscopio utilizado ha sido Olympus BF-PE2, de 5 mm de diámetro externo y 2.2 mm de diámetro del canal de trabajo. La localización del bronquio se puede hacer de varias maneras. En primer lugar se puede hacer mediante un catéter-balón de doble luz con diámetro del catéter de 5 French (1.7 mm) y del balón hinchado de 8.5 mm (Microvasive® Boston Scientific, USA), de manera que con el balón hinchado se van ocluyendo de forma sistemática los bronquios lobares durante varios ciclos respiratorios comprobando en cual o cuales de los bronquios se produce un cese de la fuga aérea. Posteriormente se ocluyen los bronquios segmentarios del lóbulo del cual proceda la fuga y, si es posible, se ocluyen también a nivel subsegmentario. En segundo lugar se puede instilar un colorante (azul de metileno) en el bronquio del cual se sospecha el origen de la FBP y se comprobará viendo la salida del colorante por el tubo pleural. En tercer lugar se puede hacer por visión directa al instilar suero salino en el bron-

quió sospechoso de ser el origen de la FBP, donde se observará burbujeo. Finalmente otra manera de comprobar el origen de la FBP es la medición de volúmenes inspirado y espirado en el monitor de ventilación del anestesiista, donde se cuantifica la diferencia de esos volúmenes mientras haya fuga, excepto cuando se ocluye con catéter balón, situación en que esos volúmenes se igualan.

Una vez localizado el bronquio dependiente de la FBP, se procede a colocar los spigots de Watanabe (Tracheobronxane® EWS, Novatech SA, France), que son prótesis de silicona con forma de tronco de cono a las que se añade sulfato de bario para ser radio-opacas. Existen 3 tamaños (S, M y L de 5, 6 y 7 mm de diámetro respectivamente). El proceso de colocación se hace mediante una pinza de biopsia de broncoscopia (FG-14P; Olympus, Tokyo, Japan) la cual se pasa por el canal de trabajo del broncoscopio y agarra el spigot por un anclaje que tiene éste a tal efecto. Una vez anclado el spigot a la pinza se introduce el broncoscopio en bloque con el spigot por delante y se aloja en el bronquio seleccionado previamente. Se colocarán los spigots necesarios hasta conseguir el cese de la fuga aérea. Añadido a la colocación de los spigots, se procede a la instilación de un pegamento biológico, concretamente N-butil-cianoacrilato (Glu-bran® 2, General Enterprise Marketing Srl, Viareggio, Italy). Se trata de una cola quirúrgica sintética con una base cianoacrilica, la cual tiene marcadas propiedades hemostáticas y adhesivas. Tiene amplios usos en neuroradiología, digestivo e intervencionismo vascular^{1,2}. En contacto con tejido vivo y en ambiente húmedo polimeriza rápidamente, comenzando a solidificarse después de 1-2 segundos, completando su solidificación a los 60-90 segundos. Para evitar el problema del escaso tiempo de solidificación del pegamento biológico, éste se administra diluido con un medio de contraste radiológico yodado, insoluble en agua y elaborado a base de ésteres etílicos de los ácidos grasos de amapola yodados al 38% (Lipiodol Ultra Fluide®, Guerbet, France). La dosis a instilar es 1 ml de cianoacrilato diluido en 2 ml de lipiodol que se prepara en una jeringa estéril. La dilución resultante es instilada por medio de una aguja de punción-aspiración transbronquial de diámetro 21 G (Excelon®, Boston Scientific, USA), que se introduce a través del canal de trabajo del broncoscopio y se deposita sobre el bronquio ocluido por encima del spigot.

Posteriormente a la oclusión se procede a comprobar su efectividad asegurando que ha cesado la fuga aérea por el drenaje pleural y se igualan los volúmenes inspirado y espirado en el monitor del respirador de anestesia. Posteriormente se extuba al paciente.

EVOLUCIÓN Y RESULTADO

Una vez finalizado el proceso se comprueba que el cese de la fuga aérea se mantiene y en ese caso, cuando el derrame desaparece por completo y el

pulmón se reexpande, se hace pleurodesis a través del tubo pleural, generalmente con talco o tetraciclina. Si se consigue reexpansión pulmonar definitiva se retira drenaje pleural y se procede al alta hospitalaria.

RESULTADOS

Se incluyen un total de seis pacientes a los que se realizó siete sesiones de oclusión bronquial endoscópica. Las características generales de los pacientes y la forma de presentación de la FBP que tenían se presentan en la tabla 1. Fueron 6 pacientes con edad media de 60 años, 3 hombres y 3 mujeres. La enfermedad predisponente previa más frecuente fue la neoplasia, dos de origen pulmonar (adenocarcinoma metastático pleural) y dos de cavidad oral (carcinoma epidermoide de faringe). En dos casos la enfermedad predisponente no fue neoplásica, concretamente una neumonía neumocócica con fallo multiorgánico secundario y una neumopatía intersticial difusa asociada a colagenosis (lupus eritematoso sistémico) en fase de panalización pulmonar. En cuanto al motivo por el que se desarrolla la FBP con fuga persistente, el más frecuente fue el empiema, que ocurrió en 4 ocasiones, cuya etiología fue conocida en 3 casos (*enterobacter aerogenes*, *enterobacter faecalis* y *staphilococcus aureus*), mientras que en los otros dos casos se detectó fuga aérea persistente sin presencia de derrame (uno por absceso pulmonar y otro por neumonía). Los pacientes presentaban una fuga aérea persistente de larga evolución que no se había resuelto con el tratamiento de base de su enfermedad predisponente y drenaje pleural con aspiración continua. Dicho drenaje estaba colocado en los pacientes una media de 23 días antes de que se procediera a la oclusión bronquial.

Tabla 1: Datos generales.

	n
Edad	60.1 (43-81)
Sexo (M/F)	3/3
Enfermedad subyacente	
- Neoplasia pulmonar	2
- Neoplasia cavidad oral	2
- Neumonía	1
- Absceso pulmonar	1
Empiema	4
Rx tórax	
- Hidroneumotórax	4
- Neumotórax	2
Drenaje pleural	6
Días de drenaje previo	23.6 (15-35)
Diámetro tubo pleural (French)	
- 20	4
- 18	2

En cuanto al procedimiento de oclusión bronquial endoscópica (tabla 2), todas las sesiones (7 en total) se hicieron en quirófano bajo anestesia general con el paciente intubado. El lóbulo de cuyos bronquios o bronquio eran dependientes la FBP fue el lóbulo medio en dos pacientes y el lóbulo superior derecho, lóbulo inferior izquierdo y lóbulo inferior derecho en los otros cuatro. La manera más frecuente en que se localizó el bronquio fue mediante la oclusión selectiva de bronquios con catéter-balón hinchable (6 casos), seguido de la medición de volúmenes inspirado y espirado en el respirador (3 casos), la instilación de suero salino para comprobar burbujeo (3 casos) y la instilación de colorante (2 casos). Se colocaron 2 spigots por sesión en 3 ocasiones y 1 spigot por sesión en las cuatro restantes, siendo el tamaño más frecuentemente implantado el M (n=6) y el S (n=4). En cuatro de las siete sesiones de oclusión se instiló N-butil-cianoacrilato diluido en lipiodol sobre el bronquio o los bronquios ocluidos por los spigots. Se asoció este tratamiento cuando se objetivó persistencia de la fuga aérea tras implantar el spigot o cuando no se pudieron ocluir bronquios adyacentes con otros spigots.

Tabla 2: Procedimiento.

	n
Intubación orotraqueal	7
Localización bronquio dependiente	
- Balón hinchable	6
- Respirador	3
- Visión burbujeo	3
- Colorante	2
Bronquio responsable	
- LM	2
- Lígula	1
- LSD	1
- LII	1
- LID	1
Número spigots implantados	
- 1	4
- 2	3
Tamaño spigots implantados	
- S	4
- M	6
- L	0
Pegamento biológico	4

Tras el procedimiento (tabla 3) se consiguió el cese inmediato en quirófano de la fuga aérea en todos los casos, comprobado mediante medición de volúmenes inspirado y espirado en el respirador y cese de la fuga aérea por el drenaje pleural. En tres casos se produjo reaparición diferida de la fuga aérea que ocurrió a los 2, 3 y 24 días de la primera sesión de oclusión respectivamente. En uno de los casos se repitió una segunda sesión donde se implantó un spigot y se

instiló N-butil-cianoacrilato, consiguiéndose el cese definitivo de la fuga aérea. En los otros dos casos el estado general y la evolución tórpida de la enfermedad de base de los pacientes no permitió una segunda sesión de oclusión. Con respecto a las complicaciones derivadas de la colocación del spigot, no se produjo migración del mismo hacia otro bronquio y en dos ocasiones los pacientes lo expectoraron. Uno de ellos fue el que precisó la segunda sesión de oclusión. Se consiguió la reexpansión pulmonar definitiva en cuatro de los pacientes y en todos los casos en que hubo empiema (n=4), éste se resolvió. En los cuatro pacientes en que se consiguió la reexpansión pulmonar se procedió a realizar pleurodesis a través del tubo pleural, con talco en tres ocasiones y con doxiciclina en otra. En todos estos casos se pudo retirar el drenaje pleural a los pocos días de la sesión de oclusión (media 5.7 días). Tras la retirada del tubo pleural se procedió al alta hospitalaria en los cuatro casos referidos. Dos pacientes fallecieron por la progresión de su enfermedad subyacente.

Tabla 3: Resultados y evolución.

	n
Cierre inmediato de FBP	7
Recidiva	3
Repetición procedimiento	1
Complicaciones spigot	
- Migración	0
- Expectoración	2
Reexpansión pulmonar	5
Resolución empiema	4
Pleurodesis	4
Alta hospitalaria	4
Exitus	2

DISCUSIÓN

La FBP persistente consiste en la comunicación del árbol bronquial con el espacio pleural y su existencia supone un serio problema por la morbimortalidad asociada para el paciente y por el manejo diagnóstico y terapéutico para el neumólogo. Dado que no es una eventualidad frecuente, la literatura referente a las FBP es escasa, con pocas revisiones sistemáticas, y generalmente referidas a las postoperatorias^{3,4}. Lo mismo se puede decir de las publicaciones sobre técnicas de oclusión bronquial, basadas habitualmente en series de escaso número de pacientes y para indicaciones muy seleccionadas, lo que probablemente sea la causa de los buenos resultados reflejados en las publicaciones existentes.

Determinados autores establecen la diferencia entre FBP y FAP^{5,6}. Se reservaría el término de FBP a aquella comunicación entre un bronquio principal, lobar o segmentario y el espacio pleural y la FAP sería la comunicación entre el parénquima pulmonar distal

al bronquio segmentario y el espacio pleural. Esta diferenciación tiene consecuencias en el manejo de los pacientes, de manera que la mayoría de las FBP necesitarán corrección quirúrgica y las FAP tendrán manejo eminentemente médico. La incidencia estimada de las FBP varía según las series pero oscila entre un 1.5 y un 28% después de la resección pulmonar (generalmente neumonectomía)⁷⁻¹². Algunos factores que pueden influir en su aparición serían la quimioterapia y radioterapia previas, el tratamiento con corticoides, margen de resección tumoral corto, muñón bronquial largo, neumonectomía derecha y ventilación mecánica prolongada postoperatoria¹³⁻¹⁵.

En cuanto a su etiología, la clasificación propuesta por Lois M et al en su revisión de la literatura al respecto parece la más racional, puesto que divide en dos grandes grupos a las FBP; postoperatorias y no postoperatorias¹⁶ (tabla 4). Esta división es útil puesto que cada grupo tiene diferentes pronóstico y manejo diagnóstico y terapéutico, por lo que puede ser de ayuda al clínico para decidir la mejor alternativa de tratamiento.

De forma general las secundarias a cirugía, especialmente las relacionadas con neoplasias o enfermedades necrotizantes son las de peor pronóstico.

El manejo habitual de las FBP ha sido la corrección quirúrgica aunque en los últimos años se ha desarrollado el uso de técnicas de oclusión bronquial mediante broncoscopia flexible en pacientes con alto riesgo quirúrgico o con FBP de pequeño tamaño (habitualmente menores de 0.5 cm de diámetro) o con lo que previamente hemos definido como FAP. Existen publicadas numerosas técnicas endoscópicas para ocluir las FBP/FAP. En primer lugar, se describen determinados materiales destinados a sellar la FBP como son los pegamentos basados en cianoacrilato¹⁷ o en fibrina^{18,19}, esponjas de gelatina absorbible²⁰, etanol²¹, ácido tricloroacético²², tetraciclina²³, matriz de colágeno²⁴ y nitrato de plata²⁵. Un segundo grupo de terapia sería la inyección submucosa de determinados materiales alrededor del orificio fistuloso, como por ejemplo expansores tisulares²⁶, polidocanol²⁷ o albúmina²⁸. Estos dos grupos de materiales previos se suelen utilizar en las FBP, es decir, cuando existe visión directa del orificio fistuloso. El tercer grupo de dispositivos sería el indicado para las FAP, es decir, aquellos encaminadas a ocluir bronquios de los cuales dependa la fuga aérea sin visión directa del orificio. En este grupo se incluirían los dispositivos de embolización vascular (coils)^{29,30}, las válvulas endobronquiales unidireccionales³¹⁻³³, dispositivos de oclusión de defectos atriales septales^{34,35} y las prótesis endobronquiales de silicona de Watanabe^{36,37}.

La serie de pacientes motivo del presente estudio quedaría englobada en el grupo de las FAP, es decir, presencia de fuga aérea persistente en paciente no operado de cirugía torácica, en los que no se objetiva por visión directa la localización de la fístula. Según las características definidas previamente nos encon-

tramos con un tipo de paciente que generalmente tiene patología de base neoplásica o benigna avanzada muy grave o determinada comorbilidad asociada que contraindica la cirugía para corregir la fuga aérea que tiene. Este tipo de paciente, cada vez más frecuente, es portador de un drenaje pleural por largo tiempo, de manejo difícil por la imposibilidad de un tratamiento ambulatorio mientras tenga dicho drenaje y la contraindicación de cirugía correctora por el tipo de fístula, la comorbilidad asociada y el estado general del paciente. Aunque su pronóstico a corto plazo sea malo, el hecho de permanecer hospitalizado por la fuga aérea deteriora de forma muy importante su calidad de vida.

El procedimiento de colocación de los spigots de Watanabe no exige más material que el que puedan tener las unidades de broncoscopia habituales en los hospitales de nuestro medio. De forma resumida se precisaría un fibrobronoscopio, pinza de biopsia bronquial, catéter-balón hinchable, catéter de punción transbronquial aspirativa, los propios spigots y un pegamento biológico basado en cianoacrilato con lipiodol como diluyente. Técnicamente es un procedimiento sencillo especialmente si el paciente se encuentra intubado. La serie más larga publicada es la del creador del dispositivo³⁶ y refiere que al menos la localización del bronquio la hace con el paciente despierto aunque no menciona si el resto del proceso lo hace con el paciente intubado o no. En la opinión de nuestro grupo, creemos indicado que el paciente se encuentre intubado y bajo anestesia general por varios motivos. En primer lugar por la tranquilidad para el broncoscopista puesto que el procedimiento conlleva entrar y salir con el broncoscopio en varias ocasiones, con la consiguiente incomodidad para el paciente que tendría que soportar dichas entradas y salidas de la vía aérea, en alguna ocasión con los spigots anclados a la pinza de biopsia y durante un tiempo prolongado. En segundo lugar porque la determinación del débito de la FBP mediante la medición de los volúmenes inspirado y espirado por el circuito de ventilación del respirador es una ayuda inestimable para localizar el bronquio dependiente de la fístula cuando los otros métodos no la localizan o hay dudas. Y sobretodo para comprobar la efectividad de la oclusión de forma inmediata puesto que el débito de la fístula desaparece desde el primer momento, cuando ya no se puede utilizar el catéter-balón hinchable.

En nuestra experiencia, el uso de spigots endobronquiales es un procedimiento exento de complicaciones. Las más frecuentemente descritas en literatura son la disnea, neumonía y fiebre post-procedimiento. En nuestra serie, ninguna de estas eventualidades ocurrieron. Dos pacientes expectoraron un spigot, de manera que en uno de ellos se repitió el procedimiento y fue exitoso y el otro no precisó nueva sesión pues se consiguió la esterilización de la cavidad pleural y la retirada del drenaje pleural. En los dos casos en que recidivó la FBP no fue posible hacer una segunda

sesión por el estado general de los pacientes, uno por fallecimiento en el contexto de un fallo multiorgánico y otro que declinó por decisión propia someterse a mas exploraciones invasivas o semi-invasivas de ningún tipo. Otra diferencia que encontramos en nuestra serie respecto de las otras publicadas fue el número de spigots implantados. En nuestros pacientes fueron implantados 1 o 2 spigots por pacientes y en las series publicadas previamente las medias son de 3-4 por paciente. Creemos que la clave del éxito de la técnica no está en el número de spigots implantados, sino en la correcta localización del bronquio dependiente de la fístula. Las oclusiones que hemos realizado son a nivel segmentario e incluso subsegmentario, después de una minuciosa búsqueda del origen de la fístula, lo que probablemente nos habrá ahorrado la colocación de mas spigots.

En cuatro de los seis pacientes sometidos a la oclusión bronquial se sumó a la implantación de spigots el uso de un pegamento biológico, el N-butil-cianoacrilato. En las series publicadas de oclusión bronquial con pegamentos se refiere como una dificultad añadida el escaso tiempo de solidificación que tienen estas sustancias lo cual no permite aplicarlo con tranquilidad y obliga en algunos casos a sacar el broncoscopio en bloque con el catéter por fuera del canal de trabajo para no dañarlo. Nuestro grupo ha utilizado un diluyente, el lipiodol, medio de contraste radiológico liposoluble que al mezclarlo con el N-butil-cianoacrilato permite demorar en varios minu-

tos la polimerización del pegamento. Esto consigue darnos un tiempo precioso para aplicar el pegamento exactamente donde queremos, su posterior comprobación y evitamos daños en el canal de trabajo del broncoscopio. Otra ventaja añadida es que el lipiodol es radio-opaco por lo que permite identificar el lugar de aplicación mediante radiografías. El motivo de utilizarlo en algunos de los pacientes fue el de asegurar el completo sellado de los bronquios ocluidos por el/ los spigots colocados y el de sellar bronquios adyacentes al ocluido que pudieran ser causantes también de la FAP y que por su tamaño era imposible ocluir con otro spigot.

Las limitaciones que creemos tiene el presente estudio se relacionan fundamentalmente con el tamaño de la muestra, situación que ocurre con la mayoría de las publicaciones que existen relacionadas con procedimientos de oclusión bronquial, puesto que son técnicas no realizadas de forma rutinaria en la práctica clínica diaria.

Concluimos, a la vista de los resultados obtenidos en el presente estudio, que la técnica de oclusión bronquial endoscópica para el tratamiento de las fístulas broncopleurales distales (fistulas alveolopleurales) mediante la implantación de prótesis de silicona de Watanabe endobronquiales asociado a la instilación de N-butil-cianoacrilato es un procedimiento eficaz, técnicamente sencillo y exento de complicaciones para el manejo de dicha patología.

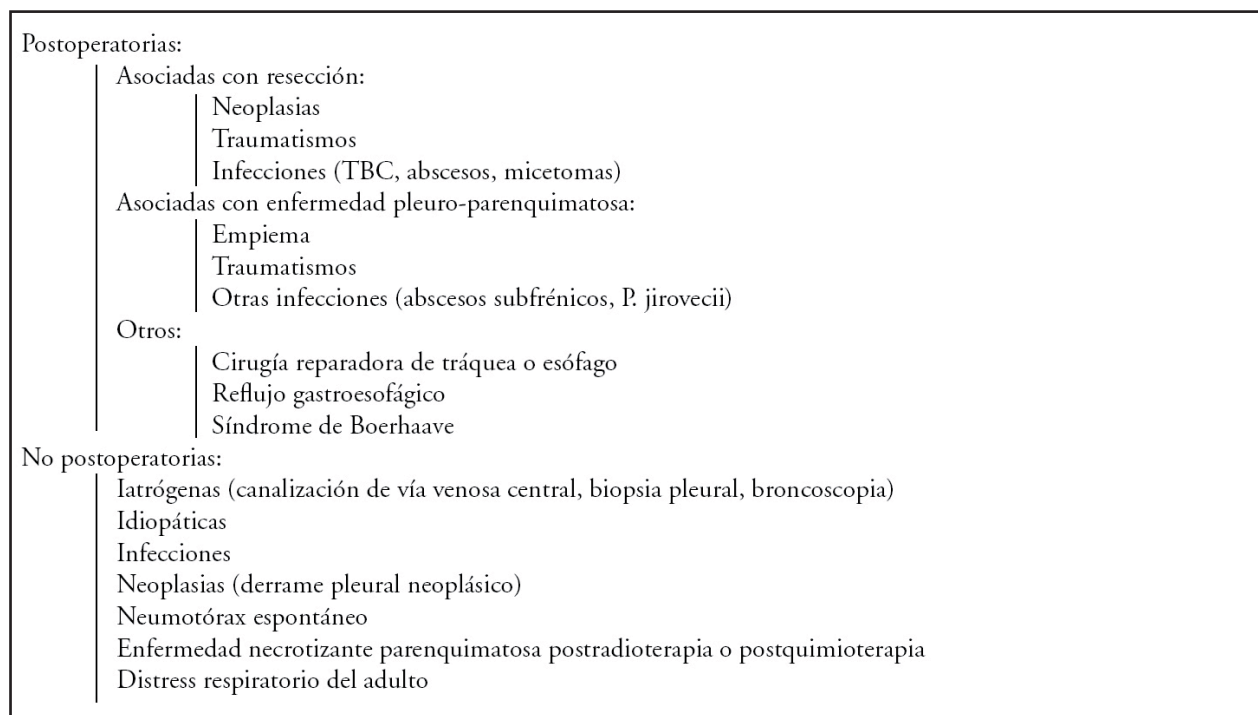


Figura 1. Etiología de las FBP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rivet C, Robles-Medranda C, Dumortier J, Le Gall C, Ponchon T, Lachaux A. Endoscopic treatment of gastroesophageal varices in young infants with cyanoacrylate glue: a pilot study. *Gastrointest Endosc.* 2009 May;69(6):1034-8. Epub 2009 Jan 18.
2. Raffi L, Simonetti L, Cenni P, Leonardi M. Use of Glubran 2 acrylic glue in interventional neuroradiology. *Neuroradiology.* 2007 Oct;49(10):829-36.
3. Jeffrey M, Sippel, Mark S, Chesnutt. Bronchosopic Therapy for Bronchopleural Fistulas. *Journal of Bronchology* 5:61-69, 1998.

4. PH, Hollaus; F, Lax; D, Janakiev; P, Luccia-rini; E, Katz; A, Kreuzer; NS, Pridun. Endoscopic treatment of postoperative bronchopleural fistula: experience with 45 cases. *Journal of Bronchology*. 6(2):124, April 1999.
5. Feller-Kopman D, Bechara R, Garland R, et al. Use of a removable endobronchial valve for the treatment of bronchopleural fistula. *Chest* 2006; 130:273–275.
6. Singh N, Agarwal R. Bronchopleural Fistula or Alveolopleural Fistula? Not Just Semantics. *Chest* 2006;130;1948-1949.
7. McManigle JE, Fletcher GL, Tenholder MF. Bronchoscopy in the management of bronchopleural fistula, *Chest* 1990; 97:1235–1238
8. Cerfolio RJ. The incidence, etiology and prevention of postresectional bronchopleural fistula. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 13:3–7
9. Sirbu H, Busch T, Aleksic I, et al. Bronchopleural fistula in the surgery of non-small cell lung cancer: incidence, risk factors and management. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 7:330–336
10. Turk AE, Karanas YL, Cannon W, et al. Stage closure of complicated bronchopleural fistulas. *Ann Plastic Surg* 2000; 45:560–564
11. al-Kattan K, Cattelani L, Goldstraw P. Bronchopleural fistula after pneumonectomy for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995; 9:479–482
12. Conlan AA, Lukanich JM, Shutz J, et al. Elective pneumonectomy for benign lung disease: modern day mortality and morbidity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110:1118–1124.
13. Deschamps C, Bernard A, Nichols FC III, et al. Empyema and bronchopleural fistula after pneumonectomy: factors affecting incidence. *Ann Thorac Surg* 2001;72:243-7.
14. Wright CD, Wain JC, Mathisen DJ, Grillo HC. Postpneumonectomy bronchopleural fistula after sutured bronchial closure: incidence, risk factor, and management. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;112:1367-71.
15. Sabanathan S, Richardson J. Management of postpneumonectomy bronchopleural fistulae. A review. *J Cardiovasc Surg*. 1994 Oct;35(5):449-57.
16. Lois M, Noppen M. Bronchopleural Fistulas. An overview of the problem with special focus on endoscopic management. *Chest* 2005; 128:3955–3965.
17. Eckersberger F, Moritz E, Klepetko W, Muller MR, Wolner E. Treatment of postpneumonectomy empyema. *Thorac Cardiovasc Surg* 1990 Dec; 38(6):352-4.
18. Matthew TL, Spotnitz WD, Kron IL, Daniel TM, Tribble GG, Nolan SP. Four years experience with fibrin sealant in thoracic and cardiovascular surgery. *Ann Thorac Surg* 1990;50:40-44.
19. Keckler SJ, Spilde TL, St Peter SD, Tsao K, Ostlie DJ. Treatment of bronchopleural fistula with small intestinal mucosa and fibrin glue sealant. *Ann Thorac Surg*. 2007 Oct;84(4):1383-6.
20. McManigle JE, Fletcher OL, Tenholder MF. Bronchoscopy in the management of bronchopleural fistula. *Chest* 1990;97: 1235-8.
21. Takaoka K, Inoue S, Ohira S. Central bronchopleural fistulas closed by bronchoscopic injection of absolute ethanol. *Chest*. 2002 Jul;122(1):374-8.
22. Gil Navarro MV, Marín Gil R, Martín Juan J, Alvarez del Vayo C. Effectiveness of trichloroacetic acid in the bronchopleural fistula. *Farm Hosp*. 2006 Jan-Feb;30(1):59-60.
23. WR Martin, AD Siefkin and R Allen. Closure of a bronchopleural fistula with bronchoscopic instillation of tetracycline *Chest*, 1991; Vol 99, 1040-1042.
24. Tao H, Araki M, Sato T, Morino S, Kawanami R, Yoshitani M, Nakamura T. Bronchoscopic treatment of postpneumonectomy bronchopleural fistula with a collagen screw plug. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 Jul;132(1):99-104.
25. Stratakos G, Zuccatosta L, Porfyridis I, Sediari M, Zisis C, Mariatou V, Kostopoulos E, Psevdi A, Zakynthinos S, Gasparini S. Silver nitrate through flexible bronchoscope in the treatment of bronchopleural fistulae. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Sep;138(3):603-7.
26. García-Polo C, León-Jiménez A, López-Campos JL, Arnedillo A. Endoscopic sealing of bronchopleural fistulas with submucosal injection of a tissue expander: A novel technique. *Can Respir J*. 2010 Jan-Feb;17(1):e23-4.
27. Kanno R, Suruki H, Fujii K, Ohishi A, Gotoh M. Endoscopic closure of bronchopleural fistula after pneumonectomy by submucosal injection of polidocanol. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002 Jan;50(1):30-3.
28. Andretti C, D'Andrilli A, Ibrahim M, Poggi C, Maurizi G, Vecchione A et al. Submucosal injection of the silver-human albumin complex for the treatment of bronchopleural fistula. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010 Jan;37(1):40-3.
29. Watanabe S, Watanabe T, Urayama H. Endobronchial occlusion method of bronchopleural fistula with metallic coils and glue. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2003 Apr; 51(2):106-8.
30. Sivrikoz CM, Kaya T, Tulay CM, Ak I, Bilir A, Döner E. Effective approach for the treatment of bronchopleural fistula: application of endovascular metallic ring-shaped coil in combination with fibrin glue. *Ann Thorac Surg*. 2007 Jun;83(6):2199-201.
31. Schweigert M, Kraus D, Ficker JH, Stein HJ. Closure of persisting air leaks in patients with severe pleural empyema - use of endoscopic one-way endobronchial valve. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 Mar;39(3):401-3.
32. Toma TP, Kon OM, Oldfield W, et al. Reduction of persistent air leak with endobronchial valve

- implants. *Thorax* 2007; 62: 830-3.
33. Travaline JM, McKenna RJ, Tiziano De Giacomo et al. Treatment of persistent pulmonary air leaks using endobronchial valves. *Chest* 2009; 136:355–360.
34. Scordamaglio PR, Tedde ML, Minamoto H, Pedra CA, Jatene FB. Endoscopic treatment of tracheobronchial tree fistulas using atrial septal defect occluders: preliminary results. *J Bras Pneumol*. 2009 Nov;35(11):1156-60.
35. Kramer MR, Peled N, Shitrit D, Atar E, Saute M, Shlomi D, Amital A, Bruckheimer E. Use of Amplatzer device for endobronchial closure of bronchopleural fistulas. *Chest*. 2008 Jun;133(6):1481-4.
36. Watanabe Y, Matsuo K, Tamaoki A, et al. Bronchial occlusion with endobronchial Watanabe spigot. *J Bronchol* 2003; 10: 264–267.
37. Weinreb, Nicole; Riker, David; Beamis, John; Lamb, Carla. Ease of Use of Watanabe Spigot for Alveolopleural Fistulas. *Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology* 2009. 16(2):130-132.



ON

Onbrez® Breezhaler®

El único broncodilatador para el tratamiento de la EPOC que, administrado 1 vez al día, proporciona:¹

- **24 horas** de broncodilatación²⁻⁴
- Eficacia en **5 minutos**^{3,4}



 NOVARTIS

Inspiración para innovar

Una vez al día 
onbrez®
breezhaler® 150mcg
300mcg

1007006903

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Onbrez Breezhaler 150 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura). Onbrez Breezhaler 300 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura). **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada cápsula contiene maleato de indacaterol equivalente a 150 ó 300 microgramos de indacaterol. La dosis liberada por la boquilla del inhalador de Onbrez Breezhaler es maleato de indacaterol equivalente a 120 ó 240 microgramos, respectivamente, de indacaterol. Excipientes: Cada cápsula contiene 24,8 ó 24,6 mg, respectivamente, de lactosa. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección "Lista de excipientes". **FORMA FARMACÉUTICA:** Polvo para inhalación (cápsula dura). Onbrez Breezhaler 150 microgramos: cápsulas transparentes e incoloras que contienen un polvo blanco, con "IDL 150" impreso en negro por encima de una línea negra y el logotipo de la compañía (I_b) impreso en negro por debajo de la misma. Onbrez Breezhaler 300 microgramos: cápsulas transparentes e incoloras que contienen un polvo blanco, con "IDL 300" impreso en azul por encima de una línea azul y el logotipo de la compañía (I_b) impreso en azul por debajo de la misma. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Onbrez Breezhaler está indicado para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento de la obstrucción de las vías respiratorias en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). **Posología y forma de administración:** Posología: La dosis recomendada consiste en la inhalación del contenido de una cápsula de 150 microgramos una vez al día, utilizando el inhalador de Onbrez Breezhaler. La dosis sólo debe aumentarse por prescripción facultativa. Se ha demostrado que la inhalación del contenido de una cápsula de 300 microgramos una vez al día, utilizando el inhalador de Onbrez Breezhaler ofrece beneficios clínicos adicionales por lo que respecta a la dificultad para respirar, especialmente en pacientes con EPOC grave. La dosis máxima es de 300 microgramos una vez al día. Onbrez Breezhaler debe administrarse a la misma hora cada día. Si se olvida una dosis, la próxima dosis debe administrarse el día siguiente a la hora habitual. **Población de edad avanzada:** La concentración plasmática máxima y la exposición sistémica global aumentan con la edad pero no se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. **Población pediátrica:** No existe un uso relevante de Onbrez Breezhaler en la población pediátrica (menores de 18 años). **Insuficiencia hepática:** No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se dispone de datos sobre el uso de Onbrez Breezhaler en pacientes con insuficiencia hepática grave. **Insuficiencia renal:** No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. **Forma de administración:** Para vía inhalatoria exclusivamente. Las cápsulas de Onbrez Breezhaler deben administrarse únicamente en la ayuda del inhalador de Onbrez Breezhaler (ver sección "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones"). Las cápsulas de Onbrez Breezhaler no deben tragarse. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo, a la lactosa o a alguno de los otros excipientes. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Asma: Onbrez Breezhaler no debe utilizarse en asma debido a la ausencia de datos sobre resultados a largo plazo de Onbrez Breezhaler en esta indicación. **Broncoespasmo paradójico:** Como ocurre con otros tratamientos inhalatorios, la administración de Onbrez Breezhaler puede causar un broncoespasmo paradójico que puede ser amenazante para la vida. En caso de producirse, debe interrumpirse inmediatamente la administración de Onbrez Breezhaler y sustituirse por un tratamiento alternativo. **Empeoramiento de la enfermedad:** Onbrez Breezhaler no está indicado para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate. Si la EPOC empeora durante el tratamiento con Onbrez Breezhaler, se debe evaluar de nuevo al paciente y al régimen de tratamiento de la EPOC. No es adecuado aumentar la dosis diaria de Onbrez Breezhaler por encima de la dosis máxima de 300 microgramos. **Efectos sistémicos:** Aunque no suelen observarse efectos clínicamente relevantes sobre el sistema cardiovascular después de administrar Onbrez Breezhaler en las dosis recomendadas, tal y como ocurre con otros agonistas beta-adrenérgicos, indacaterol debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares (insuficiencia coronaria, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas, hipertensión), con trastornos convulsivos o tirotoxicosis, y en pacientes que responden de forma inusual a los agonistas beta-adrenérgicos. **Efectos cardiovasculares:** Al igual que otros agonistas beta-adrenérgicos, indacaterol puede producir efectos cardiovasculares clínicamente significativos en algunos pacientes, determinado por el incremento de la frecuencia del pulso, la presión sanguínea y/o los síntomas. Si aparecen estos efectos, puede ser necesario interrumpir el tratamiento. Se ha observado, asimismo, que los agonistas beta-adrenérgicos producen alteraciones en el electrocardiograma (ECG), como el aplanamiento de la onda T y depresión del segmento ST, si bien se desconoce la significación clínica de estos hallazgos. No se han observado efectos clínicamente relevantes sobre la prolongación del intervalo QT en ensayos clínicos con Onbrez Breezhaler a las dosis terapéuticas recomendadas. **Hipocalcemia:** Los agonistas beta-adrenérgicos pueden inducir en algunos pacientes una hipocalcemia significativa, capaz de provocar efectos adversos cardiovasculares. El descenso del potasio sérico es generalmente transitorio y no requiere administrar suplementos. En pacientes con EPOC grave, la hipocalcemia puede acentuarse por la hipoxia y por el tratamiento concomitante (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"), lo que puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas. **Hiper glucemia:** La inhalación de dosis elevadas de agonistas beta-adrenérgicos puede inducir un aumento de la glucosa plasmática. Tras el inicio del tratamiento con Onbrez Breezhaler, deben vigilarse estrechamente los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos. Durante los ensayos clínicos, se observó, por lo general, una mayor frecuencia (1-2%) de alteraciones clínicamente considerables de la glucemia en los pacientes tratados con Onbrez Breezhaler a las dosis recomendadas que con placebo. No se ha investigado el uso de Onbrez Breezhaler en pacientes con diabetes mellitus no controlada. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Agentes simpaticomiméticos: La administración concomitante de otros agentes simpaticomiméticos (solos o como integrantes de un tratamiento de combinación) puede potenciar los efectos adversos de Onbrez Breezhaler. Onbrez Breezhaler no debe utilizarse junto con otros agonistas beta-adrenérgicos de larga duración ni con medicamentos que los contengan. **Tratamiento hipocalémico:** La administración concomitante de tratamiento hipocalémico con derivados de la metilxantina, corticoides o diuréticos no ahorradores de potasio pueden intensificar el posible efecto hipocalémico de los agonistas beta-adrenérgicos, por lo tanto se debe utilizar con precaución (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Bloqueantes beta-adrenérgicos:** Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas beta-adrenérgicos. Por ello, indacaterol no debe administrarse junto con bloqueantes beta-adrenérgicos (incluidos colirios) a menos que su uso esté claramente justificado. Cuando sean necesarios, es preferible utilizar bloqueantes beta-adrenérgicos cardioselectivos, aunque éstos también deben administrarse con precaución. **Interacciones asociadas al metabolismo y a transportadores:** La inhibición de los agentes principales del metabolismo de indacaterol, CYP3A4 y la glicoproteína P (P-gp) aumenta hasta dos veces la exposición sistémica del fármaco. La magnitud de la exposición aumenta debido a las interacciones, si bien no afecta a la seguridad de acuerdo con la experiencia adquirida con el tratamiento con Onbrez Breezhaler en los ensayos clínicos de hasta un año de duración y utilizando dosis de hasta el doble de la dosis máxima terapéutica recomendada. No se han observado interacciones entre indacaterol y medicamentos administrados conjuntamente. Los estudios *in vitro* indican que el indacaterol presenta una capacidad insignificante de provocar interacciones metabólicas con medicamentos en los niveles de exposición sistémica que se alcanzan en la práctica clínica. **Embarazo y lactancia:** Embarazo: No existen datos sobre la utilización de indacaterol en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre la toxicidad reproductiva a una exposición clínicamente relevante. Al igual que otros agonistas beta-adrenérgicos, indacaterol puede inhibir el parto debido al efecto relajante sobre el músculo liso uterino. Onbrez Breezhaler solo debe utilizarse durante el embarazo si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales. **Lactancia:** Se desconoce si indacaterol/metabolitos se excretan por la leche materna. Los datos farmacocinéticos/toxicológicos disponibles en animales muestran excreción del indacaterol/metabolitos en la leche. Por ello, no puede descartarse el riesgo para el lactante. Debe tomarse una decisión respecto a la discontinuación de la lactancia o a la discontinuación/abstinencia del tratamiento con Onbrez Breezhaler, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. **Fertilidad:** Se ha observado en ratas un descenso en la tasa de embarazos. Sin embargo, se considera improbable que la inhalación de indacaterol a las dosis máximas recomendadas afecte la reproducción o fertilidad en seres humanos. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de Onbrez Breezhaler sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad:** Las reacciones adversas más frecuentes con las dosis recomendadas consistieron en rinofaringitis (9,1%), tos (6,8%), infección de las vías respiratorias altas (6,2%) y cefalea (4,8%). La gran mayoría fueron de carácter leve o moderado y su frecuencia disminuyó al continuar el tratamiento. A las dosis recomendadas, el perfil de seguridad de Onbrez Breezhaler en pacientes con EPOC pone de manifiesto unos efectos sistémicos carentes de significación clínica debidos a la estimulación beta-adrenérgica. La variación media de la frecuencia cardíaca fue inferior a un latido por minuto y la taquicardia fue infrecuente y similar a la registrada en el grupo placebo. No se detectaron prolongaciones significativas del intervalo QT F en comparación con placebo. La frecuencia de intervalos QT F apreciablemente prolongados (es decir, >450 ms (hombres) y >470 ms (mujeres)) y las notificaciones de hipocalcemia fueron similares a las registradas con placebo. La variación media de las alteraciones máximas de glucemia resultaron similares con Onbrez Breezhaler y con placebo. **Resumen tabulado de las reacciones adversas:** El programa de desarrollo clínico de fase III de Onbrez Breezhaler incluyó pacientes con un diagnóstico clínico de EPOC entre moderada y grave. En él, se han tratado 2.154 pacientes con dosis de indacaterol de hasta dos veces la dosis máxima recomendada y hasta un año de tratamiento. De estos pacientes, 627 recibieron 150 microgramos una vez al día y 853 recibieron 300 microgramos una vez al día. Aproximadamente, el 40% de los pacientes padecían EPOC grave. La media de edad de los pacientes era 63 años, con un 47% de los pacientes de 65 años o mayores, y la mayoría (89%) de raza caucásica. Las reacciones adversas de la Tabla 1 se citan según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA de la base de datos de seguridad de EPOC. Dentro de cada clase de órganos, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de frecuencia de acuerdo con la convención siguiente (CIOMS III): 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). **Reacciones adversas: Infecciones e infestaciones:** Rinofaringitis, frecuente; infección de las vías respiratorias altas, frecuente; Sinusitis, frecuente. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Diabetes mellitus e hiperglucemia, frecuente. **Trastornos del sistema nervioso:** Cefalea, frecuente; Parestesia, poco frecuente. **Trastornos cardíacos:** Isquemia coronaria, frecuente; Fibrilación auricular, poco frecuente. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Tos, frecuente; Dolor faringolaringeo, frecuente; Rinorrea, frecuente; Congestión del tracto respiratorio, frecuente. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Espasmos musculares, frecuente. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Edema periférico, frecuente; Dolor torácico no cardíaco, poco frecuente. Con una dosis doble de la máxima dosis recomendada, el perfil de seguridad de Onbrez Breezhaler resultó similar al de las dosis recomendadas. Otras reacciones adversas fueron temblor (frecuente) y anemia (poco frecuente). **Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:** En los ensayos clínicos fase III, los profesionales sanitarios observaron que durante las visitas, una media del 17-20% de los pacientes presentaba una tos esporádica que solía aparecer en los 15 segundos posteriores a la inhalación y duraba generalmente 5 segundos (aproximadamente 10 segundos en fumadores). Se observó con mayor frecuencia en mujeres que en hombres y en fumadores que en ex-fumadores. En general, esta tos que aparecía tras la inhalación se toleraba bien y no obligó a ningún paciente a discontinuar el ensayo con las dosis recomendadas (la tos es un síntoma de la EPOC y únicamente el 6,8% de los pacientes describieron la tos como reacción adversa). No existe evidencia de que la tos que aparece tras la inhalación se asocie al broncoespasmo, exacerbaciones, empeoramiento de la enfermedad o pérdida de eficacia. **Sobredosis:** En pacientes con EPOC, dosis únicas 10 veces superiores a la dosis terapéutica máxima recomendada se asociaron con un aumento moderado de la frecuencia del pulso, la presión sanguínea sistólica y el intervalo QT. Es probable que una sobredosis de indacaterol cause exageradamente los efectos típicos de los estimulantes beta-adrenérgicos, es decir, taquicardia, temblor, palpitaciones, cefalea, náuseas, vómitos, mareos, arritmias ventriculares, acidosis metabólica, hipocalcemia e hiperglucemia. Está indicado prescribir tratamiento sintomático y de soporte. En los casos graves, se debe hospitalizar al paciente. Se debe considerar la posibilidad de emplear betabloqueantes cardioselectivos, pero sólo bajo la supervisión de un médico y con suma precaución ya que los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden provocar broncoespasmo. **DATOS FARMACÉUTICOS: Lista de excipientes: Contenido de la cápsula:** Lactosa monohidrato. **Cubierta de la cápsula:** Gelatina. **Incompatibilidades:** No procede. **Período de validez:** 2 años. **Precauciones especiales de conservación:** No conservar a temperatura superior a 30°C. Las cápsulas de Onbrez Breezhaler deben conservarse siempre en el blíster para protegerlas de la humedad y extraerlas solo inmediatamente antes de usar. **Naturaleza y contenido del envase:** Onbrez Breezhaler es un dispositivo para inhalación 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. Envases blíster de PA/Alu/PVC - Alu, que contienen 10 cápsulas duras, con un inhalador fabricado con materiales plásticos y que se incluye en cada envase. Cartonaje conteniendo 30 cápsulas (3x10 cápsulas en tiras de blíster) y un inhalador de Onbrez Breezhaler. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Debe utilizarse el inhalador de Onbrez Breezhaler que se proporciona con cada nueva prescripción. Deseche el inhalador después de 30 días de uso. **Instrucciones de uso y manipulación:** 1. Retire el capuchón. 2. Abra el inhalador: Sujete firmemente la base del inhalador e incline la boquilla. De esta manera se abrirá el inhalador. 3. Prepare la cápsula: Justo antes de usar, con las manos secas, extraiga una cápsula del blíster. 4. Introduzca la cápsula: Introduzca la cápsula en el compartimento para la cápsula. No coloque nunca una cápsula directamente en la boquilla. 5. Cierre el inhalador: Cierre el inhalador hasta que oiga un "clic". 6. Perfore la cápsula: Sujete el inhalador en posición vertical con la boquilla hacia arriba. • Perfore la cápsula presionando firmemente ambos pulsadores al mismo tiempo. Realice esta operación sólo una vez. • Deberá oír un "clic" en el momento en que se perfore la cápsula. 7. Suelte completamente los pulsadores. 8. Espire: Antes de introducir la boquilla en su boca, espire completamente. No sople dentro de la boquilla. 9. Inhale el medicamento: Para inhalar el medicamento profundamente en sus vías respiratorias: • Sujete el inhalador como se muestra en la figura. Los pulsadores deben quedar situados a la derecha e izquierda. No presione los pulsadores. • Introduzca la boquilla en su boca y cierre los labios firmemente en torno a ella. • Inspire de forma rápida y constante y tan profundamente como pueda. 10. Nota: Cuando inspire a través del inhalador, la cápsula girará en la cámara y usted deberá oír un zumbido. Notará un gusto dulce cuando el medicamento penetre en sus pulmones. **Información adicional:** Ocasionalmente, fragmentos muy pequeños de la cápsula pueden atravesar el filtro e introducirse en su boca. Si esto ocurre, puede notar estos fragmentos en su lengua. No es perjudicial si estos fragmentos se tragan o inhalan. La posibilidad de que la cápsula se fragmente aumenta si la cápsula se perfora accidentalmente más de una vez (paso 6). Si no oye un zumbido: La cápsula puede estar atascada en el compartimento. Si esto ocurre: • Abra el inhalador y libere la cápsula con cuidado dando golpecitos en la base del mismo. No presione los pulsadores. • Inhale el medicamento de nuevo repitiendo los pasos 8 y 9. 11. Contenga la respiración: Después de que haya inhalado el medicamento: • Contenga la respiración durante un mínimo de 5-10 segundos o todo lo posible mientras no le resulte incómodo, al tiempo que extrae el inhalador de la boca. • Seguidamente espire. • Abra el inhalador para comprobar si queda polvo en la cápsula. Si queda polvo en la cápsula: • Cierre el inhalador. • Repita los pasos 8, 9, 10 y 11. La mayoría de las personas son capaces de vaciar la cápsula en una o dos inhalaciones. **Información adicional:** Algunas personas ocasionalmente pueden toser al poco de inhalar el medicamento. En caso de que le ocurra, no se preocupe. Si la cápsula está vacía, es que ha recibido suficiente cantidad de su medicamento. 12. Después de que haya acabado de tomar su medicamento: Abra de nuevo la boquilla, y elimine la cápsula vacía extrayéndola del compartimento de la cápsula. Coloque la cápsula vacía en la basura de su casa. • Cierre el inhalador y coloque de nuevo el capuchón. **No conserve las cápsulas en el inhalador de Onbrez Breezhaler.** 13. Marque en el registro de dosis diaria: En el interior del envase hay un registro de dosis diaria. Coloque una marca en el recuadro de hoy si le ayuda a recordar cuando le toca la siguiente dosis. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Novartis Europharm Limited - Wimblehurst Road - Horsham - West Sussex, RH12 5AB - Reino Unido. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EU/1/09/593/002-007. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** 30.11.2009. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 12/2010. **PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Onbrez Breezhaler 150 microgramos (30 cápsulas + inhalador) PVP(IVA): 50,13 Euros; Onbrez Breezhaler 300 microgramos (30 cápsulas + inhalador) PVP(IVA): 50,13 Euros. Medicamento sujeto a prescripción médica. Reembolsado por el Sistema Nacional de Salud con aportación reducida.

- Está indicado para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento de la obstrucción de las vías respiratorias en pacientes adultos con EPOC.
 - Onbrez Breezhaler no debe utilizarse en asma debido a la ausencia de datos sobre resultados a largo plazo de Onbrez Breezhaler en esta indicación.
 - La dosis recomendada consiste en la inhalación del contenido de una cápsula de 150 microgramos una vez al día, utilizando el inhalador de Onbrez Breezhaler. La dosis sólo debe aumentarse por prescripción facultativa.
- Para la información completa remitirse a la ficha técnica.

Bibliografía: 1. Ficha técnica Onbrez® Breezhaler®. 2. Dahl R, et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta₂-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD Thorax 2010;65:473-479. 3. Feldman G, et al. Efficacy and safety of indacaterol 150 µg once-daily in COPD: a double-blind, randomised, 12-week study. BMC Pulm Med. 2010 Mar 8; 10:11. 4. Donohue JF et al. Once-daily Bronchodilators for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Indacaterol versus Tiotropium. Am J Respir Crit Care Med. 2010 Jul 15;182(2):155-162.

TECNOLOGÍA DE SIMULACIÓN TRIDIMENSIONAL PARA LA PLANIFICACIÓN DE LA IMPLANTACIÓN DE ENDOPRÓTESIS TRAQUEALES

José Luis López Villalobos¹, Ángel Ginel Cañamaque¹, Amaya Pérez del Palomar Aldea², Olfa Trabelsi², Miguel Ángel González Ballester³, Francisco Rodríguez Panadero⁴, José Luis López-Campos⁴.

⁽¹⁾Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Cirugía Torácica. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío ⁽²⁾ Grupo de Mecánica Estructural y modelado de Materiales (GEMM). Universidad de Zaragoza. ⁽³⁾Alma IT Systems. Barcelona. ⁽⁴⁾Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Neumología. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío.

Estudio subvencionado por proyecto de investigación Neumosur (nº 4/2006).

Resumen:

Objetivo: se ha realizado un estudio observacional sobre pacientes con estenosis de la vía aérea principal con el objetivo de demostrar la mejora en los resultados del tratamiento mediante broncoscopia rígida al realizar una planificación preoperatoria con una herramienta de simulación informática.

Material y método: se incluyeron 23 pacientes con estenosis de diferente etiología. A partir de las imágenes de tomografía computarizada se realizaron reconstrucciones tridimensionales de la estructura laringo-traqueal sobre las cuales se simuló la colocación de una endoprótesis. Los resultados obtenidos tras la intervención se compararon con un grupo de control histórico formado por 156 pacientes, intervenidos previamente en nuestro centro. Se tomó como variable principal la necesidad de realización de procedimientos adicionales. Como variables secundarias se utilizaron el grado de mejoría clínica y la concordancia entre la prótesis seleccionada con la simulación y la implantada.

Resultados: en el grupo de pacientes en los cuales se realizó la simulación de la implantación de la endoprótesis fue precisa la realización de procedimientos adicionales en el 11,7%, frente al 25,6% en el grupo de controles históricos ($p < 0,05$). La concordancia entre la prótesis seleccionada y la implantada fue del 100% y existió una significativa mejoría clínica, en cuanto a la función ventilatoria, en todos los pacientes intervenidos.

Discusión: la utilización de técnicas de simulación en la planificación preoperatoria permite mejorar los resultados quirúrgicos demostrando ser de utilidad en los pacientes con estenosis de la vía aérea principal que son sometidos a intervenciones mediante broncoscopia rígida con implantación de endoprótesis.

Palabras clave: Tráquea, broncoscopia, estenosis traqueal, stent, prótesis traqueal, tridimensional.

Three-dimensional simulation technology for planning tracheal stenting

Abstract

Objective: An observational study was made of patients with stenosis of the main airway in order to demonstrate the improved results of treatment by rigid bronchoscopy to perform preoperative planning with computer simulation software.

Material and Methods: Twenty-three patients were included with stenosis of different aetiologies. Computerized tomography images were used to make three-dimensional reconstructions of the laryngotracheal structure in which the stent placement was simulated. The results after surgery were compared with an historical control group consisting of 156 patients, who had undergone previous surgery in our centre. The need to perform additional procedures was taken as the main variable. Secondary variables were the degree of clinical improvement and the correlation between the prosthesis selected with the simulation, and that implanted.

Results: In the stenting simulation group additional procedures were necessary in 11.7% versus 25.6% in the historical control group ($p < 0.05$). The correlation between the selected prosthesis and that implanted was 100%, and there was a significant clinical improvement in terms of ventilatory function in all patients undergoing surgery.

Conclusions: The use of simulation techniques in preoperative planning can improve surgical outcomes, proving useful in patients with stenosis of the main airway who undergo interventions by rigid bronchoscopy with stenting.

Keywords: Trachea, bronchoscopy, tracheal stenosis, stent, tracheal prosthesis, three-dimensional.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de las lesiones que implican la laringe subglótica y primer segmento traqueal supone un reto para los cirujanos torácicos y los neumólogos. Las particularidades anatómicas y funcionales de esta región, así como la complejidad de las técnicas quirúrgicas ocasionaron que, hasta la década de los 60, la mayoría de las estenosis traqueales se solucionasen mediante la realización de una traqueotomía y la colocación de una cánula de traqueostomía. Sólo en casos muy seleccionados se realizaba resección quirúrgica del segmento afectado y su posterior reconstrucción¹.

En 1965 Montgomery diseñó la primera endoprótesis traqueal^{2,3}, que en la actualidad continúa utilizándose con escasas modificaciones. Esta prótesis

fue ideada como elemento de soporte sobre el cual se modela el proceso de cicatrización tras intervenciones de resección laringo-traqueal o dilataciones de áreas estenóticas subglóticas y el extremo superior de la tráquea. Posteriormente, en la década de los 90 se han desarrollado otro tipo de endoprótesis, basadas en el diseño de las prótesis endovasculares, autoexpandibles y cuya fijación se debe a la presión que ejercen sobre la pared traqueal^{4,5,6}.

Si bien la aparición de las endoprótesis supuso un importante avance en el tratamiento de las estenosis traqueo-bronquiales, su colocación no está exenta de riesgos, describiéndose una tasa de aparición de complicaciones de entre el 15 y el 42%^{7,8,9}. Entre las más

Recibido: 19 de octubre de 2010. Aceptado: 9 de mayo de 2011.

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

frecuentes de estas complicaciones encontramos la migración, la aparición de granulomas y la obstrucción por secreciones^{10,11,12,13}.

En la mayoría de los casos es posible atribuir la aparición de estas complicaciones a una mala elección de la endoprótesis (modelo y dimensiones) o a una mala ubicación de la misma. Por otro lado, con excepción de la endoprótesis Dynamic^{®14}, todas las prótesis existentes en el mercado son cilíndricas y con escaso o nulo coeficiente de deformabilidad, por lo que su colocación dificulta los movimientos de constricción traqueo-bronquial, ocasionando que la tos sea efectiva, al mismo tiempo que interrumpe el tapiz mucociliar, que constituye un importante mecanismo de limpieza de la vía aérea^{15,16,17}. En este sentido, el grado de dificultad para la eliminación de las secreciones se encuentra en relación directa con la longitud del stent colocado.

Actualmente, la planificación preoperatoria previa a la implantación de una endoprótesis traqueal se basa en la experiencia del cirujano, el material disponible y en las imágenes de TAC o resonancia magnética realizadas al paciente. Sin embargo, el reciente desarrollo de tecnologías computacionales permite realizar una simulación virtual previa a la cirugía permitiendo una planificación quirúrgica acorde a cada caso.

Desde la aparición de los primeros simuladores quirúrgicos basados en la tecnología informática, hace ya más de 20 años¹⁸, se ha producido un gran avance en la calidad y realismo de los mismos de forma que los últimos sistemas utilizan imágenes médicas de pacientes reales en la generación del modelo tridimensional. De esta forma la simulación se realiza con casos específicos, permitiendo la realización "virtual" de la intervención quirúrgica previamente a llevarla a cabo en el quirófano, evaluando las distintas opciones terapéuticas, ensayándolas y seleccionando la más adecuada para cada caso concreto. Actualmente, existen simuladores de este tipo ya completamente validados en diversos terrenos como la cirugía plástica^{19,20,21} o la cirugía hepatobiliar²² y en la actualidad se están desarrollando en otras áreas de la medicina. A pesar de esto, existen pocos simuladores de este tipo en el ámbito de la cirugía torácica y ninguno para la planificación de técnicas intervencionistas en la vía aérea.

El objetivo de este estudio fue la valoración de los resultados de la planificación quirúrgica de las estenosis traqueales con la asistencia de un visualizador de imágenes médicas que permite la posibilidad de reconstrucción pre-quirúrgica tridimensional de la estructura laringo-traqueal a intervenir.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

El estudio se diseñó como un estudio observacional analítico de casos y controles. En ambos grupos de incluyeron pacientes con estenosis traqueales de diferentes etiologías, tanto benignas como malignas,

subsidiarios de tratamiento endoscópico, es decir, con luz traqueal inferior al 30% o que presentaban clínica de disnea o hemoptisis importante. Se incluyeron casos que precisaban bien tratamiento quirúrgico de la lesión o colocación de endoprótesis. La indicación de colocación de endoprótesis se realizó en aquellos pacientes con inestabilidad de la vía aérea tras la re-permeabilización de la misma.

Se excluyeron a aquellos pacientes que no pudieron ser sometidos a anestesia general por su comorbilidad asociada, aquellos con extensa afectación de la vía aérea no abarcable con endoprótesis, lesiones con afectación a menos de un centímetro de cuerdas vocales y estenosis con indicación de resección quirúrgica traqueal abierta.

El grupo de casos se obtuvo de manera prospectiva y en ellos se realizó una planificación prequirúrgica con el software de reconstrucción tridimensional a partir de las imágenes de TAC multicorte. A partir de dicho estudio se realizaron las reconstrucciones multiplanares y tridimensionales de la vía aérea, realizándose una simulación previa a la intervención, tanto del tipo de cirugía en sí como de la endoprótesis a emplear en los casos en que fue precisa su colocación. La decisión definitiva en cuanto a la realización de cirugía abierta o broncoscopia rígida, así como el tipo y calibre de la endoprótesis colocada, no se encontró condicionada por la realización de este estudio, existiendo la posibilidad de modificar la actitud ante la aparición de cualquier tipo de discordancia entre la intervención planificada y la intervención que, a criterio del cirujano, realmente precisara el paciente.

El grupo de controles consistió en una cohorte histórica de pacientes intervenidos en nuestro centro por patología estenosante traqueo-bronquial de distintas etiologías entre junio del 2000 y noviembre del 2005. En estos controles, la aproximación terapéutica fue la misma, pero sin la evaluación pre-quirúrgica tridimensional.

Como variables para el análisis del modelo tridimensional se determinó el calibre máximo de la vía aérea y la longitud del segmento afecto, de importancia para la elección del calibre y la longitud de la endoprótesis. Se analizó la naturaleza, el tipo, el grado y la localización de la estenosis. Igualmente se midió la distancia existente desde las cuerdas vocales al inicio de la estenosis para establecer la localización del extremo proximal de la prótesis.

La variable resultado principal fue la necesidad de realización de procedimientos adicionales, es decir, nuevas intervenciones mediante fibrobroncoscopia, broncoscopia rígida o nueva intervención quirúrgica tras la intervención inicial. Para este fin, se consideraron todos aquellos procedimientos realizados mediante broncoscopia rígida bajo anestesia general como son la recolocación o sustitución de endoprótesis, dilatación, tratamiento láser, electrocoagulación o criocoagulación. Se consideraron también los procedimientos fibrobronoscópicos realizados bajo

anestesia local y sedación consciente como son la criocoagulación o coagulación láser, tanto de lesiones benignas como malignas y, en algunos casos seleccionados, la recolocación de endoprótesis. Sin embargo, se excluyeron aquellos procedimientos realizados mediante fibrobroncoscopia que no implicasen intervencionismo directo sobre la vía aérea, como son las revisiones rutinarias o limpieza de las secreciones adheridas a la endoprótesis.

Los resultados secundarios se estudiaron en el grupo de casos, evaluando la eficacia clínica y la concordancia entre la prótesis elegida con los datos del software y la finalmente colocada en el acto quirúrgico. La eficacia clínica se evaluó estudiando el grado de disnea preoperatorio y la mejoría postoperatoria experimentada por el paciente, utilizando como referencia la escala de la New York Heart Association (NYHA)²³. La concordancia de la prótesis se estudió comparando el número de casos en los que la prótesis elegida por el cirujano y la seleccionada con los datos del software coincidían.

El estudio contaba con la aprobación del comité ético y de investigación clínica del hospital, existiendo un formato de consentimiento informado específico que fue cumplimentado por el paciente de forma previa al tratamiento.

Software utilizado

Para la simulación de tratamiento de estenosis de la vía aérea principal se utilizó el visualizador multimodalidad de imágenes médicas Alma3D, desarrollado por la empresa AlmaIT® Systems (Barcelona, España), que permite exploraciones radiológicas principalmente de tomografía computarizada (CT), pero también radiografía convencional, resonancia magnética, mamografía y ecografía. La versión inicial del software permitía la visualización de imágenes en las proyecciones convencionales (axial, sagital y coronal), la realización de reconstrucciones multiplanares (oblicuas) y la creación de modelos interactivos de volumen tridimensional.

Con el objetivo de aislar la estructura laríngeo-traqueal en el modelo tridimensional se generaron una serie de patrones de segmentación automatizados para las diferentes estructuras de interés. Estos patrones se establecieron en función de la densidad radiológica de los tejidos a estudiar, incluyendo las partes blandas, cartílagos laríngeo-traqueales y la columna de aire de la luz traqueal. De este modo fue posible independizar la vía aérea, de una forma rápida, para una mejor visualización de las lesiones, así como para facilitar la toma de medidas anatómicas y la posterior planificación del tratamiento quirúrgico a realizar.

Se generó, además, una librería o catálogo de endoprótesis, diseñadas en tres dimensiones en función de los modelos reales. En esta versión de la herramienta informática existe únicamente la posibilidad de superponerlas sobre las reconstruc-

ciones axial, coronal, sagital, oblicua y tridimensional, a modo de indicación acerca de cómo sería su posición real en la vía aérea del paciente (figura 1). De este modo, de forma indirecta, es posible predecir posibles complicaciones derivadas de su colocación, como puntos de máxima presión o rozamiento entre la prótesis y la vía aérea, colisión con cricoides o cuerdas vocales, desplazamiento en caso de ser de calibre incorrecto, etc. Se incluyeron endoprótesis de tipo Dumon y Montgomery de los calibres y longitudes disponibles comercialmente.

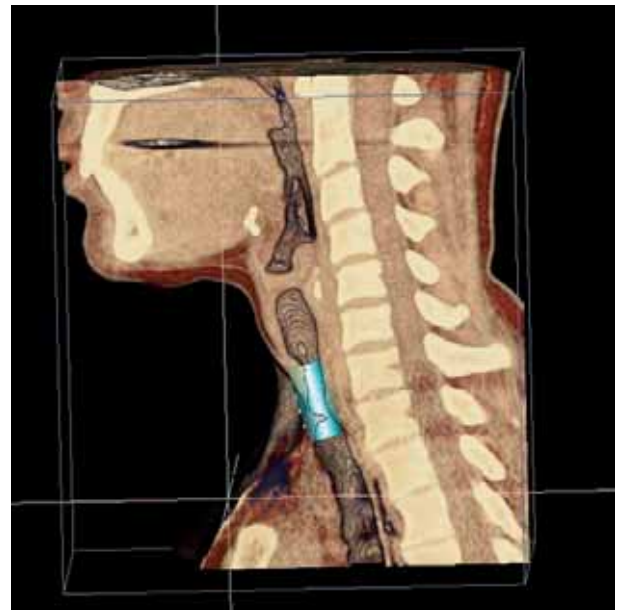


Figura 1: ejemplo de simulación de implantación de endoprótesis en el modelo tridimensional del paciente. En este caso se ha colocado una prótesis de Dumon a nivel del tercio medio traqueal.

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante la creación de una hoja de datos en Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corporation, Redmon, Washington, Estados Unidos). Para la descripción de las variables se emplearon la media y la desviación estándar de las variables cuantitativas y las frecuencias absolutas y relativas de cada categoría en el caso de las cualitativas. Las comparaciones entre ambos grupos se realizaron mediante el test de la Chi-cuadrado para variables cualitativas. El error alfa se fijó en 0,05.

RESULTADOS

a) Descripción de la muestra

El grupo de casos se compuso de 23 pacientes, 16 hombres y 7 mujeres, con una edad media de $52,17 \pm 14,53$ años con rango entre los 21 y los 69 años. Los controles fueron 156 sujetos, 107 hombres y 49 mujeres, con una edad media de $61,25 \pm 10,71$ con un rango entre 16 y 82 años. La etiología de las estenosis se resume en la tabla 1. El porcentaje de estenosis benignas y malignas fue de 17 (73,9%) y 6 (26,1%)

respectivamente en el grupo de casos y 57 (36,5%) y 99 (63,5%) en el de controles. En ambos grupos el origen más frecuente en las lesiones benignas fue la intubación orotraqueal prolongada y el carcinoma broncopulmonar con extensión a la vía aérea en las malignas.

Respecto al nivel de producción de la estenosis, resumida en la tabla 2, la localización más frecuente en patología benigna fue la subglotis y el tercio proximal traqueal. En las estenosis malignas la carina traqueal fue el segmento de la vía aérea afectado en el mayor número de los casos.

La morfología de las lesiones se detalla en la tabla 3. Las estenosis traqueales benignas eran en su mayoría complejas o mixtas, es decir, que combinaban varios tipos de lesiones como, por ejemplo, áreas de retracción cicatricial con crecimiento fibroso conjuntamente con áreas de tejido inflamatorio granulomatoso o zonas de destrucción del cartílago traqueal con malacia. En las lesiones malignas la morfología más frecuentemente observada fue el crecimiento exofítico con o sin compresión extrínseca asociada.

De los 23 pacientes en el grupo de casos, en 17 pacientes (73,9%) se empleó la reconstrucción tridimensional a partir de las imágenes tomográficas para la planificación de la broncoscopia rígida con colocación de distintas endoprótesis traqueales, detalladas en la tabla 4. En los otros 6 pacientes se trataba de estenosis benignas. En 3 casos se decidió la realización de cirugía resectiva traqueal con posterior reconstruc-

ción mediante anastomosis término-terminal, un caso con estenosis benigna de tercio medio traqueal por granulomatosis de Wegener presentaba enfermedad activa en el momento del estudio y se decidió realizar únicamente un cambio de cánula de traqueostomía por una de mayor calibre y longitud, otro caso presentaba una estenosis traqueal benigna de tipo membranoso que se trató mediante sección de la misma con láser y dilatación, sin colocación de endoprótesis y el sexto caso fue un granuloma inflamatorio de cara posterior de la subglotis, se decidió la realización de resección láser del mismo sin colocación de endoprótesis al quedar una adecuada luz subglótica con estabilidad del área y sin sangrado significativo.

De los 156 controles, se empleó la colocación de una endoprótesis en 145 (92,9%) casos. De los 11 casos en los que no se empleó prótesis, 4 eran estenosis benignas y 7 malignas. En estos pacientes se realizó resección láser con o sin dilatación, pero sin posterior colocación de prótesis.

En ambos grupos las endoprótesis de Montgomery y Dumon fueron las más utilizadas en las estenosis benignas. En las malignas fue la de Dumon seguida, en el grupo de los controles, por la Polyflex. En los pacientes del grupo de los casos en los cuales se colocaron endoprótesis tipo Silmet y Aero la simulación se realizó como si se hubiese implantado la de Dumon ya que, por el momento, no se encuentran disponibles sus modelos informáticos.

Tabla 1: etiología de las estenosis en el grupo de casos y controles, separadas según el origen benigno o maligno. Se indican los valores en números absolutos y porcentajes referidos respecto al número total en cada grupo.

	Casos (n=23)	Controles (n=156)
Estenosis Benignas		
Postintubación	11 (47,83%)	30 (19,24%)
Postquirúrgicas	4 (17,39%)	8 (5,14%)
Traumáticas	-	5 (3,2%)
Infecciosas	-	3 (1,92%)
Enfermedades Inflamatorias sistémicas	2 (8,69%)	3 (1,92%)
Otras	-	8 (5,14%)
Estenosis Malignas		
Carcinoma broncopulmonar	5 (21,74%)	84 (53,84%)
Tumores primarios traqueales	-	5 (3,2%)
Afectación tumoral secundaria	-	5 (3,2%)
Linfoma	-	5 (3,2%)
Otros	1 (4,35%)	-

Tabla 2: localización de la estenosis en los dos grupos del estudio. Se indica el nivel de la estenosis según el origen maligno o benigno. Se indican los valores en números absolutos y en porcentajes referidos respecto al número total en cada grupo.

Localización	Casos Benignas (n=17)	Casos Malignas (n=6)	Benignas Controles (n=57)	Malignas Controles (n=99)
Subglotis	8 (47,05%)		32 (56,15%)	9 (9,09%)
Tercio proximal traqueal	8 (47,05%)	2 (33,33%)	15 (26,31%)	15 (15,15%)
Tercio medio traqueal	1 (5,88%)		6 (10,52%)	17 (17,17%)
Carina traqueal con o sin uno o los dos BP.		3 (50%)	2 (3,5%)	35 (35,35%)
Bronquio principal derecho		1 (16,67%)	2 (3,5%)	12 (12,12%)
Bronquio principal izquierdo				8 (8,08%)
Bronquio intermediario				3 (3,03%)

Tabla 3: morfología de las lesiones en ambos grupos.

	Casos (n=23)	Controles (n=156)
Benignas		
Diafragmática	2 (8,69%)	4 (2,56%)
Infundibular	2 (8,69%)	13 (8,33%)
Granulomas	3 (13,04%)	21 (13,46%)
Compleja o mixta	10 (52,17%)	19 (12,18%)
Malignas		
Crecimiento exofítico	4 (17,39%)	69 (44,23%)
Compresión extrínseca	2 (8,69%)	23 (14,74%)
Fístula por recidiva en muñón		4 (2,56%)
Fístula tráqueo-esofágica		3 (1,92%)

Tabla 4: endoprótesis colocadas según la naturaleza de la estenosis en el grupo de casos y el de controles.

Endoprótesis	Casos Benignas (n=11)	Casos Malignas (n=6)	Controles Benignas (n=53)	Controles Malignas (n=92)
Montgomery	6 (54,54%)		24 (45,28%)	3 (3,26%)
Dumon	4 (36,36%)	2 (33,33%)	19 (35,85%)	47 (51,08%)
Dumon Bifurcada		3 (50%)		
Polyflex			7 (13,2%)	31 (33,69%)
Ultraflex			3 (5,66%)	
Freitag				11 (11,95%)
Aero	1 (9,1%)			
Silmet		1 (16,66%)		

b) Objetivo primario

En el grupo de los pacientes en los que se utilizó la herramienta informática fue precisa la realización de procedimientos adicionales a la cirugía de colocación de la endoprótesis en 2 de los 17 pacientes (11,7%) siendo necesario el recambio de una endoprótesis de Montgomery por una cánula de traqueostomía por obstrucción por coágulo y la sustitución de una endoprótesis Dumon por otro de mayor calibre. En el grupo de control fue preciso realizar procedimientos adicionales en 40 de los 156 individuos, lo que representa un 25,6%. Esta diferencia fue significativa con un valor de $p < 0,05$.

c) Objetivos secundarios

La concordancia entre la prótesis elegida de forma preoperatoria en base a la reconstrucción tridimensional y la colocada una vez valorado el paciente de forma intraoperatoria fue del 100% tanto para el calibre como para la longitud, tanto en las estenosis benignas como en las malignas.

Existió mejoría clínica en el 100% de los individuos, encontrándose todos ellos en los dos primeros grados de la NYHA (0 y I) tras la intervención quirúrgica.

Existieron complicaciones leves en 3 pacientes a modo de sangrado leve en dos casos y obstrucción parcial de la endoprótesis por secreciones espesas en el otro.

CONCLUSIONES

El presente trabajo describe la aplicación práctica de un modelo de reconstrucción tridimensional para la elección de endoprótesis traqueales. A pesar de no tener una elevada incidencia, la patología estenosante de la vía aérea se presenta con una relativa frecuencia en la práctica clínica del cirujano torácico y del neumólogo, pudiendo ocasionar complicaciones importantes, que requieren un alto grado de entrenamiento y especialización para lograr una orientación diagnóstica rápida y un manejo clínico adecuado.

El empleo de modelos computacionales para la simulación pre-quirúrgica no es novedoso en medicina. Desde hace más de 30 años se utiliza la simulación en la cirugía, inicialmente con modelos simples (cajas de simulación de laparoscopia, modelos animales), y posteriormente más complejos (modelos de realidad virtual), concebidos como instrumentos para la docencia. Estos métodos están actualmente comenzando a ganar importancia en el diagnóstico y tratamiento de diversas patologías. Nuestro modelo es el primero que se aplica a la cirugía traqueal del ser humano con buenos resultados en la selección de endoprótesis traqueales como muestran los resultados del presente trabajo.

La creación de herramientas que hacen posible el realizar una simulación de forma virtual del tratamiento que posteriormente se realizará en el paciente real no solo supone la posibilidad de planificar la in-

tervención previamente a la intervención a realizar en el quirófano, sino que también permite probar varias opciones terapéuticas en el mismo paciente, comprobando el resultado teórico que tendría cada una en caso de realizarse. Es decir, con herramientas de este tipo se pueden realizar distintas intervenciones sobre la lesión que presenta el paciente, valorando cuál de ellas es la que tiene mejor resultado en el paciente concreto, eligiéndola posteriormente para su realización.

La experiencia preliminar aquí descrita muestra unos resultados prometedores con el uso de la planificación virtual previa de la intervención. En el grupo de pacientes en los que se realizó la simulación 3D existe una importante disminución en el número de procedimientos adicionales necesarios tras la cirugía de colocación de endoprótesis, respecto al grupo de control de pacientes intervenidos de forma "tradicional". Del mismo modo, hemos observado una mejoría en el grado de disnea en el grupo de casos. Por otro lado, el bajo número de complicaciones quirúrgicas importantes parece ser un dato indicativo que la planificación prequirúrgica no influye únicamente en una mejora de la tolerancia a las endoprótesis sino que, probablemente, también mejora la propia técnica quirúrgica. Esto es debido, probablemente, a que se consigue una disminución de la necesidad de improvisar ante los hallazgos en el campo operatorio.

Las estenosis traqueales benignas observadas eran en su mayoría complejas o mixtas, es decir, que combinaban varios tipos de lesiones como, por ejemplo, áreas de retracción cicatricial con crecimiento fibroso conjuntamente con áreas de tejido inflamatorio granulomatoso o zonas de destrucción del cartílago traqueal con malacia. Esto es debido a que en muchos de los casos los pacientes habían sido sometidos previamente otros procedimientos endoscópicos como dilataciones neumáticas o resección láser. Estos tratamientos distorsionan la morfología inicial de la estenosis y, en algunos casos, aumentan la longitud de la misma.

A pesar de los satisfactorios resultados iniciales en el uso de este tipo de herramienta de simulación quirúrgica virtual, existen algunas limitaciones de nuestro estudio que deben ser tenidas en cuenta a la hora de la interpretación de nuestros resultados. En primer lugar, debido a la heterogeneidad de la muestra de pacientes analizada en este trabajo, tanto en etiología como en localización y severidad de las lesiones, la muestra resulta de tamaño insuficiente para analizar resultados entre grupos. En este sentido, nuestros resultados pueden ser utilizados como base para el cálculo del tamaño muestral adecuado para futuros estudios. En segundo lugar, el desarrollo tecnológico que precisa esta planificación se encuentra actualmente en su fase inicial, de modo que las posibilidades finales están aún por explorarse. Probablemente, posteriores versiones del programa informático consigan mejorar los resultados aquí expuestos.

La estructura anatómica constituida por la laringe y el árbol tráqueo-bronquial es un conjunto sometido de forma continua a movimientos fisiológicos como la deglución, tos, fonación o los giros y flexo-extensión del cuello. Este tipo de herramienta informática permite conocer cómo quedará una endoprótesis traqueal una vez colocada en la posición elegida, pero se encuentra limitada a la hora de predecir qué tipo de interacción se producirá con las distintas estructuras durante estos movimientos, lo que sin duda constituirá

rá algunas de las áreas de mejora en la implementación de este tipo de planificación pre-quirúrgica.

En definitiva, el presente trabajo aporta por primera vez datos de la eficacia y seguridad de la planificación pre quirúrgica en la colocación de endoprótesis traqueales. Nuestros resultados abren un campo de trabajo que servirá para la mejoría de este planteamiento pre-quirúrgico que haga en el futuro el uso de esta tecnología como parte indispensable de la valoración pre-quirúrgica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grillo HC. Circumferential resection and reconstruction of the mediastinal and cervical trachea. *Ann Surg* 1965;162(3):374-88.
2. Montgomery WW. T-Tube tracheal stent. *Arch Otolaryngol* 1965;82:320-1.
3. Montgomery WW, Montgomery SK. Manual for use of Montgomery laryngeal, tracheal and esophageal prostheses: update 1990. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1990;150:2-28.
4. Wood DE. Airway stenting. *Chest Surg Clin N Am* 2001;11(4):841-60.
5. Tsang V, Goldstraw P. Self-expanding metal stents for tracheobronchial strictures. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992;6:555-560.
6. Hramiec JE, O'Shea MA, Quinlan RM. Expandable metallic esophageal stents in benign disease: a cause for concern. *Surg Laparosc Endosc* 1998;8:40-43.
7. Lemaire A, Burfeind WR, Toloza E, Balderson S, Petersen RP, Harpole DH Jr et al. Outcomes of tracheobronchial stents in patients with malignant airway disease. *Ann Thorac Surg* 2005;80:434-7.
8. Shin JH, Song H, Young Ko, Shim TS, Kim SW, Cho YK et al. Treatment of tracheobronchial obstruction with a polytetrafluoroethylene-covered retrievable expandable nitinol stent. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:657-63.
9. Cosano Povedano A, Muñoz Cabrera L, Cosano Povedano FJ, Rubio Sánchez J, Pascual Martínez N, Escribano Dueñas A. Endoscopic treatment of central airway stenosis: five years' experience. *Arch Bronconeumol* 2005;41:322-7.
10. Freitag L. Airway stents. *Eur Respir Mon* 2010;18:190-217.
11. Herth FJF. Endobronchial management of central cancers. *Eur Respir Mon* 2010;10:336-348.
- 12.- Bolliger CT, Sutudja TG, Strausz J, Freitag L. Therapeutic bronchoscopy with immediate effect: laser, electrocautery, argon plasma coagulation and stents. *Eur Respir J* 2006;27:1258-71.
13. Fernando HC, Sherwood JT, Krimsky W. Endoscopic Therapies and Stents for Benign Airway Disorders: Where Are We, and Where Are We Heading? *Ann Thorac Surg* 2010;89:2183-2187.
14. Freitag L, Tekolf E, Grechuschna D. Development of a new insertion technique and a new device for the placement of bifurcated airway stents. *Surg Endosc* 1994;8(12):1409-11
15. Madden BP, Park JE, Sheth A. Medium-term follow-up after deployment of ultraflex expandable metallic stents to manage endobronchial pathology. *Ann Thorac Surg* 2004;78(6):1898-902.
16. Dumon MC, Dumon JF, Perin C, Blaive B. Silicone tracheobronchial endoprosthesis. *Rev Mal Respir* 1999;16(4 Pt 2):641-51.
17. Martínez-Ballarín JI, Díaz-Jiménez JP, Castro MJ, Moya JA. Silicone stents in the management of benign tracheobronchial stenoses. Tolerance and early results in 63 patients. *Chest* 1996;109(3):626-9.
18. Satava RM. Historical review of surgical simulation. A personal perspective. *World J Surg* 2008;32:141-148.
19. Calvente JJ, Muñoz AJ, Parra C, González PL, De la Higuera JM. Realidad virtual aplicada a la optimización de los procesos quirúrgicos. [Consulta: 03 sept 2008]. < <http://taylor.us.es/ph/downloads/HPM/5.pdf>>.
20. Fernández D. El ratón se come al bisturí. Proyecto VIRSSPA: aprender cirugía en 3D. *XL-Semanal* [en línea]. 14-20 de enero del 2007, nº 1003. [Consulta: 03 Sept 2008]. < http://www.xlsemanal.com/web/articulo.php?id_edicion=1707&id=12497>.
21. Rodríguez D. Andalucía. El simulador quirúrgico del Hospital Virgen del Rocío "recibe el alta" médica. *El Diario Médico.com* [en línea]. 11 Sept 2008. [Consulta: 20 Sept 2008]. < http://www.diariomedico.com/edicion/diario_medico/gestion/es/desarrollo/1163311.html>.
22. Meinzer HP, Thorn M, Cardenas C. Computerized Planning of Liver Surgery: An Overview. *Computers and Graphics* 2002;26:569-576.
23. The Criteria Committee for the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels Ninth Edition. Little Brown and Company. 1994. pages 253-255.

UNA VEZ AL DÍA
SINGULAIR[®]
(montelukast sódico)

 **AERIUS**[®]
desloratadina 

 **Nasonex**[®]
MOMETASONA FUROATO

TASA DE HOSPITALIZACIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INGRESADOS POR ASMA DURANTE EL 2009 EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO DE TERCER NIVEL

Ana María Rodríguez Fernández, Francisco Javier Álvarez Gutiérrez, Juan Francisco Medina Gallardo, Auxiliadora Romero Falcón, Emilia Barrot Cortés.

⁽¹⁾ Unidad de Asma C.C.E.E. Dr. Fleming. Unidad Médico quirúrgica de Enfermedades Respiratorias Hospital Universitario “Virgen del Rocío”. Sevilla.

Resumen

Introducción: La tasa de ingresos por asma es criterio para medir la calidad de la asistencia sanitaria, dado que la mayoría de las agudizaciones pueden tratarse de forma ambulatoria. El objetivo del estudio es valorar el número y las características de los pacientes que ingresan por asma en el Hospital Virgen del Rocío durante el 2009.

Metodología: se obtuvieron los datos de los ingresos por asma usando el sistema informático de historias clínicas (SIDCA). Se incluyeron los pacientes >16 años que presentaran al alta o en el juicio clínico la palabra “asma” o “broncoespasmo” y que permanecieran al menos una noche ingresados.

Resultados: 97 pacientes ingresaron durante el 2009 con un total de 115 eventos, siendo la tasa de ingresos del 17.6 por 100.000 habitantes. El 73% eran mujeres, la edad media 55.8 (19.36) años y una media de 6.22 (8.26) días de ingreso. Entre las características de los pacientes hay que destacar que sólo el 24.7% realizaban correctamente el tratamiento y que el 33% eran fumadores activos.

Otras comorbilidades eran que el 25.7% presentaban alteraciones psiquiátricas, el 12.3% reflujo gastroesofágico, el 18.5% obesidad y el 8% estaban embarazadas. El mes con mayor número de ingresos fue noviembre. La etiología más frecuente fue la infección respiratoria (64.3%).

Conclusiones: Hemos objetivado una tasa de ingreso por asma del 17.6 por 100.000 habitantes, inferior a la tasa media de España y de los países que componen la OCDE (Organization for Economic Cooperation and Development).

Palabras clave: agudizaciones de asma, tasa de ingresos, comorbilidades de asma

Hospitalization rate and characteristics of patients admitted with asthma during 2009 in a tertiary-care University Hospital.

Abstract

Introduction: The rate of hospital admissions for asthma is a criterion for measuring the quality of health care, since the majority of exacerbations can be treated on an outpatient basis. The aim of the study was to assess the number and characteristics of patients admitted for asthma at the Virgen del Rocio Hospital in 2009.

Methodology: Data were obtained from asthma admissions using a computerized clinical records system (SIDCA). Patients of 16 years or older were included who had the words “asthma” or “bronchospasm” in their discharge reports or clinical diagnosis and who remained hospitalized for at least one night.

Results: There were 97 patients admitted during 2009 with a total of 115 events, an admission rate of 17.6 per 100,000 population. Women accounted for 73%, with a mean age 55.8 (SD 19.36) years and an average of 6.22 (SD 8.26) days of hospitalization. Among the patient characteristics, it should be noted that only 24.7% performed their treatment correctly and 33% were active smokers. Other comorbidities were that 25.7% had psychiatric disorders, 12.3% had gastro-oesophageal reflux, 18.5% were obese and 8% were pregnant. The greatest number of admissions occurred in November. The most frequent cause was respiratory infection (64.3%).

Conclusions: We found a rate of admission for asthma of 17.6 per 100,000, which is lower than the average for Spain and the OECD (Organization for Economic Cooperation and Development) countries.

Keywords: asthma exacerbations, admissions rate, comorbidities of asthma.

INTRODUCCIÓN

El asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes, cuya prevalencia ha aumentado tanto en adultos como en niños en las últimas décadas. El objetivo fundamental del tratamiento es el control de la enfermedad y la prevención de las exacerbaciones. A pesar de los avances en su tratamiento, aún existe un número importante de pacientes que no tienen bien controlada su enfermedad y que presentan agudizaciones, siendo necesario a veces el ingreso hospitalario para su control¹. El número de ingresos por asma es uno de los criterios recogidos dentro de los indicadores de la OCDE (Organization for Economic Cooperation and Development) usados para cuantifi-

car la calidad de la asistencia sanitaria de alguno de los 30 países componentes². Esto es así porque, como ha sido indicado, el asma es una enfermedad muy prevalente, con mas de 30 millones de personas en todo el mundo que la padecen³ y por ser el tratamiento muy eficaz, pudiendo estar controlados la mayoría de los pacientes. Sin embargo, esta efectividad depende en gran medida del nivel de asistencia y coordinación entre los componentes del sistema sanitario que consiga un correcto cumplimiento del mismo. Además, la mayoría de las exacerbaciones se pueden controlar de forma ambulatoria en atención primaria, o en consultas especializadas de neumología sin precisar el

Recibido: 14 de febrero de 2011. Aceptado: 30 de junio de 2011.

Ana María Rodríguez Fernandez.
ser_anita@hotmail.com

ingreso hospitalario. Por esta razón concretamente las tasas de hospitalización por asma es el único parámetro utilizado por la OCDE dentro de la categoría de enfermedades respiratorias para evaluar la calidad de la asistencia sanitaria en los países componentes. Según los últimos datos publicados correspondientes al año 2007 para España la tasa de ingresos por asma sería de 44 por 100.000 habitantes, por debajo de la media de los países de la OCDE, que se situó en 51 por 100.000 habitantes. Existe una gran dispersión de estos valores en el conjunto de los países, que oscila desde los 17 por 100.000 habitantes de Italia a los 120 por 100.000 de Estados Unidos.

El objetivo de este estudio es valorar las tasas de ingresos a causa del asma en nuestro hospital, analizando las características demográficas, clínicas, adhesión al tratamiento y factores relacionados, así como la tasa de mortalidad de los pacientes ingresados. El presente trabajo es novedoso, dado que no hemos encontrado trabajos en nuestro país por hospitales o áreas sanitarias, que recojan estas tasas de ingreso, existiendo sólo los datos globales indicados.

METODOLOGÍA

Estudio descriptivo transversal, donde evaluamos el número de pacientes que requirieron ingreso en el hospital por causa del asma durante el año 2009. Se usó como fuente de información el programa informático usado en nuestro hospital (Servicio de Información y Documentación Clínica Avanzado- SIDCA).

La población asignada a la especialidad de Neumología, según la base de datos de Usuarios del Servicio Andaluz de Salud comprende, según el último informe a 549.698 personas, aunque también la población de referencia TAE (Población con tarjeta sanitaria individual ajustada por edad) para esta misma especialidad se incrementa hasta los 812.226 y la población asignada como hospital de referencia regional llega hasta 1.418.264 ciudadanos. Como la enfermedad estudiada es exclusivamente médica e incumbe en el ingreso básicamente a los Servicios de Neumología y Medicina Interna, estimamos las tasas en relación a la primera cifra (549.698) cuyo número de ciudadanos asignados es coincidente para ambas especialidades⁴. El criterio de búsqueda fue que se incluyeran en algunos de los diagnósticos que estaban presentes en el juicio clínico las palabras asma, broncoespasmo o ambas y todas las derivaciones que tuviesen la misma raíz léxica (ejemplo “crisis asmática”, “agudización asmática”, “asma agudizado” etc.), desde el 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2009 ambos incluidos. Se revisaron inicialmente 485 historias en las que aparecían los criterios anteriormente indicados incluyendo todos los pacientes ingresados en el área sanitaria Virgen del Rocío (hospital general, hospital de traumatología y rehabilitación, hospital de la mujer y hospital infantil). Fueron eliminados los menores de 16 años, y los pacientes que estuvieron menos de una noche en el hospital además de

los pacientes en los que estuvieran diagnosticados de cualquier otra enfermedad pulmonar, especificado en los antecedentes personales. Dado que el sistema de reconocimiento del programa es muy sensible e incluye también aquellos que contienen ambos términos (“asma” y “broncoespasmo”) incluso en el interior de otras palabras, se eliminaron todos los casos en cuyo juicio clínico contenían estos términos, pero que eran componentes de otra palabra que no correspondía a esta enfermedad (por ejemplo “plasma”, “plasmaféresis”, etc.)

Por tanto se consideró “ingreso” a todos los pacientes mayores de 15 años y que pasaron más de una noche en cualquier servicio o unidad del hospital, siguiendo los mismos criterios que define la OCDE. Los datos recogidos en este estudio se obtuvieron de los datos incluidos en la historia clínica electrónica de los pacientes. Así se incluyeron datos demográficos, clínicos, exploración y pruebas complementarias, además de datos sobre el cumplimiento del tratamiento y la causa de la exacerbación que motivó el ingreso hospitalario. En cuanto al cumplimiento definimos como cumplimiento completo cuando se utilizaba de forma correcta la medicación controladora para el asma, cumplimiento parcial cuando no se usaba de forma correcta ya sea por uso esporádico o dosis no apropiadas y no cumplimiento cuando no se utilizaba ningún tratamiento controlador y sólo tratamiento de rescate. Se reflejaron también los casos en los que no se conocía el grado de cumplimiento. (Datos incluidos en la historia clínica).

Estos datos fueron analizados con el programa PASW Statistics. Se presentaron los resultados en porcentajes y en medias (Desviación estándar (DS)).

RESULTADOS

Fueron ingresados por asma un total de 97 personas durante el año 2009, con un total de 115 eventos. Teniendo en cuenta la población asignada (549 698) al hospital, la tasa total de ingresos fue, por tanto, de 17.6 por 100.000 habitantes. La edad media de la población fue de 55.8 (19.3) años. La mayor parte de los pacientes ingresados eran mujeres (73%). El lugar de residencia era mayoritariamente de ámbito urbano (más del 82%). El 32,9% eran fumadores activos y el 49,5% habían sido fumadores pero no en el momento del ingreso, con una media de consumo acumulado de 11.5 (18.9) paquetes/año. El 21,7% de los pacientes que ingresaba por asma tenían historia de reacciones alérgicas o intolerancia a fármacos como al ácido acetil salicílico (9,6%), a otros AINES (6,1%) y a algún grupo de antibióticos (9,6%). La estancia media hospitalaria fue de 6.2 (8.2) días. El número de ingresos osciló de 2 a 4, aunque la mayoría de pacientes (83,6%) ingresó en una ocasión, con media global de ingresos de 1.2 (4.7). En la figura 1 se muestra el porcentaje de ingresos distribuidos según rangos de edad. Hay un predominio de ingresos en el rango de edad entre 41 y 80 años (75%), en relación a los pacientes más jóvenes.

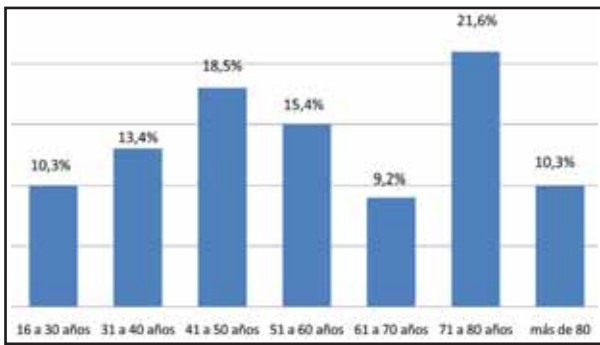


Figura 1. Número de ingresos según la edad de los pacientes.

En relación a la distribución de los ingresos en los diferentes meses del año, observamos un claro aumento de la incidencia en los meses de otoño e invierno. Así, en estos meses se concentra más del 60% de todos los ingresos con un pico en el mes de Noviembre. (Figura 2). En cuanto a la etiología de la exacerbación es de destacar que mayoritariamente se recogió que era la infección respiratoria (64.3%), presentándose otras causas, como hipersensibilidad alérgica, inhalación de tóxicos, abandono del tratamiento y causas no identificadas, con menor frecuencia (tabla 1). Dentro de la etiología infecciosa en sólo un 9.5% de los casos se pudo aislar el agente causal.

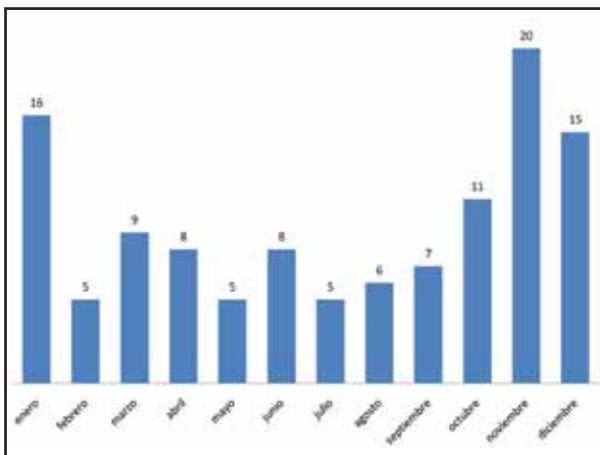


Figura 2. Distribución del número de ingresos por asma a lo largo del año.

Tabla 1: Causa del ingreso por asma*.

Causa de ingreso	Porcentaje
Infección respiratoria:	74 (64.3%)
Etiología de Infección:	
- H1N1	5 (6.7%)
- Neumococo	2 (2.7%)
- Otros aislamientos.	4 (5.4%)
- Sin aislamiento	63 (49.5%)
Abandono del tratamiento	9 (7.8%)
Broncoespasmo	16 (13.9%)
Hipersensibilidad alérgica	2 (1.7%)
Inhalación de Tóxicos	4 (3.5%)
Otros	10 (8.7%)

*Datos: N (%) en relación a número de ingresos (N= 115)

En la tabla 2 quedan recogida las comorbilidades y otros antecedentes clínicos de los pacientes ingresados. Entre las que se ha descrito que podrían tener relación con la evolución y el control del asma son de destacar las alteraciones psiquiátricas (25.7%), obesidad (18.5%), reflujo gastroesofágico (18.5%) y embarazo (8.2%).

Tabla 2. Comorbilidades de los pacientes ingresados por asma.

Comorbilidades con posible relación con la evolución del asma:	
Alteraciones Psiquiátricas*	25 (25.7%)
Obesidad	18 (18.5%)
Reflujo Gastroesofágico	12 (12.3%)
Embarazo	8 (8.2%)
Adicción a drogas (ADVI+ ADVP†):	6 (6.18%)
SAHS	4 (4.1%)
Otras Comorbilidades:	
Hipertensión arterial	45 (46.4%)
Insuficiencia cardíaca	26 (26.8%)
Diabetes Mellitus	25 (25.8%)
Dislipemias	25 (25.8%)
Hipotiroidismo	7 (7.2%)
Otras‡	12 (12.3%)

*Alteraciones psiquiátricas que requirieran tratamiento en el momento del ingreso (depresiones mayores, síndromes ansiosos depresivos, alteraciones de la personalidad).

†ADVI (adicción a drogas inhaladas: 5. ADVP (adicción a drogas vía parenteral: 1.

‡Fibrilación auricular 8, Carcinoma de Mama 3, Vasculitis 1.

El tipo de tratamiento de base que realizaban previamente al ingreso queda recogido en la tabla 3. Es de destacar que aunque los fármacos más utilizados eran los corticoides inhalados (mayoritariamente asociados a agonistas β de larga duración), había un porcentaje importante de pacientes (más del 38%) que no los tenían indicados como tratamiento de fondo para el control de su enfermedad.

Tabla 3. Tratamientos que tenían realizados previamente por los pacientes ingresados.

B2 de acción Rápida	67 (58.3%)
B2 de acción Prolongada + Corticoide Inhalado (Combinación)	65 (6.5%)
Corticoide Inhalado sólo	6 (5.2%)
Corticoides orales	19 (16.5%)
Corticoides intranasales	5 (4.3%)
Anticolinérgicos	38 (33%)
Montelucast	38 (33%)
Omalizumab	2 (1.7%)
Antihistamínicos	4 (3.5%)
Teofilinas	3 (2.7%)

En la figura 3 se puede apreciar cómo en casi el 40% de los pacientes se constató que el cumplimiento del tratamiento no era adecuado y tan sólo el 24.7% lo realizaban de forma correcta previamente al ingreso, aunque había un porcentaje de más del 36% en los que no constaba este dato.

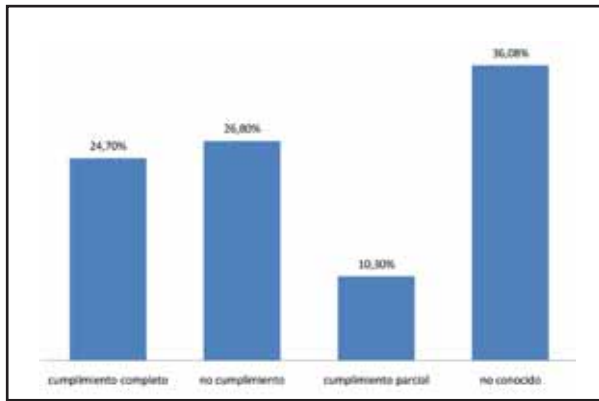


Figura 3. Cumplimiento del tratamiento.

Por último el lugar de ingreso dentro del hospital nos da información sobre la gravedad de la exacerbación y la respuesta o no al tratamiento. En este sentido, el 32.2 % de los pacientes ingresaron sólo en el área de urgencias (observación), no más de dos días. El 66% ingresó en planta de hospitalización ya sea de neumología o medicina interna, mientras el 9.5% de los pacientes ingresó en la UCI (Unidad de Cuidados Críticos). De estos pacientes, el 6.1% necesitó intubación orotraqueal y ventilación mecánica invasiva, mientras que el 3.4% necesitó ventilación mecánica no invasiva.

La mortalidad global fue de 2 pacientes (2.06% de los ingresados). El primero de los casos fue una mujer de 81 años con importante comorbilidad de base (insuficiencia cardíaca), el segundo caso fue una mujer de mediana edad (43 años) que presentaba urticaria-vasculitis asociado a su asma y falleció por shock séptico, aunque presentó agudización de su asma inicialmente como motivo de ingreso.

DISCUSIÓN

En el presente estudio hemos constatado que la tasa de ingreso por asma en nuestro hospital en el año 2009 (17.6 por 100.000), comparando con los últimos datos publicados, es más baja que la tasa global de España, de la media de los países que componen la OCDE y de la media mundial⁵.

En los países desarrollados, de forma global se objetiva una tendencia a la disminución en las tasas de ingresos por asma que se puede explicar por la mayor extensión y uso de la medicación controladora de la enfermedad, como es el caso de los corticoides inhalados^{6,7}. En nuestro medio la baja tasa de ingresos hospitalarios indicados en el presente estudio podrían explicarse por los programas de asistencia de esta enfermedad en coordinación con los médicos de atención primaria y el servicio de urgencias del hospital iniciado hace más de 15 años. En este sentido, actualmente contamos con 3 consultas especializadas en la enfermedad y desde el año 1995, las consultas de alta resolución de neumología donde son remitidos y atendidos en el mismo día todas las urgencias proce-

dentos tanto de atención primaria como del servicio de urgencias del hospital Virgen del Rocío. Esta asistencia urgente especializada, contando con medios apropiados para evaluar al paciente puede disminuir la necesidad de ingreso hospitalario, como indicamos en el estudio piloto inicial publicado poco después del comienzo de la actividad de estas consultas⁸.

En cuanto a las características de los asmáticos ingresados la mayoría eran mujeres de ámbito urbano y en la edad media de la vida. El porcentaje de tabaquismo activo era elevado, mayor incluso que en la población general de nuestro medio. Es conocido que el tabaco puede tener un efecto negativo en el control de la enfermedad, provocando un menor efecto de la medicación controladora y un mayor número de exacerbaciones^{9,10}. Así, en el estudio de Silverman y Cols¹⁰ se indica cómo hasta el 58% de los pacientes asmáticos que acudían a los servicios de urgencias por una agudización asmática eran fumadores. Esto indica que el tabaquismo es un factor modificable para disminuir el número de agudizaciones y de ingresos hospitalarios.

El número medio de días de ingresos en nuestro estudio (6.22 días) está en el rango de los trabajos revisados que oscilan entre los 4.8 días en niños¹¹, hasta los 8.2 (8.9) días en adultos mayores de 18 años¹². Sin embargo en un estudio realizado en Portugal recientemente, la media recogida es de 5.9 días, siendo la más baja de los artículos revisados en adultos¹³. En los adultos los ingresos suelen ser más prolongados por presentar los pacientes una mayor comorbilidad asociada a la edad¹⁴.

Las épocas del año en la que se concentran la mayoría de ingresos son los meses de otoño e invierno y la causa más frecuente desencadenante la infección respiratoria. Como es conocido, diversos estudios epidemiológicos publicados desde hace años han demostrado que la mayoría de exacerbaciones agudas de asma, tanto en niños como en adultos, se producen tras infecciones víricas del tracto respiratorio inferior^{15,16}.

En nuestro estudio se constató que un número elevado de pacientes que requirieron ingresos no usaban de forma habitual como medicación controladora los esteroides inhalados (sólo o asociados) o cumplían el tratamiento de forma deficiente. Estas circunstancias nos indican que aunque las tasas de ingreso recogidas son bajas, podrían disminuir aún más si podemos modificamos estos factores. En este sentido es un hecho conocido que la indicación de un tratamiento adecuado y las medidas de educación apropiadas para que los pacientes lo cumplan y lo realicen correctamente son factores trascendentales para disminuir el número de exacerbaciones, ingresos y la mortalidad por asma^{17,18,19}. Así se ha indicado cómo los pacientes que abandonan el tratamiento de mantenimiento y los consejos prescritos por el médico, son más propensos a presentar una agudización grave que requiere ingreso^{20,21}. Además de esto, una proporción destacada de pacientes con asma pueden presentar

como comorbilidad diversas alteraciones psicológicas e incluso psiquiátricas, factores que además de incidir como tales, en el control de la enfermedad pueden influir en el buen cumplimiento de la terapia^{22,23}.

Otra comorbilidad asociada al asma que puede plantear un peor control y pronóstico de la enfermedad es la obesidad. Así, se ha descrito un aumento del riesgo de hospitalización en asmáticos obesos²⁴ e incluso una evolución más desfavorable de la enfermedad durante su ingreso, siendo necesario en mayor medida el ingreso en unidades de cuidados intensivos, sobre todo en el caso de niños mayores²⁵. En nuestra serie el porcentaje de obesos fue del 18.5%, algo mayor que en la población general, que según la encuesta nacional de salud de 2006 fue del 15.56% en mayores de 18 años (considerando obeso a aquéllos con IMC>30)²⁶.

En cuanto a la mortalidad debido al asma, es un hecho conocido cómo ha ido disminuyendo en los últimos años, según estudios realizados tanto en nuestra comunidad autónoma, como en España^{27,28}. En el presente trabajo la mortalidad en los pacientes ingresados fue baja y asociada a otros factores no directamente relacionados con el asma. Sin embargo, como es lógico, en este estudio sólo se evaluó la mortalidad de los pacientes ingresados en el hospital, no siendo el objetivo analizar la mortalidad global por asma en el área sanitaria. En este sentido no fueron recogidos aquéllos casos de mortalidad extrahospitalaria o que llegaron al área de urgencias en situación de parada cardiorespiratoria. En relación a los factores asociados a la mortalidad se ha indicado que actúan de forma destacable la coexistencia de comorbilidades como son las enfermedades cardiovasculares (insuficiencia cardíaca), sobre todo en pacientes de edad avanzada^{29,30}. En nuestra serie en los dos fallecimientos que hubo aunque la agudización asmática fue motivo de ingreso en ambos, en uno de ellos la causa fundamental del éxito fue la insuficiencia cardíaca, mientras que en el

segundo fue un cuadro de sepsis en una paciente con vasculitis sistémica asociada.

Este estudio presenta algunas limitaciones sobre todo en relación a la recogida de las comorbilidades y antecedentes de los pacientes incluidos. En este sentido, los datos se recogieron de cada una de las historias clínicas electrónicas y aunque fueron examinados tanto los informes de ingreso como informes previos de consultas (en los casos que habían sido revisados previamente), es posible que algunos de los datos (sobre todo en relación con los antecedentes de comorbilidades) estén infravalorados. Además faltaron por recoger antecedentes de patologías que también pueden estar relacionadas con la evolución de la enfermedad (como es el caso de rinitis, sinusitis, poliposis, alteraciones hormonales, etc.).

No obstante, el objetivo fundamental del trabajo que fue la tasa de hospitalización por asma, así como el perfil global del paciente ingresado, época del año, causa general de la exacerbación y mortalidad de los pacientes hospitalizados, sí consideramos son totalmente fiables, siguiendo la metodología indicada.

En conclusión en nuestro estudio hemos objetivado que la tasa de ingresos por asma en nuestro hospital en mayores de 16 años fue de 17.6 por 100 mil habitantes. El perfil del paciente ingresado fue de una mujer de ámbito urbano, en la edad media de la vida. El porcentaje de fumadores activos fue algo mayor que la población general. La época del año con mayores ingresos fue durante el otoño-invierno, con un pico en el mes de noviembre, siendo la causa más frecuente de ingreso la infección respiratoria. Un número importante de pacientes no usaba correctamente el tratamiento para el asma previamente a su ingreso. Por último el porcentaje de éxito de los pacientes ingresados fue bajo (2%) y debidos a comorbilidades asociadas a la enfermedad, más que a la propia evolución del asma.

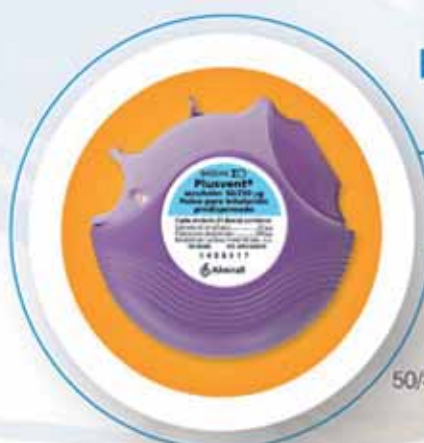
BIBLIOGRAFÍA

1. GEMA 2009 Guía Española del manejo del Asma Arch bronconeumol.2009; 45(Supl 7):2-35.
2. Health at a glance 2009: OCDE INDICATORS, OCDE 2009. www.oecd.org.
3. Gaspar A, Morais de Almeida M, Nunes C. Epidemiologia da asma grave. Rev Port Imunoalergologia 2006; 14 (Supl 2): 27.
4. Instituto nacional de estadística, revisión de padrón municipal de 2008. www.ine.es.
5. Stefaniak J, Pac A, Goryński, Jedrychowski W. Seasonal variation of hospital morbidity due to asthma in Poland Przegląd Epidemiol. 2007, 61 (3): 567-75.
6. Hatziagorou, F Kirvassilis, S Saraphidou,, M Katsara, R Valeri, M Emporiadou, C Magnisali, and J Tsanakas . Acute respiratory admissions in Thessaloniki, Greece: 14-year follow-up .E. Hippokratia.2009; 13(4):242-6.
7. Delmas MC, Marguet C, Raherison C, Nicolau J, Fuhrman C. Les réadmissions pour asthme en France, 2002-2005. Rev Mal Respir. 2009; 26(7): 751-8.
8. Soto Campos G, Rodríguez Becerra E, Alvarez Gutiérrez FJ, Valenzuela Mateos F, Peñafiel Colás M, Castillo Gómez J. Atención ambulatoria de urgencias en neumología. Un método para aliviar la presión de los servicios de Urgencias. Arch Bronconeumol 1997; 33(6): 268-71.
9. Levy G, Perpiñá M. Relationship between the characteristics of hospitalised acute asthma patients and the severity of their asthma. A case-control study. Allergol Immunopathol (Madr). 2009; 37(5):225-9.

10. Silverman RA, Boudreaux ED, Wooldruff PG, Clark S, Camargo CA Jr. Cigarette smoking among asthmatic adults presenting to 64 emergency departments. *Chest* 2003; 123: 1472-79.
11. González Barcala FJ, Aboal Viñas J, Valdes Cuadrado L, Bourdin A, Alvarez Dobaño JM, Takkouche B. Trends in hospital admissions due to asthma in north-west Spain from 1995 to 2007. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2010. doi: 10.
12. Yeh KW, Fang W, Huang JL. The increase in the hospitalization of asthma in children not in adults - from a national survey in Taiwan 1996-2002. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19 (1):13-9.
13. Bugalho de Almeida A, Covas A, Prates L, Frago E. Asthma hospital admission and mortality in mainland Portugal 2000-2007. *Rev Port Pneumol*. 2009; 15(3):367-83.
14. Al Marri MR. Hamad. Asthma hospitalizations in the State of Qatar: an epidemiological view. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006; 96 (2): 311-5.
15. Genn JE, Calhou WJ, Swenson C, Shen G, Busse W. Rhinovirus infection preferentially increases lower airway responsiveness in allergic subjects. *Am J Resp Crit Care Med* 1997; 155: 1872-76.
16. Papadopoulus NG, Velissariou i. The role of respiratory viruses in the pathogenesis of pediatric asthma. *Pediatr Ann* 2006; 35: 637-42.
17. Rowe BH, Villa-Roel C, Abu-Laban RB, Stensstrom R, Mackey D, Stiell IG, Campbell S, Young B. Admissions to Canadian hospitals for acute asthma: A prospective, multicenter study. *Can Respir J*. 2010; 17 (1): 13-4.
18. Hughes HW, Connery SM, Rivera JO, Rivera M. The adequacy of ambulatory care in hospitalized adult asthmatics in a border town in the southwest U.S. *Mid Tex* 2008; 1, 104 (10):55-62.
19. Gupta R, Anderson HR, Strachan DP, Maier W, Watson L. International trends in admissions and drug sales for asthma. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006; 10 (2):138-45.
20. Bautista AP, Warriar I, Arora R, J Ager, RM. Masanari. Hospitalized patients with asthma who are going against medical advice: characteristics, causes and results. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119 (4): 924-9.
21. Watson L, Turk M, Rabe KF. The burden of asthma in the hospital setting: an analysis of Australia. *Int J Clin Pract*. 2007; 61 (11): 1884-8.
22. Sarinho E, GR Queiroz, Dias ML, Queiroz e Silva AJ. Asthma-related hospitalizations and lack of follow-up outpatient treatment. *J Bras Pneumol*. 2007 Aug; 33 (4): 365-71.
23. Wainwright NW, Surtees PG, Wareham NJ, Harrison BD. Psychosocial factors and incident asthma hospital admissions in the study of EPIC-Norfolk cohort. *Allergy* 2007; 62 (5):554-60.
24. Mosen DM, Schatz M, Magid DJ, Camargo CA Jr. The relationship between obesity and asthma severity and control in adults. *J Allergy CLin Immunol* 2008; 122: 507-11.
25. CL Carroll, P Stoltz, N Raykov, SR Smith, AR Zucker. EE.UU childhood overweight increases hospital admission rates for asthma *Pediatrics*. 2007; 120 (4) :734-40.
26. Encuesta Nacional de Salud 2006. Ministerio de sanidad y consumo. Gobierno de España. www.ine.es.
27. Lopez-Campos JL, Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, Vigil E. Temporal trends in asthma mortality over 30 years. *J Asthma* 2008; 45(7): 611-4.
28. Sanchez-Bahillo M, Garcia-Marcos L, Pérez-Fernández V, Martínez-Torres AE, Sánchez-Solís M. Evolución de la mortalidad por asma en España de 1960 de 2005. *Arch Bronconeumol* 2009; 45(3): 123-8.
29. Serinken M, Dursunoğlu N, Cimrin AH. Therapy costs of adult patients admitting to emergency unit of a university hospital with asthma acute attack. *Turberk toraks* 2009; 57(2):198-204 J.
30. Rodrigo GJ, Plaza V, Fornes SB, Tordera MP, Salas J. Factors associated with mortality in patients hospitalized in Spain and Latin America for acute severe Asthma in 1994, 1999 y 2004. *J Bras Pneumol* 2008; 34 (8): 545.



plus vent[®]



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.

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® acualher. PLUSVENT® acualher 50/100 µg Polvo para inhalación. PLUSVENT® acualher 50/250 µg Polvo para inhalación. PLUSVENT® acualher 50/500 µg Polvo para inhalación. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada aplicación de PLUSVENT® Inhalador proporciona: Xiralato de salmetrelil equivalente a 25 microgramos de salmetrelil y 50, 125 ó 250 microgramos de formoterol (liberados de la válvula). Esto equivale a 21 microgramos de salmetrelil y a 44,110 ó 220 microgramos de formoterol de propionato de flicasona liberados del aplicador (dosis liberada). Cada dosis de PLUSVENT® acualher contiene: Xiralato de salmetrelil equivalente a 50 microgramos de salmetrelil y 100, 250 ó 500 microgramos de propionato de flicasona. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** PLUSVENT® Inhalador: suspensión para inhalación en envase a presión. PLUSVENT® acualher: polvo para inhalación, prepaquetado. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1. Indicaciones terapéuticas:** Asma: PLUSVENT® Inhalador. PLUSVENT® acualher están indicados para el tratamiento regular del asma cuando la administración de una combinación (un agonista β2 de acción prolongada y un corticosteroide por vía inhalatoria) sea apropiada (pacientes insuficientemente controlados con corticosteroides inhalados y agonistas β2 de acción corta administrados "a demanda" o pacientes adecuadamente controlados con un agonista β2 de acción prolongada y con un corticosteroide por vía inhalatoria). Nota: PLUSVENT® acualher 50/100 no se considera adecuado para el tratamiento del asma grave en niños y adultos. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: PLUSVENT® acualher está indicado en el tratamiento sistémico 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® acualher se administran solamente por vía inhalatoria. Se hará saber a los pacientes que deben usar diariamente PLUSVENT® Inhalador o PLUSVENT® acualher, 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 recibir sea siendo la óptima y sólo se modifique por consejo médico. Deben 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 podrá consistir en reducir el tratamiento con un corticosteroide por vía inhalatoria únicamente. Como alternativa, aquellos pacientes que precisaran de un agonista β2 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 deberá ser administrada por la noche, siempre que si el paciente presenta un historial de síntomas principalmente diurnos, la dosis deberá administrarse por la mañana. Los pacientes deberán recibir la dosis de PLUSVENT® que contenga la cantidad apropiada de propionato de flicasona 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 flicasona se absorbe como otros esteroides inhalados a la mitad aproximadamente de la dosis diaria en microgramos. Por ejemplo, 100 mcg de propionato de flicasona equivale aproximadamente a 200 mcg de dipropionato de budesonida (conteniendo DFC) 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 salmetrelil y 50 mcg de propionato de flicasona) dos veces al día, o bien: Dos inhalaciones (25 mcg de salmetrelil y 125 mcg de propionato de flicasona) dos veces al día, o bien: Dos inhalaciones (25 mcg de salmetrelil y 250 mcg de propionato de flicasona) dos veces al día. PLUSVENT® acualher: Una inhalación (50 mcg de salmetrelil y 100 mcg de propionato de flicasona) dos veces al día, o bien: Una inhalación (50 mcg de salmetrelil y 250 mcg de propionato de flicasona) dos veces al día. Niños de 4 y más años: PLUSVENT® Inhalador: Una inhalación (50 mcg de salmetrelil y 100 mcg de propionato de flicasona) dos veces al día. La dosis máxima permitida en niños es de 1 aplicación de 50/100 mcg dos veces al día (100 mcg de propionato de flicasona 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 salmetrelil y 50 microgramos de propionato de flicasona dos veces al día. La dosis máxima permitida en niños es de 2 inhalaciones de 25/50 mcg dos veces al día (100 mcg de propionato de flicasona 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® acualher: Una inhalación de 50 microgramos de salmetrelil y 500 microgramos de propionato de flicasona dos veces al día. Grupos especiales de pacientes: PLUSVENT® acualher: 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 acualher: El dispositivo se abre y presiona desplazando 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 los lados, apagar 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, apagar bien el inhalador y liberar al aire dos aplicaciones. Cada vez que se libere una aplicación, el contenido de dosis disminuye 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® acualher 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 abaque de asma agudo en todo momento. PLUSVENT® Inhalador y PLUSVENT® acualher no están dirigidos al tratamiento inicial del asma hasta que se haya determinado la necesidad de corticosteroides y una posología apropiada. La utilización excesiva 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. Deben considerarse el hecho de aumentar la terapia corticosteroidea. Además, en caso de que con la posología actual de PLUSVENT® no se consigue controlar adecuadamente el asma, el paciente deberá ser examinado por un médico. Deben 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 anomalías en el ritmo cardíaco, diabetes mellitus, hipotensión no tratada o hipertensión. 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 hipotensión potencialmente grave por los niveles plasmáticos de salmetrelil son muy bajas 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® acualher 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, intolerancia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laplandia) o intolerancia de glucosa o galactosa no deben usar este medicamento. Deben tenerse cuidados cuando los pacientes pasan a recibir tratamiento con PLUSVENT®, particularmente si hubiera alguna razón para suponer que la función corticosteroidea 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 cushingoides, supresión corticosteroidea, 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 medida a través de los pulmones, el uso de un espaciador con el inhalador 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 flicasona por vía inhalatoria deberían reducir la necesidad de administrar esteroides por vía oral, pero los pacientes transferidos que reciben terapia con esteroides por vía oral pueden seguir estando en situación de riesgo de alteración de la reserva corticosteroidea 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 decisiones que probablemente produzcan estrés, debiéndose considerar la reinstauración de un tratamiento corticosteroideo apropiado. El grado de insuficiencia corticosteroidea puede requerir el consejo de un especialista antes de los procedimientos electivos. El riesgo puede aumentar de forma considerable las concentraciones de propionato de flicasona en plasma. Por lo tanto, deberá evitarse el uso concomitante de propionato de flicasona y rifamicina, a menos que el beneficio potencial para el paciente sea mayor que el riesgo de aparición de efectos secundarios de tipo corticosteroideo. También hay un aumento del riesgo de que aparezcan efectos adversos sistémicos cuando se combinan el propionato de flicasona con otros inhibidores potentes del CYP3A4 (ver apartado 4.8. Reacciones adversas). 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 coliguen 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 flicasona después de la inhalación, debido a un rápido 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 flicasona. En un estudio sobre interacción llevado a cabo con propionato de flicasona en sujetos sanos, se ha demostrado que 200 mg de rifamicina (potente inhibidor del citocromo P450 3A4) dos veces al día pueden aumentar varios cientos de veces las concentraciones de propionato de flicasona en plasma, originando unas concentraciones de control sérico marcadamente reducidas. Se carece de información relativa a esta interacción para el propionato de flicasona inhalado, pero se espera un importante aumento en los niveles plasmáticos de propionato de flicasona. Se han notificado casos de síndrome de Cushing y de supresión corticosteroidea. Deberá 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 de tipo corticosteroideo. En un estudio realizado en voluntarios sanos, el itraconazol, inhibidor ligeramente menos potente del CYP3A, produjo un aumento de la exposición a propionato de flicasona tras una única inhalación del 150%. Esto produjo una mayor reducción de los niveles de cortisol plasmático en comparación con el propionato de flicasona solo. También se espera que el tratamiento concomitante con otros inhibidores potentes del CYP3A4, como el itraconazol, aumente la exposición sistémica de propionato de flicasona 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 salmetrelil y propionato de flicasona durante el embarazo y lactancia en humanos para poder evaluar los posibles efectos nocivos. En estudios realizados con animales, se produjeron anomalías 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 flicasona requerida para mantener un control adecuado del asma. No se dispone de datos relativos a la leche humana. En ratas, tanto salmetrelil como propionato de flicasona 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 salmetrelil y propionato de flicasona, es de esperar que aparezcan reacciones adversas de naturaleza y gravedad similares a cada uno de los componentes. No aparecen reacciones adversas adicionales tras la administración conjunta de los dos componentes. 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 salmetrelil o propionato de flicasona. Salmetrelil: Se han comunicado efectos secundarios farmacológicos de un tratamiento con un agonista beta 2, tales como temblor, palpaciones y cefalea, pero tienden a ser transitorios y disminuyen con una terapia regular. En algunos pacientes pueden aparecer arritmias cardíacas (incluyendo fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístolas). Ha habido informes de atralgia, migraña, calambres musculares, irritación ocular y reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción, edema y angioedema. Propionato de flicasona: En algunos pacientes pueden aparecer resaca y candidiasis (alta) en boca y garganta. Tanto la resaca como la incidencia de candidiasis pueden aliviarse haciendo gárgaras con agua tras utilizar PLUSVENT®. La candidiasis sistémica puede tratarse mediante una terapia antifúngica tópica mientras se continúa el tratamiento con PLUSVENT®. Se ha comunicado reacciones de hipersensibilidad cutánea. Se han notificado raramente casos de edema facial y orofaríngeo. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, aspecto cushingoides, supresión corticosteroidea, retraso en el crecimiento de niños y adolescentes, dominación de la densidad mineral del hueso, cataratas y glaucoma. **4.9. Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Se ha informado de raros casos de incremento en los niveles de glucosa sanguínea. Ensayos clínicos con PLUSVENT®. Los siguientes reacciones adversas (>1/1000 y <1/10) fueron comunicadas de forma habitual: Ronquera/dificultad, irritación de garganta, cefalea, candidiasis en boca y garganta y palpaciones. **4.8. Sobredosificación:** No se dispone de datos procedentes de ensayos clínicos relativos a la sobredosis con PLUSVENT®, no obstante, a continuación se detallan datos acerca de la sobredosis con ambos fármacos. Los signos y síntomas de sobredosificación con salmetrelil 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 bradicardia. Si el tratamiento con PLUSVENT® acualher 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 hipotensión y debe considerarse la exposición de potasio. Agude: La inhalación de forma aguda de dosis de propionato de flicasona, superiores a las recomendadas, puede conducir a una supresión temporal de la función corticosteroidea. Esto no hace necesario tomar ninguna acción de emergencia ya que la función corticosteroidea se recupera en algunos días, como se comprueba en las determinaciones de cortisol en plasma. Sobredosificación crónica de propionato de flicasona inhalado: Véase el apartado 4.4. Riesgo de supresión corticosteroidea. Puede ser necesario realizar un seguimiento de la reserva corticosteroidea. En casos de sobredosificación de propionato de flicasona, 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 FARMACÉUTICOS: 5.1. Relación de excipientes:** PLUSVENT® Inhalador: Norflurano (HFA 134a). PLUSVENT® acualher: Lactosa monohidrato. **5.2. Incompatibilidades:** No aplicable. **5.3. Período de validez:** PLUSVENT® Inhalador: 1 año. PLUSVENT® acualher: 18 meses. **5.4. Precauciones especiales de conservación:** PLUSVENT® Inhalador: No conservar a temperatura superior a 30°C. PLUSVENT® Inhalador: No conservar a temperatura superior a 25°C. 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 9 ml, de aleación de aluminio, lacado en su cara interna y sellado con una válvula dosificadora. Los envases se accionan a aplicaciones de plástico provistas de una boquilla y ajustadas a un protector contra el polvo. El cartucho tiene un contador de dosis de acceso apalancado, que 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® acualher: El polvo para inhalación está incluido en blísters formados por una base recubierta de PVC y una cubierta de aluminio soluble. La tira está dentro de un dispositivo molinado de plástico. Los dispositivos de plástico se disponen en envases de cartón que contienen 1 acualher x 60 dosis. **5.6. Instrucciones de uso y manipulación:** 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 depositados en envases presurizados, puede disminuir el efecto terapéutico si el envase se enfría. El envase no debe ser perforado, solo o quemado aun cuando aparentemente está vacío. NO SUMERGIR EN AGUA EL ENVASE METÁLICO. PLUSVENT® acualher: Libere un polvo que se inhala en los pulmones. Un indicador de dosis en el acualher señala el número de dosis que quedan. Para disponer de instrucciones detalladas, consúltese el prospecto para paciente. **6. PRESENTACIÓN Y PVP (IVA):** PLUSVENT® 25/50 Inhalador Suspensión para inhalación en envase a presión, envase con 120 aplicaciones, 41,28 €. PLUSVENT® 25/125 Inhalador Suspensión para inhalación en envase a presión, envase con 120 aplicaciones, 58,38 €. PLUSVENT® 25/250 Inhalador Suspensión para inhalación en envase a presión, envase con 120 aplicaciones, 61,52 €. PLUSVENT® 50/100 Acualher Polvo para inhalación (prepaquetado), envase con 60 aliteros, 45,86 €. PLUSVENT® 50/250 Acualher Polvo para inhalación (prepaquetado), envase con 60 aliteros, 61,52 €. PLUSVENT® 50/500 Acualher Polvo para inhalación (prepaquetado), envase con 60 aliteros, 63,03 €. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN: LABORATORIOS ALMIRALL, S.A., General Mita, 151, 08022 Barcelona E. NÚMERO (S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN: PLUSVENT® 25/50 Inhalador: nº de registro 63.669. PLUSVENT® 25/125 Inhalador: nº de registro 63.670. PLUSVENT® 25/250 Inhalador: nº de registro 63.671. PLUSVENT® 50/100 acualher: nº de registro 62.842. PLUSVENT® 50/250 acualher: nº de registro 62.843. PLUSVENT® 50/500 acualher: nº de registro 62.844. **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN: PLUSVENT® Inhalador: 27 de abril de 2001. PLUSVENT® acualher: 2 de diciembre de 1999. Con nota médica. Financiado por el S.N.S. Aportación especial. Licenciado por GSK. **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO: Septiembre de 2010. FECHA DE ELABORACIÓN DEL MATERIAL: Julio de 2011.******

MODIFICACIÓN DEL ÍNDICE BODE TRAS UN PROGRAMA DE ENTRENAMIENTO AL EJERCICIO FRENTE A VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA EN EPOC ESTABLE E INSUFICIENCIA RESPIRATORIA HIPERCÁPNICA

Eduardo Márquez-Martín, Pilar Cejudo Ramos, Borja Valencia Azcona, Ana María Rodríguez Fernández, José Luis López-Campos, Emilia Barrot Cortés y Francisco Ortega Ruiz.

Unidad de EPOC y Rehabilitación Respiratoria. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratoria. Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Estudio subvencionado por proyecto de investigación Neumosur (nº 1/2006).

Resumen

Objetivos

El objetivo de nuestro trabajo fue analizar los beneficios de un programa de entrenamiento al ejercicio y la instauración de ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en pacientes EPOC severos en situación de insuficiencia respiratoria hipercápnica.

Material y Métodos

Aleatorizamos a 24 pacientes EPOC en fase estable que presentaban una obstrucción severa al flujo aéreo y se encontraban en situación de insuficiencia respiratoria global a realizar un programa de entrenamiento al ejercicio de 12 semanas o ser ventilados con VMNI en modo BiPAP.

Los beneficios son analizados aplicando el índice BODE y sus distintos componentes.

Resultados

Los pacientes presentaban una edad (media ± desviación estándar) de 70 ± 7 años con FEV1% 37 ± 6, PaO₂ 52 ± 5 mmHg y PaCO₂ 51 ± 4,5 mmHg. No hubo diferencias entre los grupos en ninguno de los parámetros basales.

El grupo total de los pacientes presentaba un BODE previo a la intervención de 4,8 ± 1,4 sin que hubiera diferencias en la distribución por grupos. El grupo sometido a entrenamiento mejoró el BODE de forma significativa disminuyendo 1,5 ± 1,6 puntos en el BODE mientras que el grupo ventilado mejoró de forma significativa disminuyendo 1,9 ± 1,2 puntos del BODE. No hubo diferencias entre las dos intervenciones.

Conclusiones

Tanto la VMNI como el entrenamiento al ejercicio mejoran el índice BODE en pacientes EPOC con severa obstrucción e insuficiencia respiratoria global.

Palabras claves

EPOC, ventilación mecánica no invasiva, entrenamiento al ejercicio, BODE.

BODE index modification after an exercise training programme versus non-invasive mechanical ventilation in stable COPD and hypercapnic respiratory insufficiency

Abstract

Objectives: The aim of our study was to analyse the benefits of an exercise training programme and the introduction of non-invasive mechanical ventilation (NIMV) in patients with severe COPD and hypercapnic respiratory insufficiency. **Material and Methods:** Twenty-four patients were randomized who had stable COPD, and who had a severe obstruction to airflow and global respiratory insufficiency, underwent an exercise training programme of 12 weeks or were ventilated with NIMV in BiPAP mode.

The benefits were analysed using the BODE index and its various components.

Results: Patients had an age (mean ± standard deviation) of 70 ± 7 years with FEV1 37% ± 6, PaO₂ 52 ± 5 mmHg and PaCO₂ 51 ± 4.5 mmHg. There were no differences between groups in any of the baseline parameters.

The total group of patients had a pre-intervention BODE of 4.8 ± 1.4 with no differences found in the distribution in groups. The group undergoing training improved the BODE significantly decreasing by 1.5 ± 1.6 points, while the ventilated group improved the BODE significantly decreasing by 1.9 ± 1.2 points. There were no differences found between the two interventions.

Conclusions: Both NIMV and the exercise training improve the BODE index in COPD patients with severe obstruction and global respiratory insufficiency.

Keywords: COPD, non-invasive mechanical ventilation, exercise training, BODE.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es actualmente una de las enfermedades respiratorias que consume mayores recursos sanitarios, provocando una elevada morbilidad y mortalidad, esperando que aumente hasta el 2020, cuando pasará del 6º al 3º lugar en causas de mortalidad a nivel mundial¹. Las únicas medidas que han demostrado aumentar la supervivencia de estos pacientes son el abandono de hábito tabáquico y la oxigenoterapia domiciliaria en fases avanzadas de la enfermedad. La mayoría de los tratamientos disponibles van dirigidos a reducir la sintomatología (broncodilatadores), paliar las limitaciones que la enfermedad ocasiona sobre la actividad cotidiana

del sujeto y mejorar su estado de bienestar en el amplio sentido de la palabra, superando lo estrictamente organicista.

Además de inducir cambios inflamatorios y estructurales en los pulmones provocando alteraciones de la ventilación² y en el intercambio gaseoso³, la EPOC también puede tener manifestaciones sistémicas⁴, tales como deterioro de la nutrición⁵ y disfunción muscular periférica⁶. En este contexto, un sistema de clasificación multidimensional que evalúe las vías respiratorias y la expresión sistémica de la EPOC es importante para la clasificación y la predicción de resultados. Así, recientemente se ha descrito el índice BODE⁷ (siglas que corresponden

Recibido: 8 de abril de 2011. Aceptado: 3 de julio de 2011.

Eduardo Márquez Martín
eduardomarquezmartin@hotmail.com

a las variables: *body mass index*, *airway obstruction*, *dyspnea* y *exercise capacity*) cuya puntuación oscila entre 0 (mejor condición) y 10 (mayor gravedad) al dar un valor a cada una de las variables que lo componen. Esta puntuación se ha correlacionado con el riesgo de muerte de los pacientes que padecen EPOC⁸ y con futuras hospitalizaciones⁹ y ha demostrado ser un magnífico predictor del pronóstico de la enfermedad, predictor de exacerbaciones¹⁰ y estar relacionado con la calidad de vida¹¹, por lo que se está utilizando para detectar los cambios inducidos por la intervención terapéutica ya que los actuales parámetros clínicos son insensibles.

El entrenamiento al ejercicio, además de aumentar la capacidad de esfuerzo, ha demostrado que disminuye la utilización de recursos sanitarios por parte de los pacientes e incluso podría aumentar su supervivencia¹².

La ventilación mecánica no invasiva (VMNI) actualmente no constituye un tratamiento que se deba plantear de forma generalizada en la EPOC estable, por lo que son necesarios nuevos estudios que determinen el verdadero papel de esta terapia con un número superior y bien definido de pacientes, y con un seguimiento más a largo plazo, en los que se pueda valorar adecuadamente los efectos de la VMNI sobre su pronóstico vital y establecer el momento idóneo para su indicación. Estos estudios deben ir encaminados a definir mejor las características de los pacientes que pueden beneficiarse, evaluar potenciales beneficios en la sensación de disnea, capacidad de ejercicio, calidad de vida y en la supervivencia¹³.

Por estos motivos el objetivo de nuestro trabajo es comprobar el efecto beneficioso sobre el índice BODE de un programa de entrenamiento al ejercicio comparado con tratamiento de ventilación a presión positiva no invasiva en pacientes con EPOC con severa obstrucción al flujo aéreo y en situación de insuficiencia respiratoria hipercápnica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 24 pacientes diagnosticados en el Servicio de Neumología del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, previo consentimiento informado. Realizamos un estudio analítico experimental en el que los pacientes se incluyeron de forma prospectiva y con asignación aleatoria (muestreo aleatorio simple mediante tablas de número aleatorios), a uno de los dos grupos de 12 pacientes (VMNI o entrenamiento al ejercicio). Este estudio sigue las normas nacionales e internacionales (declaración de Helsinki y Tokio) sobre aspectos éticos y fue aprobado por el comité ético del hospital.

Los pacientes debían cumplir una serie de criterios de inclusión como era ser pacientes diagnosticados de EPOC según criterios *Global Initiative*

for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD); padecer una obstrucción al flujo aéreo, con un FEV₁ < 50%; estar espirográfica, gasométrica y clínicamente estable en al menos los 3 meses previos, sin haber presentado exacerbación de sus síntomas respiratorios que hubiese necesitado de hospitalización o cambio en su medicación habitual y estar en situación de insuficiencia respiratoria crónica con hipoxemia e hipercapnia (PaO₂ < 60 mmHg y PaCO₂ > 45 mmHg). Como criterios de exclusión se contemplaron: la presencia de patología osteomuscular que limite o imposibilite la realización de los ejercicios; presencia de enfermedad cardíaca que imposibilite la realización de ejercicio físico; pacientes con bronquiectasias u otra afectación respiratoria distinta de la EPOC; incapacidad o disconformidad para participar en el programa de ejercicio o de ventilación no invasiva o la presencia de un síndrome de apneas-hipoapneas durante el sueño (SAHS) que precise tratamiento con VMNI.

Así a todos los pacientes se les realizó una poligrafía respiratoria con el Apnoescreen-II (CNS-Jaeger; Hochberg. Germany) para descartar que padecieran un SAHS subsidiario de tratamiento con VMNI. Se recogieron datos demográficos y antropométricos así como de consumo de tabaco (edad, sexo, peso, talla, tabaquismo e índice de paquetes-año). Calculamos el estado nutricional al obtener el índice de masa corporal (IMC) dividiendo el peso en kilogramos entre el cuadrado de la altura en metros.

Se realizó una espirometría simple y prueba broncodilatadora mediante un espirómetro de tipo neumotacógrafo Masterlab (Erich Jaeger GHBH, Würzburg, Alemania) siguiendo las recomendaciones propuestas por SEPAR y tomando los valores de referencia para la población mediterránea¹⁴. La gasometría arterial se efectuó con muestras procedente de la arteria radial o humeral. Las medidas del pH, presión parcial de oxígeno (PaO₂) y presión parcial de anhídrido carbónico (PaCO₂) se llevaron a cabo siguiendo las recomendaciones de SEPAR¹⁵ con el paciente en sedestación y procesando la muestra en un gasómetro ABL 500 (Radiometer, Copenhagen, Dinamarca).

La disnea fue valorada mediante la escala modificada de la *Medical Research Council* (MRC)¹⁶ que incluye 5 grados de actividad física provocadora de disnea que oscila de 0 (ningún tipo de ejercicio es capaz de inducir disnea) a 4 (la disnea impide al paciente salir de casa o realizar actividades como vestirse o asearse).

La capacidad de esfuerzo fue medida mediante el test de 6 minutos marcha (6MM) que se realiza en corredor de 30 metros, a la velocidad de paso que marque el paciente, según el protocolo habitual (2 test separados 1 hora, seleccionando la mejor de las distancias alcanzadas)¹⁷.

El índice BODE fue calculado en función del IMC, FEV₁, MRC y 6MM7 como se recoge en la tabla 1.

Tabla 1. Índice BODE

Variable	Puntuación			
	0	1	2	3
FEV ₁	≥65	50-64	36-49	≤35
6MM	≥350	250-349	150-249	≤149
MRC	0-1	2	3	4
IMC	>21	≤21		

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo. 6MM: 6 minutos marcha. MRC: medical research council. IMC: índice de masa corporal.

El programa de entrenamiento se efectuó durante 12 semanas y en sesiones de 60 minutos de duración. Previamente al comienzo de la sesión de entrenamiento propiamente dicha, todos los pacientes divididos en grupos de 5 ó 6, efectuaban una tabla de calentamiento, consistente en repeticiones de 10 ejercicios de elasticidad de cuello, tronco y extremidades con control de la respiración. Los ejercicios consistieron en:

a) 20 minutos de bicicleta ergométrica con un nivel de carga inicial de alrededor de 70% del consumo de oxígeno máximo inicial (medido previamente mediante una prueba de esfuerzo máximo en cicloergómetro), aumentando la carga cada dos semanas según tolerancia.

b) Levantamiento de pesas en 2 series de 6 repeticiones de 5 ejercicios sencillos. Estos se realizaron en una estación multigimnástica (Centro *Fitness CLASSIC*, KETTLER, Postfach, Alemania) y eran los siguientes:

1. Flexión simple de brazos (tracción de cable al pecho "*Chest pulls*"): efectos sobre el dorsal ancho, deltoides y bíceps. Procedimiento: sentado de cara a la torre de tracción, se aproxima la barra al pecho y posteriormente tras extensión de brazos se vuelve a la posición inicial.
2. Extensión simple de brazos (fuerza a la nuca "*Neck press/ shoulder press*"): efectos sobre el deltoides y tríceps. Procedimiento: sentado recto sobre el banco y sostenido el peso a la altura de los hombros, se realizará extensión de brazos por encima de la cabeza, volviendo lentamente tras flexión de brazos, a la posición inicial.
3. Flexión y extensión de brazos contra resistencia (mariposa "*Butterfly*"): efectos sobre los músculos pectorales y deltoides. Procedimiento: sentado recto sobre el banco, con los antebrazos y codos apoyados sobre una palanca, se lleva ésta a la línea media, cediendo lentamente hasta la posición inicial.
4. Extensión de piernas ("*Leg extension*"): efectos sobre el cuádriceps. Procedimiento: sentado sobre el banco se realiza extensión de piernas contra resistencia.

5. Flexión de piernas ("*Leg curls*"): efectos sobre el bíceps crural y gemelos. Procedimiento: acostado en decúbito prono sobre el banco se flexionan las piernas contra el peso.

La resistencia se fue incrementando progresivamente desde el 70% del peso máximo que puede levantar el paciente en una ocasión, al principio de la semana, hasta el 85%. Cada dos semanas el peso máximo era reevaluado para reajustar la carga de entrenamiento en cada paciente (Test 1 RM).

El grupo al que se le aplicó el programa de VMNI también lo hizo durante 12 semanas. Se inició la ventilación no invasiva con presión de soporte aplicada mediante un respirador de presión positiva binivel (BiPAP® *Respironics*, Inc.) La VMNI se aplicó inicialmente mediante una mascarilla nasal (*Respironics*®).

En caso de que se apreciaran fugas importantes por la boca que dificultaran la VMNI, se sustituyó por una mascarilla oronasal (*Respironics*®).

Los parámetros programados inicialmente fueron: IPAP 10 cm de H₂O, EPAP 4 cm de H₂O, y modo ST, fijándose una frecuencia respiratoria de 12 respiraciones por minuto. La IPAP se incrementaba progresivamente hasta un nivel máximo de 20 cm de H₂O, en función de la tolerancia del paciente, respuesta clínica (mejoría en la percepción de disnea) y saturación arterial de oxígeno monitorizada continuamente por pulsioximetría, intentando evitar la posible existencia de fugas a través de la mascarilla. Se puede suministrar además oxígeno a través de una cánula conectada a la mascarilla, a un flujo de 2-4 litros por minuto con objeto de mantener la saturación de oxígeno por encima del 90%. Se repetía la gasometría arterial a las 72 horas y a la semana de comenzar la ventilación para ver cómo descendía la PaCO₂.

Los pacientes se ventilaron de forma ininterrumpida durante las horas nocturnas (un mínimo entre 6-8 horas por noche).

Una vez completadas las 12 semanas del tratamiento aplicado, según cada grupo de estudio, se repitieron todas las pruebas basales y se compararon los resultados.

Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico SPSS *Advanced Statistics 16.0 for Windows* (SPSS Inc., Chicago Illinois). Cada uno de los parámetros de capacidad funcional y esfuerzo fue un modelo lineal considerando los factores de tiempo, tratamiento e interacción entre tiempo y tratamiento. Todos los pacientes entraron en el estudio y aleatoriamente se incluyeron en el análisis contemplando el cumplimiento del tratamiento u otra desviación del protocolo.

La comparación antes y después de la respuesta a la intervención en cada grupo se realizó usando un test de la T pareada. Las comparaciones entre los distintos grupos se realizaron usando un análisis de la varianza (ANOVA). El coeficiente de correlación de Pearson y análisis de regresión lineal permitieron examinar relaciones entre variables fisiológicas. Se consideró significativa una p<0,05. La dispersión de un valor medio se expresaron como medias ± desviación estándar.

RESULTADOS

Las características basales en cuanto a datos demográficos, antropométricos y gasométricos de los 24 pacientes estudiados son expuestas en la tabla 2. No hubo diferencias significativas entre los grupos estudiados en cuanto a edad, distribución por sexo, índice de tabaquismo, peso, talla o datos gasométricos (pH, PaO₂ y PaCO₂).

Los parámetros de los que se compone el índice BODE son expuestos en la tabla 3 como media ± desviación estándar tanto de la muestra completa como cada subgrupo antes y después de la intervención.

Tabla 2. Características generales de la muestra

	Muestra completa	VMNI	EE
Edad* (años)	70 ± 7	69 ± 7	71 ± 7
hombre	22	11	11
mujer	2	1	1
Fumador	2	2	0
Ex-fumador	22	20	22
Índice de paquetes-año*	83 ± 45	86,5 ± 47,5	79 ± 43
Peso (kg)*	84 ± 13,5	87 ± 15	81 ± 11,5
Talla (m)*	1,63 ± 0,06	1,62 ± 0,07	1,63 ± 0,06
pH*	7,37 ± 0,03	7,36 ± 0,04	7,38 ± 0,01
PaO ₂ * (mmHg)	52 ± 5	51 ± 5	53 ± 4,5
PaCO ₂ * (mmHg)	51 ± 4,5	52,5 ± 5	49,5 ± 3,5

*: media ± DE. VMNI: ventilación mecánica no invasiva. EE: entrenamiento al ejercicio.

Tabla 3. Parámetros influyentes en el BODE pre y post-intervención.

	Muestra completa (basal)	VMNI		EE	
		Pre	Post	Pre	Post
IMC*	31,5 ± 1,2	32,6 ± 5,5	32,9 ± 6,2	30,4 ± 5	30,2 ± 5
FEV ₁ %*	37 ± 6	36,6 ± 5,5	37,7 ± 9	37,2 ± 6,7	35,5 ± 7,8
mMRC*	2,5 ± 0,7	2,6 ± 0,7	1,5 ± 0,7	2,3 ± 0,6	1,4 ± 0,6
6MM (metros)*	324 ± 101	321 ± 91	391 ± 98	327 ± 115	409 ± 77

*: media ± DE. VMNI: ventilación mecánica no invasiva. EE: entrenamiento al ejercicio. IMC: índice de masa corporal. DE: desviación estándar. FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo. MRC: medical research council. 6MM: 6 minutos marcha.

No existieron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros que conforman el BODE en la distribución por grupos. El IMC y FEV₁% no sufrieron cambios estadísticamente significativos tras ninguna de las dos intervenciones. La percepción de disnea mejoró de forma significativa tras las dos intervenciones (p < 0,001 en la rama VMNI y p = 0,002 en la rama entrenamiento al ejercicio), sin que hubiera diferencias estadísticamente significativas en la mejora entre las dos ramas. La capacidad de esfuerzo medida con el 6MM también mejoró de forma estadística-

mente significativa en los dos grupos (p < 0,001 en la rama VMNI y p = 0,004 en la rama entrenamiento al ejercicio). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre la mejora de los dos grupos.

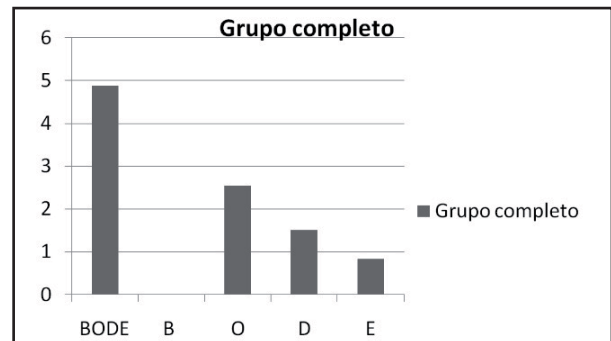


Figura 1. BODE en grupo completo previo a intervención (la columna B aparece vacía al ser el parámetro 0).

El grupo total de los pacientes presentaba un BODE previo a la intervención de 4,8 ± 1,4 sin que hubiera diferencias en la distribución por grupos (Figura 1). El grupo sometido a entrenamiento mejoró el BODE de forma significativa disminuyendo 1,5 ± 1,6 puntos en el BODE (Figura 2) mientras que el grupo ventilado mejoró de forma significativa disminuyendo 1,9 ± 1,2 puntos del BODE (Figura 2). No hubo diferencias entre las dos intervenciones. De las variables incluidas en el índice BODE no hubo diferencias en las modificaciones del IMC ni FEV₁, siendo las variables que mejoraban de forma significativa la disnea (1,1 ± 0,7 puntos en VMNI y 0,8 ± 0,7 en entrenamiento al ejercicio) y el 6MM (0,5 ± 0,5 en VMNI y 0,6 ± 0,9 en entrenamiento al ejercicio) sin que hubiese diferencias entre los dos grupos (figuras 2 y 3).

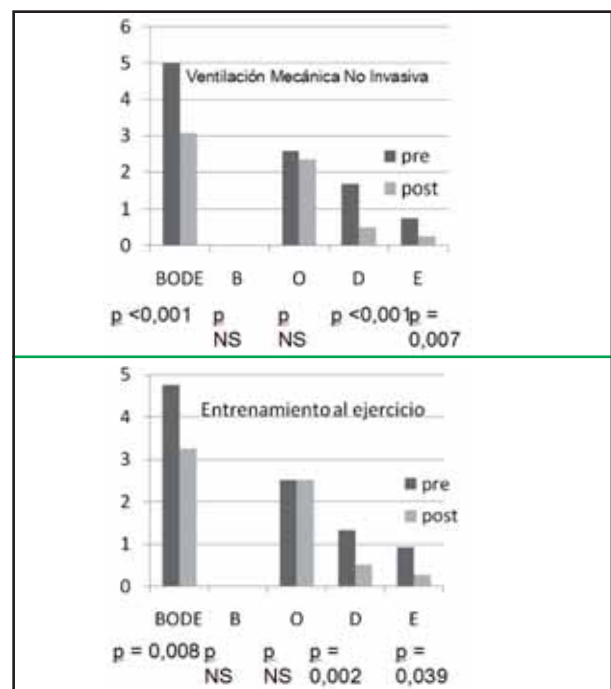


Figura 2. Cambio en el BODE tras intervención.

DISCUSIÓN

Con los datos obtenidos en este estudio podemos concluir que tanto la VMNI como el entrenamiento al ejercicio mejoran el índice BODE en pacientes EPOC con severa obstrucción e insuficiencia respiratoria global por mejoría en la percepción de disnea y capacidad de esfuerzo (6MM).

Es de sobra conocido que en la EPOC, el grado de incapacidad no se correlaciona directamente con las medidas comunes de función respiratoria (FEV₁), y que actuaciones terapéuticas que no guardan relación con la obstrucción de la vía aérea condicionan no pocas veces que el paciente se sienta mejor, e incluso con mayores niveles de autonomía en su vida diaria¹⁸.

En este trabajo hemos visto cómo un programa de entrenamiento al ejercicio mejora el índice BODE en 1,5 puntos, lo cual sería clínicamente relevante como predictor de mortalidad⁷. Nuestros resultados corroboran los expuestos por Cote et al⁸ sobre la mejoría del índice tras un programa de entrenamiento al ejercicio. En este trabajo se analizaban a 246 pacientes que se siguieron durante dos años comparando aquellos que realizaron un programa de entrenamiento al ejercicio con aquellos que no aceptaron o no pudieron realizarlo. El estudio muestra como el entrenamiento mejora el índice BODE y además mejora la supervivencia y número de hospitalizaciones a los dos años de los pacientes que fueron entrenados frente a los que no se les hizo ninguna intervención.

Aunque el entrenamiento al ejercicio tenga poco beneficio sobre la función pulmonar, sí es capaz de mejorar la percepción de disnea por parte del paciente¹⁹. En nuestro trabajo mejora casi un punto la escala mMRC, lo que hace mejorar casi un punto el BODE, pudiendo hacer que sea un factor predictor de mortalidad²⁰.

En los últimos años han aparecido muchos trabajos que evalúan el ejercicio dentro de los programas de entrenamiento. De éstos, tres metanálisis resumen el estado de la cuestión destacando una mejoría en la calidad de vida de los pacientes tras la rehabilitación y mejoría en la capacidad de realizar ejercicio. Sin embargo la revisión más rigurosa, amplia y actual fue realizada por la Cochrane, que muestra una mejoría en la calidad de vida (en los componentes de disnea, fatiga y control de la enfermedad), la capacidad funcional de ejercicio (medida con el 6MM) y la capacidad de ejercicio máximo²¹.

El trabajo previo realizado por nuestro grupo es el único que compara tres modalidades de entrenamiento distintas: resistencia, fuerza y mixto (resistencia más fuerza), en pacientes con EPOC. Los grupos entrenados a fuerza (tanto de forma exclusiva como asociado a entrenamiento a resistencia) aumentaban de forma significativa la fuerza de los músculos periféricos, lo que se reflejaba a su vez en un aumento de la tolerancia al esfuerzo y de la calidad de vida. Los beneficios en el grupo de entrenamiento de resisten-

cia persistieron durante más tiempo, aunque no todos los pacientes lo manifestaron de forma similar: los pacientes con mayor afectación y mayor disfunción de su musculatura periférica a nivel basal, parecían más receptivos, y en ellos se consiguieron los mayores cambios. El grupo de entrenamiento mixto consiguió ambos beneficios, por lo que se propone como modelo de entrenamiento para pacientes EPOC²². Por estos motivos una de las modalidades de tratamiento que es útil para mejorar la calidad de vida de los EPOC es el entrenamiento al ejercicio. Además de aumentar la capacidad de esfuerzo, éste tipo de tratamiento disminuye la utilización de recursos sanitarios por parte de los pacientes e incluso podría aumentar su supervivencia²³.

El entrenamiento al ejercicio además mejora la capacidad de esfuerzo²⁴, en nuestro trabajo mejoría en más de 80 metros el 6MM, lo cual supera ampliamente el nivel de significación clínica²⁵, modificando así más de medio punto el BODE, por lo que influiría también en la mortalidad. No se han encontrado diferencias cuando se ha analizado cual de las dos variables es la que más influye en la mejoría del BODE.

En cuanto a los pacientes sometidos a VMNI, hemos visto en este trabajo cómo un programa de VMNI mejora también el BODE en casi dos puntos. Estos resultados son novedosos ya que no hemos encontrado ningún trabajo que haya analizado la influencia sobre el índice BODE de un programa de ventilación y los resultados obtenidos en nuestro trabajo demuestran una mejoría clínicamente relevante. Esto es debido a la mejoría de los parámetros de esfuerzo (70 metros, medio punto del BODE) y de percepción de disnea (más de un punto de la mMRC, más de un punto del BODE).

En los últimos años se están realizando distintos estudios con el fin de valorar la utilidad de la VMNI en los pacientes EPOC en fase estable, evaluando parámetros tales como el beneficio gasométrico, espirométrico, clínico, número de ingresos hospitalarios, etc. Sin embargo ningún trabajo había analizado la influencia que pudiera tener en la mortalidad analizando el índice BODE. Estos estudios presentan resultados variables y conclusiones controvertidas, aunque hay evidencias que demuestran que pacientes seleccionados pueden beneficiarse de esta modalidad terapéutica^{26,27,28,29}. Existe un grupo de pacientes con EPOC grave que presentan importantes alteraciones ventilatorias nocturnas con el consiguiente deterioro gasométrico, hipercapnias mantenidas y una disfunción de músculos respiratorios. La VMNI tendría efecto por un lado como soporte vital, previniendo o revirtiendo las situaciones de acidosis respiratoria y por otro proporcionando descanso a los músculos respiratorios y permitiendo en consecuencia una recuperación de su función. Esto nos explicaría la mejoría en parámetros de esfuerzo medido por el 6MM. Tan sólo un trabajo³⁰ ha analizado recientemente parámetros de esfuerzo tras la aplicación de un programa de

VMNI, demostrando mejoría en términos de 6MM. Este trabajo analiza cómo empeoran los pacientes EPOC si se retira la ventilación tras un programa de 6 meses de VMNI. Analizan los pacientes en los que se mantiene la ventilación frente a los que se les retira y observan como hay una mejoría en el 6MM en el grupo ventilado frente a un empeoramiento en el grupo al que se le retira la ventilación.

De acuerdo con lo expuesto, la VMNI podría resultar de utilidad contribuyendo a mejorar el funcionamiento muscular, a disminuir el número de ingresos y en consecuencia a mejorar la calidad de vida de estos enfermos, e incluso podría aumentar la supervivencia³¹. La VMNI puede proporcionar una mejora en la calidad y cantidad del sueño, del intercambio de gases tanto nocturnos como diurnos, de la sintomatología ligada a la hipercapnia y como consecuencia de su calidad de vida³². Esto haría que mejorase además la percepción de disnea que es el parámetro que

parece influir más en la mejoría del BODE, aunque las diferencias entre cuál magnitud es la más relevante no lleguen a ser estadísticamente significativo.

Las principales aportaciones de nuestro trabajo son por tanto corroborar los estudios que proponían el entrenamiento al ejercicio como una intervención que podría modificar la supervivencia de los pacientes EPOC e introducir la VMNI como otra opción que no había sido hasta ahora analizada, al menos en cuanto a su influencia en el BODE. Futuros trabajos deben aumentar el tamaño muestral para asentar estos resultados e incluso analizar si la combinación de estas dos intervenciones pudiera tener beneficios superiores sobre cada una de ellas de forma aislada. Así concluimos que tanto la VMNI como el entrenamiento al ejercicio mejoran el índice BODE en pacientes EPOC con severa obstrucción e insuficiencia respiratoria global por mejoría en las dimensiones de disnea y capacidad de esfuerzo.

BIBLIOGRAFÍA

- Mathers CD, Roncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLOS Medicine*. 2006;3: 2011-30.
- O'Donnell DE, Laveneziana P. The clinical importance of dynamic lung hyperinflation in COPD. *COPD*. 2006;3:219-232.
- Bradley JM, Lasserson T, Elborn S, Macmahon J, O'Neill B. A systematic review of randomized controlled trials examining the short-term benefit of ambulatory oxygen in COPD. *Chest*. 2007;131:278-285.
- Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009;33:1165-1185.
- Alcolea Batres S, Villamor Leon J, Alvarez-Sala R. Nutritional status in COPD. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:283-288.
- Couillard A, Prefaut C. From muscle disuse to myopathy in COPD: Potential contribution of oxidative stress. *Eur Respir J*. 2005;26:703-719.
- Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1005-1012.
- Cote CG, Celli BR. Pulmonary Rehabilitation and the BODE index in COPD. *Eur Respir J*. 2005;26:630-6.
- Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest*. 2005;128:3810-3816.
- Faganello MM, Tanni SE, Sanchez FF, Pelegriño NR, Lucheta PA, Godoy I. BODE index and GOLD staging as predictors of 1-year exacerbation risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med Sci*. 2010;339:10-14.
- Medinas Amorós M, Mas-Tous C, Renom-Sotorra F, Rubí-Ponseti M, Centeno-Flores MJ, Gorriz-Dolz MT. Health-related quality of life is associated with COPD severity: A comparison between the GOLD staging and the BODE index. *Chron Respir Dis*. 2009;6:75-80.
- Troosters T, Casaburi R, Gosselink R et al. Pulmonary Rehabilitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:19-38.
- E. Márquez-Martín y JL López-Campos. Ventilación mecánica no invasiva en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica estable. *Neumosur*. 2008, 20:204-207.
- Roca J, Sanchís J, Agustí-Vidal A et al. Spirometric reference values from a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1986;22:217-24.
- Manual SEPAR de procedimientos Vol. 3. Barcelona: Ed Doyma 1987.
- American Thoracic Society. Surveillance for respiratory hazards in the occupational setting: ATS statement. *Am Rev Respir Dis*. 1982;126:952-6.
- Montemayor T, Ortega F, Sanchez Riera H. Valoración de la capacidad de esfuerzo en la EPOC. Revisión crítica de las pruebas de marcha. *Arch Bronconeumol*. 1999;35:34-9
- T Montemayor, F Ortega, Cejudo P, Sánchez H. Entrenamiento muscular periférico en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En : Tratado de Rehabilitación Respiratoria. Barcelona: Rosa Güell Rous y Pilar de Lucas Ramos, Ed; 2005. p 209-219.
- Reardon J, Awad E, Normandin E et al. The effect of comprehensive outpatient pulmonary rehabilitation on dyspnea. *Chest*. 1994;105:1046-52.
- Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, et al. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than

- airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002; 121:1434-40.
20. Lacasse Y, Brosseau L, Milne S et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. (Cochrane Review). The Cochrane Library, issue 4, 2004. Chichester: John Wiley, 2004.
 22. Ortega, F, Toral J, Cejudo P et al. Comparison of Effects of Strength and Endurance Training in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:669-74.
 23. Troosters T, Casaburi R, Gosselink R et al. Pulmonary Rehabilitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:19-38.
 24. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Short- and longterm effects of outpatient rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Am J Med*. 2000; 109:207-12.
 25. Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, et al. Interpreting small differences in functional status: the six minute walk test in chronic lung disease patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155:1278-82.
 26. Clini E, Sturani C, Rossi A, et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J*. 2002;20:529-38.
 27. Budweiser S, Heineman F, Fisher W, et al. Long term reduction of the hyperinflation in stable COPD by noninvasive nocturnal home ventilation. *Respir Med*. 2005;99:976-84.
 28. Díaz O, Begin P, Torrealba B, et al. Effects of noninvasive ventilation on lung hyperinflation in stable COPD. *Eur Respir J*. 2002;20:1490-98.
 29. Windish W, Kostic S, Dreher M et al. Outcome of patients with stable COPD receiving controlled noninvasive positive pressure ventilation aimed at a maximal reduction of Pa(CO₂). *Chest*. 2005;128:657-62.
 30. Funk G, Breyer M, Burghuber O, et al. Long-term non-invasive ventilation in COPD after acute-on-chronic respiratory failure. *Resp Med*. 2010;105:427-34.
 31. Budweiser S, Hitzl AP, Jorres RA, et al. Impact of noninvasive home ventilation on long-term survival in chronic hypercapnic COPD: a prospective observational study. *Int J Clin Pract* 2007;61:1516-22.
 32. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation en chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation- A consensus conference Report. *Chest*. 1999;116:521- 34.



Promixin®

colistimetato de sodio
para nebulización + I-neb®

En tratamiento
**antibiótico
inhalado**



1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO. Promixin, 1 millón de Unidades Internacionales (UI) polvo para solución para inhalación por nebulizador. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada vial contiene 1 millón de unidades internacionales (UI), lo que equivale aproximadamente a 80 mg de colistimetato de sodio. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Polvo para solución para inhalación por nebulizador. El polvo es blanco o blanquecino. **4. DATOS CLÍNICOS.** **4.1 Indicaciones terapéuticas.** Promixin está indicado para el tratamiento, mediante nebulización, de la colonización e infección pulmonar causada por cepas sensibles de *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística. Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos. **4.2 Posología y forma de administración.** Antes de iniciar el tratamiento con Promixin deben obtenerse cultivos de esputo para confirmar la colonización por cepas de *Pseudomonas aeruginosa* sensibles al colistimetato de sodio. Las dosis deben ajustarse en función de la respuesta clínica, de tal modo que la siguiente información únicamente proporciona una guía sobre las dosis recomendadas. Las dosis recomendadas son: Niños mayores de 2 años y adultos: 1-2 millones de UI dos o tres veces al día, en función de la gravedad y el tipo de infección así como de la función renal del paciente. Dentro de este rango, la dosis puede variar dependiendo de la patología que se está tratando. La colonización inicial con *Pseudomonas aeruginosa* sensible al colistimetato de sodio puede tratarse durante un período de 3 semanas con 2 millones de UI dos veces al día en combinación con otros antibióticos orales o parenterales. En el caso de infecciones frecuentes y recurrentes (más de tres cultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* sensible al colistimetato de sodio en un período de seis meses) se puede aumentar la dosis hasta un máximo de 2 millones de UI tres veces al día hasta 3 meses, en combinación con otros antibióticos orales o parenterales. La colonización crónica (tres o más cultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* sensible al colistimetato de sodio en un período de seis meses) puede precisarse de tratamiento a largo plazo con 1-2 millones de UI dos veces al día. Además, puede ser necesaria la administración de antibióticos orales o parenterales para tratar exacerbaciones agudas de la infección pulmonar. Si se emplea fisioterapia o algún tratamiento administrado por vía inhalatoria (como agentes para reducir la viscosidad del esputo y broncodilatadores), Promixin se administrará después de estos (ver Sección 4.4). El colistimetato de sodio se excreta a través del riñón y es nefrotóxico en caso de alcanzarse concentraciones séricas elevadas. Aunque es improbable que ello ocurra cuando se administra en forma de terapia inhalatoria, es aconsejable realizar estimaciones de las concentraciones séricas, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal. En caso de insuficiencia renal, la excreción puede ser más lenta y la dosificación diaria (magnitud de la dosis e intervalo de administración) deben ajustarse de acuerdo con la función renal para prevenir la acumulación del colistimetato de sodio de acuerdo a las recomendaciones de la siguiente tabla. **Modificación de la dosificación de Promixin sugierda para pacientes con alteración en la función renal**

	Grado de insuficiencia renal			
	Normal	Leve	Moderada	Grave
Creatinina (μmol/l)	60 - 135	136 - 210	211 - 270	271 - 340
Aclareamiento de creatinina (% del normal)	75 a 100	50 a 75	25 a 50	Inferior a 25
Dosis				
Dosis unitaria (millones de UI)	1,3 a 2	1 a 1,5	1	1 a 1,5
Frecuencia (veces por día)	3	2	1 o 2	Cada 36 horas
Dosis diaria total (millones de UI)	4 a 6	2 a 3	1 a 2	0,6 a 1

Promixin se administra mediante nebulización utilizando un nebulizador adecuado. Ver las instrucciones para la reconstrucción del producto antes de su administración en la Sección 6.6. Una vez reconstruido utilizarlo inmediatamente. **4.3 Contraindicaciones.** Promixin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al colistimetato de sodio. El colistimetato de sodio disminuye la liberación de acetilcolina presináptica en la unión neuromuscular por lo que no debe utilizarse en pacientes con miastenia gravis. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** La administración por nebulización de colistimetato de sodio puede provocar tos o broncoespasmo, motivo por el que es aconsejable administrar la primera dosis bajo supervisión médica. Se recomienda administrar previamente un broncodilatador de forma rutinaria, sobre todo si éste forma parte del régimen terapéutico actual del paciente. Debe evaluarse el VEF1 antes y después de la nebulización. Si se observa que el colistimetato de sodio produce hipersensibilidad bronquial en un paciente que no está recibiendo broncodilatadores, se deberá repetir la prueba empleando un broncodilatador. La evidencia de broncoespasmo en presencia de tratamiento broncodilatador puede indicar una respuesta alérgica debiéndose interrumpir el tratamiento con Promixin. El broncoespasmo así producido debe tratarse a criterio médico. El uso continuado de colistimetato de sodio puede dar lugar al desarrollo de hipersensibilidad bronquial por lo que se recomienda la evaluación de los valores de VEF1, arteriales y posteriores al tratamiento durante las visitas clínicas regulares. Colistimetato de sodio debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal ya que se elimina a través del riñón. La administración de dosis superiores a las recomendadas pueden provocar nefrotoxicidad o neurotoxicidad en raras ocasiones (ver también la sección 4.5). Se ha comunicado alteración en la función renal, que suele ser posterior al uso de dosis intravenosas o intramusculares superiores a las recomendadas en pacientes con la función renal normal, o fallo al reducir la dosificación intravenosa o intramuscular en pacientes con insuficiencia renal o cuando se utiliza de forma concomitante con otros antibióticos nefrotóxicos. El efecto suele ser reversible al interrumpir la terapia. Las concentraciones elevadas de colistimetato de sodio en suero tras la administración intravenosa o intramuscular, puede estar asociada a sobredosis o fallo al reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal y esto puede producir neurotoxicidad. El uso concomitante con relajantes musculares no despolarizantes o antibióticos con similares efectos neurotóxicos también puede producir neurotoxicidad. Una reducción de

la dosis de colistimetato de sodio puede aliviar los síntomas. Los efectos neurotóxicos que se han descrito incluyen: vértigo, parestesia facial transitoria, habla mal articulada, inestabilidad vasomotora, alteraciones visuales, confusión, psicosis y apnea. (ver también la sección 4.5). Se debe utilizar con extrema cautela en pacientes con porfiria. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Debido a los efectos del colistimetato de sodio sobre la liberación de acetilcolina, los relajantes musculares no despolarizantes deben emplearse con extrema cautela en los pacientes tratados con Promixin dado que sus efectos pueden prolongarse. El uso concomitante de colistimetato de sodio inhalado con otros medicamentos nefrotóxicos o neurotóxicos (p.ej. cefalotina sódica, aminoglucósidos, relajantes musculares no despolarizantes) incluyendo aquellos que se administran por vía i.v. o i.m. sólo debe realizarse tomando las máximas precauciones. **4.6 Embarazo y lactancia.** No se ha establecido la seguridad del uso de este medicamento en mujeres embarazadas. Hay datos que indican que el colistimetato de sodio atraviesa la placenta por lo que existe la posibilidad de toxicidad fetal si se administra durante el embarazo. Los estudios en animales son insuficientes en cuanto a los efectos sobre la reproducción. Promixin sólo se debe administrar durante el embarazo en caso de que los beneficios superen cualquier posible riesgo. No se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento debido a que el colistimetato de sodio se excreta a través de la leche materna. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Se han comunicado casos de neurotoxicidad consistente en mareos, confusión o alteraciones visuales tras la administración parenteral de colistimetato de sodio. Es necesario advertir a los pacientes que no deben conducir ni utilizar máquinas si aparecen estos efectos. **4.8 Reacciones adversas.** Las reacciones adversas más comunes después de la nebulización de colistimetato de sodio son tos y broncoespasmo (que se manifiesta en forma de opresión en el pecho que se puede detectar mediante un descenso del VEF1 en aproximadamente el 10% de los pacientes (ver también la sección 4.4). Las reacciones adversas se tabulan a continuación según la clasificación de órganos del sistema y frecuencia. Las frecuencias se definen como Muy frecuentes (> 1/10); frecuentes (> 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (> 1/1.000 a < 1/100); raras (> 1/10.000 a < 1/1.000.000) y muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Órgano del sistema	Frecuencia	Reacción adversa comunicada
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Reacciones de hipersensibilidad como erupción cutánea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Tos, opresión en el pecho, broncoconstricción o broncoespasmo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	No conocida	Dolor de garganta e irritación bucal

Los casos de dolor de garganta o irritación bucal pueden ser debidos a hipersensibilidad o superinfección con especies de *Candida*. Si se producen reacciones de hipersensibilidad tales como erupción cutánea, debe retirarse el tratamiento con colistimetato de sodio. **4.9 Sobredosis.** La sobredosis puede provocar apnea, debilidad muscular, vértigo, parestesia facial transitoria, habla mal articulada, inestabilidad vasomotora, alteraciones visuales, confusión, psicosis e insuficiencia renal. No hay ningún antídoto disponible. El tratamiento de la sobredosis consiste en medidas de soporte y otras encaminadas a aumentar la eliminación del colistimetato de sodio mediante inducción de la diuresis osmótica con manitol, diálisis peritoneal o hemodiálisis prolongada. **6. DATOS FARMACÉUTICOS.** **6.1 Lista de excipientes.** Ninguno. **6.2 Incompatibilidades.** La adición de otros antibióticos a soluciones de Promixin puede dar lugar a precipitación. **6.3 Período de validez.** Sin abrir: 2 años. Una vez reconstruido. Utilizar inmediatamente. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No se precisan condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente.** El producto se proporciona en viales de vidrio transparente de tipo I sellados con un tapón de goma de clorobutilo siliconizado de tipo I y protegido por una capsula de aluminio desmontable de 20 mm, que incluye una cubierta central de plástico tipo "flip-top". El producto se suministra en envases de 30 viales. Cada envase también contiene un Disco Promixin que puede usarse con el sistema I-neb AAD. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Promixin se puede reconstruir con agua para inyección (API) para producir una solución hipotónica, transparente, incolora o amarillenta, o con una mezcla al 50:50 de API y suero salino al 0,9%, con el fin de preparar una solución isotónica transparente, incolora o amarillenta. Una vez reconstruido, Promixin se puede utilizar con cualquier nebulizador convencional apropiado para la administración de soluciones de antibióticos. Las soluciones deben utilizarse inmediatamente después de la reconstrucción (ver sección 4.2). Se debe desechar todo resto de solución sin usar que quede en el nebulizador tras el tratamiento. Promixin se suministra con un Disco Promixin, que se utiliza con el sistema I-neb AAD. Para obtener información acerca del uso de Promixin con el sistema I-neb AAD, consulte las instrucciones detalladas que se facilitan con el dispositivo. Los nebulizadores convencionales utilizan un flujo continuo y es probable que se libere alguna cantidad de fármaco nebulizado al medio ambiente. Cuando se usa con un nebulizador convencional, la administración de Promixin debe realizarse en una habitación bien ventilada, especialmente en hospitales en los que es posible que varios pacientes estén empleando nebulizadores simultáneamente. Se pueden usar conexiones o filtros para evitar que pasen residuos de aerosol al ambiente. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Profile Pharma Limited, Chichester Business Park, City Fields Way, Tangmere, Chichester West Sussex PO20 2FT, Reino Unido. **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** 65 387. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** 20 de febrero de 2003. **10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO.** Marzo 2009. **11. Condiciones de la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud.** Con receta médica. Uso Hospitalario. **12. PRESENTACIÓN Y PRECIOS:** PVL: 340,80 € PVP: 366,71 € PYPIVA: 402,18 €

I-neb® AAD® es una marca registrada de Philips Respironics.
Promixin® es una marca registrada de Profile Pharma Ltd.



Praxis
Pharmaceutical

Parque Empresarial San Fernando, Edificio Dublin, 2ª planta
28830 San Fernando de Henares (Madrid)
Tel: +34 91 656 56 57 - Fax: +34 91 648 78 91

ASPIRACIÓN DE UN CUERPO EXTRAÑO INSÓLITO: UN RIESGO EVITABLE.

Jesús Manuel González-Santiago¹ y Carlos Disdier Vicente²

¹Sección de Aparato Digestivo. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres

²CiberRes. Ciber de Enfermedades Respiratorias. Sección de Neumología. Unidad de Neumología Intervencionista. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres

Resumen

La aspiración de cuerpos extraños (ACE) en el árbol traqueo-bronquial es un problema común en niños, especialmente en los menores de tres años de edad, que puede causar complicaciones potencialmente mortales. A continuación presentamos un caso clínico de una aspiración de un cuerpo extraño insólito, describimos su curso evolutivo y las implicaciones en términos de salud pública que generó.

Palabras clave: cuerpo extraño, vía aérea, tráquea, broncoscopia rígida.

Aspiration of an unusual foreign body: an avoidable risk.**Abstract**

Foreign body aspiration (FBA) in the tracheobronchial tree is a common problem in children, especially those under three years old, which can cause life-threatening complications. We present a case of a foreign body unusual aspiration and describe its outcome and implications in terms of public health generated.

Keywords: foreign body, airways, trachea, rigid bronchoscopy.

INTRODUCCIÓN

La ACE traqueo-bronquial es una urgencia respiratoria potencialmente mortal sobre todo en niños. Se estima que puede ocasionar el 7% de los accidentes mortales en los menores de 4 años y representa el 1% de todas las muertes infantiles. En 2000 se registraron 160 muertes en EEUU y en el 2001 fueron atendidos 17.537 infantes en los servicios de Urgencias. En España la mortalidad se estima en torno al 0.9%^{1,2}. La mayor incidencia se encuentra en los menores de 3 años con un segundo pico a comienzo de la segunda década. En los adultos la aspiración de cuerpos extraños es una urgencia broncoscópica infrecuente³. La naturaleza del cuerpo aspirado varía según la edad, siendo durante la infancia más frecuentes, en el 60-80% de las veces, los cuerpos de naturaleza vegetal, fundamentalmente frutos secos, y más raros otros restos alimenticios, objetos metálicos, plásticos, cerámicos, etc. Presentamos el caso de un niño de 13 años con la aspiración de un cuerpo extraño con implicaciones de salud pública.

CASO CLÍNICO

Varón de 13 años sin antecedentes de interés, que acude al servicio de urgencias por presentar un cuadro agudo con disnea, tos, cianosis y silbido agudo con los movimientos respiratorios. Previamente había estado jugando con un “silbato gato” comprado en un mercadillo de venta

pública, fabricado con dos segmentos semicirculares de caña de carrizo de 1,5 por 1,0 cm, entre cuyas partes cóncavas se coloca una cinta de plástico ligeramente tensa (figura 1). El conjunto estaba envuelto con cinta adhesiva aislante. Este dispositivo se coloca dentro de la cavidad bucal y se sopla sosteniéndolo entre la lengua y el paladar. Mediante la apertura de los labios se modula el sonido obtenido que puede reproducir tanto los maullidos de los gatos, como los gritos emitidos por otros animales (cotorros, pericos, etc). En un momento de distracción aspiró accidentalmente el silbato con sensación asfíctica inmediata y sin posibilidad de expulsión a pesar de realizarle las correspondientes maniobras de compresión abdominal para ello. En la exploración física podía oírse un sibilante de tono alto durante la inspiración profunda sin necesidad de fonendo y más intenso en la región traqueal en la auscultación. La radiografía de tórax en dos proyecciones fue normal. Se realizó broncoscopia rígida bajo anestesia general y se localizó el cuerpo extraño en el tercio superior traqueal con orientación paralela a la luz traqueal que se extrajo con pinza rígida sin complicaciones (figura 2). Tras la extracción del cuerpo extraño y un breve periodo de observación el enfermo fue dado de alta sin molestias posteriores.

Recibido: 16 de diciembre de 2010. Aceptado: 21 de abril de 2011.

Jesús M. González Santiago
jmgonzalezsantiago@gmail.com

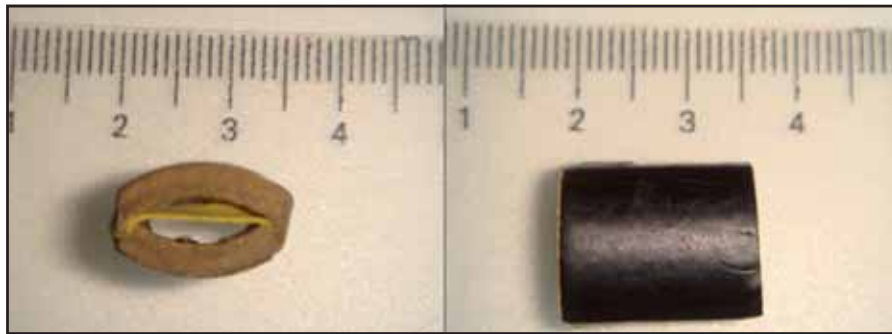


Figura 1: Cuerpo Extraño correspondiente al "Silbato gato" extraído del paciente. Visión frontal y lateral, en las que se pueden apreciar las estructuras constitutivas del silbato en visión frontal, y la cinta aislante con la está revestido, en visión lateral.



Figura 2: Aspecto endoscópico. El cuerpo extraño se encuentra firmemente implantado en el tercio superior de tráquea.

DISCUSIÓN

La aspiración de cuerpos extraños suele ser una urgencia respiratoria con un diagnóstico claro cuando se cuenta con el antecedente de aspiración y la manifestación inmediata de tos, asfixia y cianosis por ocupar la luz de la tráquea y bronquios principales. En algunas ocasiones y cuando tras la aspiración el cuerpo se aloja más distalmente el diagnóstico puede realizarse meses o años después como consecuencia de tos persistente, neumonitis obstructiva o infecciones de repetición^{4,5}. La evaluación radiológica preliminar mediante radiografías de tórax es normal en aproximadamente el 30% de estos pacientes. En nuestro caso, el diagnóstico fue claro por el antecedente asfíctico y la semiología. En los niños mayores y adultos, la broncoscopia flexible puede extraer la mayoría de los cuerpos extraños^{6,7} y se reserva el rígido para los cuerpos extraños punzantes, de gran tamaño o localizados en la tráquea para ser retirados con la protección que proporciona la luz interna del broncoscopio rígido⁸.

Conviene llamar la atención sobre la posibilidad de evitar este tipo de accidentes. En los niños más pequeños, es importante advertir a los padres o cuidadores que no permitan a sus niños menores de 5 años comer frutos secos o correr y jugar con materiales en la boca susceptibles de ser aspirados. Existe una legislación europea para fabricantes e importadores de juguetes que obliga a etiquetar y especificar las edades recomendadas para el uso de ciertos juguetes sin riesgo de aspiración de pequeños materiales. Este accidente motivó una alerta emitida por el Instituto de Consumo de Extremadura en la red nacional del Sistema de Intercambio Rápido de Información (SIRI) para la retirada de este silbato de venta libre en mercadillos y ferias de nuestro país⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Swanson KL, Prakash UB, McDougall JC, Midthun DE, Edell ES, Brutinel WM, et al. Airway foreign bodies in adults. *Journal of Bronchology*. 2003; 10:107-111
2. Fernández I, Gutiérrez C, Álvarez V, Peláez V. Broncoaspiración de cuerpos extraños en la infancia. Revisión de 210 casos. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 335-338.
3. Sánchez S, Andrés A, Dueñas JM, Delgado F, Mata E. Cuerpos extraños traqueobronquiales en la infancia. Estudio de 133 casos y revisión de la literatura. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1990; 41: 309-316
4. DonadoJR, de Miguel E, Casado ME, Alfaro JJ. La fibrobroncoscopia en la extracción de cuerpos extraños traqueobronquiales en adultos. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 76-81.
5. Baharloo F, Veyckemans F, Francis C, Bietlot MP, Rodenstein DO. Tracheobronchial foreign bodies: presentation and management in children and adults. *Chest* 1999;115:1357-1362.
6. Puzo MC. Extracción de cuerpo extraño. En: Martín Escribano P, Ramos Seisdedos G, Sanchís Aldas, editores. *Medicina Respiratoria*, 2ª ed. Madrid: Aula Médica, 2005; p. 445-453.
7. Boyd M, Chatterjee A, Chiles C, Chin R Jr. Tracheobronchial foreign body aspiration in adults. *South Med J*. 2009 Feb;102(2):171-4.
7. Debeljak A, Sorli J, Music E, Kecelj P. Bronchoscopic removal of foreign bodies in adults: experience with 62 patients from 1974-1998. *Eur Respir J*. 1999. 14:792-795
8. <http://incoex.org/press.asp?subsec=1&cid=15&pag=3>



**NUEVO CORTICOIDE INHALADO
QUE SE DIRIGE, ACTIVA
Y LIMITA AL PULMÓN⁽⁵⁻⁷⁾**

CON 1 SOLA VEZ AL DÍA⁽⁸⁾

**inHALA!
Alvesco**



NYCOMED

Grupo **Uriach**
Pharma

4.6 Embarazo y lactancia No se han realizado estudios controlados adecuados en mujeres embarazadas. Los estudios en animales demostraron que los glucocorticoides causan malformaciones (ver sección 5.3). Aunque esto no es probable que suceda en humanos a las dosis de inhalación recomendadas. Al igual que otros glucocorticoides, la ciclesonida solo debe usarse durante el embarazo cuando los beneficios previstos para la madre superen los riesgos para el feto. Se debe emplear la dosis mínima eficaz de ciclesonida necesaria para mantener un control adecuado del asma. Se debe monitorizar con atención a los niños nacidos de madres que recibieron corticosteroides durante el embarazo para descartar hipoadrenalismo. Se desconoce si la ciclesonida inhalada se excreta en la leche materna. La administración de ciclesonida en periodo de lactancia solo se debe plantear si los beneficios previstos para la madre superan los posibles riesgos para el feto. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La influencia de Alvesco sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas** Aproximadamente el 4% de los pacientes sufrieron reacciones adversas en los ensayos clínicos con Alvesco con dosis comprendidas entre los 40 y los 1280 microgramos diarios. En la mayoría de los casos, las reacciones fueron leves y no fue necesario interrumpir el tratamiento con Alvesco.

Clasificación por órganos	Frecuencia	Poco frecuente (>1/1000, <1/100)	Muy poco frecuentes (<1/10.000, incl. notificaciones aisladas)
Trastornos gastrointestinales		Mal sabor de boca	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacciones en el lugar de administración como ardor, inflamación e irritación; Sequedad en el sitio de administración	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Bronquera Tos tras la inhalación Broncospasmo paradójico	
Trastornos de los tejidos cutáneos y subcutáneos		Exantema y eczema	
Trastornos en el sistema inmunitario			Reacciones de hipersensibilidad retardada o inmediata como angioedema con tumefacción de los labios, lengua y faringe

El broncospasmo paradójico puede ocurrir inmediatamente después de administrar la dosis y se trata de una reacción aguda inespecífica a todos los medicamentos inhalados, que puede estar relacionada con el principio activo, excipiente o enfriamiento por evaporación en el caso de inhaladores con dosificador. En los casos graves, se deberá estudiar la suspensión del tratamiento con Alvesco. Se pueden producir los efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados, especialmente a elevadas dosis durante largos periodos. Entre los posibles efectos sistémicos se incluyen el síndrome de Cushing, manifestaciones de hipercortisolismo, insuficiencia suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, descenso de la densidad mineral ósea, catarata y glaucoma (ver también la sección 4.4). **4.9 Sobredosis** Agudo: Voluntarios sanos toleraron bien la inhalación de una dosis única de 2880 microgramos de ciclesonida. El riesgo de aparición de efectos tóxicos inmediatos tras una sobredosis de ciclesonida es bajo. Después de una sobredosis en dosis única no es necesario aplicar ningún tratamiento específico. Crónico: Después de la administración prolongada de 1280 microgramos de ciclesonida, no se observó ningún signo clínico de insuficiencia suprarrenal. No obstante, si se administra una dosis superior a la recomendada durante un periodo prolongado de tiempo, no puede descartarse la aparición de un cierto grado de insuficiencia suprarrenal. Puede ser necesario monitorizar la reserva suprarrenal. **6. DATOS FARMACÉUTICOS** **6.1 Lista de excipientes** Norflurano (HFA-134a) Etanol, anhídrido **6.2 Incompatibilidades** No aplicable. **6.3 Periodo de validez** Envase con 30 inhalaciones: 1 año. Envase con 60 ó 120 inhalaciones: 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. El envase contiene un líquido a presión. No conservar a temperatura superior a 50 °C. No perforar, romper o quemar el envase, ni siquiera cuando esté aparentemente vacío. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** El inhalador consta de un envase a presión hecho de aluminio que está cerrado herméticamente con una válvula dosificadora, boquilla y tapa. Contenido de las presentaciones: Inhalador con envase de 30 inhalaciones. Inhalador con envase de 60 inhalaciones. Inhalador con envase de 120 inhalaciones. Puede ser solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación <y otras manipulaciones>** Se debe enseñar a los pacientes la manera correcta de usar el inhalador (ver Prospecto). Al igual que todos los medicamentos para inhalar en envases a presión, el efecto terapéutico de este medicamento puede disminuir cuando el envase está frío. No obstante, Alvesco libera una dosis constante en un rango de temperaturas comprendido entre -10 °C y 40 °C. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz Alemania **8. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Alvesco 160 microgramos/inhalación solución para inhalación en envase a presión: 70372. **9. PRESENTACIÓN Y PVP:** ALVESCO 160 microgramos/inhalación solución para inhalación en envase a presión, 60 inhalaciones: 32,78 €. **10. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Financiable por el Sistema Nacional de Salud. **11. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Marzo 2009

Referencias: 1- Engelstätter R, et al. Low incidence of oropharyngeal adverse events in asthma patients treated with ciclesonide. Eur Respir J 2005;26(Suppl 49):255s. 2- Lipworth BJ, et al. Effect of ciclesonide and fluticasone on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in adults with mild-to-moderate persistent asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;94:465-472. 3- Chapman KR, et al. Maintenance of asthma control by once-daily inhaled ciclesonide in adults with persistent asthma. Allergy 2005;60:330-337. 4- Hansel TT, et al. A multinational, 12-week, randomized study comparing the efficacy and tolerability of ciclesonide and budesonide in patients with asthma. Clin Ther 2006;28:906-920. 5- Leach CL, et al. Two-dimensional and three-dimensional imaging show ciclesonide has high lung deposition and peripheral distribution: a nonrandomized study in healthy volunteers. J Aerosol Med 2006;19:117-126. 6- Mutch E, et al. The role of esterases in the metabolism of ciclesonide to desisobutyrylciclesonide in human tissue. Biochem Pharmacol 2007;73:1657-1664. 7- Rohatagi S, et al. Protein binding and its potential for eliciting minimal systemic side effects with a novel inhaled corticosteroid, ciclesonide. Am J Ther 2005;12:201-209. 8- Ficha técnica.

¿UN NUEVO TRATAMIENTO PARA EL ASMA EFICAZ, CON MENOS EFECTOS ADVERSOS Y 1 VEZ/DÍA?⁽¹⁻⁴⁾

NYCOMED

Grupo  Uriach
Pharma



 **Alvesco**[®]
ciclesonida

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Alvesco 160 microgramos/inhalación solución para inhalación en envase a presión **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** 1 inhalación (dosis liberada por el inhalador) contiene 160 microgramos de ciclesonida. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Solución para inhalación en envase a presión. Transparente e incolora. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** Tratamiento de control del asma persistente en adultos y adolescentes (de 12 años en adelante). **4.2 Posología y forma de administración** Este medicamento se debe administrar únicamente por vía inhalatoria. Dosis recomendada en adultos y adolescentes: La dosis recomendada de Alvesco es 160 microgramos diarios en una única dosis, la cual controla el asma en la mayoría de los pacientes. No obstante, en pacientes con asma grave, un ensayo de 12 semanas de duración ha demostrado que una dosis de 640 microgramos/día (320 microgramos administrados dos veces al día) reduce la frecuencia de reagudizaciones, aunque no mejora la función pulmonar (ver sección 5.1). Una reducción de dosis a 80 microgramos una vez al día puede ser una dosis de mantenimiento efectiva para algunos pacientes. Preferentemente, la dosis de Alvesco debe administrarse por la noche aunque también ha demostrado ser eficaz por la mañana. El médico decidirá en última instancia sobre la administración matinal o nocturna de la dosis. Los síntomas comienzan a mejorar a las 24 horas de iniciar el tratamiento con Alvesco. Una vez logrado el control del asma, debe ajustarse la dosis hasta conseguir de manera individualizada mantener un buen control del asma con la dosis mínima necesaria. Los pacientes con asma grave tienen riesgo de sufrir crisis asmáticas y deben someterse a revisiones periódicas que incluyan pruebas de la función pulmonar. Un aumento en el uso de broncodilatadores de acción corta para aliviar los síntomas asmáticos indica un empeoramiento en el control del asma. Si los pacientes aprecian una pérdida de eficacia en el tratamiento con broncodilatadores de acción corta, o necesitan más descargas de lo normal, deben acudir al médico. En este caso, hay que estudiar de nuevo a los pacientes y contemplar la necesidad de aumentar la terapia antiinflamatoria (ej. una dosis mayor de Alvesco durante un breve periodo de tiempo (ver sección 5.1) o un ciclo con corticosteroides orales). Las reagudizaciones del asma grave deben tratarse de la forma habitual. Para cubrir necesidades específicas de los pacientes que les resulte complicado pulsar el inhalador y aspirar al mismo tiempo Alvesco puede administrarse con la cámara inhalatoria AeroChamber Plus. Grupos especiales de pacientes: No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos o con insuficiencia renal o hepática. No se recomienda el uso de Alvesco en niños menores de 12 años debido a que los datos de seguridad y eficacia son insuficientes. **Instrucciones de uso / manejo:** Debe enseñarse al paciente la manera correcta de usar el inhalador. Si el inhalador es nuevo o no se ha utilizado durante una semana o más, deben descargarse tres descargas al aire. No es necesario agitar el medicamento ya que es una solución en aerosol. Durante la inhalación, el paciente debe estar preferentemente de pie o sentado, y el inhalador debe sostenerse hacia arriba con el pulgar colocado en la base, debajo de la boquilla. Instruya al paciente a retirar la tapa de la boquilla, colocar el inhalador en la boca, cerrar los labios alrededor de la boquilla y aspirar lenta y profundamente. Mientras aspira por la boca, debe presionarse la parte superior del inhalador. A continuación, el paciente debe sacar el inhalador de la boca y aguantar la respiración durante aproximadamente 10 segundos o hasta que empiece a sentirse incómodo aguantando la respiración. El paciente no debe espirar en el inhalador. Los pacientes deben espirar lentamente alejados del inhalador y por último colocar la tapa de la boquilla. La boquilla debe limpiarse semanalmente con un pañuelo o paño seco. El inhalador no se lavará ni se meterá en agua. Para información más detallada consultar el prospecto. **4.3 Contraindicaciones** Hipersensibilidad a la ciclesonida o a alguno de los excipientes. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** Al igual que ocurre con el resto de corticosteroides inhalados, Alvesco debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar activa o latente, o con infecciones fúngicas, víricas o bacterianas, y sólo si dichos pacientes están adecuadamente tratados. Al igual que ocurre con el resto de corticosteroides inhalados, Alvesco no está indicado para el tratamiento de broncoespasmos graves u otros episodios agudos de asma que requieran medidas intensivas. Al igual que ocurre con el resto de corticosteroides inhalados, Alvesco no está diseñado para aliviar los síntomas de asma agudo que necesitan un broncodilatador de acción corta. Debe advertirse a los pacientes que dispongan de dichos fármacos de rescate. Pueden producirse los efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados, sobre todo a elevadas dosis durante largos periodos. La probabilidad de que se produzcan dichos efectos es mucho menor que con los corticosteroides orales. Entre los posibles efectos sistémicos se incluyen la insuficiencia suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, descenso de la densidad mineral ósea, catarata y glaucoma. Por esta razón, es conveniente ajustar la dosis del corticosteroide inhalado a la dosis mínima con la que se mantenga un control eficaz del asma. Se recomienda medir regularmente la altura de los niños y adolescentes que reciben un tratamiento de larga duración con corticosteroides inhalados. Si se retrasa el crecimiento, debe revisarse el tratamiento con el objeto de reducir la dosis de corticosteroide inhalado, si fuera posible a la dosis mínima con la que se mantenga un control eficaz del asma. También se debe considerar la posibilidad de remitir al paciente a un especialista infantil en patología respiratoria. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave. Es previsible que los pacientes con insuficiencia hepática grave tengan una mayor exposición al fármaco y, por tanto, en estos pacientes se deben monitorizar los posibles efectos sistémicos. Los beneficios de la ciclesonida inhalada deben minimizar la necesidad de tomar esteroides orales. Aun así Alvesco en los pacientes a los que se les ha cambiado el tratamiento de esteroides orales por el de ciclesonida inhalada persiste el riesgo de padecer insuficiencia suprarrenal durante un plazo de tiempo considerable tras este cambio. La posibilidad de padecer síntomas a este respecto puede persistir durante un tiempo. Estos pacientes pueden necesitar que un especialista determine el grado de insuficiencia suprarrenal antes de que se lleven a cabo las intervenciones programadas. La posibilidad de una respuesta suprarrenal insuficiente residual siempre debe tenerse en cuenta en una situación de urgencia (médica o quirúrgica) y en situaciones programadas propicias a producir estrés, y considerar adecuar el tratamiento con corticosteroides. Para el cambio de tratamiento con corticosteroides orales: El cambio de tratamiento en pacientes dependientes de corticoides orales a un tratamiento con ciclesonida, y su posterior seguimiento, requiere especial atención, ya que la recuperación de una insuficiencia corticosteroide suprarrenal, causada por un tratamiento de larga duración con esteroides sistémicos, puede tardar un tiempo considerable. Los pacientes tratados con esteroides sistémicos durante largos periodos de tiempo, o con dosis altas, pueden sufrir una insuficiencia corticosteroide suprarrenal. En estos pacientes se debe monitorizar con regularidad la función corticosteroide suprarrenal y reducirse con precaución la dosis de esteroides sistémicos. Después de aproximadamente una semana se inicia la retirada progresiva de los esteroides sistémicos, reduciendo la dosis de prednisona, o su equivalente, en 1 mg a la semana. Para dosis de mantenimiento con prednisona que superen los 10mg diarios puede ser conveniente una mayor reducción de la dosis semanal. Durante la fase de retirada algunos pacientes sienten un malestar inespecífico a pesar del mantenimiento o incluso mejora de la función respiratoria. Se debe recomendar continuar con la ciclesonida inhalada y con la retirada de los esteroides sistémicos, salvo que se observen signos objetivos de insuficiencia suprarrenal. Los pacientes a los que tras haberles cambiado el tratamiento con esteroides sistémicos y que sigan sufriendo insuficiencia corticosteroide suprarrenal deben llevar una tarjeta identificativa que indique que necesitan un aporte suplementario de esteroides sistémicos durante periodos de estrés, como p. ej. crisis asmáticas, infecciones pulmonares, trastornos graves intercurrentes, cirugía, trauma, etc. El cambio de tratamiento de esteroides sistémicos a un tratamiento con corticosteroides inhalados a veces desencadena reacciones alérgicas como eczemas o rinitis alérgicas que anteriormente con el fármaco sistémico estaban controladas. El broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato de sibilancias u otros síntomas de broncoconstricción tras aplicar la dosis debe tratarse con un broncodilatador de acción corta, que normalmente produce un alivio rápido. Se debe examinar al paciente y únicamente seguir el tratamiento con Alvesco, si después de sopesar con detenimiento los beneficios previstos, éstos compensan los posibles riesgos. Se debe tener en cuenta la relación entre la gravedad del asma y el riesgo general de sufrir crisis asmáticas (ver sección 4.8). Se debe comprobar regularmente la técnica de inhalación de los pacientes para asegurarse de que la descarga del inhalador está sincronizada con la aspiración, y garantizar así una óptima liberación del fármaco en los pulmones. Se deben evitar los tratamientos concomitantes con ketoconazol u otros inhibidores potentes de la CYP3A4, salvo que los beneficios compensen el aumento en el riesgo de sufrir reacciones adversas sistémicas de corticosteroides (ver sección 4.5). **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** Los datos *in vitro* señalan que la CYP3A4 es la principal enzima implicada en el metabolismo del metabolito activo de la ciclesonida M1 en humanos. En un estudio de interacciones entre fármacos con ciclesonida y ketoconazol como potente inhibidor de la CYP3A4, la exposición al metabolito activo M1 aumentó aproximadamente 3,5 veces, mientras que la exposición a la ciclesonida no se vio afectada. Por tanto, la administración concomitante con inhibidores potentes de la CYP 3A4 se debe evitar (p. ej. ketoconazol, itraconazol y ritonavir o nelfinavir), salvo que los beneficios compensen el aumento en el riesgo de sufrir reacciones adversas sistémicas de corticosteroides.

PSEUDOQUISTE PANCREÁTICO SOBRE PÁNCREAS ECTÓPICO MEDIASTÍNICO

Rafael Ayuso Velasco¹, Daniel León Medina², María García Sáez², Roberto Risco Rojas², Cipriano López García², Santiago García Barajas².

Servicios de ¹Cirugía Pediátrica y ²Cirugía Torácica del Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Servicio Extremeño de Salud.

Resumen

El pseudoquiste pancreático (PQP) sobre tejido pancreático ectópico en el mediastino es una lesión extremadamente rara. Se presenta un caso de esta patología intervenido en nuestro servicio. Se trata de una mujer de 23 años que consulta por disnea, tos seca y dolor torácico. Se le diagnostica de un aparente derrame pleural de tipo exudado, que requiere varias toracocentesis evacuadoras para paliar la clínica. El estudio se completa con biopsia pleural cerrada, fibrobroncoscopia, tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM). Ésta última confirma la presencia de una lesión quística múltiple que desplaza el mediastino y algunas estructuras abdominales. Se decide realizar una toracotomía diagnóstico-terapéutica, previa evacuación del quiste. El resultado anatomopatológico es de PQP sobre un páncreas ectópico (PE).

Se concluye con la recomendación de incluir este tipo de lesiones en el diagnóstico diferencial de las lesiones mediastínicas.

Palabras Clave: pseudoquiste pancreático, páncreas ectópico, mediastino

Pancreatic pseudocyst on ectopic mediastinal pancreas.

Abstract

Pancreatic pseudocyst on ectopic pancreatic tissue in the mediastinum is a very rare disease. We report a case of this disease which is operated by our Department. This is a 23 year old woman who complains of dyspnea, dry cough and chest pain. Is diagnosed with an apparent type transudate pleural effusion that required thoracentesis to relieve several clinic. The study is completed with closed pleural biopsy, fibrobronchoscopy, computed tomography and magnetic resonance imaging. The latter confirms the presence of multiple cystic lesion displacing the mediastinum and some abdominal structures. A diagnostic-therapeutic thoracotomy is decided after evacuation of the cyst. The anatomopathology result is a pancreatic pseudocyst on an ectopic pancreas.

We conclude with the recommendation to include this type of lesion in the differential diagnosis of mediastinal lesions.

Keywords: pancreatic pseudocyst, ectopic pancreas, mediastinum.

INTRODUCCIÓN

La presencia de un páncreas ectópico es poco frecuente, sobre todo en el mediastino. La mayor parte de los casos descritos de PE se localizan a nivel abdominal¹⁻³.

La formación de un PQP a partir de dicho tejido aberrante es extremadamente rara. Se presenta un nuevo caso clínico y se describe su manejo diagnóstico y terapéutico.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Se trata de una mujer de 23 años con un cuadro, de 10 días de evolución, de disnea de moderados esfuerzos, tos seca y dolor torácico izquierdo de características pleuríticas que se irradia al hipocondrio izquierdo. El único antecedente es el de un parto eutócico 3 meses antes, continuando con la lactancia materna en el momento del estudio. En la exploración física presenta un buen estado general, está hemodinámicamente estable con una saturación de oxígeno del 98%. En la auscultación se aprecia una hipofonesis generalizada del hemitórax izquierdo con un soplo pleural.

La radiografía de tórax muestra la presencia de un derrame pleural izquierdo masivo con desplazamiento del mediastino (figura 1), por lo que el servi-

cio de Neumología que estudia inicialmente el caso, realiza una toracocentesis evacuadora y diagnóstica, etiquetándose de exudado de origen desconocido (líquido amarillo pajizo, con pH = 7,33; glucosa = 80 mg/dl; proteínas 3,3 g/dl; ADA = 38 UI/l; LDH = 211 UI/l; colesterol = 65 mg/dl; triglicéridos = 9 mg/dl).

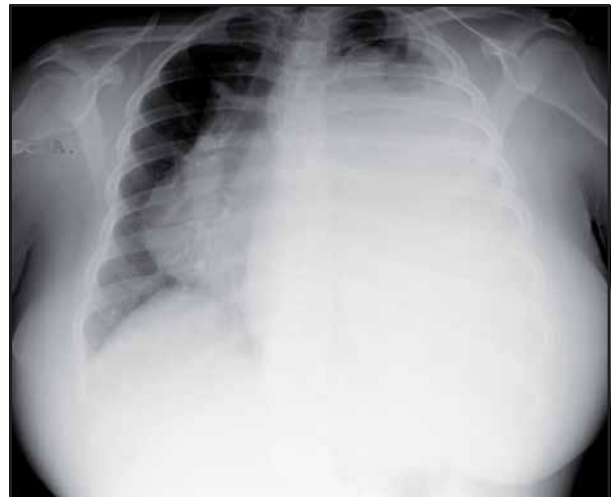


Figura 1. Radiografía que muestra el aparente derrame pleural izquierdo con el desplazamiento contralateral mediastínico.

Recibido: 19 de enero de 2011. Aceptado: 7 de septiembre de 2011.

Rafael Ayuso Velasco
rayusov@telefonica.net

La paciente requiere 2 nuevas toracocentesis evacuadoras parciales debido al rápido empeoramiento clínico y radiológico del aparente derrame. Durante el estudio se efectúa una TC torácica que es informada como derrame pleural masivo que ocupa todo el hemitórax izquierdo, con desplazamiento mediastínico contralateral, isodensos con discreta lobulación en su vertiente superior, se acompaña de atelectasia del parénquima pulmonar (figura 2). Posteriormente se realiza una biopsia pleural cerrada que sólo recoge células inflamatorias y una fibrobroncoscopia, en la que se aprecian signos de compresión extrínseca desde el bronquio principal izquierdo con estenosis del 50%. El broncoaspirado es negativo para células tumorales.

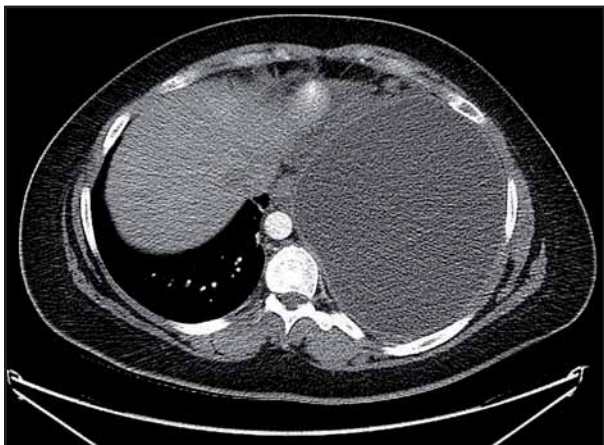


Figura 2. TC que muestra el aparente derrame pleural izquierdo.

Ante estos hallazgos, la paciente es remitida a nuestro servicio de Cirugía Torácica para la realización de una biopsia pleural mediante videotoracoscopia. Tras la valoración del caso y ante la sospecha de otra patología, se decide completar el estudio con una RM de forma ambulatoria, debido a su situación de lactancia. La paciente necesita 2 nuevas toracocentesis evacuadoras de 1.800 ml previas a dicha prueba.

La RM muestra la presencia de una lesión quística de 29 x 18 x 17 cm con contenido líquido, situada a la izquierda de la línea media, la cual rebasa y desplaza el mediastino contralateralmente. El pulmón izquierdo está atelectasiado y la lesión también desplaza caudalmente al bazo y al riñón izquierdo (figura 3).

Entre el diagnóstico diferencial se plantea la posibilidad de un quiste pleuro-pericárdico, un quiste hidatídico y un tumor de células germinales (bien un teratoma quístico o un coriocarcinoma). La serología hidatídica es negativa y los niveles en suero de la subunidad beta de la hormona gonadocoriónica (β -hCG) son normales.

Ante los hallazgos se decide la intervención quirúrgica diagnóstico-terapéutica. Con la paciente anestesiada, en decúbito supino y con el pul-

món izquierdo colapsado, se evacua el quiste con ayuda de una aguja de Veress, drenando 4.500 ml de líquido seroso. Posteriormente, a través de una toracotomía postero-lateral izquierda, por el 6° espacio intercostal, se accede a la cavidad torácica y se evidencian 3 lesiones de aspecto quístico. La mayor, casi vacía por la toracocentesis, se encuentra adherida por su parte caudal a la cara superior del diafragma y a la superficie frénica del lóbulo inferior. Las otras 2 lesiones miden 10 y 5 cm, son de consistencia gomosa y con contenido líquido. Se lleva a cabo la resección de la pared y la puesta a plano de los restos del quiste adheridos al mediastino, diafragma y al parénquima pulmonar. Se colocan 2 drenajes de 32 Fr, uno apical y otro basal, los cuales se retiran al 3^{er} y 5° días postoperatorios. La paciente evoluciona sin complicaciones y es dada de alta al 7° día tras la intervención.

El estudio anatomopatológico informa de un pseudoquiste pancreático sobre páncreas ectópico.

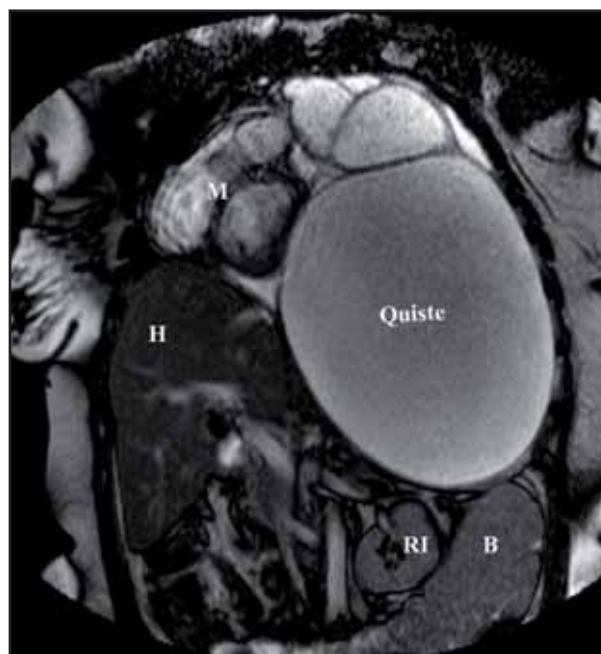


Figura 3. RM que muestra la lesión multi-quística gigante que desplaza el mediastino contralateralmente y al diafragma, al riñón izquierdo y al bazo hacia abajo. M: mediastino, H: hígado, B: bazo, RI: riñón izquierdo.

DISCUSIÓN

El PE, heterotópico, accesorio o aberrante consiste en la presencia de tejido pancreático en una localización anómala y sin conexión anatómica ni vascular con la glándula normal. Se ha descrito su incidencia en el 1% - 2% de las autopsias¹⁻⁴. La mitad de los casos publicados de PE se localizan en el píloro y en el duodeno, aunque también se encuentran en otras partes del tubo digestivo, incluyendo el divertículo de Meckel, apéndice, colon o vesícula biliar. La situación extradigestiva es mucho más rara, incluye una fístula

broncoesofágica anormal y, como en el caso de nuestra paciente, el mediastino³. El origen del PE no está aclarado aunque se postulan 2 teorías: la primera sugiere una diferenciación anómala de las células pluripotenciales endodérmicas en el lugar donde asienta la lesión (similar a una metaplasia). La segunda explicaría esta alteración por una adhesión de las células pancreáticas primordiales a estructuras vecinas durante la rotación de los esbozos pancreáticos.

Según la literatura revisada existen aproximadamente 14 casos publicados de PQP mediastínicos originados sobre un PE^{1,2,5}. No hay que confundirlo con los PQP con extensión mediastínica de origen abdominal, que son más frecuentes, incluso, se han publicado algunos casos en niños⁶.

El PQP sobre PE afecta más a los varones que a las mujeres en una proporción de 2:1 y es más frecuente en pacientes jóvenes. Nuestro caso es una mujer de 23 años en la que destaca el antecedente del embarazo, pero parece que el comportamiento de los PQP no se ve alterado por los cambios gravídicos⁷. Según la evolución y teniendo en cuenta la aparición de la clínica tras el parto, planteamos la posibilidad de una pancreatitis con aparición del pseudoquiste coincidiendo con el final de la gestación.

La primera dificultad diagnóstica que se ha encontrado en nuestra paciente es el comportamiento clínico y radiológico del PQP similar al de un derrame pleural, con características bioquímicas de exudado. La biopsia pleural cerrada y la fibrobroncoscopia no aportan información adicional para el diagnóstico y la TC a pesar del informe radiológico, tras ser valorada por nosotros, deja dudas acerca de si la localización de la lesión es intraabdominal o intratorácica. La RM es concluyente en este último aspecto.

El diagnóstico diferencial que se propone tras el resultado de la RM incluye las lesiones quísticas más frecuentes del mediastino. Ante el hallazgo de una lesión mediastínica hay que barajar la posibilidad de que sea un tumor neurogénico, un linfoma, un tumor mesenquimatoso, un tumor de células germinales, un tumor tímico, un absceso, un granuloma... Tras nuestra experiencia creemos que también conviene añadir, en el grupo de las lesiones quísticas mediastínicas, el PQP.

Respecto al tratamiento de esta patología, no parece haber dudas de que lo más efectivo es la cirugía. Aunque se recomienda la exéresis completa del PQP^{1,2,5}, en nuestra paciente, debido a las dificultades técnicas de re-

secabilidad por inclusión de la pared en las superficies pulmonares, mediastínica y diafragmática, se opta por realizar un destechado o marsupialización. El resultado a corto plazo es bueno, como confirma que a los 3 días se retirara 1 de los drenajes y 2 días después, el otro.

En cualquier caso se realizará un seguimiento exhaustivo de la paciente en nuestras consultas.

CONCLUSIONES

Tras nuestra experiencia y después de revisar la bibliografía podemos concluir diciendo que, a pesar de la rareza del PQP sobre un PE mediastínico, conviene incluir esta patología en el diagnóstico diferencial de las masas mediastínicas.

La RM es una prueba de imagen útil en el estudio de este tipo de lesiones, cuyo diagnóstico definitivo se realiza con el análisis histopatológico.

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang W, Li K, Qin W, Sun H, Zhao C. Ectopic pancreas in mediastinum: report of 2 cases and review of the literature. *J Thorac Imaging* 2007; 22: 256 – 8.
2. Fayoumi S, Al-Husseini L, Jalil R, Abbasi S. Ectopic pancreatic tissue in the thoracic cavity: report of two cases. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: e25 – 7.
3. Skandalakis JE, Gray SW, Ricketts R. The pancreas. En: Mitchell CW editor. *Embriology for surgeons* 2nd Ed. Ediciones Williams and Wilkins. Baltimore 1994. Págs 366 – 404.
4. Pearson S. Aberrant pancreas: review of the literature and report of 3 cases, one of which produced common and pancreatic obstruction. *Arch Surg* 1951; 63: 168 – 184.
5. Ehrlich A, Pützschler F, Weissmann K, Klenske M. Ectopic pancreatic tissue within a mediastinal cyst – a rare clinical manifestation. *Zentralbl Chir* 2009; 134: 178 – 81.
6. Crombleholme TM, deLorimier AA, Adzick NS, Longaker MT, Harrison MR, Cox KL et al. Mediastinal pancreatic pseudocysts in children. *J Pediatr Surg* 1990; 25: 843 – 5.
7. Eddy JJ, Lynch GE, Treacy DE. Pancreatic pseudocysts in pregnancy: a case report and review of the literature. *J Perinatol* 2003; 23: 69 – 72.



OXIMESA

GRUPO PRAXAIR

TERAPIAS RESPIRATORIAS DOMICILIARIAS

Atención multidisciplinaria 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.

José Manuel Vaquero Barrios^{1,2}, Javier Redel Montero^{1,2}, Francisco Santos Luna^{1,2}, Carlos Bujalance Cabrera¹, María del Sol Arenas de Larriva¹.

¹Unidad de Gestión Clínica de Neumología. ²Unidad de Gestión Clínica de Cirugía Torácica y Trasplante Pulmonar. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances científicos en los distintos ámbitos del trasplante pulmonar (TxP), sigue siendo el trasplante de órgano sólido con peor supervivencia a largo plazo. Esto es debido al desarrollo de rechazo crónico del injerto, con cambios histológicos de bronquiolitis obliterante (BO) que se manifiestan clínicamente con disnea y funcionalmente con caída en los flujos respiratorios. A este proceso se le conoce como síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO). El SBO es la vía patogénica común de las distintas agresiones sufridas por el injerto pulmonar. Su desarrollo, sea precoz o tardío y su progresión se han asociado con un incremento del riesgo de muerte según el estadio alcanzado¹. En la mitad de los pacientes trasplantados pulmonares se evidencian cambios compatibles con SBO a los 5 años del trasplante² y la supervivencia a los 5 años de su diagnóstico es sólo del 30-40%.

El reflujo gastroesofágico (RGE) ha sido postulado como un mecanismo no inmunológico favorecedor del rechazo crónico del injerto. Dada su alta prevalencia en los pacientes candidatos a trasplante y el hecho de ser un factor de riesgo potencialmente modificable, en los últimos años ha crecido el interés científico por la asociación entre RGE y SBO³⁻⁷. Aunque establecer una relación causa-efecto es difícil, la evidencia acumulada en la literatura científica apoya el papel del RGE como factor primario o aditivo en el desarrollo de SBO. Con esta revisión pretendemos realizar una puesta al día de este tema desde un punto de vista práctico que sea aplicable a la actividad asistencial diaria.

PREVALENCIA DEL REFLUJO GASTROESOFÁGICO

En el TxP, el tratamiento del RGE se ha visto asociado a un aumento de la supervivencia y la mejoría funcional del injerto pulmonar, retrasando el desarrollo y la progresión del SBO^{8,9}. El RGE puede ser causa y/o consecuencia de la enfermedad respiratoria evolucionada y dado su impacto pronóstico postrasplante, el diagnóstico correcto y el tratamiento precoz debería tener, al menos teóricamente, un impacto positivo en la supervivencia postrasplante.

Para la identificación del RGE es fundamental conocer los factores de riesgo, la presencia de síntomas

compatibles y la idoneidad de los estudios diagnósticos.

1. Para la valoración correcta del reflujo es necesario considerar los **factores de riesgo** que pueden producirlo y aquellos que, una vez presente, pueden empeorarlo. Son factores de riesgo para reflujo aquellas circunstancias que se acompañan de un aumento de la presión abdominal (obesidad, embarazo a término y ascitis, entre otros) y las alteraciones anatómicas tipo hernia de hiato o funcionales como la gastroparesia o dismotilidad esofágica. *Per se*, algunas patologías se consideran como factores de riesgo independiente para RGE, entre otras la esclerodermia, la enfermedad mixta del tejido conectivo, la polimiositis, las bronconeumopatías evolucionadas, la apnea de sueño y el trasplante pulmonar. Entre las circunstancias que pueden empeorarlo se incluye el tabaco y alcohol, algunos alimentos como las comidas muy grasas, cítricos, picantes, chocolate, tomate y bebidas con cafeína y multitud de fármacos entre los que destacan varios de amplio uso en neumología como las teofilinas, corticoides, benzodiacepinas, anticolinérgicos, calcioantagonistas y broncodilatadores.
2. Aunque los **síntomas** clásicos de pirosis, regurgitación o quemazón retroesternal son fácilmente identificables, hasta en el 40% de los casos el RGE puede cursar sin ellos o con síntomas inespecíficos de pérdida de peso o malestar abdominal. Por otro lado, no existe una correlación entre síntomas evaluados por cuestionarios específicos y RGE demostrado ni la intensidad de éstos definidos por el score DeMeester¹⁰. Es importante identificar tanto su presencia y tiempo de aparición, su constitución (ácida o básica) y su alcance (distal o proximal con riesgo de aspiración). Por todo ello y por el amplio uso de fármacos antiácidos, probablemente las cifras de prevalencia recogidas en la literatura subestiman la realidad de la situación.
3. La **evaluación diagnóstica** del RGE es compleja y debe abordar todo el espectro patogénico de la enfermedad, identificando los factores de riesgo implicados y su repercusión en forma de microaspiraciones, esofagitis o empeoramiento de la enfermedad neumológica de base. Este tema se abordará más adelante.

Recibido: 2 de diciembre de 2010. Aceptado: 21 de junio de 2011.

José Manuel Vaquero Barrios
vaquerosenior@gmail.com

La prevalencia de RGE entre los pacientes en lista de espera para TxP supera el 60%^{6,8,10,11}, siendo más alta en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática¹⁰⁻¹², lo cual puede reflejar el papel patogénico del RGE. En un estudio muy reciente, el 76% de los candidatos a TxP tenían disfunción peristáltica en el esófago, el 25% tenían un tiempo prolongado de contacto del material ácido con el esófago proximal mientras que el tiempo de exposición ácida en esófago distal fue patológico en el 36% de los pacientes. Estas anomalías eran más prevalentes en pacientes diagnosticados de fibrosis pulmonar y suponían un claro factor de riesgo para complicaciones post-trasplante¹³. Parece lógico pensar que la incidencia de RGE debería aumentar tras el trasplante, simplemente por el sumatorio de factores de riesgo, aunque no hay estudios de cohortes que así lo confirmen. En la literatura se recogen prevalencias por encima del 65% en la población sometida a TxP^{14,15}, siendo más prevalente en el trasplante bipulmonar y en el retrasplante que en el trasplante unipulmonar según se refleja en un reciente estudio⁶.

ASOCIACIÓN REFLUJO GASTROESOFÁGICO Y TRASPLANTE PULMONAR

Aunque sus mecanismos patogénicos no han sido claramente definidos en humanos, sí han sido estudiados en modelos animales. En un modelo de ratas sometidas a TxP, la instilación de contenido gástrico en los pulmones provocó cambios histopatológicos similares a bronquiolitis obliterante¹⁶.

De forma similar, en pequeñas series de casos de pacientes con fibrosis pulmonar se ha identificado que la corrección quirúrgica del RGE permite estabilizar la enfermedad, sugiriendo que el RGE es un *trigger* en su patogenia^{17,18}.

De forma resumida se puede decir que el reflujo provoca un daño en la integridad y la función del epitelio alveolar (incluyendo mecanismos de defensas locales y el surfactante), lo cual altera el funcionamiento de los macrófagos alveolares y provoca una respuesta inflamatoria y aloimmune en la vía aérea. Todo ello pone en marcha un proceso inflamatorio y fibrótico que culmina con el remodelado de la vía aérea hacia la BO^{4,5,19}. Se conoce que la exposición del epitelio pulmonar a los ácidos biliares y tripsina produce cambios histológicos de BO pero se desconocen los mediadores que lo llevan a cabo. El reclutamiento de linfocitos citotóxicos CD8 tras la microaspiración de contenido gástrico puede ser el nexo de unión que defina la cascada patogénica²⁰. Esta cascada patogénica se ve favorecida por la abolición del reflejo tusígeno y el deterioro del aclaramiento mucociliar que el propio trasplante genera, permitiendo un contacto más prolongado del material aspirado con la mucosa respiratoria. Los mecanismos patogénicos en la interacción del reflujo gastroesofágico con el pulmón están reflejados en la figura 1.

Puede decirse que la asociación entre RGE y TxP funciona como un mecanismo de retroalimentación o *feed-back*. El RGE puede participar en la

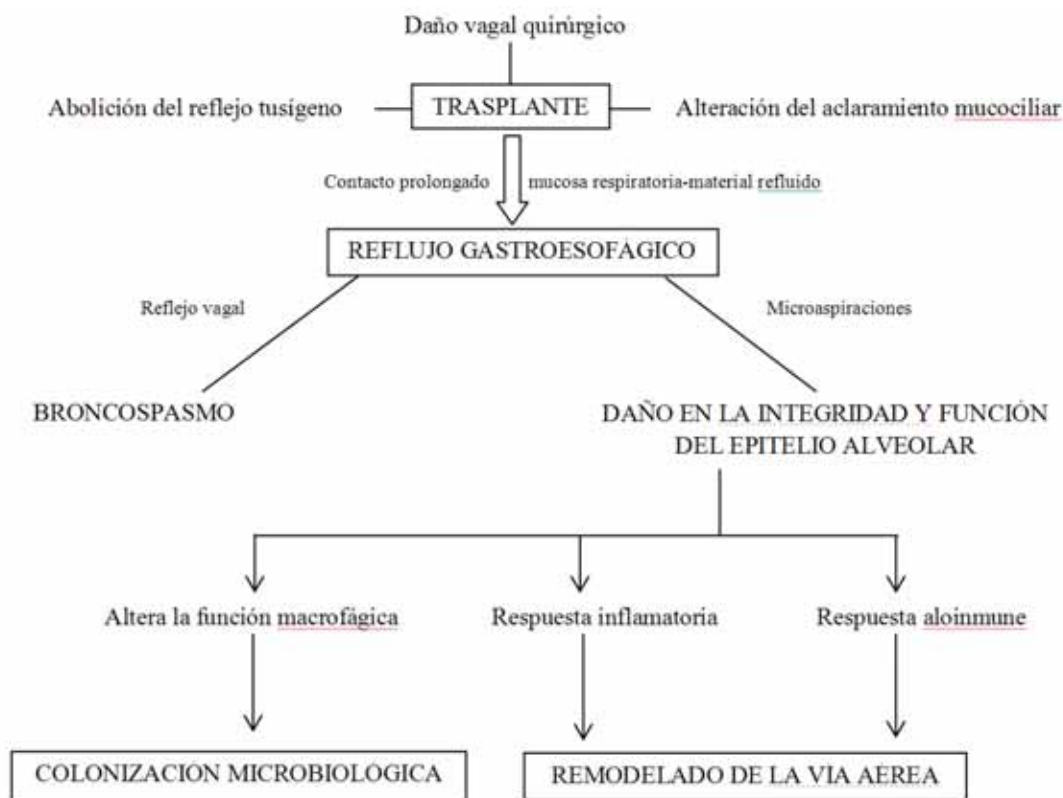


Figura 1. Mecanismos patogénicos en la interacción del reflujo gastroesofágico con el pulmón.

CRIBADO DEL REFLUJO GASTROESOFÁGICO

El mayor obstáculo que dificulta la valoración del impacto del RGE sobre el pulmón es la ausencia de un protocolo de estudio claramente definido y universalmente aceptado²¹. En su valoración global, es necesario evaluar la presencia de alteraciones en la motilidad esofágica y el vaciamiento gástrico, la medición del pH del reflujo, su alcance y secuelas y la detección de biomarcadores de aspiración en lavado broncoalveolar (BAL). En la tabla 1 están recogidas las distintas posibilidades diagnósticas y los parámetros que valoran.

Tabla 1. Complejidad en el estudio diagnóstico del reflujo gastroesofágico

Método	Utilidad
Manometría esofágica multicanal	Valoración de la motilidad esofágica proximal y distal
Impedancia dual multicanal	Detección del pH del reflujo (ácido o base) y su alcance (proximal y/o distal)
Lavado broncoalveolar	Detección de biomarcadores de aspiración
Tránsito baritado	Valoración de defectos anatómicos
Endoscopia digestiva alta	Detección de esófago de Barret
Escintigrafía dinámica	Valoración del vaciamiento gástrico

- La presencia de anomalías en la motilidad esofágica (AME) está asociada con un retraso en el aclaramiento del bolo alimentario y del material ácido del esófago como un contribuyente del RGE. Las AME son los trastornos motores más frecuentes en pacientes con síntomas respiratorios²². Están presentes hasta en el 41% de los pacientes con tos crónica y en el 53% de los pacientes con asma y su presencia probablemente se asocie a empeoramiento de los síntomas respiratorios²². El mejor método para valorar las AME es la manometría dual de alta resolución, la cual define la dinámica esofágica tanto a nivel distal como proximal. Los modernos manómetros de alta resolución tienen 36 transductores circunferenciales de presión, espaciados cada centímetro e identifican presiones desde 0 hasta 300 mmHg. Para su colocación, el paciente debe tener un tiempo de ayuno superior a 8 horas y, al menos 8 días antes, debe haberse suspendido toda medicación que potencialmente pudiera afectar a la motilidad esofágica. Con ello se permite medir y grabar las presiones de forma simultánea en el esfínter esofágico inferior y superior así como en el cuerpo del esófago, inicialmente en reposo y después tras la toma de agua.
- El mejor método para valorar el retraso en el vaciamiento gástrico es la escintigrafía dinámica por técnicas de medicina nuclear, con la obtención de imágenes tras la toma de ovoalbúmina marcada con tecnecio^{99m} sulfuro coloidal. Se consideró que el vaciamiento gástrico es patológico cuando menos del 30% del contraste fue lavado al intestino en los 90 minutos posteriores a la toma.
- Para la detección del pH del reflujo y su alcance, el mejor método diagnóstico es la impedanciometría dual multicanal. Para ello se colocan 2 sensores esofágicos, uno a 5 cm y otro a 20 cm por encima del esfínter esofágico inferior y se hace una monitorización continua durante 24 horas. Con ello se calcula el score de DeMeester, el cual viene definido por el porcentaje de tiempo total, en supino y erguido con pH menor de 4, el número de eventos de reflujo mayor de 5 minutos y el evento de mayor duración y, finalmente, el número de episodios de reflujo del total del registro. Previamente se han debido suspender los fármacos antisecretores durante un tiempo prudencial que, generalmente, supera los siete días. Se considera que el reflujo distal provoca síntomas de broncoconstricción por activación de un reflejo vagal mientras que el proximal es un marcador subrogado de riesgo de microaspiración. En muchos estudios, el reflujo se detecta y cuantifica sólo por manometría esofágica y con sonda dual de impedancia para la detección del reflujo ácido, pero hasta un tercio de los eventos de reflujo no son ácidos o lo son débilmente, tanto en sujetos normales como en pacientes con enfermedad por RGE^{5,23}. El tratamiento con fármacos antiácidos o antisecretores, ampliamente utilizados en pacientes con enfermedades y terapias crónicas, contribuye a amortiguar la acidez del contenido gástrico pero no modifica significativamente el número de eventos de reflujo ni el riesgo de aspiración²⁴.
- Hoy día se ha visto que este reflujo no ácido y la detección de biomarcadores de aspiración (ácidos biliares y pepsina en BAL) parecen tener un impacto pronóstico negativo en el TxP²⁴⁻³⁰. De hecho, la detección de niveles aumentados de ácidos biliares en BAL, con un punto de corte 8 $\mu\text{mol/L}$, se ha asociado a un aumento del riesgo de SBO, sobre todo de inicio precoz^{2,24,26,27,30} y de colonización de la vía aérea por patógenos resistentes como *Pseudomonas aeruginosa*²⁹. Por el contrario, la elevación de pepsina se ha asociado al rechazo celular agudo pero no se ha encontrado relación directa con el SBO estable²⁸ o la colonización bacteriana²⁹. Un trabajo reciente publica que la *odds ratio* para SBO en pacientes con reflujo no ácido es de 2.6 veces, alcanzando valores de 3.6 cuando se tienen en cuenta además los episodios de rechazo agudo del injerto²⁴. Como ya se comentó previamente, el mecanismo efector

lesivo del daño epitelial parece estar mediado por linfocitos activados CD8. La detección de este biomarcador en BAL parece estar asociada con el rechazo agudo del injerto. De hecho, en los pacientes trasplantados de pulmón con corrección precoz del RGE por funduplicatura disminuye este mediador, lo cual podría tener impacto en el desarrollo futuro de bronquiolitis obliterante aunque aún no se ha podido demostrar una correlación con la pérdida funcional espirométrica²⁰.

La necesidad de técnicas invasivas para la categorización del RGE y la complejidad o falta de disponibilidad y estandarización de las mismas explica la ausencia de homogeneidad en las poblaciones a estudio y la dificultad en el establecimiento de un protocolo diagnóstico que sea asumido por toda la comunidad científica.

POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS

Dada la complejidad de la enfermedad por RGE en la población trasplantada o subsidiaria de TxP, se han definido varias estrategias que se diferencian tanto en las terapias aplicadas como en su momento de indicación.

1. Tratamiento farmacológico

- a. Los *inhibidores de la bomba de protones* son fármacos ampliamente usados antes y después del TxP, sin embargo, no previenen el reflujo, no actúan sobre el reflujo no ácido e incrementan el riesgo de aspiración y colonización bacteriana al alcalinizar el pH intragástrico^{5,24}. De hecho, algunos autores muestran que estos fármacos incrementan el reflujo no ácido y los niveles de pepsina y ácidos biliares en la vía aérea del paciente trasplantado, lo que refleja una aspiración silente que puede favorecer el rechazo agudo y crónico del injerto²⁷.
- b. Son bien conocidos los efectos positivos de la *azitromicina* en pacientes que desarrollan SBO. Entre sus beneficios potenciales, junto a la actividad antibacteriana e inmunomoduladora, pudiera estar el efecto procinético, al disminuir en parte el perjuicio que supone el RGE. Un reciente estudio estratificó los pacientes sometidos a TxP según la toma o no de azitromicina y valoró el impacto sobre el RGE. En el grupo de azitromicina había menos episodios de RGE, menor cantidad de RGE proximal, menor exposición ácida en esófago y niveles más bajos de ácidos biliares en el BAL³¹.

2. *Terapias endoluminales antirreflujo*. La diana de estas técnicas endoscópicas es mejorar la función del EEI preservando la unión esófago-gástrica, lo cual podría permitir en un futuro la realización de una técnica quirúrgica. Entre estas técnicas

endoscópicas se incluyen la termoablación de la capa mucosa del esófago a la altura del EEI, las técnicas de sutura o plicatura del esfínter y la inyección o implantación de biopolímeros inertes en la capa muscular del esófago. El objetivo final será hacer competente un esfínter incompetente. Una revisión sistemática reciente sobre la utilidad de estos procedimientos como una opción terapéutica para el RGE concluye que, hasta el momento, hay un grado de evidencia insuficiente para determinar la seguridad y eficacia de los tratamientos endoscópicos, sobre todo a largo plazo³². Además, no existe experiencia sobre resultados en pacientes con TxP y dada la morbi-mortalidad del procedimiento y el hecho de que posiblemente no prevengan la aspiración, son modalidades terapéuticas no aplicables en este grupo poblacional.

3. *Cirugía antirreflujo*. El tratamiento quirúrgico del RGE se ha visto asociado a un aumento de la supervivencia del paciente y la función del injerto por el retraso en el desarrollo y la progresión del SBO^{3,8,9}. Aunque existen ventajas potenciales en su indicación en el periodo pretrasplante³³ (mejoría, estabilización o enlentecimiento del deterioro funcional de la enfermedad de base) también han de asumirse más riesgos en este periodo. Las ventajas e inconvenientes de esta opción terapéutica y de su momento de realización están recogidas en la tabla 2. En el año 2000 se publicó por primera vez la eficacia de la funduplicatura en la mejoría de la función pulmonar de un paciente con fibrosis quística sometido a retrasplante pulmonar³⁴. Desde entonces, los estudios publicados a este respecto son retrospectivos, no randomizados, con pocos pacientes y de corta duración, pero concluyen que la funduplicatura laparoscópica estándar (técnica de Nissen) en las primeras semanas tras la recuperación del trasplante aumenta el periodo libre de SBO y, probablemente, la supervivencia de los pacientes^{8,9,35}. En este sentido, Cantu y col hicieron un análisis retrospectivo de su serie de pacientes y los dividieron en 4 grupos: aquellos sin historia de reflujo, los que tenían reflujo confirmado, pacientes con reflujo y corrección quirúrgica precoz (menor de 90 días) o tardía. La supervivencia actuarial y el periodo libre de BOS al año y a los 3 años fue del 100% en el grupo del reflujo y corrección precoz. En el grupo de reflujo no corregido, la supervivencia fue del 92% al año y 72% a los 3 años mientras que la ausencia de SBO fue del 90% al año y 60% a los 3 años. Aunque estos datos son muy interesantes, necesitan ser confirmados por estudios multicéntricos randomizados que demuestren la eficacia de la funduplicatura comparada con el tratamiento farmacológico de supresión ácida. Estos estudios ya están en marcha.

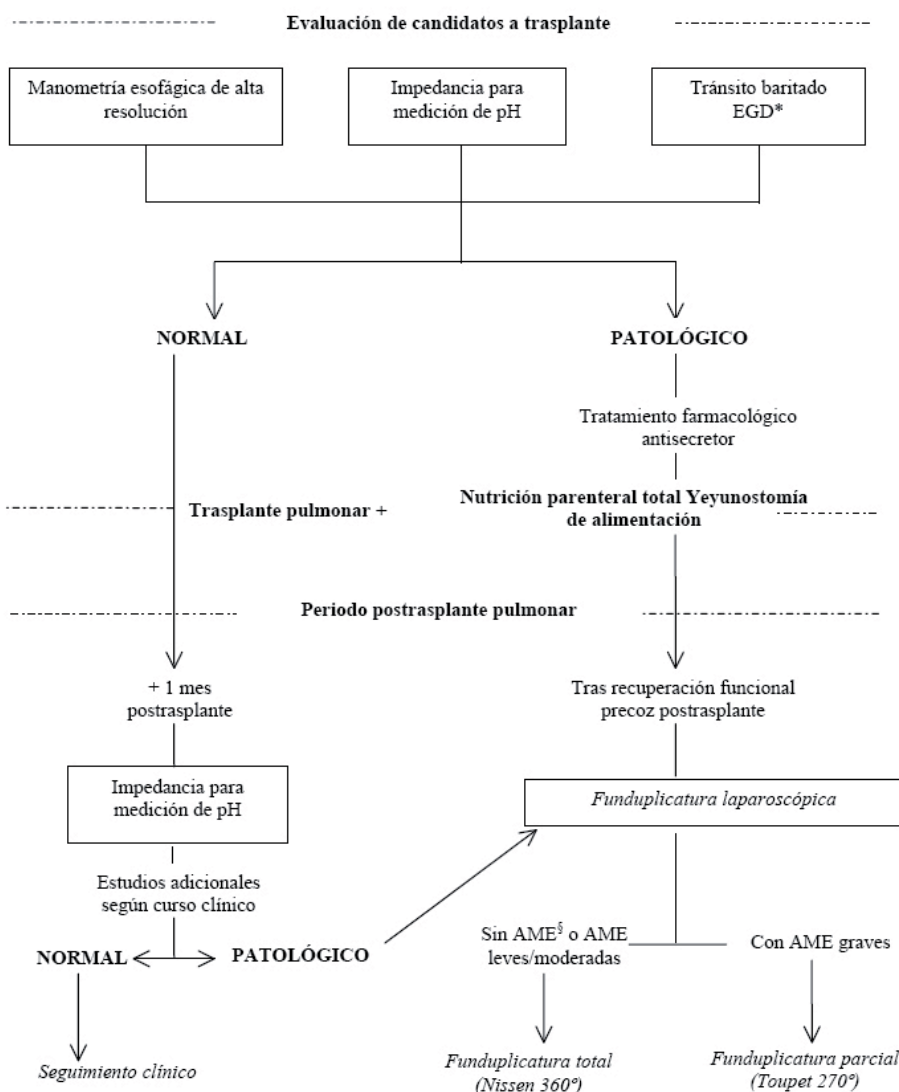
Tabla 2. Ventajas e inconvenientes en el tiempo de realización de la funduplicatura

	Fundupl [†] . preTxP [§]	PosTxP [¶] . precoz	PosTxP tardío
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> • Protección inmediata frente al BOS[‡] • Evita microaspiración • Mejora la pendiente de la pérdida funcional 	<ul style="list-style-type: none"> • Prevención del BOS (mayor tiempo libre de BOS) • Posibles beneficios en supervivencia 	<ul style="list-style-type: none"> • Estabiliza el FEV₁[‡] • Enlentecimiento de la pérdida funcional
Inconvenientes	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de morbilidad y mortalidad 		<ul style="list-style-type: none"> • No mejora la función pulmonar

* Fundupl: funduplicatura. † preTxP: periodo pretrasplante pulmonar. ‡ PosTxP: periodo posttrasplante pulmonar. ‡ BOS: síndrome de bronquiolitis obliterante. ‡ FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

El tipo de técnica quirúrgica a realizar también está en discusión. Por supuesto, la cirugía antirreflujo debe ir asociada a la corrección de defectos anatómicos, como la hernia de hiato, si coexisten ambos procesos. Es más discutible la técnica quirúrgica a realizar en el contexto de AME y RGE. En población no trasplantada se ha demostrado que la presencia de AME no modifica el tipo de funduplicatura a realizar³⁶⁻³⁸. En la Universidad de Duke, a los pacientes con AME graves se les realiza una funduplicatura parcial (técnica de Toupet de 270°)⁷, mientras que pacientes aperistálticos suelen ser rechazados como candidatos a trasplante.

Con todo ello se deduce que no existe una estandarización universalmente aceptada en la indicación de la cirugía, el tipo y el momento de su realización³⁹ aunque la mayoría de los grupos reconocen los beneficios de un intervencionismo precoz.



* EGD: tránsito esófago-gastro-duodenal
 § AME: anomalías de la motilidad esofágica
 Basado en la referencia bibliográfica nº 7

Figura 3. Protocolo de diagnóstico y tratamiento del reflujo en el trasplante pulmonar.

PROTOCOLO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL REFLUJO EN EL TRASPLANTE PULMONAR

Debido a la ausencia de evidencias en humanos sobre la interrelación entre RGE y pulmón, la falta de disponibilidad y/o experiencia en las distintas técnicas diagnósticas, la no estandarización o validación de los biomarcadores y la necesidad de procesos invasivos, hacen que no exista un protocolo de estudio aceptado por la mayoría de los grupos de trasplante. En lo que si hay una conjunción de posturas es en las posibilidades terapéuticas disponibles hoy día. Tras esta revisión clínica, nos parece bastante acertado el protocolo diagnóstico y terapéutico propuesto por el grupo de la universidad de Duke7, USA, el cual queda recogido en la figura 3.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burton CM, Carlsen J, Mortensen J, Andersen CB, Milman N, Iversen M. Long-term survival after lung transplantation depends on development and severity of bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26:681-6.
2. Hertz MI, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, Edwards LB, Kirk R, et al. Scientific registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: introduction to the 2010 annual reports. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29:1083-141.
3. D'Ovidio F, Keshavjee S. Gastroesophageal reflux and lung transplantation. *Dis Esophagus* 2006; 19:315-20.
4. Mohammed A, Neujahr DC. Gastroesophageal reflux disease and graft failure after lung transplantation. *Transplant Rev* 2010; 24:99-103.
5. Robertson AGN, Ward C, Pearson JP, Corris PA, Dark JH, Griffin M. Lung transplantation, gastroesophageal reflux, and fundoplication. *Ann Thorac Surg* 2010; 89:653-60.
6. Davis CS, Shankaran V, Kovacs EJ, Gagermeier J, Dilling D, Alex CG et al. Gastroesophageal reflux disease after lung transplantation: pathophysiology and implications for treatment. *Surgery* 2010; 148:733-44.
7. Castor JM, Wood RK, Muir AJ, Palmer SM, Shimpi RA. Gastroesophageal reflux and altered motility in lung transplant rejection. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22:841-50.
8. Cantu E, Appel JZ III, Hartwig MG, Woreta H, Green C, Messier R, et al. Early fundoplication prevents chronic allograft dysfunction in patients with gastroesophageal reflux disease. *Ann Thorac Surg* 2004; 78:1142-51.
9. Burton PR, Button B, Brown W, Lee M, Roberts S, Hassen S et al. Medium-term outcome of fundoplication after lung transplantation. *Dis Esophagus* 2009; 22:642-8.

CONCLUSIONES

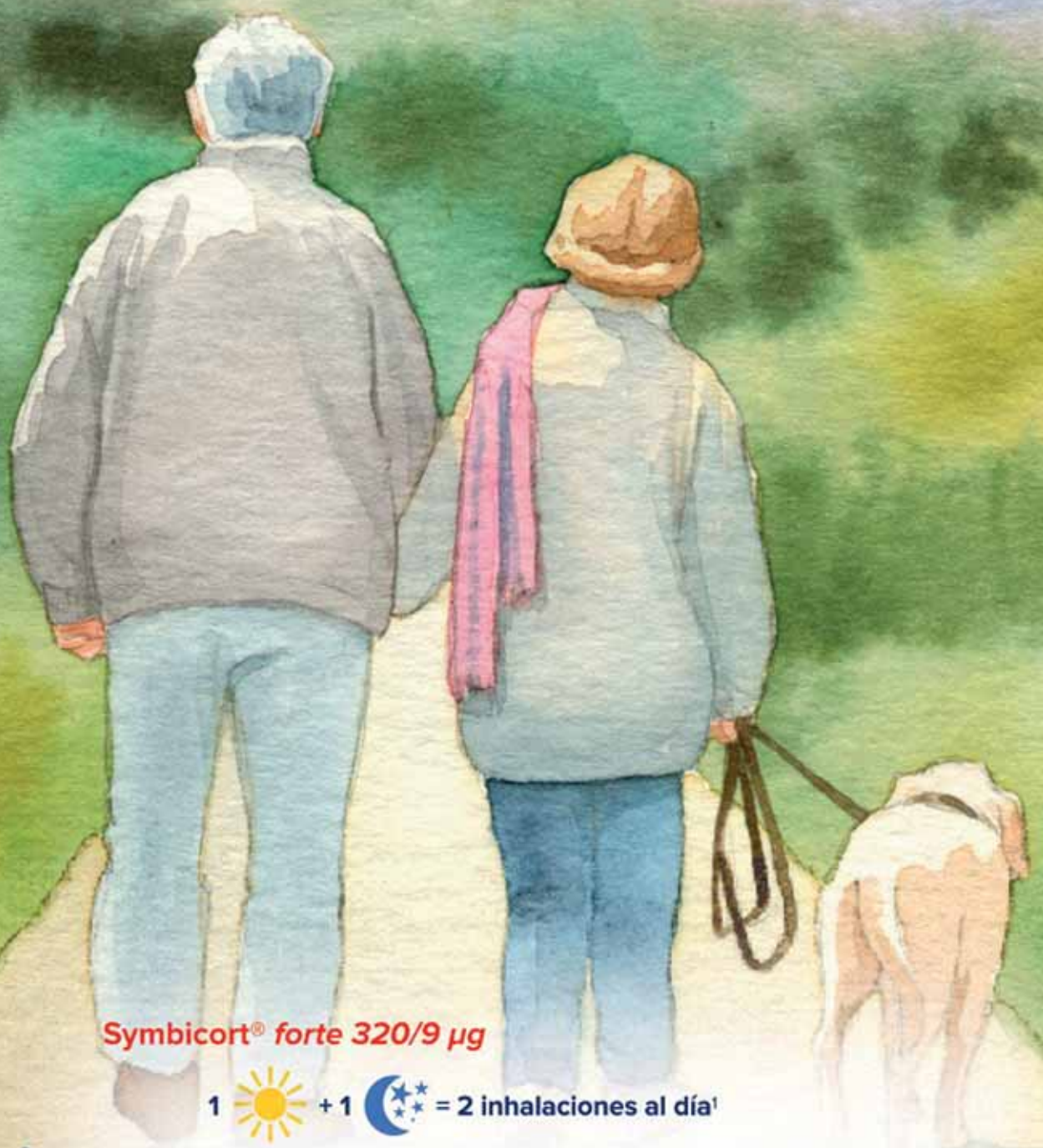
El reflujo gastroesofágico es una patología implicada en la patogenia de algunas enfermedades respiratorias, muchas de las cuales pueden beneficiarse de un trasplante pulmonar. Su control podría mejorar la historia natural de la enfermedad, retrasando o evitando la necesidad del trasplante y, una vez indicado, mejorar la supervivencia esperable con el mismo. La complejidad en el abordaje diagnóstico de todo el espectro patogénico del reflujo no ha permitido establecer un protocolo diagnóstico universalmente aceptado. Su tratamiento adecuado con la funduplicatura laparoscópica puede tener un impacto pronóstico muy relevante en términos de supervivencia, pero queda aún por definir qué pacientes y en qué momento pueden beneficiarse de la misma.

10. Sweet MP, Herbella FAM, Leard L, Hoopes C, Golden J, Hays S et al. The prevalence of distal and proximal gastroesophageal reflux in patients awaiting lung transplantation. *Ann Surg* 2006; 244:491-7.
11. D'Ovidio F, Singer LG, Hadjiliadis D, Pierre A, Waddell TK, de Perrot M, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux in end-stage lung disease candidates for lung transplant. *Ann Thorac Surg* 2005; 80:1254-61.
12. Raghu G, Fredenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J et al. High prevalence of abnormal acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006; 27:136-42.
13. Basseri B, Conklin JL, Pimentel M, Tabrizi R, Phillips EH, Simsir SA et al. Esophageal motor dysfunction and gastroesophageal reflux are prevalent in lung transplant candidates. *Ann Thorac Surg* 2010; 90:1630-6.
14. Young LR, Hadjiliadis D, Davis RD, Palmer SM. Lung transplantation exacerbates gastroesophageal reflux disease. *Chest* 2003; 124:1689-93.
15. Hadjiliadis D, Davis RD, Steele MP, Messier RH, Lau CL, Eubanks SS, et al. Gastroesophageal reflux disease in lung transplant recipients. *Clin Transplant* 2003; 17:363-8.
16. Li B, Hartwig MG, Appel JZ, Bush EL, Balsara KR, Collins BH et al. Chronic aspiration of gastric fluid induces the development of obliterative bronchiolitis in rat lung transplant. *Am J Transplant* 2008; 8:1614-21.
17. Raghu G, Yang ST, Spada C, Hayes J, Pellegrini CA. Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. *Chest* 2006; 129:794-800.
18. Linden PA, Gilbert RJ, Yeap BY, Boyle K, Deykin A, Jaklitsch MT et al. Laparoscopic fundoplication in patients with end-stage lung disease awaiting transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131:438-46.

19. Bobabilla JL, Jankowska-Gan E, Xu O, Haynes LD, Munoz A, Meyer K et al. Reflux-induced collagen type V sensitization-potential mediator of bronchiolitis obliterans syndrome. *Chest* 2010; 138:363-70.
20. Neujahr DC, Mohammed A, Ulukpo O, Force SD, Ramirez AM, Pelaez A et al. Surgical correction of gastroesophageal reflux in lung transplant patients is associated with decreased effector CD8 cells in lung lavages. A case series. *Chest* 2010; 138:937-43.
21. Sweet MP, Patti MG, Hoopes C, Hays SR, Golden JA. Gastro-esophageal reflux and aspiration in patients with advanced lung disease. *Thorax* 2009; 64:167-73.
22. Fouad YM, Katz PO, Hatlebakk JG, Castell DO. Ineffective esophageal motility: the most common motility abnormality in patients with GERD associated respiratory symptoms. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1464-7.
23. Wise JL, Murray JA. Utilising multichannel intraluminal impedance for diagnosing GERD: a review. *Dis Esophagus* 2007; 20:83-8.
24. King BJ, Iyer H, Leidi AA, Carby MR. Gastroesophageal reflux in bronchiolitis obliterans syndrome: a new perspective. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28:870-5.
25. Blondeau K, Mertens V, Vanaudenaerde BA, Verleden GM, Van Raemdonck DE, Sifrim D et al. Nocturnal weakly acidic reflux promotes aspiration of bile acids in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28:141-8.
26. D'Ovidio F, Mura M, Tsang M, Waddell TK, Hutcheon MA, Singer LG et al. Bile acid aspiration and the development of bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129:1144-52.
27. Blondeau K, Mertens V, Vanaudenaerde BA, Verleden GM, Van Raemdonck DE, Sifrim D, et al. Gastro-esophageal reflux and gastric aspiration in lung transplant patients with or without chronic rejection. *Eur Respir J* 2008; 31:707-13.
28. Stovold R, Forrest IA, Corris PA, Murphy DM, Smith JA, Decalmer S et al. Pepsin, a biomarker of gastric aspiration in lung allografts: a putative association with rejection. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:1298-303.
29. Vos R, Blondeau K, Vanaudenaerde BM, Mertens V, Van Raemdonck DE, Sifrim D et al. Airway colonization and gastric aspiration after lung transplantation: do birds of a feather flock together? *J Heart Lung Transplant* 2008; 27:843-9.
30. D'Ovidio F, Mura M, Ridsdalea R, Takahashi H, Waddell TK, Hutcheon M, et al. The effect of reflux and bile acid aspiration on the lung allograft and its surfactant and innate immunity molecules SP-A and SP-D. *Am J Transplant* 2006; 6:1930-8.
31. Mertens V, Blondeau K, Pauwels A, Farre R, Vanaudenaerde B, Vos R, et al. Azithromycin reduces gastroesophageal reflux and aspiration in lung transplant recipients. *Dig Dis Sci* 2009; 54:972-9.
32. Chen D, Barber C, McLoughlin P, Thavaneswaran P, Jamieson GG, Maddern GJ. Systematic review of endoscopic treatments for gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg* 2009; 96:128-36.
33. Linden PA, Gilbert RJ, Yeap BY, Boyle K, Deykin A, Jaklitsch MT et al. Laparoscopic fundoplication in patients with end-stage lung disease awaiting transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 438-46.
34. Palmer SM, Miralles AP, Howell DN, Brazer SR, Tapson VF, Davis RD. Gastroesophageal reflux as a reversible cause of allograft dysfunction after lung transplantation. *Chest* 2000; 118:1214-7.
35. Davis RD Jr., Lau CL, Eubanks S, Messier RH, Hadjiiladis D, Steele MP, Palmer SM. Improved lung allograft function after fundoplication in patients with gastroesophageal reflux disease undergoing lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125:533-42.
36. Booth MI, Stratford J, Jones L, Dehn TC. Randomized clinical trial of laparoscopic total (Nissen) versus posterior partial (Toupet) fundoplication for gastroesophageal reflux disease based on preoperative oesophageal manometry. *Br J Surg* 2008; 95:57-63.
37. Robertson AG, Dunn LJ, Shenfine J, Karat D, Griffin SM Randomized clinical trial of laparoscopic total (Nissen) versus posterior partial (Toupet) fundoplication for gastroesophageal reflux disease based on preoperative oesophageal manometry (*Br J Surg* 2008; 95: 57-63). *Br J Surg* 2008;95:799. author reply 799-800.
38. Strate U, Emmermann A, Fibbe C, Layer P, Zornig C. Laparoscopic fundoplication: Nissen versus Toupet two-year outcome of a prospective randomized study of 200 patients regarding preoperative esophageal motility. *Surg Endosc* 2008; 22: 21-30..
39. Robertson AGN, Shenfine J, Ward C, Pearson JP, Dark JH, Corris PA et al. A call for standardization of antireflux surgery in the lung transplantation population. *Transplantation* 2009; 87:1112-4..



Symbicort® forte 320/9 µg



Symbicort® forte 320/9 µg

1 ☀️ + 1 🌙 = 2 inhalaciones al día*

Symbicort® forte 320/9 µg:

- Reduce exacerbaciones vs. placebo y formoterol^{2,3}
- Mejora la calidad de vida vs. placebo³
- Con la mitad de dosis/día de corticoides inhalados⁴ (equivalentes BDP)* que Salmeterol/fluticasona 50/500 µg^{1,5}

Predictores de la mortalidad

* Dipropionato de beclometasona

FORTE



Symbicort®
320/9 µg

EPROC

en

Symbicort®
forte 320/9 µg
budesónida/formoterol

SYMBICORT FORTE TURBUHALER 320/9 MICROGRAMOS POLVO PARA INHALACIÓN. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA. Cada dosis liberada (lágrima que sale por la boquilla) contiene: budesónida, 320 microgramos y formoterol fumarato hidrato, 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 escopieros, ver apartado "Lista de escopieros". **FORMA FARMACÉUTICA.** Polvo para inhalación. Véase el apartado "DATOS CLÍNICOS. 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 ya están adecuadamente controlados con corticoide inhalado y con agonista beta-2 de acción larga. EPOC. Tratamiento sintomático de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave (FEV1 inferior al 50% de los valores normales) y un historial de exacerbaciones recurrentes, que presenten síntomas significativos a pesar de encontrarse bajo tratamiento habitual con broncodilatadores de acción larga. **Fisiología 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 ajustada 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 presenta una combinación de dosis distintas a las contenidas en el inhalador de la combinación, se le debe prescribir dosis apropiadas de agonista beta-2 y corticoide, en inhaladores separados. **Dosis recomendadas.** Adólescentes (de 12 a 17 años de edad). 1 inhalación, dos veces al día. Algunos pacientes pueden requerir hasta un máximo de 2 inhalaciones dos veces al día. Adultos (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 mínima. La dosis debe 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 peso siguiente será 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 indicación como tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas. EPOC. **Dosis recomendadas.** Adólescentes (de 12 a 17 años de edad). 1 inhalación, dos veces al día. **Información general.** Precauciones 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 insuficiencia hepática grave. Instrucciones para el uso correcto del Turbuhaler. Turbuhaler es un inhalador que se activa por la respiración del paciente, es decir, que cuando el paciente respira 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 espere 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 administrado por el Turbuhaler, puede que los pacientes no noten sabor o sensación al ingerir medicamento. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad (alergia) a budesónida, formoterol o lactosa lactada. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Se recomienda reducir gradualmente la dosis cuando se interrumpa el tratamiento, no deberá interrumpirse éste bruscamente. Los pacientes deben consultar con su médico si consideran que el tratamiento no es eficaz o si observan a los días una mejoría de Symbicort. El crecimiento en 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 sintomático 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 corticoide, por ejemplo, corticoide oral, o bien tratamiento ambulante, o laay sigas de atención. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan siempre disponible su inhalador de alivio de los síntomas. Se debe recordar a los pacientes que utilizar los dosis de mantenimiento de Symbicort forte que las lagas prescrito, incluso en períodos asintomáticos. Una vez controlados los síntomas de asma, se podrá considerar la reducción gradual de la dosis de Symbicort. Es importante reevaluar periódicamente a los pacientes mientras se está reduciendo la dosis. Deberá utilizarse la dosis mínima eficaz de Symbicort (ver apartado "Fisiología 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 reducir a los pacientes que continúan 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 reevaluando 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 períodos de tiempo. La probabilidad es menor cuando el tratamiento se inicia que cuando se administra ya 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 corticoide inhalados. En caso de una reevaluación del crecimiento, se debe volver a evaluar el tratamiento con el objetivo de reducir la dosis de corticoide inhalado. Deben suspenderse los corticoide de tratamiento con corticoide oral o los posibles riesgos de la dominación del crecimiento. Además, debe considerarse ofrecer al paciente un reentrenamiento (ejercicio) regular. Los efectos adversos observados 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. Deben considerarse los efectos potenciales sobre los huesos, especialmente en pacientes tratados con dosis altas durante largos períodos de tiempo que presenten factores de riesgo de osteoporosis. Los estudios a largo plazo llevados a cabo en niños con dosis altas (hasta 800 microgramos (cantidad dosificada) de budesónida inhalada o en adultos con dosis altas 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 corticoide sistémico, 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 esteroide oral, pero los pacientes que han recibido corticoide oral 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 corticoide como medicación de urgencia o un tratamiento prolongado con dosis altas de corticoide inhalado. Ante períodos de estrés o cirugía programada debe considerarse una terapia adicional con corticoide sistémico. 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 fluorocorticoide y otros inhibidores potentes de CYP3A4 (ver apartado "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Si no fuera posible, debe pasarse el mayor tiempo posible entre la administración de los medicamentos que interfieren con CYP3A4 y Symbicort forte. Debe administrarse con precaución en pacientes con hipotensión, hipertensión, diabetes mellitus, hipocalcemia no tratada, miocardiopatía obstructiva hipotónica, estenosis aórtica subvalvular, 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 hipertensión (C) prolongada, ya que el formoterol por sí solo puede prolongar este intervalo. En pacientes con hipertensión pulmonar leve o acentuada, o infecciones fúngicas o víricas de las vías respiratorias debe evaluarse de nuevo la necesidad y la dosis de los corticoide inhalados. El tratamiento con dosis altas de agonista beta-2 puede producir hipocalcemia potencialmente grave. La administración simultánea de agonista beta-2 con otros medicamentos que reducen el potasio o potencian el efecto hipocalcémico, por ej., diuréticos, antiácidos, esteroide y diuréticos, puede agravar el efecto hipocalcémico del agonista beta-2. Se debe tener especial precaución en asma resistente con un uso variable de broncodilatadores de acción rápida, en ataque agudo grave de asma, ya que la hipoxia puede aumentar el riesgo agudo, y en otros síndromes en los que aumenta la probabilidad de aparición de efectos adversos hipocalcémicos. En estos casos se recomienda controlar los niveles séricos de potasio. Debido al efecto hipocalcémico de los agonista beta-2, se recomienda controlar aconales 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 las personas 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 farmacodinámicas.** El metabolismo de la budesónida se ve afectado por las sustancias que son metabolizadas por el CYP3A4/3A5 (por ej., itraconazol y ritonavir). La administración concomitante de estos inhibidores potentes del CYP3A4/3A5 puede incrementar los niveles plasmáticos de la budesónida, por lo que deberá evaluarse el empleo simultáneo de estos fármacos a ser que el beneficio sea superior al incremento en el riesgo de efectos adversos sistémicos. **Interacciones farmacodinámicas.** Los bloqueantes beta-adérgicos pueden reducir o inhibir el efecto del formoterol. Por tanto, Symbicort forte no debe administrarse junto a bloqueantes beta-adérgicos (incluyendo colestí, salvo que su uso esté justificado. La administración simultánea de quinidina, disopiridamida, procainamida, fleocetazina, antiarrítmicos (terfenadina), inhibidores de la monoaminooxidasa y antiadrenérgicos tricíclicos puede prolongar el intervalo QTc y aumentar el riesgo de arritmias ventriculares. Asimismo, la Dopa, L-Dopa, levodopa y el alcohol pueden reducir la tensión cardíaca y los fármacos simpaticomiméticos (beta-2). La administración simultánea de inhibidores de la monoaminooxidasa, incluyendo los medicamentos con propiedades simpatomiméticas como la trazodolona y procarbazolona, pueden producir reacciones de hipertensión. Existe un riesgo elevado de arritmias en pacientes que reciben anestesia concomitante con hidrocarburos halogenados. El uso concomitante de otros fármacos beta-adérgicos puede tener un efecto potencialmente aditivo. La hipocalcemia puede aumentar el riesgo de arritmias en pacientes tratados con glucosídeos 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 teratogenicidad asociada a la budesónida inhalada en los datos procedentes de aproximadamente 2.000 embarazos tratados. 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 período 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 glucocorticoides, en la producción de neurotransmisores y en el comportamiento, en exposiciones con dosis por debajo de la dosis terapéutica. Solo 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 el leche materna de las ratas. Symbicort forte sólo se debería administrar a mujeres en período 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 componentes. Las reacciones adversas más frecuentes son una extensión del efecto farmacológico de los agonista beta-2, como temblor y palpitaciones, que suelen ser leves y habitualmente desaparecen en 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); poco frecuentes (>1/1.000); raras (>1/10.000); 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 corticoide inhalados, especialmente a dosis altas prescritas durante largos períodos 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 agonista beta-2 puede provocar un incremento en los niveles séricos de insulina, ácidos grasos libres, glucosa y cuerpos cetónicos. **Síntomas.** La secreción de formoterol probablemente producirá los efectos locales de los agonista beta-2-adérgicos (temblor, cefalea y palpitaciones). Los síntomas registrados en casos aislados son taquicardia, hiperglicemia, hipocalcemia, 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 900 microgramos durante 3 horas a pacientes con obstrucción bronquial aguda no ocasionó problemas de seguridad. No se espera que los adrenergicos aguda con budesónida, iniciado con dosis muy elevadas, produzca síntomas de carácter clínico. Cuando se aplica crónicamente a dosis muy altas, pueden aparecer efectos propios de la administración sistémica de corticoide, como hipertensión y supresión adrenal. Si el tratamiento con Symbicort forte de ser interrumpido debido a una afección de formoterol, debe considerarse iniciar un tratamiento agudo con corticoide inhalado. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** **Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacológico: Antiadrenérgico y otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias. Grupo ITC B2/B2C2. **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 y 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 corticoide sistémicos. No se conoce el mecanismo exacto responsable del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides. **Formoterol.** El formoterol es un agonista selectivo beta-2-adérgico 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 forte Asma. Se ha demostrado en estudios clínicos con adultos que cuando se añade formoterol a la budesónida mejoran los síntomas y alivian 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 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 antiinflamatorio se perdiera con el paso del tiempo. En un estudio de 12 semanas de duración, realizado con 85 miles de 6-11 años de edad, en el que se administró una dosis de mantenimiento de Symbicort Turbuhaler (2 inhalaciones de 320/45 microgramos dos veces al día) y un agonista beta-2 de acción corta a demanda, se demostró una mejora 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 esteroide orales y/o cursos de antibióticos u/o hospitalización). En el momento de inclusión en los ensayos, la mediana del FEV1 era del 38% de los valores normales previstos. El número promedio de exacerbaciones por año fue como se definió anteriormente, mostró una reducción significativa con Symbicort Turbuhaler en comparación con el tratamiento con formoterol solo o placebo (base media de 1,4 en comparación con 1,81, 5 en el grupo placebo/formoterol). El número medio de días con tratamiento sintomático oral por paciente durante los 12 meses, se redujo ligeramente en el grupo tratado con Symbicort Turbuhaler (1,8 días/paciente/año) comparado con 2,1 (2,2) días en los grupos placebo y formoterol respectivamente. En cuanto a los cambios en los parámetros de la función pulmonar, tales como FEV1, el tratamiento con Symbicort Turbuhaler no fue superior al tratamiento con formoterol solo. **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 absorción 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 evaluaron 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 hay el AUC de la budesónida es ligeramente mayor, su velocidad de absorción más rápida y la C_{max} más alta que la de los componentes por separado, es 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 43% 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 75% y el 49% de la dosis liberada se deposita en los pulmones. La biodisponibilidad sistémica es de aproximadamente el 51% 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 su volumen de distribución de aproximadamente 2 l/kg. El formoterol se inactiva a través de reacciones de conjugación (se forman los metabolitos activos O-desmetilado y desformilado), pero se prescriben principalmente como conjugatos racémicos. La budesónida se sustrae a un extenso grado (aproximadamente el 70% de biotransformación de primer paso en el hígado, obteniéndose metabolitos de baja actividad glucocorticoides). La actividad glucocorticoides de los metabolitos principales, 6-beta-hidroxi-budesónida y 15-beta-hidroxi-budesónida, es inferior al 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 en metabolitos 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 esperada. En estudios de reproducción en animales se ha demostrado que los corticoide como la budesónida inducen malformaciones, como saltar tendón 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 FARMACOLÓGICOS. Relación de escopieros.** Lactosa monohidrato (que contiene trazas de la leche). **Impurezas.** No procede. **Período de validez:** 2 años. **Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 30°C. 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 marca roja. El inhalador está formado por dos partes: un depósito de polvo (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PP). Cada inhalador contiene 10, 2, 3, 10 u 18 inhalaciones. 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 intente manipularlo especialmente. **TÍTULO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Asthmaema Farmacéutica S.A., S.A. Parque Norte, Edificio Róble, C/ Serrano Galvache 56, 28033 Madrid. **NUMEROS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** N.º Registro: 55.044. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 18 Octubre de 2002. Fecha de la última renovación: 25 Agosto 2005. **FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO.** Julio 2007. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** (Con receta médica). **CONDICIONES DE PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.** Aparato médico (código): **PRESENTACIÓN Y PRECIOS.** Envase con 60 dosis. PVP: 62,23 €; PVP-iv: 64,74 €. Symbicort forte Turbuhaler sin Marcas Registradas. Para mayor información, diríjase a Asthmaema Farmacéutica Spain, S.A., Tel: 900 200 444. Fax: Completa Symbicort 320 / FT 23/Foto 18/RA/07/9/Feb/2007 (SMP). **Referencias:** 1. Fichta (Ficha Técnica Symbicort®). 2. Szostand W, Coker A, Ramirez V, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2003; 21(4): 7483. 3. Collier AC, Bousquet W, Cooke J, et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2003; 22(4): 912-4. 4. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. http://www.ginasthma.org/ 2006; 1:110-5. Ficha Técnica Symbicort®.

Trastornos cardíacos	Frecuentes	Palpitaciones
	Poco frecuentes	Taquicardia
	Raras	Fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, extrasístolas
	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 <i>Candida</i>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Raras	Hipocalcemia
	Muy raras	Hiperglicemia
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos	Poco frecuentes	Cálambres 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, tóxicos y medicinales	Frecuentes	Inflamación leve de garganta, tos, rinitis
	Raras	Broncoespasmo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Hematomas
Trastornos vasculares	Muy raras	Variaciones en la presión arterial

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 esteroide orales y/o cursos de antibióticos u/o hospitalización). En el momento de inclusión en los ensayos, la mediana del FEV1 era del 38% de los valores normales previstos. El número promedio de exacerbaciones por año fue como se definió anteriormente, mostró una reducción significativa con Symbicort Turbuhaler en comparación con el tratamiento con formoterol solo o placebo (base media de 1,4 en comparación con 1,81, 5 en el grupo placebo/formoterol). El número medio de días con tratamiento sintomático oral por paciente durante los 12 meses, se redujo ligeramente en el grupo tratado con Symbicort Turbuhaler (1,8 días/paciente/año) comparado con 2,1 (2,2) días en los grupos placebo y formoterol respectivamente. En cuanto a los cambios en los parámetros de la función pulmonar, tales como FEV1, el tratamiento con Symbicort Turbuhaler no fue superior al tratamiento con formoterol solo. **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 absorción 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 evaluaron 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 hay el AUC de la budesónida es ligeramente mayor, su velocidad de absorción más rápida y la C_{max} más alta que la de los componentes por separado, es 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 43% 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 75% y el 49% de la dosis liberada se deposita en los pulmones. La biodisponibilidad sistémica es de aproximadamente el 51% 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 su volumen de distribución de aproximadamente 2 l/kg. El formoterol se inactiva a través de reacciones de conjugación (se forman los metabolitos activos O-desmetilado y desformilado), pero se prescriben principalmente como conjugatos racémicos. La budesónida se sustrae a un extenso grado (aproximadamente el 70% de biotransformación de primer paso en el hígado, obteniéndose metabolitos de baja actividad glucocorticoides). La actividad glucocorticoides de los metabolitos principales, 6-beta-hidroxi-budesónida y 15-beta-hidroxi-budesónida, es inferior al 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 en metabolitos 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 esperada. En estudios de reproducción en animales se ha demostrado que los corticoide como la budesónida inducen malformaciones, como saltar tendón 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 FARMACOLÓGICOS. Relación de escopieros.** Lactosa monohidrato (que contiene trazas de la leche). **Impurezas.** No procede. **Período de validez:** 2 años. **Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 30°C. 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 marca roja. El inhalador está formado por dos partes: un depósito de polvo (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PP). Cada inhalador contiene 10, 2, 3, 10 u 18 inhalaciones. 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 intente manipularlo especialmente. **TÍTULO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Asthmaema Farmacéutica S.A., S.A. Parque Norte, Edificio Róble, C/ Serrano Galvache 56, 28033 Madrid. **NUMEROS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** N.º Registro: 55.044. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 18 Octubre de 2002. Fecha de la última renovación: 25 Agosto 2005. **FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO.** Julio 2007. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** (Con receta médica). **CONDICIONES DE PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.** Aparato médico (código): **PRESENTACIÓN Y PRECIOS.** Envase con 60 dosis. PVP: 62,23 €; PVP-iv: 64,74 €. Symbicort forte Turbuhaler sin Marcas Registradas. Para mayor información, diríjase a Asthmaema Farmacéutica Spain, S.A., Tel: 900 200 444. Fax: Completa Symbicort 320 / FT 23/Foto 18/RA/07/9/Feb/2007 (SMP). **Referencias:** 1. Fichta (Ficha Técnica Symbicort®). 2. Szostand W, Coker A, Ramirez V, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2003; 21(4): 7483. 3. Collier AC, Bousquet W, Cooke J, et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2003; 22(4): 912-4. 4. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. http://www.ginasthma.org/ 2006; 1:110-5. Ficha Técnica Symbicort®.

Symbicort®
forte 320/9 µg
budesónida/formoterol

Juan José Soler Cataluña¹.

¹Unidad de Neumología. Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Requena (Valencia).

Desafortunadamente en las últimas décadas la política preventiva y terapéutica de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) no ha dado los resultados deseados. A diferencia de lo que sucede con las enfermedades coronarias, las cerebrovasculares o las neoplasias, donde se observan reducciones progresivas en las tasas de mortalidad, la EPOC muestra una tendencia claramente alcista, de tal suerte que para el año 2030 se espera que ocupe el 3er lugar en el escalafón mundial de mortalidad y el quinto en incapacidad¹. Estos datos subrayan la necesidad de introducir cambios en la estrategia terapéutica de la enfermedad. Un elemento clave de esta aproximación reside en la investigación de las causas de muerte y sobre todo en la búsqueda de factores de riesgo asociados, especialmente aquellos susceptibles de ser modificados. Según algunos ensayos clínicos, únicamente el 35% de los pacientes con enfermedad moderada-grave fallecen de causa respiratoria². Los dos tercios restantes, mueren por otras razones, entre las que destaca la enfermedad cardiovascular o el cáncer. Estos datos, subrayan la importancia de buscar nuevas dianas terapéuticas, en las que no sólo se considere el componente pulmonar de la enfermedad, sino también sus manifestaciones extrapulmonares y el peso de la comorbilidad.

La EPOC se considera actualmente una enfermedad compleja en la que intervienen múltiples dimensiones, muchas de ellas con impacto pronóstico. El grado de limitación al flujo aéreo, la hiperinsuflación pulmonar, la disnea, la tolerancia al ejercicio, la presencia de exacerbaciones repetidas o por ejemplo el estado nutricional, son algunas de las variables pronósticas más importantes³⁻¹¹. La identificación de estos marcadores pronósticos, especialmente si son modificables, puede ayudarnos a dirigir mejor nuestras estrategias terapéuticas con el objetivo de prolongar la supervivencia. No obstante, más allá de la identificación de dianas terapéuticas, el uso de factores pronósticos también nos puede ayudar a clasificar a los pacientes en grupos de gravedad y quizás establecer el riesgo individual de muerte, al igual que sucede desde hace años en la esfera cardiovascular donde determinados índices permiten establecer el riesgo individual de sufrir un evento. Sin embargo, dada la heterogeneidad de la enfermedad es muy probable que la aproximación unidimensional (identificar un solo marcador pronóstico) no sea correcta y por ello la

corriente actual trata de buscar aproximaciones multidimensionales. Desde esta perspectiva, la presente revisión pretende analizar cuáles son las principales escalas pronósticas multidimensionales y aproximarnos a la valoración individual del riesgo. No obstante, antes repasaremos cuales son los factores pronósticos individuales más relevantes.

FACTORES PRONÓSTICOS DE MAYOR RELEVANCIA

FEV₁

Múltiples estudios han demostrado que tanto los valores basales del volumen espiratorio forzado durante el primer segundo (FEV₁), como su caída anual, son poderosos predictores de mortalidad y también de morbilidad³⁻⁵. Este planteamiento ha condicionado el tratamiento de la EPOC durante décadas, de tal forma que el principal objetivo terapéutico ha sido modificar la progresión de la enfermedad, limitando el deterioro funcional. Sin embargo, en la actualidad existe cierta controversia sobre el papel universal del FEV₁ como marcador de riesgo. Gunen et al¹² en un estudio observacional donde se evalúan los factores relacionados con la mortalidad tras hospitalización en pacientes con EPOC, no encontraron que el FEV₁ fuese un marcador pronóstico, quizás por ser una población homogénea y grave. En el estudio UPLIFT la administración de tiotropio no consiguió frenar de forma significativa la caída del FEV₁¹³. Sin embargo, los autores sí encontraron mejorías significativas en la supervivencia en el análisis por intención de tratar a los 4 años del estudio. Este hallazgo, fragmenta de alguna forma el binomio FEV₁-mortalidad y sugiere de la existencia de otras variables pronósticas que pueden ser modificadas.

Disnea

La disnea es una sensación subjetiva de incapacidad respiratoria, resultado de mecanismos multifactoriales complejos. Estas alteraciones habitualmente interesan al sistema que controla la respiración, a los receptores neuromecánicos, ventilación, músculos respiratorios y alteración del intercambio de gases, entre otros¹⁴. Quizás por ello la disnea, como manifestación clínica multifactorial, pueda contener información pronóstica. Nishimura et al⁷, en un trabajo sobre 227 pacientes seguidos de forma prospectiva

Recibido: 1 de mayo de 2011. Aceptado: 23 de mayo de 2011.

Juan José Soler Cataluña
jjsoler@telefonica.net

durante 5 años demostró que el nivel de disnea, medido mediante la escala de la Medical Research Council (MRC), fue un predictor de muerte, superior incluso a la clasificación de gravedad de la EPOC basada en la función pulmonar. El riesgo relativo de muerte, en comparación con la disnea de grado II, fue 2.21 (IC95%: 0.93 – 5.27) para la disnea grado III, 8.31 (IC95%: 3.41 – 20.27) para la disnea grado IV y 61.3 (IC95%: 13.2 – 285.4) para el grado V. Otros autores, también han encontrado hallazgos similares, aunque únicamente en el análisis univariado¹⁶.

Hiperinsuflación pulmonar

La hiperinsuflación pulmonar estática, y su aumento durante el ejercicio (hiperinsuflación dinámica) se han asociado a limitaciones en la capacidad funcional, disnea e intolerancia al ejercicio, en pacientes con EPOC¹⁶. Algunas de estas variables han sido descritas como factores pronósticos, por lo que quizás también la hiperinsuflación podría cumplir con esta condición. Casanova et al⁶, en un trabajo sobre 689 pacientes ambulatorios con EPOC, observaron como la presencia de hiperinsuflación estática, expresada por el cociente capacidad inspiratoria (IC)/capacidad pulmonar total (TLC) era un predictor independiente de mortalidad en la EPOC. A los 5 años de seguimiento, la mortalidad en el grupo de $IC/TLC \leq 25\%$ fue del 71% frente al 29% de los pacientes que tenían un $IC/TLC > 25\%$. Más recientemente, Budweiser et al¹⁷, también han demostrado que en pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica, la presencia de atrapamiento aéreo evaluado en esta ocasión por la relación volumen residual (RV)/TLC es un factor pronóstico adverso, demostrando que la reducción de esa hiperinsuflación tras el uso de ventilación mecánica no invasiva puede mejorar la supervivencia.

Los mecanismos que relacionan el atrapamiento aéreo y la mortalidad no se conocen en la actualidad. Sin embargo, datos recientes sugieren una cierta interacción entre hiperinsuflación y afectación cardiovascular. En un estudio de base poblacional, Barr et al¹⁸ han demostrado como la extensión del enfisema detectado en la tomografía computerizada (TC) se asoció de forma lineal con una alteración en el llenado ventricular izquierdo y menor gasto cardíaco, sin cambios en la fracción de eyección.

Ejercicio

La capacidad de ejercicio puede verse afectada por factores importantes y complejos, entre los que se incluyen la ventilación, el intercambio de gases, la circulación, función muscular, estado nutricional y los síntomas¹⁹. La mayoría de estos aspectos han sido descritos como variables pronósticas, por lo que resulta lógico anticipar que la capacidad de ejercicio pueda ser uno de los indicadores pronósticos más potentes. Oga et al⁸, en un estudio sobre 150 pacientes con EPOC moderada-grave observaron como como la capacidad de ejercicio, medida mediante la determi-

nación del consumo máximo de oxígeno, no sólo se asoció de forma significativa a mayor mortalidad con independencia de la función pulmonar, sino que además fue el mejor predictor de mortalidad en su cohorte. Además estos autores, también observaron como esta capacidad de ejercicio se va deteriorando con los años, al igual que sucede con la función pulmonar, añadiendo nueva información al concepto tradicional sobre la historia natural de la enfermedad²⁰.

La prueba de los 6 minutos marcha, una prueba de esfuerzo submáxima, también ha demostrado ser un buen predictor de mortalidad. Pinto-Plata et al⁹, observaron como los pacientes que recorren menos de 100 metros durante la prueba tienen una mortalidad superior al 80% a un año. Al igual que sucede con el consumo máximo de oxígeno, la distancia recorrida en la prueba de los 6 minutos disminuye a lo largo del tiempo²¹.

Exacerbaciones

Cada vez existe mayor evidencia de que las exacerbaciones graves pueden ser, por sí mismas, un factor de riesgo independiente de mortalidad^{10, 22-24}. En un estudio observacional con cinco años de seguimiento, nosotros observamos como la frecuencia de exacerbaciones aumentaba el riesgo de muerte con independencia de otras variables pronósticas¹⁰. En los pacientes que tenían 1 ó 2 exacerbaciones graves atendidas en el hospital (visitas a urgencias u hospitalizaciones) el riesgo de muerte se multiplicó por dos (IC95%: 1.01 – 3.98) y en los frecuentadores (3 o más exacerbaciones al año) el riesgo de muerte aumentó por 4 (IC95%: 1.80 – 9.45) en relación a aquellos casos que no presentaron ninguna exacebación. La gravedad de la exacerbación también fue importante, puesto que los pacientes hospitalizados presentaron mayor mortalidad que los atendidos en urgencias sin ingreso. Estos resultados han sido de nuevo replicados en un segundo estudio observacional sobre 185 pacientes, comprobado en esta ocasión que el riesgo de muerte es independiente incluso del índice BODE²² y también han sido observados en otras dos cohortes españolas con seguimiento longitudinal^{23,24}. Concretamente Esteban et al²³ en un estudio sobre 611 pacientes con EPOC seguidos durante 5 años, encontró que la hospitalización se asoció de forma independiente a mortalidad tanto respiratoria (HR: 1.53, IC95%: 1.18-1.98), como mortalidad por todas las causas (HR: 1.48, IC95%: 1.20-1.83). De forma similar, Alfageme et al (24), en otra cohorte sobre 596 pacientes con EPOC, también ha demostrado que la presencia de exacerbaciones, especialmente si son repetidas, se asocian de forma independiente a mortalidad por todas las causas (HR 1.852 (CI 95% 1.24-2.78).

Manifestaciones extrapulmonares de la EPOC

Tanto el bajo peso corporal, como especialmente la pérdida de masa muscular se han asociado a peor

pronóstico^{11,25-27}. Estos cambios, no sólo son independientes del FEV₁, sino que además aparecen incluso en fases muy precoces de la enfermedad¹¹. Muchos pacientes con normopeso o sobrepeso también asocian pérdida de masa muscular, objetivándose entre ellos un mayor riesgo de muerte²⁷. Las razones de la pérdida de masa muscular probablemente son múltiples. No obstante, algunos autores han sugerido una relación con la inflamación sistémica²⁸. Este mismo mecanismo también se ha implicado en el mayor riesgo cardiovascular observado entre los pacientes con EPOC. Sin et al²⁹, han observado como en presencia de obstrucción moderada y grave, la existencia de niveles elevados en la proteína C reactiva (PCR), un marcador de inflamación sistémica, aumenta el riesgo de daño cardíaco de forma notable. En esta misma línea, Man, et al³⁰ midieron la PCR en 4803 participantes en el Lung Health Study con EPOC leve-moderado. La PCR se asoció con mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular y mortalidad por cáncer. Comparado los quintiles más alto y más bajo de PCR el riesgo relativo de muerte fue de 4.03 (IC95%: 1.23

– 13.21) para la mortalidad a un año, 3.30 (IC95%: 1.38 – 7.86) para la mortalidad a los 2 años y del 1.82 (IC95%: 1.22 – 2.68) para la mortalidad a los 5 años de seguimiento.

Cormorbilidad

La cormorbilidad ha sido durante mucho tiempo ignorada en los ensayos clínicos. Sin embargo, datos recientes indican que contribuye de forma notable al pronóstico, hasta tal punto que en la última normativa GOLD (Global Obstructive Lung Disease initiative), reconoce su importancia y aconseja su adecuado control¹. Soyseth et al³¹, en un estudio retrospectivo sobre pacientes que habían sufrido una hospitalización por exacerbación de EPOC comprobó que la comorbilidad fue un factor pronóstico de primer nivel. En este estudio distintas enfermedades concomitantes, como la cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, diabetes mellitus, embolia pulmonar o la presencia de distintas neoplasias, especialmente de pulmón se comportaron como factores pronósticos independientes.

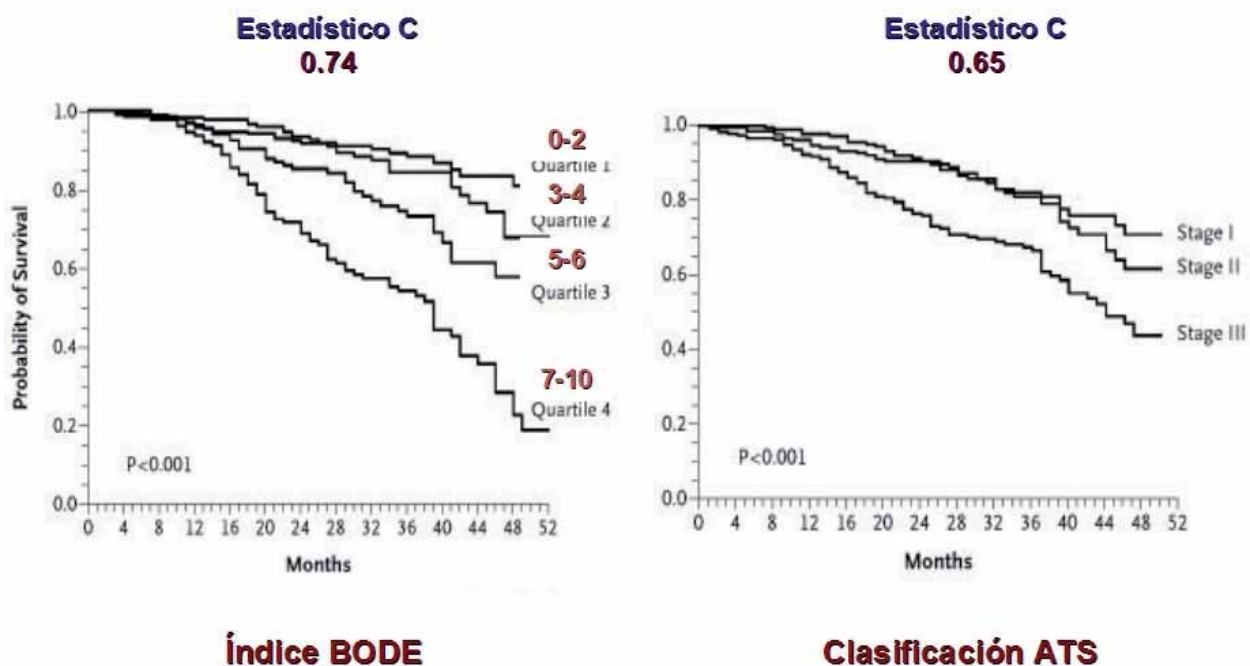


Figura1. Curvas de supervivencia según índice BODE agrupado en cuartiles o la clasificación de gravedad de la ATS, basada en el FEV₁. Tomado y modificado, con permiso de la referencia 32.

ESCALAS PRONÓSTICAS MULTIDIMENSIONALES

En la actualidad la EPOC se considera una enfermedad que no sólo se caracteriza por la presencia de una limitación al flujo aéreo y sus consecuencias, sino también por la existencia de importantes manifestaciones extrapulmonares capaces de condicionar el pronóstico. Aglutinar las principales variables pronósticas en un mismo índice ha sido propósito de estudio en los últimos años, generándose distintos índices pronósticos.

Índice BODE

El primer índice pronóstico, y probablemente el de referencia, fue el índice BODE propuesto por Celli et al³². Este índice fue validado en 625 pacientes y en él se integra la información del IMC (B, de bode mass index), FEV₁ (O, de airflow Obstruction), disnea (D) y capacidad de ejercicio (E), evaluada mediante la prueba de los 6 minutos marcha. Un incremento en un punto del índice BODE se asoció aun aumento del 34% en la mortalidad por todas las causas (HR: 1.34; IC95%: 1.26 – 1.42; $p < 0.001$) y del 62% en la mor-

talidad de causa respiratoria (HR: 1.62; IC95%: 1.48 – 1.77; $p < 0.001$). En su conjunto el índice BODE fue más efectivo que el FEV₁ como variable pronóstica (figura 1). La tabla 1 muestra los componentes del BODE y su ponderación.

Desde su presentación el índice ha sido utilizado con mucha frecuencia, avalándose su uso en distintas situaciones clínica como la predicción de exacerbaciones³³, la ansiedad-depresión³⁴, la respuesta a la rehabilitación respiratoria³⁵ o la cirugía de reducción de volumen³⁶.

La capacidad predictiva pronóstica de los cambios longitudinales del BODE también ha sido estudiada, aunque con resultados controvertidos. Según Ko et al³⁷, estos cambios no tienen tanta capacidad como el BODE transversal, para predecir mortalidad o exacerbaciones. Sin embargo, Martínez et al³⁸ si que encontraron que un incremento de un punto en el BODE se asoció a peor mortalidad en un grupo de pacientes con enfisema pulmonar extenso.

BODE actualizado

Aunque el BODE ha sido ampliamente utilizado en distintas situaciones clínicas, recientemente se ha cuestionado su validez en un estudio europeo. Puhan et al³⁹, han evaluado la capacidad del BODE para predecir muerte en dos cohortes distintas de pacientes, una cohorte suiza de pacientes sometidos a rehabilitación respiratoria y otra española, de pacientes hospitalizados por agudización de EPOC. Los autores observaron que la calibración, es decir la concordancia entre la mortalidad predicha por el BODE y la realmente observada, fue pobre, infraestimándose la mortalidad en la cohorte suiza en un 36% (mediana de riesgo pre-

dictivo 21.7% [IQR: 12.7 – 31.7] vs 34.1% del riesgo observado; $p = 0.013$) y sobreestimándose en la española en un 39% (16.7% [IQR: 12.7 – 31.7] vs 12.0% del riesgo observado; $p = 0.035$). Por este motivo, propusieron una actualización del BODE, ajustando la ponderación de cada una de las variables en función del peso específico que aportó en la ecuación (tabla 2). La puntuación total de este BODE actualizado oscila entre 0 y 15 puntos, dándose mayor peso específico a pruebas como la de los 6 minutos marcha. El índice obtenido a partir de la cohorte suiza se validó posteriormente sobre la cohorte española, mostrando en esta ocasión una buena calibración ($p = 0.99$). Sin embargo, el estadístico C, que mide la capacidad pronóstica del índice no difirió en la cohorte española (0.61) frente al estadístico C del BODE original.

BODE modificado

A la hora de evaluar la capacidad de ejercicio, la determinación del consumo máximo de oxígeno (VO₂max) sigue siendo hoy la prueba de referencia. Se ha demostrado que esta prueba tiene capacidad pronóstica en pacientes con EPOC⁸. Por este motivo, Cardoso et al⁴⁰ estudiaron la capacidad predictiva de un índice BODE modificado (BODEm) donde se reemplazaba la información obtenida durante los 6 minutos marcha por el VO₂max. Los autores encontraron una excelente correlación entre el BODE y el BODEm. Posteriormente, Cote et al⁴¹, encontraron que ambos índices predicen mortalidad de forma similar, inclinándose por el uso de la versión original más simplificada.

Tabla 1. Índice BODE propuesto por Celli et al (32).

		0	1	2	3
B	IMC (kg/m ²)	>21	≤ 21		
O	FEV ₁ (%)	≥ 65	50 – 64	36 - 49	≤ 35
D	Disnea (MRC)	0 – 1	2	3	4
E	6MM (m)	≥ 350	250 – 349	150 – 249	≤ 149

IMC: índice de masa corporal. MRC: escala modificada de la MRC; 6MM: distancia recorrida en la prueba de los 6 minutos marcha.

Tabla 2. Índice BODE actualizado propuesto por Puhan et al (39).

	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos	4 puntos	7 puntos	9 puntos
IMC (kg/m ²)	>21	≤ 21	--	--	--	--	--
FEV ₁ (%)	≥ 65	≥36 – 64	≤ 35	--	--	--	--
Disnea (MRC)	0 – 1	2	3	4	--	--	--
6MM (m)	≥ 350	--	--	--	250 – 349	150 – 249	< 150

IMC: índice de masa corporal. MRC: escala modificada de la MRC; 6MM: distancia recorrida en la prueba de los 6 minutos marcha.

E-BODE E ÍNDICE BODEX

El hecho de que las exacerbaciones se hayan descrito como factor predictivo independiente de muerte del BODE, y sin embargo no se contemplen en el índice BODE, ha permitido generar la hipótesis de que quizás puedan añadir cierta información al propio BODE. En este sentido, Soler-Cataluña et al¹⁰, en una cohorte de 185 pacientes con EPOC seguidos durante una mediana de 5 años, evaluaron el papel que podría tener un nuevo índice denominado e-BODE (BODE y exacerbaciones) en la predicción de muerte. El estadístico C mostró una capacidad predictiva superior al BODE (0.77 vs 0.75), sin embargo no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos índices (figura 2).

Como alternativa los autores propusieron reemplazar la E de ejercicio, por la Ex de exacerbaciones,

valorando la frecuencia de exacerbaciones graves en sustitución de la prueba de los 6 minutos marcha (tabla 3). El índice BODEx tuvo la misma capacidad pronóstica que el índice BODE, por lo que los autores sugieren que pudiera ser utilizado con más frecuencia en la práctica clínica, especialmente en el ámbito de la atención primaria, al utilizar variables más sencillas de evaluar.

En esta misma línea argumental, también se ha sido propuesto el índice DOSE, otro índice multidimensional, donde además de la disnea, el grado de obstrucción y el hábito tabáquico, se propone incluir también las exacerbaciones⁴². Este índice es capaz de predecir exacerbaciones, tolerancia al ejercicio y calidad de vida. Sin embargo, los autores no han evaluado su capacidad pronóstica.

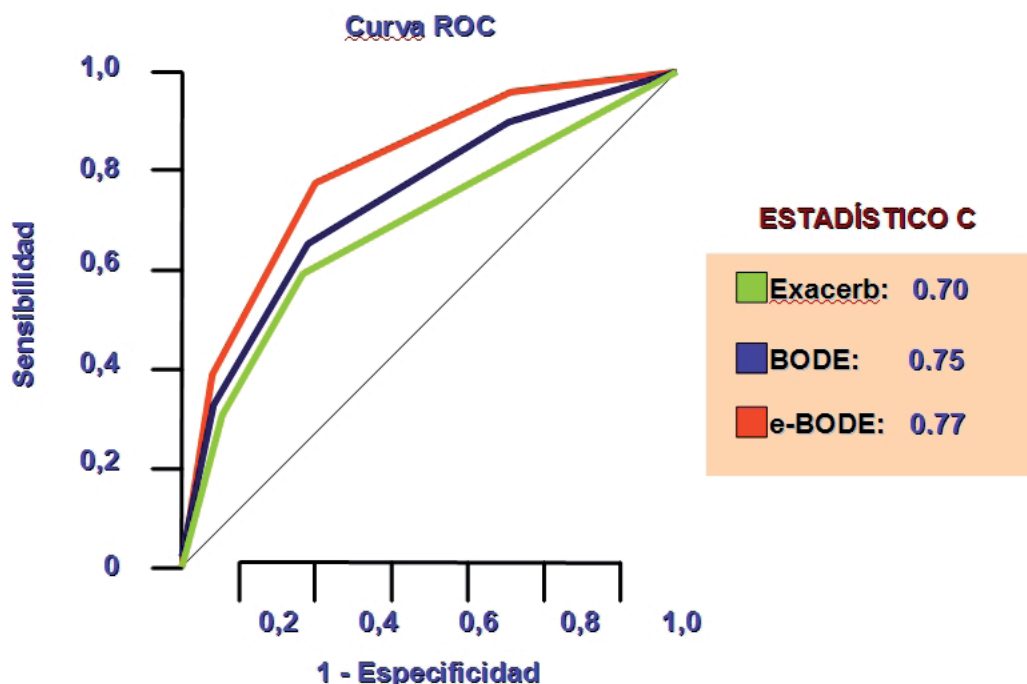


Figura 2. Capacidad predictiva pronóstica (Curva ROC tipo II y estadístico C) en pacientes con EPOC, para la frecuencia de exacerbaciones, índice BODE e índice e-BODE. La sensibilidad y especificidad del índice e-BODE fue la más alta. Sin embargo, no se alcanzaron diferencias significativas entre las curvas ROC. Modificado, con permiso, de la referencia 10.

Tabla 3. Índice BODEx propuesto por Soler-Cataluña et al (10).

		0	1	2	3
B	IMC (kg/m ²)	>21	≤ 21		
O	FEV ₁ (%)	≥ 65	50 - 64	36 - 49	≤ 35
D	Disnea (MRC)	0 - 1	2	3	4
Ex	Exacerbaciones graves	0	1-2	≥ 3	

IMC: índice de masa corporal. MRC: escala modificada de la MRC; Ex: exacerbaciones graves (se incluyen visitas a urgencias hospitalarias o ingresos)

ADO

Puhan et al³⁹, además de valorar la calibración del BODE en dos cohortes europeas (suiza y española), observaron que las variables con mayor capacidad pronóstica fueron la edad, la disnea y el FEV₁, proponiendo por esto un nuevo índice denominado ADO (Age, Dyspnea and Obstruction). La calibración de este índice en la cohorte española fue buena entre la mortalidad predecida a los 3 años y la realmente observada ($p=0.98$). El estadístico C del ADO fue del 0.63. La tabla 4 muestra la puntuación ponderada del índice ADO, que oscila entre 0 y 10 puntos. Este índice ha sido parcialmente criticado por que se le da un peso muy importante a la edad, una variable pronóstica no modificable.

HADO

El índice HADO (Health-Activity-Dyspnea-Obstruction) es una escala multidimensional, propuesta por un grupo de investigadores del País Vasco⁴³, que incluye la valoración del estado de salud, el grado de actividad física autoreportado, el grado de disnea y de obstrucción ventilatoria. Este índice ha sido evaluado en una cohorte de 611 pacientes ambulatorios incluidos de forma consecutiva y prospectiva. Los pacientes fueron clasificados en tres categorías de gravedad: leve (puntuación HADO entre 8 – 12 puntos); moderada (HADO: 5 – 7 puntos) y grave (HADO \leq 4 puntos). El índice mostró correlación significativa con los cuestionarios SF-36 (R^2 de 0.31, en el physical component summary scale del SF-36), SGRQ total (R^2 de 0.37) y CRQ total (R^2 de 0.21). También demostró capacidad predictiva pronóstica (estadístico c: 0.682 frente a un 0.647 del FEV₁).

Más reciente, este grupo de investigadores también ha observado que el índice HADO fue tan buen predictor de mortalidad respiratoria como el índice BODE. No obstante, El BODE fue mejor predictor de mortalidad en pacientes graves (FEV₁<50%)⁴⁴.

COPD Prognostic index (CPI)

Briggs et al⁴⁵ han desarrollado este índice multidimensional evaluando la capacidad pronóstica del mismo y también la capacidad para predecir hospitalizaciones y exacerbaciones. Aunque la metodología para identificar los componentes del índice es similar a la de los otros índices estudiados, los autores incluyen una novedad ya la puntuación obtenida permite establecer el riesgo individual, y no solo el riesgo de grupo como en las otras escalas multidimensionales. La tabla 5 recoge los componentes principales y la puntuación asignada. Como se aprecia, además del grado de obstrucción, de la edad, el sexo o el IMC, también se incluyen la historia previa de exacerbaciones, la presencia de enfermedad cardiovascular o el estado de salud, ya sea mediante el uso del CRQ o el SGRQ. El estadístico C estimado fue de 0.71 para mortalidad y para hospitalización. Por cada 10 puntos de cambio en el CPI se observó un incremento del riesgo de muerte del 54%, un incremento del riesgo de hospitalización del 57% y del riesgo de exacerbación del 21% (tabla 6).

En conclusión, el análisis de los factores de riesgo puede contribuir a conocer cuáles son los mecanismos que contribuyen a la elevada mortalidad observada en la EPOC. Este conocimiento es capital para diseñar nuevas estrategias terapéuticas que permitan revertir la situación. No obstante, más allá de identificar los factores de riesgo modificables, el uso combinado de estos factores pronóstico en escalas multidimensionales puede ayudarnos a clasificar mejor la gravedad de los pacientes e incluso establecer el riesgo individual de sufrir una complicación o de fallecer. Al igual que sucede en la esfera cardiovascular, esta aproximación individualizada puede ser de mucha utilidad para mejorar alargar la supervivencia de nuestros pacientes.

Tabla 4. Índice ADO propuesto por Puhan et al (39).

		0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos	4 puntos	5 puntos
A	Edad (años)	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	≥ 90
D	Disnea (MRC)	0 – 1	2	3	4	--	--
O	FEV₁ (%)	≥ 65	$\geq 36 - 64$	≤ 35	--	--	--

MRC: escala modificada de la MRC

Tabla 5. COPD Prognostic index propuesto por Briggs et al (45).

Factor pronóstico	Puntuación aditiva				Puntuación total
	< -1	-1 a <0	0 a <1	≥1	
CVRS estandarizada: - CRQ - SRGQ	<68 >64	68 - <86 <47 - 64	86 - <104 <30 - 47	≥104 ≥30	
Puntuación	18	13	7	0	
FEV ₁ (%)	<30	30 - 49	50 - 59	≥60	
Puntuación	24	15	7	0	
Edad (años)	<55	55 - 64	65 - 74	≥75	
Puntuación	0	7	14	20	
Sexo	Hombre	0	Mujer	1	
IMC < 20	No	0	Si	11	
Exacerbaciones graves	No	0	Si	20	
Historia de ECV	No	0	Si	7	
				Puntuación total	

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; IMC: índice de masa corporal. ECV: enfermedad cardiovascular.

Tabla 6. Riesgo de muerte, hospitalización e incidencia esperada de exacerbaciones asociadas a la puntuación en el COPD. Prognostic index (45).

Puntuación en el índice	Riesgo de muerte a los 3 años	Riesgo de hospitalización a los 3 años	Nº de Exacerbaciones esperadas en 3 años
10	0.01	0.03	2
20	0.02	0.04	2
30	0.03	0.06	3
40	0.04	0.09	3
50	0.06	0.14	4
60	0.10	0.22	5
70	0.14	0.32	6
80	0.21	0.45	7
90	0.31	0.61	9

BIBLIOGRAFÍA

- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 532-55.
- McGarvey LP, John M, Anderson JE, Zvarich M, Wise R. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH clinical endpoint committee. *Thorax* 2007; 62:411-415.
- Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:14-20
- Burrows B, Earle RH. Prediction of survival in patients with chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1969; 99:865-71.
- Mannino DM, Buist AS, Petty TL, Enright PL, Redd SC. Lung function and mortality in the United States: data from the first national health and nutrition examination survey follow up study. *Thorax* 2003; 58:388-93.
- Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:591-7.
- Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T, en representación del Kansai COPD registry and research group in Japan. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002; 121: 1434-40.
- Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in

- chronic obstructive pulmonary disease. Role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 544-9.
9. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004; 23:28-33.
 10. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60:925-31
 11. Schols AMWJ, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:53-9.
 12. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, Mutiu LC, Gulbas G, Pehlivan E, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 234-41.
 13. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359:1543-54.
 14. American Thoracic Society. Dyspnea: mechanisms, assessment, and management; a consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 321-40.
 15. Martínez FJ, Foster G, Curtis JL, Criner G, Weinmann G, Fishman A, et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1326-34.
 16. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:770-7.
 17. Budweiser S, Jörres RA, Riedl T, Heinemann F, Hitzl AP, Windisch W, et al. Predictors of survival in COPD patients with chronic hypercapnic respiratory failure receiving noninvasive home ventilation. *Chest* 2007; 131: 1650-58.
 18. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, Carr JJ, Enright PL, Hoffman EA, et al. Percent emphysema, airflow obstruction and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med* 2010; 362:217-27.
 19. Nici L. Mechanisms and measures of exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000; 21:693-704.
 20. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hagi-ro T, Mishima M. Exercise capacity deterioration in patients with COPD. Longitudinal evaluation over 5 years. *Chest* 2005; 128:62-9.
 21. Casanova C, Cote CG, Marín JM, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Mendez R, et al. The six-minute walk distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J* 2007; 29:535-40
 22. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez L, Perpiña M, Román P. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med* 2009; 103: 692-9.
 23. Esteban C, Quintana JM, Aburto M, Moraza J, Egurrola M, España PP, et al. Predictors of mortality in patients with stable COPD. *J Gen Intern Med* 2008; 23:1829-34.
 24. Alfageme I, Reyes N, Merino M, Reina A, Galle-go J, Lima J, et al. The effect of airflow limitation on the cause of death in patients with COPD. *Chron Respir Dis* 2010; 7:135-45.
 25. Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, Mac-klem PT, Martín JG. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 961-66.
 26. Marquis K, Debigaré R, Lacasse Y, LeBlanch P, Jobin J, Carrier G, et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 809-13.
 27. Soler-Cataluña JJ, Sánchez L, Martínez MA, Román P, Salcedo E, Navarro M. Mid-arm muscle area is a better predictor of mortality than body mass index in COPD. *Chest* 2005; 128; 2108-2115.
 28. Broekhuizen R, Wouters EFM, Creutzberg EC, Schols AMWJ. Raised CRP levels and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 2006; 61:17-22.
 29. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease and increased risk of cardiovascular disease?. The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107:1514-9.
 30. Man P, Connet JE, Anthonisen NR, Wise RA, Tashkin DP, Sin DD. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006; 61:849-53
 31. Soyseth V, Brekke PH, Smith P, Omland T. Statin use is associated with reduced mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 29:279-83.
 32. Celli BR, Cote CG, Marín JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350:1005-12.
 33. Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A Multidimensional grading system (BODE Index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest* 2005; 128: 3810-6.
 34. An L, Lin YX, Yang T, Zhang H, Jiao X, Zhang S, et al. Predictive validity of BODE index for anxious and depressive symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J* 2010; 123:1845-1851.
 35. Cote CG, Celli BR. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *Eur Respir J* 2005; 26:630-6.

36. Imfeld S, Bloch KE, Weder W, Russi EW. The BODE index after lung volume reduction correlates with survival in COPD. *Chest* 2006;129:835-6
37. Ko FW, Tam W, Tung AH, Ngai J, Ng SS, Lai K, et al. A longitudinal study of serial BODE indices in predicting mortality and readmissions for COPD. *Respir Med* 2011; 105: 266-73.
38. Martínez FJ, Han MK, Andrei AC, Wsie R, Murray S, Curtis JL, et al. Longitudinal change in the BODE index predicts mortality in severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:491-9.
39. Puhan MA, Garcia-aymerich J, Frey M, Riet ter G, Antó JM, Agustí A, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet* 2009; 374: 704-11
40. Cardoso F, Tufanin AT, Colucci M, Nascimento O, Jardim JR. Replacement of the 6-min walk test with maximal oxygen consumption in the BODE index applied to patients with COPD: an equivalency study. *Chest* 2007; 132: 477-482
41. Cote CG, Pinto-Plata VM, Marín JM, Nekach H, Dordelly LJ, Celli BR. The modified BODE index: validation with mortality in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32:1269-74.
42. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, Kida K, Dickson-Spillmann M, et al. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE index. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 1189-95.
43. Esteban C, Quintana JM, Aburto M, Moraza J, Capelastegui A. A simple score for assessing stable chronic obstructive pulmonary disease. *Q J Med* 2006; 99:751-9.
44. Esteban C, Quintana JM, Moraza J, Aburto M, Aguirre U, Aguirregomoscorta JI, et al. BODE-index vs HADO-score in chronic obstructive pulmonary disease: which one to use in general practice?. *BMC Medicine* 2010; 8:28.
45. Briggs A, Spencer M, Wang H, Mannino D, Sin DD. Development and validation of a prognostic index for health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2008; 168:71-9.



SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO

Carlos Bujalance Cabrera, José Manuel Vaquero Barrios.

Hospital Universitario Reina Sofía. Unidad de Gestión Clínica de Neumología. Córdoba

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) fue descrito en 1967 por Ashbaugh y cols. en un grupo de doce pacientes con diferentes enfermedades que tenían en común la presencia de disnea brusca, insuficiencia respiratoria refractaria e infiltrados alveolares bilaterales en la radiografía de tórax. Nueve años más tarde, el grupo dirigido por Katzenstein describió la alteración histológica característica del SDRA, con la presencia inicial de edema intersticial e intraalveolar seguida de membranas hialinas, hiperplasia de neumocitos tipo II en el alveolo y, en caso de no cesar el estímulo nocivo, fibrosis intersticial por proliferación de fibroblastos. Este conjunto de cambios histológicos fue denominado daño alveolar difuso. En 1988 se diseñó un *score* con el fin de cuantificar la gravedad del daño pulmonar. Entre los datos que lo componen se incluye el nivel de presión espiratoria al final de la espiración (PEEP) que el paciente precisa para la corrección de la hipoxemia en pacientes ventilados, el índice de oxigenación (IO₂), la distensibilidad pulmonar, la extensión radiológica de los infiltrados, la causa del proceso y la presencia o no de disfunción orgánica extrapulmonar. Años más tarde, se consideró que este sistema de puntuación no era útil como modelo predictivo a corto plazo. Una conferencia de consenso Americana-Europea celebrada en 1992 estableció una nueva clasificación del daño pulmonar. La novedad principal fue la gradación de la afectación respiratoria según la gravedad de la hipoxemia. En este sentido, la hipoxemia menos grave se renombró como daño pulmonar agudo (DPA) y la grave o refractaria como el clásico SDRA¹. Aunque esta nueva clasificación permitía implementar de forma más adecuada las distintas alternativas terapéuticas, adolecía de no incluir la etiología del distrés ni la participación de los órganos extratorácicos en su definición.

Las diferentes definiciones históricas del distrés, así como las ventajas e inconvenientes de cada una de estas clasificaciones, quedan recogidas en la Tabla 1².

EPIDEMIOLOGÍA

Desde su descripción se han publicado numerosos estudios que confirman la elevada incidencia del DPA y el SDRA, oscilando entre 13 y 79 casos por cada 100000 habitantes y año. El 80% de estos requieren intubación orotraqueal y ventilación mecánica, suponiendo entre el 9 y el 20% del total de pacientes ven-

tilados en las unidades de cuidados intensivos³. Esta variabilidad refleja la falta de uniformidad en la definición y la multiplicidad de causas. El DPA/SDRA se asocia a una elevada mortalidad, que oscila entre el 40 y el 65% de los afectados, la mayoría atribuible a sepsis o a disfunción multiorgánica más que a un fallo respiratorio primario⁴. La mortalidad general parece haber disminuido ligeramente en los últimos años, probablemente relacionado con la detección precoz de pacientes en riesgo y la mejora en los métodos de soporte ventilatorio⁵.

ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA

Las enfermedades que desencadenan un distrés respiratorio pueden localizarse en el parénquima pulmonar o estructuras adyacentes (neumonía, aspiración de contenido gástrico, mediastinitis...) o fuera de ellas (sepsis, traumatismo severo, fistulas tras cirugía abdominal...), siendo la sepsis la patología de mayor riesgo para su desarrollo. Son factores de mal pronóstico la presencia de enfermedad hepática crónica previa, la disfunción orgánica extrapulmonar en el momento de su presentación, el IO₂, la sepsis y la edad avanzada.

La respuesta inicial del parénquima pulmonar suele ser adaptativa y generalmente autolimitada, conocida como "respuesta al primer golpe". Si persiste la agresión, se produce un ciclo de inflamación intensa y perpetuación del daño pulmonar. Ésta sería la teoría del "golpe múltiple" propuesta por Bosma y cols⁶.

Desde el punto de vista fisiopatológico, en el SDRA se describen varios estadios: una fase aguda de inflamación con infiltración neutrofílica y desca-mación del epitelio alveolocapilar seguido de una fase fibroproliferativa con la formación de membranas hialinas alveolares. Tras el daño epitelial inicial se produce una migración de los neutrófilos al espacio intersticial y una trasudación de un líquido rico en proteínas hacia el espacio alveolar. Todo ello provocará la inactivación del surfactante, la activación de los macrófagos con la liberación de diferentes moléculas proinflamatorias (interleukinas 1, 6, 8, 10 y TNF α) que actuarían como factores de quimiotaxis para unos neutrófilos ya activados per sé y que liberarían proteasas, oxidantes y factor de activador plaquetario entre otros, cerrando así un círculo vicioso. La resolución del proceso se llevaría a cabo por la proliferación de neumocitos tipo II que repararían el epitelio alveolar dañado y por la

Recibido: 16 de noviembre de 2010. Aceptado: 27 de junio de 2011.

Carlos Bujalance Cabrera
carlosbujalance@hotmail.com

activación en la membrana basal de bombas de Na/K, canales de sodio y canales de agua que favorecen el drenaje del edema alveolar. Si la agresión persiste en el tiempo, los mecanismos de reparación pueden claudicar, con el desarrollo de un tejido de granulación que desemboca en una alveolitis fibrosante. En estos casos, las manifestaciones clínico-funcionales serían la hipoxemia, el incremento del espacio muerto y el descenso de la distensibilidad pulmonar⁷.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

El DPA/SDRA se presenta como un fallo respiratorio con hipoxemia de rápida aparición en un paciente con factores de riesgo, siempre y cuando se haya descartado adecuadamente la insuficiencia cardiaca congestiva². Los hallazgos radiológicos iniciales son similares al edema pulmonar cardiogénico, con derrame pleural y zonas de atelectasias asociadas (ver figura 1). A mayor gravedad del proceso, mayor riesgo de anomalías funcionales que reduzcan la calidad de vida del paciente una vez superado el mismo⁸. En los casos de buena evolución, la función pulmonar se normaliza en unos 6-12 meses. En muchos de ellos pueden identificarse alteraciones en la mecánica pulmonar sin expresión clínica en forma de restricción u obstrucción leve al flujo aéreo, descenso en la capacidad de la difusión del monóxido de carbono o alteración del intercambio gaseoso con el ejercicio. Se constituyen como secuelas radiológicas la presencia de opacidades lineales, infiltrado intersticial difuso y bullas con o sin neumotórax secundario.

TRATAMIENTO

Los ejes de tratamiento del DPA/SDRA son el tratamiento de la enfermedad causal junto a medidas de soporte del paciente crítico. En su manejo, muchos aspectos van dirigidos hacia la recuperación inmediata del fallo respiratorio junto a la prevención de complicaciones tardías. Dado la alta mortalidad, el tratamiento debe individualizarse en virtud de la relación riesgo-beneficio particular en cada paciente y las mejores evidencias científicas sobre las distintas alternativas terapéuticas disponibles.

Aunque ningún tratamiento farmacológico ha demostrado reducir la mortalidad en los grandes ensayos controlados aleatorizados en adultos, parece que las mejoras en la atención del paciente crítico, fundamentalmente en el soporte ventilatorio, han reducido la mortalidad en cierta medida. La alternativa terapéutica con mayor impacto en términos de supervivencia es la ventilación mecánica protectora⁹. Las posibilidades de tratamiento se dividirán didácticamente en dos grandes grupos de aplicación simultánea, las cuales quedan reflejadas en el algoritmo terapéutico de la figura 2^{10,11}.

1. Estrategias ventilatorias

la ventilación mecánica protectora consiste en la administración de volúmenes corrientes bajos (4-8

mL/kg), con una presión plateau menor o igual a 30 cmH₂O y unos niveles modestos de PEEP. Si el paciente continúa con una hipoxemia refractaria en las primeras 24 horas, llevaríamos a cabo un aumento progresivo de la PEEP con la intención de corregir la oxigenación por la mejoría del reclutamiento alveolar. Con ello disminuiríamos el shunt al minimizar el espacio muerto, con el aumento de la presión arterial de oxígeno (PaO₂) y el descenso de la presión arterial de dióxido de carbono (PaCO₂). El objetivo final es mejorar la distensibilidad pulmonar. Si a pesar de ello el intercambio gaseoso no mejora, el insistir en estas estrategias ventilatorias de reclutamiento alveolar podría contribuir a una sobredistensión del alveolo y un riesgo excesivo de daño pulmonar inducido por la ventilación mecánica, lo cual perpetuaría la inflamación sistémica ya en marcha. Una vez comprobado la utilidad de las maniobras de reclutamiento alveolar, existen diferentes maniobras de reclutamiento que se pueden poner en marcha, todas con similar eficacia, como son la presión alta sostenida durante 20 a 40 segundos usando presiones de 30-50 cmH₂O o realizar tres insuflaciones consecutivas alcanzando una presión pico de hasta 45 cmH₂O. Si, a pesar de ello, no se corrige adecuadamente el intercambio gaseoso deberíamos considerar terapias de rescate como la ventilación de alta frecuencia oscilatoria o percusiva, ventilación con liberación de presión o la membrana de oxigenación extracorpórea. No hay datos que demuestren la superioridad de una terapia de rescate sobre otra, por lo que la elección se basa en la disponibilidad de equipos y la experiencia del clínico¹¹.

2. Estrategias no ventilatorias

Las vamos a dividir para su exposición, según si el objetivo es la mejoría rápida o gradual de la hipoxemia.

2.1 Mejoría rápida de la hipoxemia

- Posición en decúbito prono: es una estrategia adyuvante que pretende corregir la oxigenación al mejorar el reclutamiento alveolar y el shunt intrapulmonar al optimizar la relación ventilación/perfusión. El objetivo es redistribuir la ventilación hacia las regiones dorsales mejor perfundidas y eliminar la compresión del corazón. A pesar de sus teóricas ventajas, no ha podido demostrar una mejoría significativa en la supervivencia salvo en el subgrupo de pacientes con hipoxemia refractaria¹².

- Soporte vital extracorpóreo, conocida como membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO) (figura 3). Su objetivo es mantener el intercambio gaseoso permitiendo reducir la intensidad de la ventilación mecánica y disminuir así el daño pulmonar inducido por su perpetuación. Consta fundamentalmente de dos partes: una bomba que permite la circulación de la sangre por el circuito extracorpóreo y un oxigenador que realiza el intercambio gaseoso. El acceso del sistema al paciente dependerá de la situación clí-

nica. Si el objetivo es corregir la oxigenación optaremos por un acceso venovenoso, mientras que la ECMO venoarterial sería la técnica de elección en aquellas circunstancias donde existe, además de una hipoxemia refractaria, una inestabilidad hemodinámica por disfunción ventricular derecha o izquierda. Algunos sistemas permiten su aplicación mediante una única canulación venosa de dos luces (figura 4). Está indicado en el tratamiento de la hipoxemia refractaria amenazante para la vida (IO_2 menor de 60 mmHg) potencialmente reversible cuando hayan fracasado otras alternativas no invasivas, siempre en ausencia de comorbilidad significativa y contraindicación para anticoagulación. Se aconseja no aplicar en pacientes mayores de 65 años y con tiempo de ventilación mecánica superior a 7 días¹³. Aunque existen evidencias científicas que soportan su utilización en neonatos¹⁴, es controvertida su eficacia en adultos. Su alto coste, el riesgo de complicaciones y su disponibilidad han hecho que este tratamiento no se vea soportado, en términos de mejoría de supervivencia, por la evidencia científica.

- Otras terapias: entre ellas caben destacar los agentes bloqueadores neuromusculares buscando la sincronía de ventilador y paciente, las terapias vasoactivas, sin clara relación coste-beneficio (sólo el óxido nítrico es el único incluido en la mayoría de los algoritmos terapéuticos) y el tratamiento sustitutivo con surfactante, el cual no consigue alcanzar ningún efecto beneficioso¹⁰.

2.2. Mejoría gradual de la hipoxemia

- Restricción de la fluidoterapia: el objetivo es evitar el aumento de la presión hidrostática en los pulmones que puede perpetuar el edema alveolar. Se debe valorar el uso de diuréticos y la infusión de albúmina en pacientes hipoproteicos.

- Corticoides: a pesar de la alta frecuencia de uso, su indicación es controvertida. Se recomienda la administración lo más precoz posible (antes de los 14 días) y a dosis moderadas (2 mg/kg) en pacientes graves o en SDRA no resueltos¹⁵.

- Soporte nutricional: se postula que el uso de productos ricos en antioxidantes y suplementos con ácidos grasos omega 3 podría modular la respuesta inflamatoria en pacientes con SDRA y shock séptico. Los resultados son contradictorios y su utilidad cuestionable¹⁶.

CONCLUSIÓN

A pesar del mayor conocimiento sobre la fisiopatología del distrés, sus factores de riesgo y las mejoras en el soporte ventilatorio del paciente crítico, el SDRA continúa teniendo un alto índice de mortalidad. Por ello, las estrategias preventivas y de detección precoz son las que tendrán un mayor impacto en términos de mortalidad. Aún se desconoce qué papel jugarán las estrategias no ventilatorias en el manejo de estos enfermos, sobre todo las medidas de soporte vital extracorpóreo, aunque no parece que la terapia farmacológica tenga un papel relevante en el manejo futuro de estos pacientes.

Tabla 1. Definiciones históricas del síndrome respiratorio agudo.

Referencia	Definición	Ventajas	Inconvenientes
Ashbaugh y cols 1971	Disnea importante, taquipnea Cianosis refractaria a oxigenoterapia Descenso de la distensibilidad pulmonar Infiltrado bilateral en Rx de tórax Atelectasia, hemorragia, edema pulmonar y membrana hialina en la autopsia	Primera descripción Buen resumen de la clínica.	Falta de especificidad en la identificación de pacientes.
Murray y cols 1988	Daño pulmonar directo e indirecto Daño pulmonar leve/moderado/grave. Disfunción orgánica extratorácica.	Score Inclusión procesos clínicos causales Presencia/ausencia de enf. sistémica.	Score no útil como pronóstico Difícil separación del edema pulmonar cardiogénico.
Bernard y cols 1994	Inicio súbito Infiltrado bilateral en Rx de tórax PmAP menor de 18 mmHg ó ausencia de fallo cardiaco izquierdo DPA: $\text{P}_a\text{O}_2/\text{F}_i\text{O}_2$ menor de 300 SDRA: $\text{P}_a\text{O}_2/\text{F}_i\text{O}_2$ menor de 200	Simple y fácil Reconoce las diferencias clínicas de ambos procesos	No considera las causas específicas ni la ausencia/presencia de disfunción extratorácica Hallazgos radiográficos no específicos

Rx: radiografía. enf: enfermedad. PmAP: presión media de arteria pulmonar. PaO₂: presión arterial de oxígeno. FiO₂: fracción inspiratoria de oxígeno. DPA: daño pulmonar agudo. PaO₂: presión de oxígeno en sangre arterial. FIO₂: fracción inspiratoria de oxígeno. SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo. Tomado y modificado de la referencia número 2.

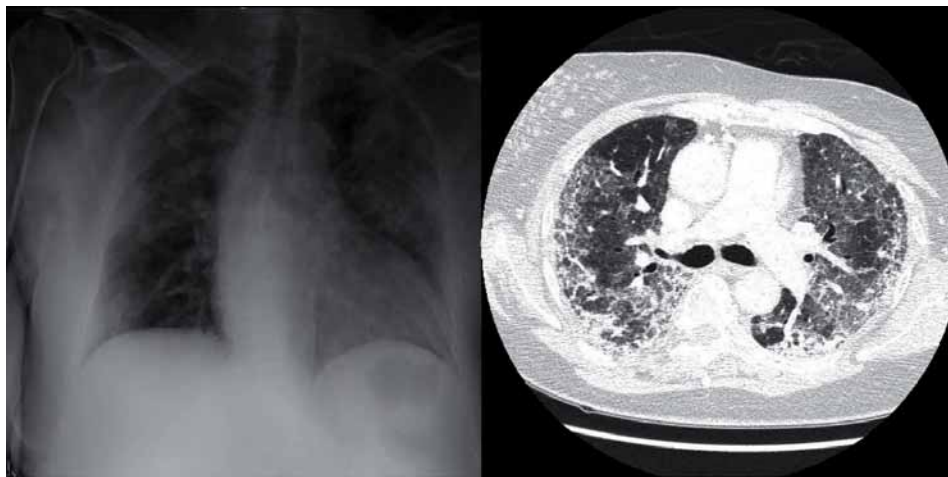
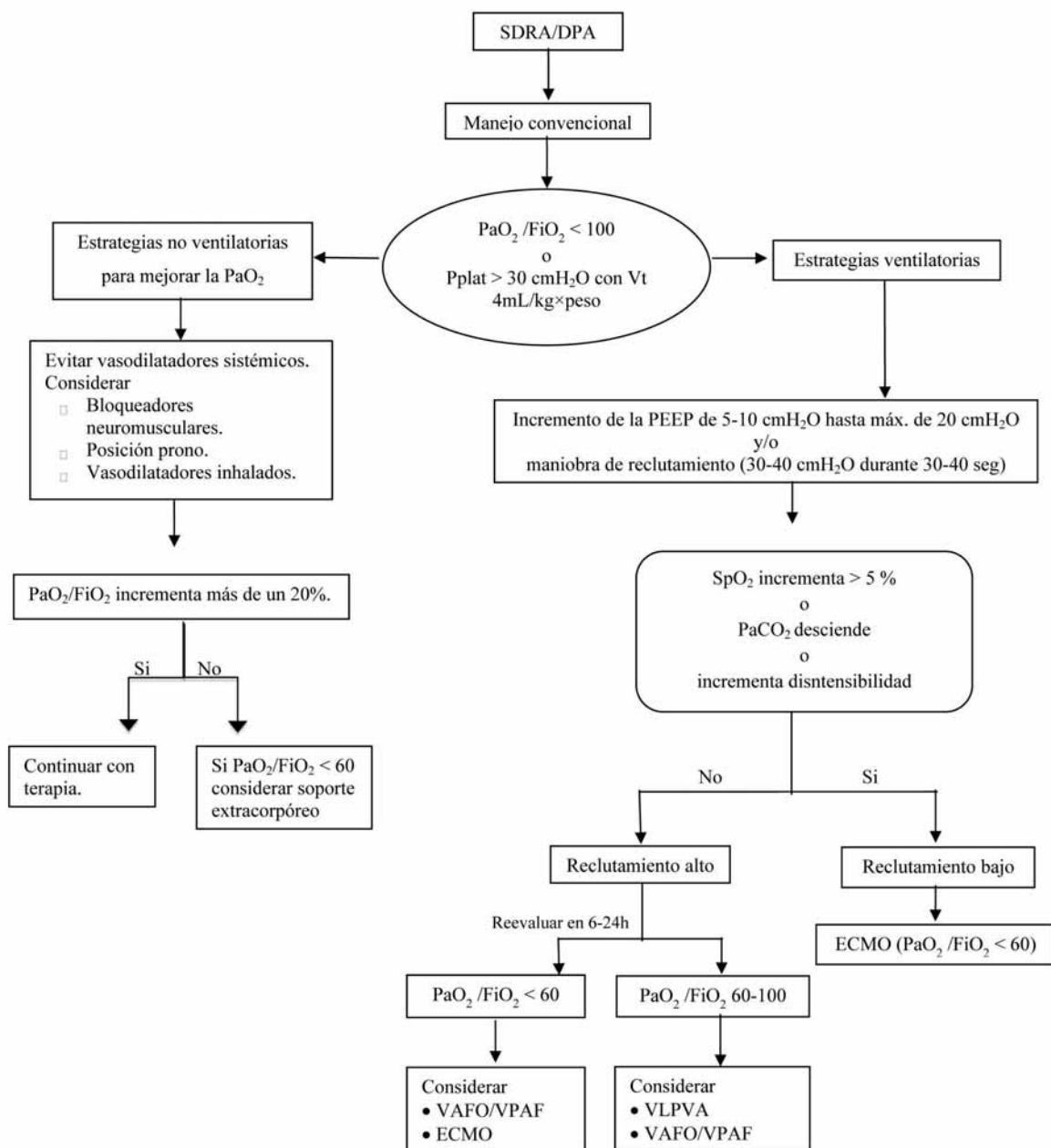


Figura 1. Radiografía y TAC de paciente diagnosticada de SDRA. Radiología simple y TAC de paciente con SDRA secundario a infección por virus H1N1.



SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo. SaO2: Saturación de oxígeno. DPA: daño pulmonar agudo. PaCO2: presión de carbónico en sangre arterial. Pplat: presión plateau. ECMO: membrana de oxigenación extracorpórea. PEEP: presión espiratoria al final de la espiración. VAFO: ventilación de alta frecuencia oscilatoria. PaO2: presión arterial de oxígeno. VLPVA: ventilación con liberación de presión en vía aérea. FiO2: fracción inspiratoria de oxígeno. VPAF: ventilación percusiva de alta frecuencia.

Figura 2. Algoritmo terapéutico del SDRA/DPA

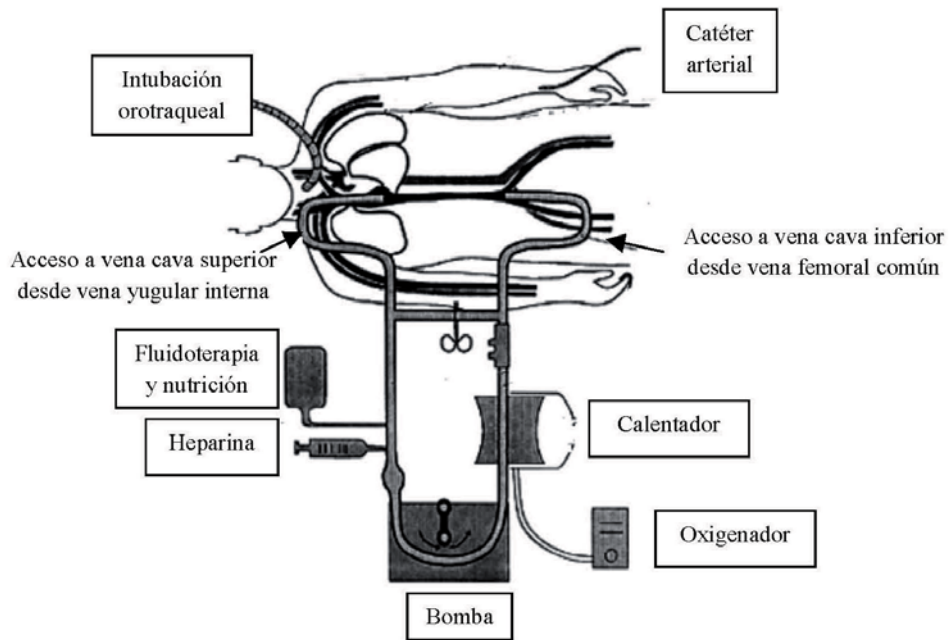


Figura 3: Componentes y circuito de la membrana de oxigenación extracorpórea en acceso venovenoso.

Imágenes tomadas y modificadas de: <http://www.med.umich.edu/ecmo/about/what.htm>

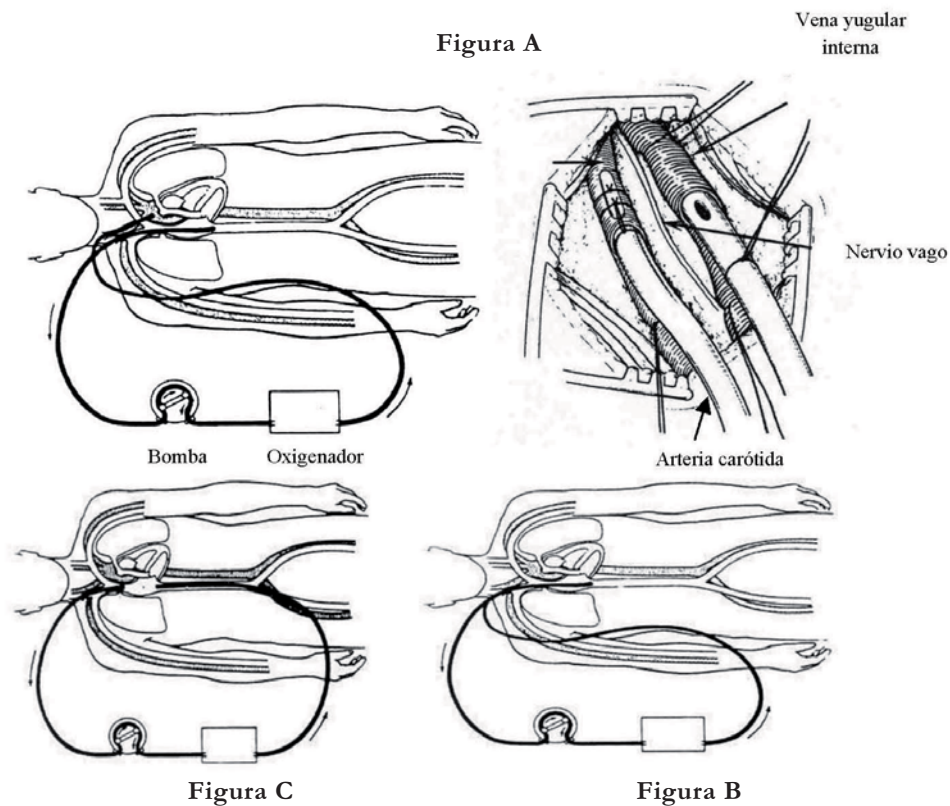


Figura 4: Sistemas de canulación para el soporte con membrana extracorpórea (ECMO).
A: ECMO veno-arterial, B: ECMO veno-venosa y C: ECMO veno-venosa de doble luz

Imágenes tomadas y modificadas de: http://surgery.med.umich.edu/pediatric/clinical/physician_content/procedures/ecmo.shtml

BIBLIOGRAFÍA

1. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. Report of the American-European Consensus conference on acute respiratory distress syndrome: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Consensus Committee. *J Crit Care* 1994; 9:72-81.
2. Tsushima K, King LS, Aggarwal NR, De Gorordo A, D'Alessio FR, Kubo K. Acute lung injury review. *Inter Med* 2009; 48:621-30.
3. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, et al. Incidence and outcome of acute lung injury. *N Engl J Med* 2005; 353:1685-93.
4. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, Canales H, Sáenz G, Moseinco M, et al. Incidence, clinical course, and outcomes in 217 patients with acute respiratory syndrome. *Crit Care Med* 2002; 30:2450-6.
5. Erickson SE, Martin GS, Davis JL, Matthay MA, Eisner MD. Recent trends in acute lung injury mortality: 1996-2005. *Crit Care Med* 2009; 37:1574-9.
6. Bosma KJ, Lewis JF. Emerging therapies for treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Expert Opin Emerg Drugs* 2007; 12:461-77.
7. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1334-49.
8. McHugh LG, Milberg JA, Whitcomb ME, Schoene RB, Maunder RJ, Hudson LD. Recovery of function in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:90-4.
9. Bosma KJ, Taneja R, Lewis JF. Pharmacotherapy for prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome. *Drugs* 2010; 70:1255-82.
10. Essan A, Hess DR, Raoof S, George L and Sessler CN. Severe hypoxemic respiratory failure. Part-1 Ventilatory strategies. *Chest* 2010; 137:1203-16.
11. Raoof S, Goulet K, Esan A, Hess DR and Sessler CN. Severe Hypoxemic Respiratory Failure. Part 2—Nonventilatory Strategies. *Chest* 2010; 137:1437-48.
12. Martínez O, Nin N, Esteban A. Evidencias de la posición en decúbito prono para el tratamiento del síndrome de distrés respiratorio agudo: puesta al día. *Arch Bronconeumol* 2009; 45:291-6.
13. Gómez-Caro A, Badia JR, Ausin P. Asistencia respiratoria extracorpórea en la insuficiencia respiratoria grave y el SDRA. Situación actual y aplicaciones clínicas. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46:531-7.
14. Conrad SA, Rycus PT, Dalton H. Extracorporeal Life Support Registry Report 2004. *ASAIO J*. 2005; 51:4-10.
15. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354:1671-84.
16. Pontes-Arruda A, Demichele S, Seth A, Singer P. The use of an inflammation-modulating diet in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: a metaanalysis of outcome data. *J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32:596-605.



GRANULOMATOSIS BRONCOCÉNTRICA SIMULANDO UNA NEOPLASIA PULMONAR

Jesús José Aguilar-García¹, Cristina Martínez-Polanco², Raquel González-Martín², M^a Alcázar Iribarren-Marín²

Médico Residente¹. Facultativo Especialista de Área². Unidad de Diagnóstico por la Imagen. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío.

Sr. Director.

La granulomatosis broncocéntrica (GB) se engloba dentro de un grupo diverso de enfermedades pulmonares asociadas a eosinofilia periférica o tisular, caracterizadas por la presencia de granulomas y lesiones necrotizantes del epitelio bronquial. Fue descrita, inicialmente por Liebow en 1973¹, al referir 9 casos de un tipo de “granulomatosis no angiogénica que afectaba a bronquios y bronquiolos”. Presentamos un caso que inicialmente se interpretó como neoplasia pulmonar.

Hombre de 68 años con antecedentes de neoplasia renal intervenida (de células claras) y adenocarcinoma de próstata tratado con hormonoterapia y radioterapia, que acudió a consulta en el seguimiento de su control oncológico. A la exploración presentó expectoración blanquecina y tos asociada a disnea grado 1. La analítica realizada (hemograma y bioquímica) no mostró alteraciones. Se le realizó tomografía computarizada de tórax (TAC)(fig.1) apreciándose múltiples nódulos con bordes mal definidos asociados a imágenes de “árbol en brotes” (fig.1A) y adenopatías paratraquea-

les derechas (fig.1B), todo ello sugestivo de neoplasia asociada a proceso inflamatorio bronquiolar. Tras varios intentos por conseguir la histología de las lesiones (broncoscopia, aspirado bronquial y punción directa), no se lograron resultados satisfactorios por lo que se le realizó una tomografía de emisión de positrones (PET) que fue informada como lesiones metabólicamente positivas. Ante la sospecha de proceso neoplásico se intervino quirúrgicamente con neumectomía superior derecha, siendo el resultado anatomopatológico de granulomatosis broncocéntrica.

La GB es una entidad inusual que cursa con un infiltrado inflamatorio de eosinófilos, linfocitos, y células plasmáticas rodeado por células epiteloides que conducen, en última instancia, a la ulceración, obliteración y destrucción de las vías respiratorias de menor calibre (bronquios y bronquiolos). El proceso inflamatorio puede afectar a los vasos sanguíneos. El mecanismo patogénico se considera una reacción inmunológica frente a antígenos endobronquiales, relacionándose con diversos procesos entre los que se incluyen principalmente el asma y la aspergilosis broncopulmonar alérgica²; también se ha descrito en la artritis reumatoide, en las infecciones por mycobacterias, hongos y parásitos o como causa idiopática³⁻⁵.

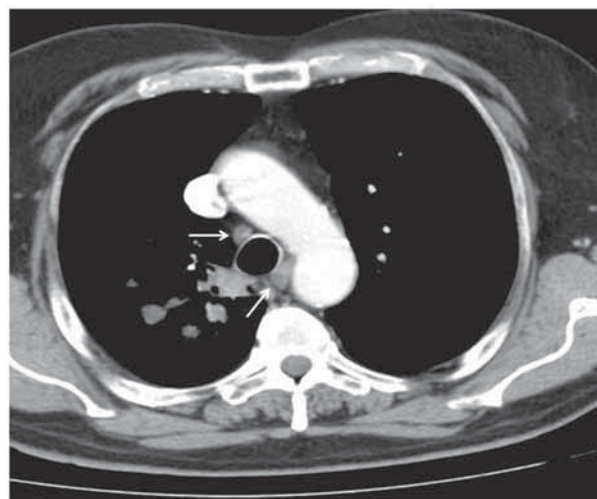
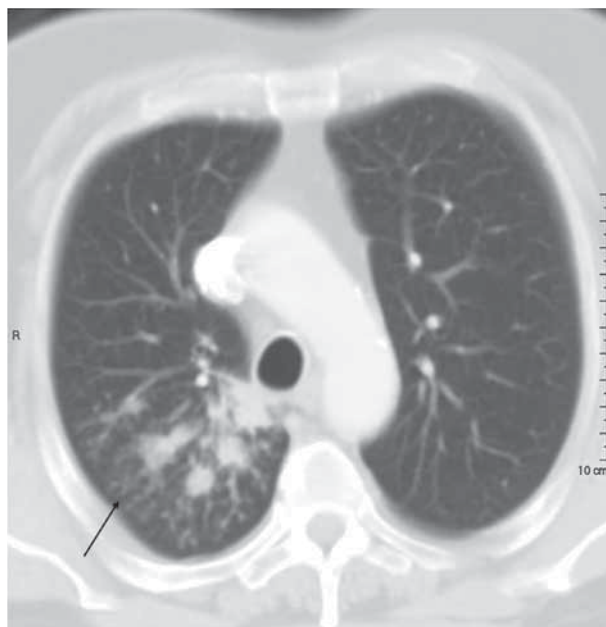


Figura1. Tomografía Computarizada Pulmonar.

A: ventana de parénquima. Se visualizan múltiples nódulos con bordes mal definidos rodeados de lesiones en “árbol en brotes” (flecha).

B: ventana mediastínica. Conglomerado adenopático (flecha).

Recibido: 15 de junio de 2011. Aceptado: 8 de julio de 2011.

Jesús José Aguilar García
jjag96@hotmail.com

Afecta a sujetos entre la 4^a-7^a década de la vida, cursando clínicamente con fiebre, sudoración nocturna, tos y disnea. Los patólogos, al analizar esta entidad, encuentran bronquios y bronquiolos ectásicos con paredes engrosadas conteniendo material de apariencia caseosa o mucopurulenta (que puede ser la causa de la imagen en "árbol en brotes"-bronquiolos llenos de material- de nuestro caso). Las pequeñas vías aéreas están rodeadas de granulomas necrotizantes en íntimo contacto con el epitelio respiratorio².

Aunque varios datos radiológicos pueden ayudar a identificarla, existe una considerable superposición de hallazgos con las distintas enfermedades que forman el espectro de las enfermedades pulmonares eosinofílicas, de forma que las pruebas de imagen son no específicas y se requiere, habitualmente, una confirmación histológica. No obstante, se han descrito dos

patrones predominantes desde el punto de vista radiológico: nodular o pseudomasa con o sin cavitación acompañante (60%) y consolidaciones neumónicas (27%) de predominio en lóbulos superiores, a veces, con asociación a derrame y adenopatías mediastínicas⁶⁻⁷ como en nuestro caso. El diagnóstico diferencial debe realizarse con nódulos múltiples o masas cavitadas como aparecen en las vasculitis pulmonares, metástasis sobre todo de neoplasias de tipo escamoso, infecciones multifocales (hongos, pseudomonas, mycobacterias) infartos pulmonares, linfoma primario, nódulos reumatoideos e histiocitosis de células de Langerhans². El tratamiento se realiza con corticoides (cuando no se asocia a otra etiología) siendo la pauta prednisona 40-60 gramos/día, o con inmunosupresores (ciclosporina, 1-2 mg/kg/día). La evolución suele ser satisfactoria⁸.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Liebow AA. The J. Burns Amberson Lecture-pulmonary angitis and granulomatosis. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108:1-18.
- 2.- Yano S, Shishido S, Kobayashi K, Nakano H, Kawasaki Y. Bronchocentric granulomatosis due to *Aspergillus terreus* in an immunocompetent and non-asthmatic woman. *Respir Med* 1999; 93:672-4.
- 3.- Frazier A, Rosado-de-Christenson ML, Galvin JR, Fleming MV. Pulmonary angitis and granulomatosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1998; 18: 687-710.
- 4.- Bes C, Kiliçgün A, Talay F, Yilmaz F, Soy M. Bronchocentric granulomatosis in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. En prensa 2010.
- 5.- Hernández-Pérez JM, Pérez-Negrín L. Granulomatosis broncocéntrica idiopática. *Arch Bronconeumol* 2006; 42:45.
- 6.- Ward S, Heyneman LE, Flint JDA, Leung AN, Kazerooni EA, Müller NL. Bronchocentric granulomatosis computed tomographic findings in five patients. *Clin Radiol* 2000; 55:269-300.
- 7.- Jeong YJ, Kim KI, Seo IJ, Lee CH, Lee KN, Kim KN, et al. Eosinophilic lung diseases: a clinical, radiologic, and pathologic overview. *Radiographics* 2007;27:617-37; discussion 637-9.
- 8.- Van der Klooster JM, Nurmohamed LA, van Kaam NA. Bronchocentric granulomatosis associated with influenza-A virus infection. *Respiration* 2004; 71:412-6.



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: MEIACT 200 mg comprimidos recubiertos con película. MEIACT 400 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** MEIACT 200 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de cefditoren, correspondientes a 245,1 mg de cefditoren pivoxilo. MEIACT 400 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de cefditoren, correspondientes a 490,2 mg de cefditoren pivoxilo. Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido recubierto con película. Comprimido blanco de forma elíptica impreso por una cara con el logotipo "TMF" en tinta azul. **4. DATOS CLÍNICOS:**

4.1 Indicaciones terapéuticas. MEIACT está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones producidas por microorganismos sensibles (ver sección 5.1. Propiedades farmacodinámicas): • Faringoamigdalitis aguda • Sinusitis maxilar aguda • Exacerbación aguda de bronquitis crónica • Neumonía adquirida en la comunidad, leve a moderada. • Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos, tales como celulitis, heridas infectadas, abscesos, folliculitis, impétigo y forunculosis. Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración. La pauta posológica recomendada está en función de la gravedad de la infección, el estado basal del paciente y los microorganismos potencialmente implicados. Forma de administración: Los comprimidos deben ingerirse enteros con una cantidad suficiente de agua. Los comprimidos deben ser administrados con comidas. Posología: Adultos y adolescentes (mayores de 12 años): • Faringoamigdalitis aguda: 200 mg de cefditoren cada 12 horas durante 10 días. • Sinusitis maxilar aguda: 200 mg de cefditoren cada 12 horas durante 10 días. • Exacerbación aguda de bronquitis crónica: 200 mg de cefditoren cada 12 horas durante 5 días. • Neumonía adquirida en la comunidad: -En casos leves: 200 mg de cefditoren cada 12 horas durante 14 días. -En casos moderados: 400 mg de cefditoren cada 12 horas durante 14 días. • Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos: 200 mg cada 12 horas durante 10 días. Niños menores de 12 años: Meiact no está recomendado para su uso en niños menores de 12 años. La experiencia en niños es limitada. Ancianos: En pacientes de edad avanzada no se precisan ajustes de dosis, excepto en casos de deterioro avanzado de las funciones hepática y/o renal. Insuficiencia renal: No se precisa ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función renal de carácter leve. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) la dosis diaria total no debe superar 200 mg de cefditoren cada 12 horas. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), se recomienda una dosis única de 200 mg al día. No se ha determinado la dosis apropiada en pacientes sometidos a diálisis (ver secciones 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo y 5.2. Propiedades farmacocinéticas). Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) a moderada (Child-Pugh B) no es necesario ajustar la dosis. En casos de insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), no se dispone de datos que permitan hacer una recomendación de dosis (ver sección 5.2. Propiedades farmacocinéticas). **4.3 Contraindicaciones.** • Hipersensibilidad al principio activo cefditoren u otra cefalosporina o alguno de los excipientes. En pacientes con hipersensibilidad a la caseína, deberá tenerse en cuenta que este medicamento contiene caseinato de sodio. • Alergia reciente y/o reacción de hipersensibilidad grave a penicilina o a cualquier otro principio activo beta-lactámico. • Al igual que otros fármacos productores de pivalato, cefditoren pivoxilo está contraindicado en casos de deficiencia primaria de carnitina. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Antes de instaurar la terapia con cefditoren, se debe solicitar información para determinar si el paciente ha tenido reacciones de hipersensibilidad anteriores al cefditoren, cefalosporinas, penicilinas, u otro principio activo beta-lactámico. Cefditoren debe administrarse con precaución en pacientes que hayan tenido algún tipo de reacción de hipersensibilidad a penicilina o cualquier otro principio activo beta-lactámico. Se ha detectado diarrea asociada a antibióticos, colitis y colitis pseudomembranosa con el uso de cefditoren. Estos diagnósticos deberán ser tenidos en cuenta en cualquier paciente que desarrolle diarrea durante o en un breve periodo de tiempo tras el tratamiento. Cefditoren debe ser suspendido si durante el tratamiento aparece diarrea grave y/o diarrea sanguinolenta, instaurando un tratamiento sintomático adecuado. Cefditoren debe ser utilizado con precaución en individuos con historial de enfermedad gastrointestinal, particularmente colitis. En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, la concentración y duración de la exposición al cefditoren se incrementa (ver sección 5.2.). Por esta razón, la dosis total diaria debe reducirse cuando cefditoren se administra a pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica, de moderada a grave para evitar posibles consecuencias clínicas, tales como convulsiones (ver sección 4.2). Los antibióticos cefalosporínicos se deben administrar con precaución en pacientes que estén recibiendo tratamiento concomitante con principios activos nefrotóxicos, como antibióticos aminoglicósidos o potentes diuréticos (como la furosemida), ya que estas combinaciones pueden tener un efecto indeseable sobre la función renal y se han asociado con ototoxicidad. El uso prolongado de cefditoren puede dar lugar a un sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, como *Enterococci* y *Candida* spp. Durante el tratamiento con cefalosporinas puede producirse un descenso en la actividad de la protrombina. Por tanto, el tiempo de protrombina debería monitorizarse en pacientes de riesgo tales como pacientes con insuficiencia hepática o renal o pacientes que están tratados con terapia anticoagulante. La administración de profármacos de pivalato se ha asociado con la disminución en plasma de la concentración de carnitina. Sin embargo, estudios clínicos concluyeron que la disminución de carnitina asociada con la administración de cefditoren pivoxilo no tenía efectos clínicos. MEIACT 400 mg comprimidos recubiertos con película contiene 1,14 mmoles (aprox. 26,2 mg) de sodio por dosis. Esto debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Antiácidos. La administración simultánea de antiácidos conteniendo hidróxido de magnesio y aluminio y cefditoren pivoxilo junto con comida produjo una disminución de la C_{max} y el AUC del 14% y 11% respectivamente. Se recomienda dejar transcurrir un periodo de 2 horas entre la administración de antiácidos y cefditoren pivoxilo. Antagonistas de los receptores H₂. La administración simultánea de famotidina por vía intravenosa y cefditoren pivoxilo oral produjo una disminución de la C_{max} y el AUC de cefditoren en un 27% y un 22% respectivamente. Por tanto, no se recomienda el uso concomitante de cefditoren pivoxilo con antagonistas de los receptores H₂. Probenecid. La administración simultánea de cefditoren pivoxilo con probenecid reduce la excreción renal de cefditoren, produciendo un aumento del 49% en la C_{max}, del 122% en el AUC y del 53% en la semivida de eliminación. Anticonceptivos orales. La administración de cefditoren pivoxilo no alteró las propiedades farmacocinéticas del anticonceptivo etinil estradiol. Cefditoren pivoxilo puede tomarse simultáneamente en combinación con anticonceptivos orales que contengan etinil estradiol. Medicamentos/Interacciones con pruebas de laboratorio: Las cefalosporinas pueden inducir falsos positivos en la prueba directa de Coombs, que puede interferir con pruebas cruzadas de compatibilidad sanguínea. -Pueden darse resultados falsos positivos en la determinación de glucosa en orina mediante métodos de reducción de cobre, pero no con los métodos enzimáticos. -Pueden obtenerse resultados falsos negativos con el método del ferrocianuro en la determinación de glucosa en sangre o plasma, por lo que se recomienda utilizar el método de la glucosa oxidada o hexoquinasa para determinar los niveles de glucosa en sangre/plasma en pacientes que reciben cefditoren pivoxilo. **4.6 Embarazo y lactancia.** Embarazo. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (véase 5.3). No existen datos suficientes sobre la utilización de cefditoren en mujeres embarazadas. Lactancia. No se dispone de datos suficientes que permitan descartar la presencia de cefditoren en la leche materna. Por tanto, no se recomienda la administración de MEIACT durante la lactancia. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria.** La influencia de Meiact sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Cefditoren pivoxilo puede causar mareos y somnolencia (ver sección 4.8). **4.8 Reacciones adversas.** En los ensayos clínicos aproximadamente 6000 pacientes recibieron cefditoren en dosis de 200 mg ó 400 mg dos veces al día hasta un máximo de 14 días. Aproximadamente el 24% de los pacientes comunicaron al menos una reacción adversa. En un 2,6% de los pacientes se interrumpió el tratamiento como consecuencia de las reacciones adversas. Las reacciones adversas más comunes fueron las de tipo gastro-intestinal. En la mayoría de los estudios, se observó aparición de diarrea en más del 10% de la totalidad de los pacientes y más frecuente con la dosis de 400 mg que con la de 200 mg dos veces al día. Las reacciones adversas observadas se describen a continuación: Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Trastornos gastrointestinales: Reacciones adversas muy frecuentes (≥1/10): Diarrea. Reacciones adversas frecuentes (≥1/100, <1/10): Náuseas, dolor abdominal, dispepsia. Reacciones adversas poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100): Estreñimiento, flatulencia, vómitos, candidosis oral, eructación, sequedad de boca, disgeusia. Reacciones adversas raras (≥1/10.000, <1/1.000): Estomatitis, úlceras bucales, colitis hemorrágica, colitis ulcerosa, hemorragia gastrointestinal, glositis, hipo, decoloración de la lengua. Trastornos renales y urinarios: Reacciones adversas raras (≥1/10.000, <1/1.000): Disuria, dolor en la cavidad renal, nefritis, nicturia, poliuria, incontinencia, albuminuria. No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Fallo renal agudo. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Reacciones adversas poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100): Erupción cutánea, prurito, urticaria. Reacciones adversas raras (≥1/10.000, <1/1.000): Acné, alopecia, eccema, dermatitis exfoliativa, herpes simple, reacción de fotosensibilidad. No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, necrolisis epidérmica tóxica. Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y del hueso: Reacciones adversas raras (≥1/10.000, <1/1.000): Mialgia. Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Reacciones adversas poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100): Anorexia. Reacciones adversas raras (≥1/10.000, <1/1.000): Deshidratación, hiperglicemia, hipocalcemia, hipoproteínea. Infecciones e infestaciones: Reacciones adversas frecuentes (≥1/100, <1/10): Candidosis vaginal. Reacciones adversas poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100): Infección fúngica. Reacciones adversas raras (≥1/10.000, <1/1.000): Infección del tracto urinario, diarrea asociada a *Clostridium difficile*. Trastornos vasculares: Reacciones adversas raras (≥1/10.000, <1/1.000): Hipertensión postural. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacciones adversas poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100): Fiebre, astenia, dolor, sudoración, acciones adversas raras (≥1/10.000, <1/1.000): Olor corporal, escalofríos. Trastornos del sistema inmune: No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Shock anafiláctico, reacción de la enfermedad del suero. Trastornos hepato biliares: Reacciones adversas poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100): Alteración de la función hepática. Reacciones adversas raras (≥1/10.000, <1/1.000): Bilirrubinemia. Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Reacciones adversas poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100): Vaginitis, leucorrea. Reacciones adversas raras (≥1/10.000, <1/1.000): Mastalgia, trastornos menstruales, metrorragia, disfunción eréctil. Desórdenes psiquiátricos: Reacciones adversas raras (≥1/10.000, <1/1.000): Demencia, despersonalización, debilidad emocional, euforia, alucinaciones, alteraciones del pensamiento, incremento de la libido. Las siguientes reacciones adversas podrían aparecer ya que ellas han sido observadas con otras cefalosporinas: colestasis y anemia aplásica. **4.9 Sobredosis.** No se han notificado casos de sobredosis. Con antibióticos cefalosporínicos se ha descrito que la sobredosisificación puede producir irritación cerebral que da lugar a convulsiones. En caso de sobredosis, deberá practicarse el lavado gástrico. El paciente deberá ser sometido a observación estrecha y se le administrará el tratamiento sintomático y de apoyo preciso. Cefditoren pivoxilo puede ser eliminado parcialmente a través de hemodiálisis. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos pre-clínicos no mostraron riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción. No se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinogénico de cefditoren pivoxilo. **6. DATOS FARMACÉUTICOS:**

6.1 Lista de excipientes. Núcleo: Caseinato de sodio, Croscarmelosa de sodio, Manitol E421, Tripolifosfato de sodio, Estearato de magnesio. Cubierta: Opadry Y-1-7000 conteniendo: Hipromelosa, Dióxido de titanio E171, Macrogol 400, Cera carnauba. Tinta de impresión OPACODE S-1-20986 azul incluyendo: Goma de barniz, Laca azul brillante, Dióxido de titanio E171, Propilenglicol, Solución concentrada de amoníaco. **6.2 Incompatibilidades.** No aplicable. **6.3 Período de validez.** MEIACT 200 mg comprimidos recubiertos con película: 3 años. MEIACT 400 mg comprimidos recubiertos con película: 2 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el envase original. **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente.** Blisters alveolar unidosis de Aluminio/PVC y lámina de PVC/aluminio/PA. Cada envase de MEIACT 200 mg contiene 16, 20 ó 500 comprimidos recubiertos con película. Cada envase de MEIACT 400 mg contiene 10 ó 500 comprimidos recubiertos con película. No todos los formatos pueden estar comercializados. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** TEDEC-MEUI FARMA, S. A. Carretera M-300, km 30,500, 28802 Alcalá de Henares - Madrid. **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** MEIACT 200 mg comprimidos recubiertos con película: 65.943 MEIACT 400 mg comprimidos recubiertos con película: 65.975. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Marzo 2004. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Abril 2008. **11. PRESENTACIÓN, C.N. y PRECIO:** MEIACT 200 mg, 20 comprimidos recubiertos con película. C. N. 833434 P.V.P. IVA: 4,01 Euros. MEIACT 400 mg, 10 comprimidos recubiertos con película. C. N. 841247 P.V.P. IVA: 4,01 Euros. Con receta médica. *Aportación al S. N. S.: Normal.*

BIBLIOGRAFÍA: 1. Guía de Terapéutica Antimicrobiana 2009, Mensa, Gatell y cols. 2. Agustín Julián Jiménez, Recomendaciones INFURG-SEMES: manejo de la infección respiratoria de vías bajas en urgencias. Monografías Emergencias 2009; 3: 1-21. 3. Protocolos de Enfermedades Infecciosas del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la S.E.M.I., 2009. 4. Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. SEPAR-ALAT, 2009. www.separ.es 5. Miravittles M. y cols. Tratamiento antimicrobiano de la agudización de la EPOC: Documento de Consenso 2007 Arch Bronconeumol. 2008; 44(2): 100-8.

Recomendado
en la Estrategia en EPOC

Meiact®

CEFDITOREN pivoxilo

con el aval de:

INFURG-SEMES 2009 (2)

Protocolos GTEI-SEMI 2009 (3)

Tercer Consenso SEPAR, SEMERGEN, SEMES, SEMG, SEMI, SEQ (5)

Guía MENSA 2010 (1)

Guía EPOC 2009 (4)

SEPAR-ALAT

y del SNS

