REVISTA ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA TORÁCICA

ISSN: 1889-7347

Publicado por Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur
Volumen 25, número 3. Año 2013

Originales

Valoración clínico-funcional según fenotipo exacerbador en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Quimerismo donante-receptor como origen del desarrollo de bronquiolitis obliterante en un modelo experimental de retrasplante de tráquea en ratas

Proteína C reactiva en el síndrome de apneas e hipopneas durante el sueño

Expresión de aquaporinas en tejido pulmonar de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Revisión y Puesta al Día

Manejo respiratorio perioperatorio del paciente obeso

Notas Clínicas

Paciente joven con nódulos pulmonares

Hipertensión pulmonar secundaria a estenosis múltiples del árbol arterial pulmonar

Sarcoma intimal de arteria pulmonar: causa infrecuente de hipertensión pulmonar y metástasis a distancia

Carta al Director

Trombopenia asociada a heparina, ¿cómo se debe valorar la eficacia del tratamiento?

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

OXIMESA

GRUPO PRAXAIR

TERAPIAS RESPIRATORIAS DOMICILIARIAS

Atención multidisciplinar a todos nuestros pacientes

• Médicos • Facultativos especialistas en neumologia • Enfermeros
• Fisioterapeutas respiratorios....

Servicio 24h. **902 212 333**

www.oximesa.com

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

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

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

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

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

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

REVISTA ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA TORÁCICA

Publicado por la Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur

Junta Directiva de Neumosur

Presidente
Francisco Casas Maldonado

Vicepresidente
Aurelio Arnedillo Muñoz

Secretario
Agustín Valido Morales

Tesorera
Mª Auxiliadora Romero Falcón

Vocal por Cirugía de Tórax
Florencio Quero Valenzuela

Vocal por Andalucía Occidental
Nuria Reyes Nuñez

Vocal por Andalucía Oriental
Paulina García López

Vocal por Extremadura
Antonio M. Pérez Fernández

Vocal por Médicos Jóvenes
Mercedes Sánchez Bommatty

Relaciones Institucionales y Profesionales
Francisco Javier Álvarez Gutierrez

Director de la Revista
Francisco Casas Maldonado (Granada)

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

Jefe de Redacción
Antonio Álvarez Kindelán (Córdoba)

Secretario de Redacción
Rut Ayerbe García. (Huelva)

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

Consejo Editorial
Inmaculada Alfageme Michavila (Sevilla)
Manuel Arenas Gordillo (Sevilla)
Emilia Barrot Cortes (Sevilla)
Alberto Beiztegui Sillero (Sevilla)
José Fco. Carboneros de la Fuente (Jerez de la Frontera)
Carmen Carmona Bernal (Sevilla)
Manuel Casal Román (Córdoba)
Luis Fdo. Cassini Gómez de Cádiz (Granada)
M.ª del Pilar Cejudo Ramos (Sevilla)
Manuel Cepero Valdés (La Habana-Cuba)
Pilar Cordero Montero (Badajoz)
Jaime Corral Peñafiel (Cáceres)
Javier Cosano Povedano (Córdoba)
Antonio Cueto Ladrón de Guevara (Granada)
José Luis de la Cruz Ríos (Málaga)
Carlos Disdier Vicente (Cáceres)
Teresa Elías Hernández (Sevilla)
Victor M. Encinas Tobajas (Sevilla)
Luis Manuel Entrenas Costa (Córdoba)
Enrique García Martínez (Granada)
Rafael García Montesinos (Málaga)
Juan J. Garrido Romero (Badajoz)
Lourdes Gómez Izquierdo (Sevilla)
Jesús Grávalos Guzmán (Huelva)
Jacinto Hernández Borge (Badajoz)
Pilar Íñigo Naranjo (Badajoz)
Luis Jara Palomares (Sevilla)
Rafael Jiménez Merchán (Sevilla)
Rafael Lama Martínez (Córdoba)
Antonio León Jiménez (Cádiz)
Javier López Pujol (Córdoba)
Fernando López Rubio (Córdoba)
José Luis López-Campos Bodineau (Sevilla)
Jesús Loscertales Abril (Sevilla)
Francisco Marín Sánchez (Málaga)
Francisca Lourdes Márquez Pérez (Badajoz)
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 Candelera (Sevilla)
Elvira Pérez Escolano (Jerez de la Frontera)
Florencio Quero Valenzuela (Granada)
Ignacio Rodríguez Blanco (Badajoz)
Francisco Rodríguez Panadero (Sevilla)
Mª Auxiliadora Romero Falcón (Sevilla)
Ana Dolores Romero Ortiz (Granada)
Pedro José Romero Palacios (Granada)
Beatriz Romero Romero (Sevilla)
Fernando Romero Valero (Cádiz)
Miguel Rosales Jaldo (Málaga)
Ángel Salvatierra Velázquez (Córdoba)
Mª Ángeles Sánchez Armengol (Sevilla)
Juan Sánchez Navarro (Sevilla)
Francisco Santos Luna (Córdoba)
Dolores Sebastián Gil (Málaga)
Agustín Sojo González (Cáceres)
J. Gregorio Soto Campos (Jerez de la Frontera)
José M. Vaquero Barrios (Córdoba)
Rosa Vázquez Oliva (Huelva)
Mª 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, 11º C. 41011 Sevilla
Tel.: 954 28 27 37 – Fax: 954 27 60 80
e-mail: neumosur@neumosur. net
http://www.neumosur.net

© Copyright 2013 Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur
Reservados todos los derechos

Diseño maquetación: Neumosur

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

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

REVISTA ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA TORÁCICA

Volumen 25. Número 3. Julio-Octubre, 2013

SUMARIO

Originales

Valoración clínico-funcional según fenotipo exacerbador en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica
A. Gómez-Bastero Fernández, V. Almadana Pacheco, C. Romero Muñoz, T. Montemayor Rubio, A. Valido Morales, L. Mechbal Gracia. 165

Quimerismo donante-receptor como origen del desarrollo de bronquiolitis obliterante en un modelo experimental de retrasplante de tráquea en ratas
P. Moreno Casado, J. R. Cano García, R. Ramírez Chamond, D. Espinosa Jiménez, A. Álvarez Kindelán, R. Sánchez Sánchez, C. Baamonde Laborda, F. Cerezo Madueño, F. J. Algar Algar, Á. Salvatierra Velázquez. 175

Proteína C reactiva en el síndrome de apneas e hipopneas durante el sueño
J. J. Garrido Romero, D. Fernández Bergés, F. J. Félix Redondo, M.J. Zaro Bastánzuri, F.L. Márquez Pérez, A.M. Pérez Fernández. 187

Expresión de aquaporinas en tejido pulmonar de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica
C. Gutiérrez, C. Calero, L. Gómez Izquierdo, R. Sánchez-Silva, J. L. López-Villalobos, F. J. Sáenz Coronilla, E. Arellano-Orden, A. Montes-Worboys, M. Echevarría, J. L. López-Campos. 195

Revisión y puesta al día

Manejo respiratorio perioperatorio del paciente obeso
A. Lomas Lozano, L. Jara Palomares. 201

Notas Clínicas

Paciente joven con nódulos pulmonares
L. Cañón Barroso, I. Rodríguez Blanco, M.C. García García, H. Chávez Roldán, A. Campos Orellana. 210

Hipertensión pulmonar secundaria a estenosis múltiples del árbol arterial pulmonar
N. M. Reina Marfil, L. López López, A. M. Franco Torres, E. Cabrera César. 214

Sarcoma intimal de arteria pulmonar: causa infrecuente de hipertensión pulmonar y metástasis a distancia
E. Vázquez Gandullo, A.J. Ruiz Reina, R. I. Aguilar Pérez Grovas. 218

Carta al director

Trombopenia asociada a heparina, ¿cómo se debe valorar la eficacia del tratamiento?
C. Martín-Carrasco, S. Merlos-Navarro. 222

REVISTA ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA TORÁCICA

CONTENTS

Originals

Clinical-functional assessment based on exacerbating phenotype in patients with chronic obstructive pulmonary disease
A. Gómez-Bastero Fernández, V. Almadana Pacheco, C. Romero Muñoz, T. Montemayor Rubio, A. Valido Morales, L. Mechbal Gracia. 165

Donor-receiver chimerism as the origin of obliterative bronchiolitis in an experimental model for trachea re-transplant in rats
P. Moreno Casado, J. R. Cano García, R. Ramírez Chamond, D. Espinosa Jiménez, A. Álvarez Kindelán, R. Sánchez Sánchez, C. Baamonde Laborda, F. Cerezo Madueño, F. J. Algar Algar, Á. Salvatierra Velázguez. 175

C-Reactive protein in obstructive sleep apnea
J. J. Garrido Romero, D. Fernández Bergés, F. J. Félix Redondo, M.J. Zaro Bastánzuri, F.L. Márquez Pérez, A.M. Pérez Fernández. 187

Aquaporin expression in the lung tissue of COPD patients
C. Gutiérrez, C. Calero, L. Gómez Izquierdo, R. Sánchez-Silva, J. L. López-Villalobos, F. J. Sáenz Coronilla, E. Arellano-Orden, A. Montes-Worboys, M. Echevarría, J. L. López-Campos. 195

Review and update

Perioperative respiratory management of the obese patient
A. Lomas Lozano, L. Jara Palomares. 201

Clinical Note

Young patient with pulmonary nodules
L. Cañón Barroso, I. Rodríguez Blanco, M.C. García García, H. Chávez Roldán, A. Campos Orellana. 210

Pulmonary hypertension, secondary to multiple stenosis of the pulmonary artery branch
N. M. Reina Marfil, L. López López, A. M. Franco Torres, E. Cabrera César. 214

Intimal sarcoma of the pulmonary artery: rare cause of pulmonary hypertension and metastases
E. Vázguez Gandullo, A.J. Ruiz Reina, R. I. Aguilar Pérez Grovas. 218

Letter to editor

Heparin-associatedthrombopenia: How should the efficiency of the treatment be evaluated?
C. Martín-Carrasco, S. Merlos-Navarro. 222

REVISTA ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA TORÁCICA

Volumen 25. Número 3. Julio-Octubre, 2013

RESÚMENES DE LOS ARTÍCULOS

VALORACIÓN CLÍNICO-FUNCIONAL SEGÚN FENOTIPO EXACERBADOR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Gómez-Bastero Fernández A., et al. Las exacerbaciones tienen un impacto negativo sobre la evolución y pronóstico en la EPOC. Existen diferencias en diversos parámetros clinico-funcionales en relación a ser más o menos exacerbador, aunque la capacidad y tolerancia al esfuerzo parece independiente del número de exacerbaciones previas.

Rev Esp Patol Torac 2013; 25 (3): 165-172

QUIMERISMO DONANTE-RECEPTOR COMO ORIGEN DEL DESARROLLO DE BRONQUIOLITIS OBLITERANTE EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE RETRASPLANTE DE TRÁQUEA EN RATAS

Moreno Casado P., et al. La bronquiolitis obliterante (BO) es la complicación más importante y la principal causa de muerte tras el trasplante de pulmón. Entre los modelos experimentales en animales, el más empleado es el del trasplante heterotópico de tráquea en roedores. Sin embargo, la patogénesis de la BO sigue aún pendiente de esclarecer.

Rev Esp Patol Torac 2013; 25 (3): 175-183

PROTEÍNA C REACTIVA EN EL SÍNDROME DE APNEAS E HIPOPNEAS DURANTE EL SUEÑO

Garrido Romero J. J., et al. Estudio de casos y controles sobre niveles de proteína C reactiva en pacientes con SAHS y en la población general. Los niveles de PCR fueron ligeramente superiores en el grupo de pacientes con SAHS. No encontramos asociación entre la severidad del SAHS y los niveles de PCR.

Rev Esp Patol Torac 2013; 25 (3): 187-192

EXPRESIÓN DE AQUAPORINAS EN TEJIDO PULMONAR DE PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Gutiérrez C., et al. Estudio de casos y controles. La expresión de AQP1 esta aumentada en el parénquima de los pacientes EPOC en comparación con fumadores sin enfermedad, mientras la expresión de AQP5 muestra un patrón inverso en tejido bronquial. La expresión de estas AQPs podría ser una nueva diana terapeútica.

Rev Esp Patol Torac 2013; 25 (3): 195-200

VALORACIÓN CLÍNICO-FUNCIONAL SEGÚN FENOTIPO EXACERBADOR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

A. Gómez-Bastero Fernández, V. Almadana Pacheco, C. Romero Muñoz, T. Montemayor Rubio, A. Valido Morales, L. Mechbal Gracia.

Unidad de Gestión Clínica de Neumología. H. U. Virgen Macarena. Sevilla

Resumen

Objetivo: Las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) inciden negativamente en la evolución y pronóstico de la misma, habiéndose demostrado que los exacerbadores frecuentes (Ex-F) presentan un deterioro mayor y más rápido de la función pulmonar, peor calidad de vida, mayor grado de inflamación y una tasa de mortalidad más elevada. Nuestro objetivo fue determinar si existían diferencias en parámetros clínicos y funcionales en función del número de exacerbaciones de los pacientes.

Material y método: Estudio observacional, prospectivo, con selección consecutiva de pacientes EPOC. Se clasificó a los pacientes en dos grupos según el número de exacerbaciones en el año previo: no frecuente (Ex-NF) (<2 exacerbaciones-año) y frecuente (Ex-F) (≥2 exacerbaciones-año). Se analizaron datos epidemiológicos, clínicos (escalas de disnea, índice de consumo tabáquico, cuestionarios de calidad de vida y ansiedad-depresión) y parámetros funcionales (espirometría, prueba de la marcha de 6 minutos (PM6M) y prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP) máxima y submáxima), así como los recursos sanitarios utilizados y la incidencia de neumonía en cada uno de los grupos.

Resultados: Se incluyeron 108 pacientes, de los cuales 54 eran Ex-F. Este grupo presentó un mayor consumo tabáquico, mayor impacto en las escalas de medición de la disnea, peores resultados en los cuestionarios de calidad de vida y ansiedad-depresión. Este grupo también presentó un mayor deterioro funcional, medido mediante FEV_1, y nivel de gravedad de las exacerbaciones ($p<0,05$), salvo en sus ingresos en unidad de cuidados intensivos (UCI). Sin embargo no se encontraron diferencias en las pruebas de esfuerzo realizadas, ni una mayor incidencia de neumonías en este grupo.

Conclusiones: A pesar de encontrar diferencias estadísticamente significativas en distintos parámetros clínicos y funcionales asociadas al fenotipo exacerbador, la capacidad de esfuerzo parece independiente del número de exacerbaciones previas, al menos en este tipo de pacientes.

Palabras clave:
EPOC, fenotipo exacerbador, tolerancia al esfuerzo, calidad de vida, sintomatología.

CLINICAL-FUNCTIONAL ASSESSMENT BASED ON EXACERBATING PHENOTYPE IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Abstract

Objective: Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) impact negatively on its development and prognostics; frequent exacerbations (Ex-F) have proven to cause greater and faster deterioration of lung function, worse quality of life, greater degree of inflammation and a higher death rate. Our objective was to determine whether or not there were differences in clinical and functional parameters depending on the number of exacerbations in the patients.

Material and method: An observational, prospective study, with consecutive selection of COPD patients classified into two groups according to the number of exacerbations during the previous year: not frequent (Ex-NF) (< 2 exacerbations-year) and frequent (Ex-F) (≥2 exacerbations -year). Epidemiological data was analyzed, as was clinical information (dyspnea scales, tobacco consumption index, quality of life questionnaires and anxiety-depression) and functional parameters (spirometry, 6-minute walking test (6MWT) and maximum and sub-maximum cardiopulmonary exercise testing (CPET), in addition to the healthcare resources used and the incidence of pneumonia in each group.

Results: 108 patients were included in the study, of which 54 were Ex-F. This group presented higher tobacco consumption, higher impact on the dyspnea scales, worse results in the quality of life questionnaires and anxiety-depression. This group also presented greater functional deterioration measured by FEV1, and in the seriousness of the exacerbations ($p < 0.05$); except for admission to intensive care unit (ICU). Nevertheless there were no differences in the exercise testing performed, nor was there a greater incidence of pneumonia in this group.

Conclusions: Despite statistically significant differences for the various clinical and functional parameters associated with the exacerbating phenotype, exercise/stress capacity appears to be independent of the number of previous exacerbations, at least in this type of patient.

Key words: COPD, exacerbating phenotype, effort tolerance, quality of life, symptomology

Recibido: 13 de julio de 2012. Aceptado: 18 de julio de 2013.

Ana Gómez-Bastero Fernández
ana.gomezbastero@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad muy prevalente (9,1-10,2%)[1,2], relacionada fundamentalmente con el consumo del tabaco y en la que las exacerbaciones y comorbilidades parecen tener cada vez más impacto[3,4,5]. Las exacerbaciones graves que precisan hospitalización suponen el mayor porcentaje de los costes[6].

La ausencia de una definición consensuada de exacerbación hace que distintos criterios sean utilizados en muchos de los estudios clínicos o epidemiológicos[7]. No es posible basar la definición en el aumento de la inflamación de la vía aérea, ni tampoco en el empeoramiento de la limitación al flujo aéreo que acompaña a las agudizaciones. Aún no disponemos de biomarcadores que identifiquen los distintos tipos de exacerbación o que sirvan para evaluar su evolución o la resolución de las mismas[8,9,10].

El consenso de definición más aceptado de exacerbación es un episodio agudo de inestabilidad clínica que acontece en el curso natural de la enfermedad y se caracteriza por un empeoramiento mantenido de los síntomas respiratorios que va más allá de sus variaciones diarias[6]. Los principales síntomas referidos son empeoramiento de la disnea, tos, incremento del volumen y/o cambios en el color del esputo. Habitualmente, se acompañan de cambios en la medicación (antibióticos y/o corticoides sistémicos) o precisan del uso de recursos sanitarios (visitas a urgencias u hospitalizaciones)[6]. En la mayor parte de los estudios estas características se utilizan para diferenciar la gravedad de las exacerbaciones: leves, moderadas y graves[11].

Las exacerbaciones complican la enfermedad e inciden de forma negativa en la evolución y pronóstico de la misma, demostrándose que los pacientes que sufren exacerbaciones frecuentes (más de 2 al año) presentan un deterioro mayor y más rápido de la función pulmonar (medida mediante la caída del FEV_1)[12,13] y tienen peor calidad de vida[14]. Además se relaciona con un mayor grado de inflamación y mayor tasa de mortalidad en este tipo de pacientes[15,16,17].

En los nuevos criterios de la guía Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) y, aún más, en la Guía Española de la EPOC (GesEPOC) se le otorga más relevancia a las exacerbaciones para caracterizar el riesgo o definir un fenotipo exacerbador frecuente. ECLIPSE describe un tipo de exacerbador frecuente (≥2/año) que se mantiene en el tiempo, siendo el mejor predictivo para identificarlo el haber tenido exacerbaciones frecuentes el año previo. El grupo que mantiene ese fenotipo exacerbador constante durante los 3 años supone un 12% del total[11]. El estudio COPDGene relaciona la presencia de criterios clínicos de bronquitis crónica con exacerbaciones frecuentes[18], factor no encontrado en ECLIPSE[11].

No es extraño que la prevención y el tratamiento de las exacerbaciones constituyan actualmente uno de los principales objetivos del correcto manejo clínico de los pacientes con EPOC[19], con una clasificación de la misma según fenotipo, que requiere una aproximación terapéutica diferenciada[6,8].

Sigue habiendo discusión sobre algunos factores relacionados o predictores de exacerbación. Así, el objetivo del presente estudio fue determinar si existen diferencias en parámetros clínicos y funcionales entre los pacientes exacerbadores frecuentes (Ex-F) y los no frecuentes (Ex-NF).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional prospectivo mediante la inclusión consecutiva de pacientes evaluados para el inicio de un programa de rehabilitación respiratoria en la consulta monográfica del hospital Virgen Macarena durante un período de 9 meses. Los pacientes fueron debidamente informados sobre el protocolo y firmaron un documento de consentimiento informado previamente aprobado por el comité ético del hospital. Se definió EPOC según los criterios espirométricos: cociente post-broncodilatador $FEV_1/FVC<0,70$. No se excluyeron a los pacientes con bronquiectasias localizadas asociadas u otras comorbilidades. La exacerbación de la EPOC se definió como un episodio agudo de inestabilidad clínica en el curso natural de la enfermedad caracterizado por un empeoramiento mantenido de los síntomas respiratorios acompañados por cambios en la medicación (antibióticos y/o corticoides sistémicos) o necesidad del uso de recursos sanitarios[6].

Se clasificó a los pacientes en dos grupos en función del número de exacerbaciones en el año previo (nºex-año). Se catalogó como exacerbador no frecuente (Ex-NF) a aquel que presentaba <2 exacerbaciones en el último año; y como exacerbador frecuente (Ex-F) a aquel con ≥2 exacerbaciones en el último año.

En todos los casos se realizó una historia clínica completa haciendo hincapié en las características de las exacerbaciones y recursos sanitarios utilizados (visitas ambulatorias o a urgencias, hospitalizaciones, ingresos en unidad de cuidados intensivos (UCI), procesos neumónicos asociados, tandas de antibióticos y/o corticoides sistémicos utilizadas) en el año previo.

Mediciones

Se analizaron variables epidemiológicas, clínicas y funcionales: edad y sexo, índice de masa corporal (IMC), historia tabáquica (situación actual y consumo acumulado medido como número de paquetes-año), cuantificación de la disnea mediante el índice de disnea basal de Mahler (BDI) y la escala de disnea Medical Research Council modificada (mMRC).

Cuestionarios e índices pronósticos:

La calidad de vida se midió mediante cuestionarios específicos de EPOC: St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ) y COPD Assessment Test (CAT).

El cuestionario SGRQ[20] consta de 50 ítems divididos en tres escalas: síntomas, actividad e impacto. El cuestionario es preferentemente autoadministrado. La puntuación se calcula para cada una de las escalas del cuestionario y también una puntuación global, desde 0 (sin alteración de la calidad de vida) hasta 100 (máxima alteración de la calidad de vida).

El CRQ[21] consta de 20 ítems divididos en cuatro áreas o dimensiones: disnea, fatiga, función emocional y control de la enfermedad. El cuestionario ha de ser administrado por un entrevistador entrenado. La puntuación de los ítems es sumatoria, expresada por áreas y en relación al número de ítems de cada una de ellas (valor entre 1 y 7). Una puntuación alta traduce mejor función.

El CAT[22] consta de 8 ítems cuya puntuación se relaciona con el impacto en la calidad de vida de los pacientes con EPOC. Es autoadministrado y la puntuación va desde 0 hasta 40, donde <10: impacto bajo, 10-20: medio, >20: alto y >30: muy alto.

Se utilizó la Hospital Anxiety Depression Scale (HADS)[23] para medir la ansiedad y depresión de los pacientes. La escala consta de 14 ítems, 7 para síntomas depresivos y 7 para síntomas ansiosos, que se contestan en 5 minutos aproximadamente. Se consideró una puntuación mayor de 8 en la escala HADS indicativa de la presencia de síntomas depresivos o ansiosos. A los sujetos con este resultado se les ofreció atención especializada.

Y como índices pronósticos de la EPOC se utilizó el BODE y el DOSE. El índice BODE[24] combina cuatro variables: (B) índice de masa corporal; (O) obstrucción al flujo aéreo medido por FEV_1, (D) disnea (mMRC) y (E) la capacidad de ejercicio medida por la PM6M. La puntuación va desde 0 hasta 10, donde puntuaciones más altas indican un mayor riesgo. El DOSE[25] incluye (D) disnea (mMRC), (O) obstrucción medida mediante FEV_1, (S) si es fumador activo o exfumador, y (E) el número de exacerbaciones en el último año (< 2, 2-3, > 3). La puntuación va desde 0 hasta 8, donde puntuaciones más altas indican un mayor riesgo. Dicho índice está asociado con un mayor riesgo de hospitalización o fallo respiratorio en pacientes con puntuaciones ≥4, prediciendo exacerbaciones en el año siguiente.

Función pulmonar:

Las espirometrías se realizaron utilizando un espirómetro (Espirómetro Jaeger Viasys Mastercope) tras la realización de 3 maniobras reproducibles, tomándose los valores tras la prueba de broncodilatación, y siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española SEPAR[26].

Pruebas de esfuerzo:

La prueba de la marcha de 6 minutos (PM6M) se realizó en un corredor absolutamente plano y con una longitud superior a 30 metros colocándose unos conos para marcar los extremos del recorrido. Se calculó la distancia recorrida en un período de 6 minutos según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Tórax (ATS)[27], realizándose dos pruebas separadas por 30 minutos de descanso y tomando los valores de la mayor.

La prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP) se realizó en un cicloergómetro (Ergoselect Ergoline Viasprint 150P) bajo la supervisión de un neumólogo. La PECP se valoró mediante cicloergómetro con escalones progresivos de un minuto hasta el máximo esfuerzo tolerado por el paciente[28]. Tras una hora como mínimo de la finalización de la PECP máxima, se realizó una prueba de esfuerzo submáximo (prueba de endurance) al 75% de la carga máxima. Los pacientes valoraron la intensidad de la dificultad respiratoria y la intensidad de esfuerzo en las piernas cada minuto, apreciando así su subjetividad de 0 a 10 (Escala de Borg). Tras terminar la prueba se les preguntó el motivo de finalización del ejercicio.

Análisis estadístico:

Se efectuó un análisis descriptivo de toda la muestra y dividida en los 2 grupos según nºex-año (Ex-NF y Ex-F) para todas las variables recogidas. Los valores se expresaron como medias o porcentajes y sus respectivos intervalos de confianza al 95% (95% IC). La comparación entre grupos se realizó mediante el análisis de varianza (ANOVA) de un factor para las variables cuantitativas y el test Chi cuadrado de Pearson o de Fisher para cualitativas. Se empleó la correlación de Pearson para medir el grado de relación entre variables cualitativas, así como un modelo

de regresión logística para analizar si alguna de las variables pudiera predecir el presentar mayor número de exacerbaciones. En todos los casos el nivel de significación estadística se estableció en el 5% ($\alpha = 0,05$) El análisis de datos se realizó mediante el programa SPSS (versión 18,0) para Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, EE. UU.).

RESULTADOS

Se analizaron 108 pacientes; de los cuales 54 presentaron < 2 nºex-año (grupo Ex-NF) frente a 54 con ≥ 2 nºex-año (grupo Ex-F). Las características generales de ambos grupos están descritas en la tabla 1. No se encontraron diferencias salvo en el consumo tabáquico acumulado (número de paquetes-año), que era mayor en el grupo Ex-F.

Tabla 1: Características generales según fenotipo exacerbador

n = 108	Grupo Ex-NF < 2 nº ex-año (n=54)	Grupo Ex-F ≥ 2 nº ex-año (n=54)
EDAD – años (95% IC)	61,8 (58,1-65,5)	65,6 (62,8-68,4)
SEXO - %	H 85,3 / M 14,8	H 87 / M 13
FUMADOR - %	11,1	5,6
H, TABÁQUICA – nº paquetes-año (95% IC)*	44,7 (36,1-53,3)	72,5 (61,4-83,7)
HTA - %	53,7	53,7
DISLIPEMIA - %	16,7	20,4
DIABETES - %	20,4	27,8
C. ISQUÉMICA - %	5,6	9,3
I. CARDIACA - %	11,1	13
SAHOS - %	25,9	14,8

* p < 0,05
(95% IC) = intervalo de confianza al 95%

En cuanto a las características clínicas (tabla 2), se observó que existían diferencias en la medición de la disnea entre ambos grupos (tanto mediante la escala mMRC como con el BDI), así como en los cuestionarios de calidad de vida (salvo en el cuestionario CAT), de manera que los pacientes más exacerbadores presentaron peor calidad de vida, así como mayores puntuaciones en ansiedad-depresión. La distribución de pacientes según la clasificación GOLD situó a la mayoría de los pacientes en los estadíos más graves (III y IV). Igualmente sucedió al analizar el índice BODE (tabla 2).

Desde el punto de vista funcional (tabla 3), la mitad de los pacientes presentaron una obstrucción grave según FEV_1 postbroncodilatación (FEV_1 < 50%) aunque era mayor en los pacientes más exacerbadores (diferencia entre grupos de 300 mL) (p < 0,05). Mientras que al analizar la tolerancia al ejercicio, se observó que no se encontraron diferencias entre ambos grupos; tanto en la PM6M como en la PECP máxima y submáxima.

Se realizó un análisis de correlación en el que no encontramos asociación entre los niveles de gravedad o capacidad de ejercicio y el número de exacerbaciones. Por tanto, no se pudo realizar un modelo de regresión logística para valorar qué grado funcional o nivel de tolerancia al ejercicio pudiera predecir ser más o menos exacerbador.

Otro aspecto importante que se analizó fue el número y las características de las exacerbaciones. El grupo Ex-NF presentó una media de 0,52 exacerbaciones en el último año (0,52±0,50) frente a 6.15 exacerbaciones en el grupo Ex-F (6,15±4,33) (p < 0,05); existiendo diferencias en cuanto a los recursos sanitarios utilizados (tabla 4).

Tabla 2: Características clínicas según fenotipo exacerbador

n = 108	Grupo Ex-NF < 2 nº ex-año (n=54)	Grupo Ex-F ≥ 2 nº ex-año (n=54)
TOS - %	53,7	64,8
EXPECTORACIÓN - %	51,9	50
DOLOR TORÁCICO - %	5,6	9,3
DISNEA mMRC - grado (95% IC)*	2,1 (1,9-2,4)	2,7 (2,5-2,9)
DISNEA BDI - ptos (95% IC)*	6 (5,2-6,8)	4,3 (3,7-4,9)
HADS: ANSIEDAD / DEPRESIÓN - ptos (95% IC)*	4,4 (3,3-5,5) / 4,1 (3,2-5,1)	7,2 (5,9-8,6) / 6,6 (5,3-7,9)
SGRQ - ptos (95% IC)*	48,1 (42,7-53,6)	64,2 (59,8-68,5)
CRQ - ptos (95% IC)*	88,7 (81,9-95,4)	71,5 (65,3-77,7)
CAT - ptos (95% IC)§	17,1 (12,8-21,4)	21,8 (16,6-27,1)
GOLD*		
estadio I (%)	2,6	--
estadio II (%)	20,2	8
estadio III (%)	30,8	22
estadio IV (%)	46,2	70
BODE (95% IC)*	3,9 (3,2-4,6)	4,9 (4,2-5,6)
cuartil 1: 0-2 (%)	25	11,4
cuartil 2: 3-4 (%)	37,5	32,5
cuartil 3: 5-6 (%)	28	32,5
cuartil 4: 7-10 (%)	9,5	23,6
DOSE - ptos (95% IC)*	2,4 (1,3)	4,5 (1,4)

* p < 0,05
§ se realizó en un subgrupo de 27 pacientes
ptos = puntuación de los distintos cuestionarios y escalas
(95% IC) = intervalo de confianza al 95%

Tabla 3: Parámetros funcionales entre no exacerbadores y exacerbadores

n = 94	Grupo Ex-NF < 2 nº ex-año (n=50)	Grupo Ex-F ≥ 2 nº ex-año (n=44)
FEV_1 - L (95% IC)* FEV_1 %	1,38 (1,2-1,6) 47,0	1,08 (9,5-1,2) 40,1
PM6M – m (95% IC)	376,8 (330,7-423)	330,1 (280-380,3)
VO_2 MÁX - ml/min (95% IC) VO_2MÁX %	1031,2 (913,7-1148,8) 55,6	946,8 (861-1033) 53,5
VO_2 / KG – ml/min/kg (95% IC)	13,8 (12,2-15,4)	12,7 (3,5)
SUBMÁX - seg (95% IC)§	437,8 (341-534,56)	485,2 (399-571,5)

* p < 0,05
§ se realizó en un subgrupo de 53 pacientes
(95% IC) = intervalo de confianza al 95%

Tabla 4: Características de las exacerbaciones y recursos sanitarios utilizados

n = 94	Grupo Ex-NF < 2 nº ex-año (n=54)	Grupo Ex-F ≥ 2 nº ex-año (n=54)
AMBULATORIAS (95% IC)*	0,3 (0,2-0,5)	3,4 (1,9-4,8)
URGENCIAS (95% IC)*	0,2 (0,05-0,3)	2,0 (1,7-2,7)
INGRESO (95% IC)*	0,3 (0,15-0,5)	0,9 (0,6-1,2)
UCI (95% IC)	0,2 (0,04-0,4)	0,1 (0,02-0,16)
TANDAS ANTIBIÓTICO (95% IC)*	0,5 (0,4-0,6)	3,8 (3-4,7)
CICLOS CORTICOIDES (95% IC)*	0,4 (0,2-0,5)	2,7 (1,9-3,5)
NEUMONÍA (95% IC)	0,2 (0,1-0,4)	0,1 (0,02-0,2)

* p < 0,05
(95% IC) = intervalo de confianza al 95%

DISCUSIÓN

Nuestra serie describe que los pacientes EPOC exacerbadores frecuentes estudiados tienen un mayor consumo tabáquico acumulado, gravedad de la enfermedad, deterioro en su disnea, peor calidad de vida y peores índices pronósticos, así como una mayor utilización de recursos sanitarios. Sin embargo, la capacidad de esfuerzo no fue diferente de la de los no exacerbadores frecuentes.

El número de paquetes-año fue un factor relacionado con las exacerbaciones, encontrándose un mayor consumo en el grupo Ex-F; en contraposición con los datos encontrados en el estudio ECLIPSE[11] donde las diferencias se observan en el estado de fumador o exfumador y no en el consumo tabáquico acumulado no siendo éste un factor predictor de exacerbaciones futuras. Bafadhel et al[29] tampoco encuentran diferencias en cuanto al número de paquetes-año a pesar de la heterogeneidad de las exacerbaciones. En relación al tabaquismo activo, la mayoría de las series incluyen un porcentaje de fumadores activos en torno al 30%[11,12,29], siendo esta una diferencia sustancial frente al porcentaje de nuestros pacientes que continuaban fumando al inicio del estudio (11,1% y 5,6% en Ex-F y Ex-NF respectivamente). El hecho de tener los Ex-F mayor consumo acumulado, más que un efecto causal sobre las exacerbaciones podria estar relacionado con la mayor gravedad de la enfermedad encontrada.

Los pacientes exacerbadores frecuentes presentaron mayor sintomatología[11,18]. Concretamente, en nuestro estudio, este grupo tenia mayor disnea, medida mediante escala mMRC o BDI. En este sentido, en ECLIPSE un grado ≥ 2 de disnea mMRC tiene casi dos veces más riesgo de presentar exacerbaciones futuras frente a pacientes con menor grado de disnea[11]. Otros síntomas como la presencia de tos o expectoración crónica se presentó de manera similar en ambos grupos, a diferencia de los resultados descritos en COPDGene[18], que describen exacerbaciones frecuentes en los pacientes que presentaban tos y expectoración.

En cuanto a la calidad de vida, los datos que se obtuvieron fueron coincidentes con otros estudios previos[11,14], encontrando una menor calidad de vida en los pacientes más exacerbadores. El resultado de un mayor deterioro con el SGRQ y el CRQ fueron evidentes. Sin embargo, con el CAT no hubo diferencias significativas; posiblemente por la incorpo-

ración de dicho test en una fase ulterior, y un menor tamaño muestral. A pesar de ello, el CAT ha demostrado una correlación moderada con el SGRQ[22] siendo sus variaciones de utilidad en las exacerbaciones, aunque los límites no están suficientemente contrastados y tampoco se ha estudiado su comparación con el CRQ en exacerbaciones.

Por otro lado, los pacientes exacerbadores frecuentes tuvieron índices de BODE mayores en, al menos, 1 punto. La diferencia fue mayor en el índice DOSE, aunque no fue nada sorprendente ya que éste incluye el número de exacerbaciones.

Las actuales guías de práctica clínica acerca del tratamiento de la EPOC inciden en la necesidad de hacer, de manera sistemática, detección temprana de la ansiedad y/o depresión en los pacientes diagnosticados de EPOC[6]; por lo que se recogió la cuantificación del riesgo de presentar alguna de las dos patologías mediante la escala HADS. En general, un alto porcentaje de los pacientes con EPOC tienen ansiedad y/o depresión aumentadas y, este hecho, parece relacionarse con la gravedad y evolución de la enfermedad, así como con la necesidad de ingresos y utilización de recursos sanitarios. Parece concluyente, en nuestro estudio, que ser más exacerbador está relacionado con mayores niveles de ansiedad y/o depresión (4,4/4,1 en los menos exacerbadores frente a 7,2/6,6 en los exacerbadores frecuentes, puntuaciones de ansiedad y depresión respectivamente). Y aunque las evidencias en esa dirección aún no son determinantes, sería un punto importante la propuesta de realizar un tratamiento específico respecto a dichas manifestaciones y ver su posible repercusión sobre exacerbaciones futuras.

Se ha demostrado que el aumento de la disnea, el deterioro en la calidad de vida y el aumento en los niveles de ansiedad y/o depresión son factores que complican e inciden de manera negativa en la historia natural de la enfermedad, no sólo en cuanto a la evolución de la misma sino también en relación con el pronóstico[12,13.14].

Por regla general, las exacerbaciones son más frecuentes y más graves con el aumento de la severidad de la EPOC[11] y, aunque existe una heterogeneidad entre las diferentes exacerbaciones, éstas van asociadas a una disminución funcional (FEV_1). A pesar de que sólo se realizó un análisis basal (no dispusimos de los resultados del seguimiento), los datos funcionales se asemejaron a los hallazgos encontrados en la literatura[11,12,13,29]. En el estudio ECLIPSE[11] el porcentaje de pacientes EPOC exacerbadores frecuentes en los estadios GOLD III y IV era del 33 y 47% respectivamente, frente al 22 y 70% en nuestra serie; y un 22% incluidos en el estadio II frente al 8% en nuestro caso.

A pesar de que existían diferencias en distintos parámetros clínicos y espirométricos, la tolerancia al esfuerzo pareció no verse influenciada por la circunstancia de ser exacerbador más o menos frecuente. Este hecho no ha sido analizado en la literatura, pues los grandes estudios sobre exacerbaciones realizados no incluyen medidas de esfuerzo. Nuestros datos lo sugieren y, además, con tres tipos de medidas de valoración de esfuerzo: PM6M, PECP y prueba submáxima o endurance. Es de destacar que no encontramos significación aún cuando la diferencia de media de exacerbaciones entre grupos era muy llamativa (0,52 Ex-NF frente a 6,15 en el grupo Ex-F). Estos hallazgos necesitarían confirmación en una población menos seleccionada que la nuestra.

Cada vez se están incorporando más, medidas de capacidad física y no solo de tolerancia al ejercicio. Sabemos que, al menos en estudios poblacionales, una menor actividad física en EPOC conlleva un aumento de los ingresos hospitalarios y de la mortalidad[30]. Se puede realizar una aproximación sencilla como propone GesEPOC (actividad leve, moderada o alta)[6] o mediante cuestionarios algo más complejos y que, con frecuencia, sobreestiman la actividad o, también, mediante podómetros o acelerómetros. Posiblemente, estos últimos, son los más exactos pero sólo aplicables para estudios y no para la práctica clínica habitual.

El ser Ex-F se relacionó con un mayor uso de recursos sanitarios (medicación, atención ambulatoria, visitas a urgencias, ingresos hospitalarios). En nuestra serie, no hubo diferencias en cuanto a la presencia de neumonías o necesidad de atención en UCI.

Aunque podría ser esperable, no encontramos diferencias de comorbilidades entre ambos grupos. Quizás un examen más exhaustivo, usando el propuesto Indice Comorbidity test (COTE)[31] podría haber tenido algún interés.

Nuestro estudio tiene sesgos inevitables, pues es un grupo de pacientes con indicación de rehabilitación y con aceptación para llevarlo a cabo, por lo que pueden no ser tomados como representativos de los pacientes con EPOC con esos grados de afectación. Asímismo, no tenemos aún datos de seguimiento a largo plazo que hubiesen sido importantes pudiéndose evaluar la morbimortalidad o el impacto de la rehabilitación respiratoria, en cuanto a cambios en las exacerbaciones de dichos pacientes. Sobre este punto ya hay evidencias en pequeños estudios randomizados (grado de recomendación B).

También hemos de tener en cuenta el tamaño

muestral que pudiera limitar los resultados obtenidos. Por tanto, sería interesante ampliar el estudio para valorar mejor las características de los pacientes exacerbadores, teniendo en cuenta que dichos pacientes pertenecen a un subgrupo distinto, fácilmente identificable y que pueden ser objeto de estrategias específicas para mejorar su manejo y, así, prevenir las exacerbaciones.

El inconveniente mayor en el estudio, es que seguimos utilizando instrumentos clínicos muy rudimentarios para identificar las exacerbaciones. Un pequeño avance es la recogida de variaciones en los síntomas con 14 ítems mediante PDA: EXAcerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool-Patient Reported Outcome (EXACT-PRO)[32]; aunque no resuelve los problemas principales y, además, excluye su aplicabilidad en muchos casos. El futuro, sin duda, vendrá con la llegada de biomarcadores específicos de exacerbación que permitirán fenotipar los distintos tipos de exacerbaciones[29] y su evolución. En este momento tenemos ya biomarcadores para excluir exacerbaciones de otros diagnósticos diferenciales (dímero-D, troponina, proBNP, procalcitonina; para TEP, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o neumonías). La selección por el color del esputo[33] y la cantidad de eosinófilos[34] (> o < del 2%) para el tratamiento de las exacerbaciones inflamatorias, así como otras propuestas (TL1b en esputo, CLCX10, etc.)[33] irán demostrando su utilidad con el tiempo, pero aún no hay evidencias contrastadas para su aplicabilidad.

Como conclusión, nuestro estudio muestra una relación muy importante de los exacerbadores frecuentes con síntomas (disnea), historia tabáquica acumulada, gravedad, calidad de vida y diferentes índices pronósticos; aunque la capacidad y tolerancia al esfuerzo no parece igualmente relacionada. Serían, por tanto, necesarios estudios más amplios y controlados sobre este aspecto en pacientes EPOC no seleccionados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sobradillo V, Miravitlles M, Jiménez MA et al. Estudio IBERPOC en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo. Arch Bronconeumol 1999; 35: 159-166.
2. Soriano JB, Miravitlles M, Borderías L et al. Diferencias geográficas en la prevalencia de EPOC en España: relación con hábito tabáquico, tasas de mortalidad y otros determinantes. Arch Bronconeumol 2010; 46: 522-530.
3. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [homepage]. GOLD; 2011 [actualizado febrero 2013; acceso 13 de marzo de 2013]. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD 2011. Disponible en: http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html
4. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004; 350(26): 2645-2653.
5. Hersh CP. Pharmacogenomics of chronic obstructive pulmonary disease: challenges and opportunities. Pharmacogenomics 2010; 11(2): 237-247.
6. Miravitlles M, Almagro P, Ancochea J et al. Comité Ejecutivo de la GesEPOC. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Arch Bronconeumol 2012; 48 Supl 1:1-83.
7. Rodriguez-Roisin, R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. Chest 2000; 117(5 Suppl 2): 398S-401S.
8. Han MK, Agusti A, Calverley PM et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182(5):598-604. Citado en PubMed PMID 20522794.
9. Miravitlles M. Tratamiento individualizado de la EPOC: una propuesta de cambio. Arch Bronconeumol 2009; 45 Supl 5:27-34.
10. Miravitlles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Fenotipos clínicos de la EPOC. Identificación e implicaciones para las guías de tratamiento. Arch Bronconeumol 2012; 48:86-98.
11. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med 2010; 363: 1128-38.
12. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2002; 57: 847-852.
13. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS et al. Longitudinal changes in the nature, severity and frequency of COPD exacerbations. Eur Respir J 2003; 22: 931-936.
14. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1418-1422.
15. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. Lancet 2007; 370(9589): 786-796.
16. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. Chest 2003; 124(2): 459-467.
17. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2005; 60(11): 925-931.
18. Kim V, Han MK, Vance GB et al. The Chronic Bronchitic Phenotype of COPD: An Analysis of the COPDGene Study. Chest 2011; 140(3): 626-633.
19. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease GOLD executive summary. Am J Resp Crit Care Med 2007; 176(6): 532-55.
20. Ferrer M, Alonso J, Prieto L et al. Validity and reability of the St George's Respiratory Questionnaire after adaptation to a different language and culture: the Spanish example. Eur Repir J 1996; 9(6):1160-1166. Citado en PubMed PMID 8804932.
21. Güell R, Casan P, Sangenís M et al. Traducción española y

validación de un cuestionario de calidad de vida en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Arch Bronconeumol 1995; 31(5): 202-210.

22. Jones PW, Harding G, Berry P et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. Eur Respir J 2009; 34: 648-54.
23. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand 1983; 67(6):361-370. Citado en PubMed PMID 6880820.
24. Celli B, 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(10): 1005-1012.
25. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH 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(12): 1189-1195.
26. Casan P, Burgos F, Barberá JA et al. Manual SEPAR de procedimientos. Módulo 3. Procedimientos de evaluación de la función pulmonar. Madrid: Luzán 5; 2002.
27. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS Statement: Guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 111-117.
28. 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(5): 669-674.
29. Bafadhel M, McKenna S, Terry S et al. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Identification of biologic clusters and their biomarkers. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184(6): 662-671.
30. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M et al. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. Thorax 2006; 61(9): 772-778.
31. Divo M, Cote C, de Torres JP et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2012; 186(2): 155-161.
32. Leidy NK, Wilcox T, Jones PW et al. EXACT-PRO Study Group. Standardizing Measurement of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations Reliability and Validity of a Patient-reported Diary. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183(3): 323-329.
33. Soler N, Agustí C, Angrill J et al. Bronchoscopic validation of the significance of sputum purulence in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2007; 62(1): 29-35.
34. Bafadhel M, McKenna S, Terry S et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2012; 186(1): 48-55.

SPIRIVA® Respimat®

tiotropio

Soft Mist™ Inhaler

Una nueva generación en dispositivos de inhalación.

Spiriva® Respimat® es un inhalador multidosis *(30 dosis de 5 µg = 60 pulsaciones de 2,5 µg)*

1 vez al día, 2 pulsaciones

- Consigue un mayor depósito pulmonar[1*]
- Consigue un menor depósito en boca y garganta[1*]

1. Pitcairn G et al. Journal of aerosol medicine. Volume 18, number 3, 2005. *Estudio realizado con budesonida.

Boehringer Ingelheim

SPIRIVA® Respimat®

tiotropio

SPIRIVA® RESPIMAT®. 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Spiriva® Respimat® 2,5 microgramos, solución para inhalación. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** La dosis liberada es de 2,5 microgramos de tiotropio por pulsación (una dosis son 2 pulsaciones) y es equivalente a 3,124 microgramos de bromuro de tiotropio monohidrato. La dosis liberada es la dosis disponible para el paciente después de pasar por la boquilla. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Solución para inhalación. Solución para inhalación transparente, incolora. **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** Este medicamento es únicamente para uso por vía inhalatoria. El cartucho sólo puede introducirse y utilizarse con el inhalador Respimat® (ver 4.2). Una dosis son dos pulsaciones del inhalador Respimat®. La dosis recomendada para adultos es de 5 microgramos de tiotropio administrados en dos pulsaciones del inhalador Respimat® una vez al día y a la misma hora. No debe superarse la dosis recomendada. 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 de moderada a grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min) ver 4,4 y 5,2. Los pacientes con insuficiencia hepática pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada (ver 5.2). Pacientes pediátricos: Spiriva® Respimat® no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia (ver 5.1 y 5.2). Para asegurar la correcta administración del medicamento, el paciente debe ser instruido por un médico u otros profesionales sanitarios en cómo usar el inhalador. Instrucciones de uso y manipulación para el paciente El inhalador Spiriva® Respimat® está compuesto por: tapa, boquilla, válvula de aire, botón de liberación de dosis, cierre de seguridad, base transparente, elemento perforador, indicador de dosis y cartucho. Inhalador Spiriva® Respimat® y cartucho Spiriva® Respimat® Introducción del cartucho y preparación para su utilización Antes de la primera utilización son necesarios los pasos del 1 al 6: 1 Con la tapa verde cerrada, presionar el cierre de seguridad y retirar la base transparente. 2 Sacar el cartucho de la caja. Empujar el extremo estrecho del cartucho dentro del inhalador hasta que haga clic. El cartucho debe empujarse suavemente contra una superficie firme para asegurar que se ha introducido completamente. No sacar el cartucho una vez se ha introducido en el inhalador. 3 Colocar nuevamente la base transparente. No volver a retirar la base transparente. Preparación del inhalador Spiriva® Respimat® para la primera utilización 4 Sujetar el inhalador Spiriva® Respimat® en posición vertical, con la tapa verde cerrada. Girar la base en la dirección de las flechas rojas de la etiqueta hasta que haga clic (media vuelta). 5 Abrir completamente la tapa verde. 6 Dirigir el inhalador Spiriva® Respimat® hacia el suelo. Presionar el botón de liberación de dosis. Cerrar la tapa verde. Repetir los pasos 4, 5 y 6 hasta observar una nube. Después, repetir los pasos 4, 5 y 6 tres veces más para asegurar que el inhalador está listo para ser utilizado. Ahora su inhalador Spiriva® Respimat® está listo para ser utilizado. Estos pasos no afectan al número de dosis disponibles. Después de la preparación, su inhalador Spiriva® Respimat® podrá liberar 60 pulsaciones (30 dosis). Utilización del inhalador Spiriva® Respimat® Necesitará usar este inhalador SÓLO UNA VEZ AL DÍA. Cada vez que lo use, realice DOS PULSACIONES. I Sujetar el inhalador Spiriva® Respimat® en posición vertical, con la tapa verde cerrada, para evitar la liberación accidental de dosis. Girar la base en la dirección de las flechas rojas de la etiqueta hasta que haga clic (media vuelta). II Abrir completamente la tapa verde. Espirar lenta y profundamente, luego cerrar los labios alrededor del final de la boquilla sin cubrir las válvulas de aire. Dirigir el inhalador Spiriva® Respimat® hacia la parte posterior de la garganta. Presionar el botón de liberación de dosis mientras inspira lenta y profundamente a través de la boca y continuar inspirando lentamente tanto tiempo como pueda. Mantener la respiración durante 10 segundos o hasta que le sea posible. III Repetir los pasos I y II para completar la dosis. Necesitará usar este inhalador sólo UNA VEZ AL DÍA. Cierre la tapa verde hasta que vuelva a utilizar su inhalador Spiriva® Respimat®. Si no ha utilizado el inhalador Spiriva® Respimat® durante más de 7 días, libere una pulsación hacia el suelo. Si no ha utilizado el inhalador Spiriva® Respimat®durante más de 21 días, repita los pasos del 4 al 6 hasta que observe una nube. Entonces repita los pasos del 4 al 6 tres veces más. Cuándo cambiar el inhalador Spiriva® Respimat® El inhalador Spiriva® Respimat® contiene 60 pulsaciones (30 dosis). El indicador de dosis marca, aproximadamente, cuánta medicación queda. Cuando el indicador alcance la zona roja de la escala, aproximadamente queda medicación para 7 días (14 pulsaciones). En este momento necesita una nueva receta médica de Spiriva® Respimat®. Una vez el indicador de dosis ha alcanzado el final de la zona roja (es decir, se han utilizado las 30 dosis), el inhalador Spiriva® Respimat® está vacío y se bloquea automáticamente. En este punto la base ya no puede girarse más. Como máximo, tres meses después de haber sido utilizado, el inhalador Spiriva® Respimat® debe desecharse aunque no haya sido utilizado todo el medicamento. Cómo mantener el inhalador Limpiar la boquilla incluyendo la parte metálica que se encuentra dentro de la misma, sólo con un trapo húmedo o un pañuelo, al menos una vez a la semana. Cualquier pequeña decoloración de la boquilla no afecta el funcionamiento del inhalador Spiriva® Respimat®. Si es necesario, limpiar con un trapo húmedo la parte exterior del inhalador Spiriva® Respimat®. **4.3 Contraindicaciones** Spiriva® Respimat® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al bromuro de tiotropio, a la atropina o a sus derivados, p.ej. ipratropio u oxitropio, o a cualquiera de los excipientes (ver 6.1). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** El bromuro de tiotropio, como broncodilatador de mantenimiento de administración una vez al día, no debe 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, solución para inhalación, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad inmediata. De acuerdo con 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. Los medicamentos inhalados pueden provocar broncoespasmo inducido por la inhalación. Spiriva® Respimat® debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos del ritmo cardíaco conocidos (ver 5.1.). En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min), el bromuro de tiotropio sólo debe utilizarse si el beneficio esperado supera el riesgo potencial, ya que la concentración plasmática aumenta cuando la función renal está disminuida. No existe experiencia a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal grave (ver 5.2). Debe advertirse a los pacientes que eviten la introducción de la pulsación en los ojos. Se les debe indicar que ello puede provocar o empeorar un glaucoma de ángulo estrecho, dolor o molestia ocular, visión borrosa transitoria, halos visuales o imágenes coloreadas, junto con enrojecimiento ocular por congestión de la conjuntiva y edema de la córnea. Si se desarrolla alguna combinación de estos síntomas oculares, los pacientes deben interrumpir el uso de bromuro de tiotropio y consultar inmediatamente a 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 4.9). **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 bromuro de tiotropio ha sido utilizado conjuntamente con otros medicamentos habitualmente utilizados en el tratamiento de la EPOC, incluyendo broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas y corticoides orales e inhalados sin evidencia clínica de interacciones. La administración simultánea de bromuro de tiotropio con otros medicamentos conteniendo anticolinérgicos no se ha estudiado y por lo tanto, no se recomienda. **4.6 Embarazo y lactancia** No se dispone de datos clínicos sobre la exposición al bromuro de tiotropio durante el embarazo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva asociada a toxicidad materna (ver 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Spiriva® Respimat® debería utilizarse durante el embarazo sólo cuando esté claramente indicado. Se desconoce si el bromuro de tiotropio se excreta en la leche materna. A pesar de que los estudios en roedores muestran que el bromuro de tiotropio se excreta sólo en pequeñas cantidades en la leche materna, el uso de Spiriva® Respimat® no se recomienda 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® Respimat® debe tomarse considerando el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Spiriva® Respimat® para la mujer. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La aparición de mareo o visión borrosa puede influir la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. **4.8 Reacciones adversas** a) Descripción general Muchas de las reacciones adversas listadas pueden atribuirse a las propiedades anticolinérgicas del bromuro de tiotropio. b) Tabla de reacciones adversas según la terminología MedDRA Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas listadas a continuación se basan en porcentajes de incidencia bruta de reacciones adversas al fármaco (es decir, acontecimientos atribuidos a tiotropio) observadas en el grupo de tiotropio (2.802 pacientes) recopiladas de 5 ensayos clínicos controlados con placebo con períodos de tratamiento en un rango desde 12 semanas a 1 año. Las reacciones adversas han sido ordenadas según sus frecuencias utilizando la siguiente clasificación: 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). Clasificación por órganos y sistemas/Término preferente MedDRA Frecuencia Trastornos del metabolismo y de la nutrición (Deshidratación/ No conocida*); Trastornos del sistema nervioso (Mareos/ Poco frecuente, Cefalea/Poco frecuente, Insomnio/No conocida*); Trastornos oculares (Glaucoma/ Rara, Aumento de la presión intraocular/ Rara, Visión borrosa/ Rara); Trastornos cardiacos (Fibrilación auricular/Poco frecuente, Palpitaciones/Poco frecuente, Taquicardia supraventricular/ Poco frecuente, Taquicardia/ Poco frecuente); Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (Tos/Poco frecuente, Epistaxis/Poco frecuente, Faringitis/Poco frecuente, Disfonía/Poco frecuente, Broncoespasmo/Rara, Laringitis/Rara, Sinusitis/No conocida*); Trastornos gastrointestinales (Sequedad de boca/Frecuente, Estreñimiento/ Poco frecuente, Candidiasis orofaríngea/Poco frecuente, Disfagia/Poco frecuente, Reflujo gastroesofágico/ Rara, Caries dental/Rara, Gingivitis/ Rara, Glositis/ Rara, Estomatitis/ Rara, Obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico/ No conocida*, Náuseas/ No conocida*); Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos del sistema inmunológico (Erupción/Poco frecuente, Prurito/Poco frecuente, Edema angioneurótico/Rara, Urticaria/ Rara, Infección de la piel/Úlcera de la piel/ Rara, Piel seca/Rara, Hipersensibilidad (incluyendo reacciones inmediatas)/ No conocida*); Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (Tumefacción en articulación/ No conocida*); Trastornos renales y urinarios (Retención urinaria/ Poco frecuente, Disuria/Poco. frecuente, Infección del tracto urinario/ Rara). *frecuencia desconocida, no se observó reacción adversa al fármaco en 2.802 pacientes. c) Información relativa a las reacciones adversas individuales graves y/o que ocurren con frecuencia Las reacciones adversas observadas frecuentemente en ensayos clínicos controlados fueron las reacciones adversas de los anticolinérgicos, tales como la sequedad de boca que ocurre en aproximadamente el 3,2 % de los pacientes. En cinco ensayos clínicos, la sequedad de boca provocó el abandono de los estudios en 3 de los 2.802 pacientes tratados con tiotropio (0,1 %). Reacciones adversas graves relacionadas con efectos anticolinérgicos incluyen glaucoma, estreñimiento, obstrucción intestinal incluyendo íleo paralítico y retención urinaria. Información adicional para grupos de pacientes especiales Puede darse un incremento de los efectos anticolinérgicos al aumentar la edad. **4.9 Sobredosis** Dosis elevadas de bromuro de tiotropio pueden provocar la aparición de signos y síntomas anticolinérgicos. No obstante, después de la administración de una dosis única inhalada de hasta 340 microgramos de bromuro de tiotropio en voluntarios sanos, no se observaron efectos adversos anticolinérgicos sistémicos. Adicionalmente, no se han observado reacciones adversas relevantes, a parte de sequedad de boca/garganta y sequedad de la mucosa nasal, en voluntarios sanos que recibieron hasta 40 microgramos de solución de tiotropio para inhalación durante 14 días, con la excepción de una reducción pronunciada del flujo salivar a partir del séptimo día. No se observaron reacciones adversas significativas en 4 estudios a largo plazo llevados a cabo en pacientes con EPOC con una dosis diaria de 10 microgramos de solución de tiotropio para inhalación durante 4-48 semanas. La intoxicación aguda por ingestión oral accidental de solución para inhalación de tiotropio del cartucho es poco probable, debido a su baja biodisponibilidad oral. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS** (Ver ficha técnica completa). **6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1 Lista de excipientes** Cloruro de benzalconio, edetato disódico, agua purificada, ácido clorhídrico 3,6 % (para ajuste de pH) **6.2 Incompatibilidades** No procede. **6.3 Periodo de validez** 3 años. Periodo de validez en uso: 3 meses **6.4 Precauciones especiales de conservación** No congelar. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** Tipo de envase y material en contacto con el medicamento: Solución contenida en un cartucho de polietileno/polipropileno con un tapón de polipropileno con un anillo de sellado de silicona integrado. El cartucho está incluido en un cilindro de aluminio. Tamaño de envases y dispositivos disponibles: Envase individual: 1 inhalador Respimat® y 1 cartucho que proporciona 60 pulsaciones (30 dosis). Envase doble: 2 envases individuales, cada uno contiene 1 inhalador Respimat® y 1 cartucho que proporciona 60 pulsaciones (30 dosis). Envase triple: 3 envases individuales, cada uno contiene 1 inhalador Respimat® y 1 cartucho que proporciona 60 pulsaciones (30 dosis). Envase de ocho: 8 envases individuales, cada uno contiene 1 inhalador Respimat® y 1 cartucho que proporciona 60 pulsaciones (30 dosis). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizarán de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Strasse 173 D-55216 Ingelheim am Rhein Alemania **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** 69.589 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Febrero 2008. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** Agosto 2010. **11. PRESENTACION Y PVP.** Envase con un inhalador Respimat y un cartucho que proporciona 60 pulsaciones (30 dosis). PVP IVA: 52,76 €. **12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Medicamento de aportación reducida.

QUIMERISMO DONANTE-RECEPTOR COMO ORIGEN DEL DESARROLLO DE BRONQUIOLITIS OBLITERANTE EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE RETRASPLANTE DE TRÁQUEA EN RATAS

P. Moreno Casado[1,4], J. R. Cano García[1], R. Ramírez Chamond[2], D. Espinosa Jiménez[1,4], A. Álvarez Kindelán[1,4], R. Sánchez Sánchez[3], C. Baamonde Laborda[1,4], F. Cerezo Madueño[1,4], F. J. Algar Algar[1,4], Á. Salvatierra Velázquez[1,4].

[1]Unidad Gestión Clínica de Cirugía Torácica y Trasplante Pulmonar. H. U. Reina Sofía, Córdoba. [2]Experimental. [3]Servicio de Anatomía Patológica, H U Reina Sofía, Córdoba. [4]Grupo Asociado Neoplasias Torácicas-Trasplante Pulmonar. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC).

Financiado por Fundación Neumosur.

Resumen

Objetivos: 1. Desarrollar un modelo de bronquiolitis obliterante en ratas (BO), mediante trasplante heterotópico de tráquea; 2. Eliminar el componente de rechazo alogénico mediante el reimplante del injerto en un animal isogénico; y 3. Estudiar la respuesta inflamatoria persistente que podría autoperpetuar la lesión.

Métodos: Se utilizaron ratas de las razas Lewis (LW), Wistar (W) y Brown Norway (BN). Se realizaron trasplantes singénicos (LW-LW, n=14; W-W, n=6; y BN-BN, n=6) y alogénicos A➔B (LW-W, n=6; BN-LW, n=6; y W-LW, n=6), alojando el injerto en el tejido celular subcutáneo cervical. Tras 15 días, se explantó el injerto e implantó en una tercera rata singénica o alogénica por otros 15 días, estableciendo un modelo de retrasplante A-B-A y A-B-B. Los injertos se procesaron para realizar estudios histológicos e inmunohistoquímicos. El origen de las células epiteliales se analizó mediante PCR.

Resultados: El retrasplante de tráquea, tanto en el diseño A-B-B como A-B-A, dió lugar a la aparición de una rápida respuesta inflamatoria compatible con un proceso de BO, en aquellos animales que habían desarrollado rechazo por trasplante alogénico previo. En trasplantes ♀-♂-♀, se detectaron células con el cromosoma Y en tráqueas del 2º receptor ♀.

Conclusiones: En el modelo de retrasplante de tráquea en ratas, junto a los hallazgos típicos de BO se produce una respuesta inflamatoria leve-moderada compatible con un rechazo celular MHC incompatible. Células procedentes del primer receptor se integrarían en la tráquea del segundo trasplante, produciéndose un quimerismo donante receptor, que sería el responsable, en último término, del desarrollo de BO.

Palabras clave: Trasplante pulmonar. Rechazo crónico. Bronquiolitis obliterante. Disfunción crónica del injerto pulmonar.

DONOR-RECEIVER CHIMERISM AS THE ORIGIN OF OBLITERATIVE BRONCHIOLITIS IN AN EXPERIMENTAL MODEL FOR TRACHEA RE-TRANSPLANT IN RATS

Abstract

Objectives: 1. Develop an obliterative bronchiolitis (OB) model in rats, by means of heterotopic trachea transplant; 2. Eliminate the allogenic rejection component by re-implanting a graft in an isogenic animal; and 3. Study the persistent inflammatory response that could self-perpetuate the injury.

Methods: The following rat breeds were used: Lewis (LW), Wistar (W) and Brown Norway (BN). Syngenic (LW-LW, n=14; W-W, n=6; and BN-BN, n=6) and allogenic A➔B (LW-W, n=6; BN-LW, n=6; and W-LW, n=6) transplants were performed, housing the graft in the cervical subcutaneous cellular tissue. After 15 days, the graft was removed and implanted into a third syngenic or allogenic rat for another 15 days, to establish a re-transplant model A-B-A and A-B-B. The grafts were processed to carry out histological and immunohistochemical studies. The origin of the epithelial cells was analyzed using PCR.

Results: The tracheal re-transplant, both in the A-B-B and A-B-A design, gave rise to the appearance of a rapid inflammatory response compatible with OB process, in those animals that rejected the transplant due to previous allogenic transplant. In ♀ -♂ -♀ transplants, cells were detected with the Y chromosome in trachea of the 2nd ♀ receiver.

Conclusions: In the trachea re-transplant model in rats, together with typical OB discoveries, a compatible slight-moderate inflammatory response takes place with an MHC incompatible cellular rejection. Cells from the first receiver became integrated into the trachea of the second transplant, producing a donor-receiver chimerism that would, in the final location, be responsible for the development of OB.

Key words: Lung transplant, chronic rejection, obliterative bronchiolitis, chronic dysfunction of the lung graft.

INTRODUCCIÓN

El trasplante de pulmón, realizado con éxito por primera vez en humanos por James Hardy en 1963[1], tras una extensa investigación previa desarrollada en perros, constituye la única opción de tratamiento para pacientes con enfermedad pulmonar en fase terminal y mal pronóstico a corto plazo, en los que mejora la

Recibido: 30 de julio de 2012. Aceptado: 6 de julio de 2013.

Ángel Salvatierra Velázquez
asalvati@separ.es

supervivencia y la calidad de vida[2].

A pesar de que en las últimas décadas se ha producido una mejora en los resultados del trasplante pulmonar gracias a los avances obtenidos en la técnica quirúrgica, la preservación pulmonar, la introducción de protocolos de inmunosupresión eficaces y un mejor manejo del donante, así como de las infecciones y del rechazo en el receptor, el principal factor determinante del éxito a largo plazo sigue siendo la aparición del síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS)[3].

El BOS, como expresión del rechazo crónico pulmonar, se caracteriza a nivel clínico por un descenso persistente del volumen espiratorio máximo forzado en el primer segundo (VEMS), que no responde a terapia broncodilatadora y, se correlaciona a nivel histológico, con la detección de BO[4]. Ésta afecta a la vía aérea pequeña, no cartilaginosa, y los hallazgos típicos consisten en la aparición de fibrosis e inflamación de la vía aérea con preservación de los espacios alveolares circundantes[5].

El BOS es la principal causa de morbilidad a largo plazo y mortalidad tras el trasplante de pulmón. Así, a los 5 años del trasplante el 50% de los pacientes desarrollan esta entidad, y sólo un 30-40% de los pacientes que desarrollan BOS sobreviven después de 5 años[6]. La patogénesis de la BO sigue sin esclarecerse, por lo que se ha desarrollado un profuso estudio en animales de experimentación con el objeto de desarrollar fármacos eficaces que pudieran enlentecer o controlar el proceso, ya que actualmente carece de tratamiento. Sólo algunos grupos contemplan el retrasplante como una opción para estos pacientes, siendo los resultados en términos de función del injerto y supervivencia inferiores a los del trasplante inicial[7].

En los últimos años se han desarrollado numerosos modelos en animales con el objeto de investigar el BOS. Estos modelos proporcionan una herramienta de enorme valor para investigar los posibles mecanismos inmunológicos que subyacen al BOS, así como para testar nuevas opciones de tratamiento efectivas. Así, se han realizado con éxito trasplantes unipulmonares en roedores[8], que sirven fundamentalmente para el estudio del rechazo agudo; en otro modelo, el del trasplante heterotópico de tráquea en roedores[9-10], aparecen lesiones similares histológicamente a la BO, con la ventaja de que técnicamente es más sencillo de realizar y requiere una menor curva de aprendizaje. La característica más importante del modelo heterotópico de tráquea es la naturaleza aloinmune del proceso patológico[11]. Se han estudiado mecanismos específicos de la respuesta inmune alogénica utilizando ratones transgénicos Knock-out para algún gen del complejo MHC, así como de las células B o T u otras células inflamatorias[12]. Estudios recientes han demostrado que las células epiteliales del donante serían la principal diana de esta respuesta inmune[13]. En este sentido el grupo de St. Louis postuló que el epitelio respiratorio es la primera diana del rechazo del injerto en un modelo murino de traqueítis obliterativa[14]

Se ha sugerido, asimismo, que en el trasplante de órganos se produce un quimerismo celular entre el órgano injertado y el tejido receptor, y que podría jugar un papel protector importante en el rechazo de órganos como el corazón o el riñón[15-16].

El objetivo del presente trabajo fue analizar nuestros resultados con el trasplante heterotópico de tráquea, y estudiar los mecanismos inmunológicos subyacentes tras eliminar el componente alogénico del mismo, desarrollando un modelo experimental de retrasplante en el que se reimplantó el injerto en un animal isogénico o alogénico respecto al primer donante.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para el desarrollo del modelo experimental se han utilizado un total de 136 ratas: 58 ratas de la raza Lewis, 48 de la raza Wistar y 30 de la Brown Norway, con pesos entre 250 y 350 gramos y 10-14 semanas de edad. Los animales fueron adquiridos a HarlanSprague-Dawley Inc. (Indianapolis, IN) (BN), y CharlesRiverCanada Inc. (St. Constant, PQ, Canada), (W y LW).Todas ellas en condiciones óptimas de estabulación establecidas por el Servicio de Experimentación Animal de la Universidad de Córdoba y la normativa legal vigente (R.D. 1201/2005). Los animales se mantuvieron en jaulas de plástico rellenas de serrín, manteniendo un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas, y con acceso a agua y pienso ad libitum. El proyecto se dividió en 2 fases: una inicial, en el que se desarrolló el modelo de trasplante heterotópico de tráquea; y un segundo periodo en el que se realizaron re-trasplantes traqueales en un tercer receptor de la misma cepa que el donante inicial (injerto singénico, esquema A-B-A), o de distinta cepa (injerto alogénico, A-B-B).

Primera fase: Desarrollo de un modelo de bronquiolitis obliterante en ratas mediante realización de trasplante heterotópico de tráquea

a) Obtención del injerto: Las ratas donantes se anestesiaron con pentobarbital sódico (80mg/Kg) por vía intraperitoneal. Posteriormente, se les rasuró la región torácica anterior, se realizó una esterno-laparotomía media ampliada hasta la región cervical; se expuso el mediastino anterior y se disecó el árbol traqueobron-

quial desde el cartílago tiroides hasta la bifurcación bronquial, extrayendo la tráquea desde el primer anillo hasta la carina. A continuación se colocó el injerto en una placa de Petri con suero fisiológico a 4ºC, y se lavó la luz con la misma solución, previo a su implante en el receptor.

b) Implante del injerto: Se anestesiaron las ratas receptoras con ketamina (50 mg/Kg) y atropina (80 mg/Kg) por vía intraperitoneal. Se les rasuró la región dorsal y se aplicó una solución descontaminante por vía tópica. Seguidamente, se realizó una incisión de aproximadamente 1-2 cm en la línea media cervical dorsal, paralelo a la columna vertebral y entre las 2 escápulas. Mediante disección roma, se creó un bolsillo subcutáneo, en el que se alojó el injerto del donante; se cerró la herida con puntos de seda y se colocó al animal en su caja, en la que se vigiló las horas subsiguientes para monitorizar la aparición de complicaciones en el despertar postanestésico. En ningún animal se dejó drenaje alguno tras la cirugía. Tampoco se administró medicación inmunosupresora en el postoperatorio.

c) Trasplantes singénicos: siguiendo la metodología detallada en los apartados a y b se realizaron trasplantes heterotópicos singénicos en las razas LW-LW, W-W y BN-BN. A los 15 días del implante, se sacrificaron las ratas receptoras tras anestesiarlas con pentobarbital sódico (80 mg/Kg) por vía intraperitoneal y exanguinarlas mediante sección de la aorta torácica, y se extrajeron y procesaron los injertos en formol para realizar después estudios histológicos.

d) Trasplantes alogénicos: igualmente, se realizaron trasplantes alogénicos en las mismas cepas, siguiendo el esquema LW-W, BN-LW y BN-W. Tras 15 días se sacrificaron los receptores del mismo modo que en el apartado c, y se procesaron las muestras para histología.

Segunda fase: Desarrollo de un modelo de retrasplante de tráquea singénico (A-B-A, A-C-A y B-C-B) y alogénico (A-B-B, A-C-C y B-C-C)

Utilizando ratas de las razas Lewis y Wistar, y usando el mismo procedimiento de cirugía experimental, se diseñó un modelo de retrasplante de tráquea en el cual, a los 15 días de trasplantar el injerto traqueal al primer receptor (siguiendo un esquema A-B), se explantó y se implantó a un tercer huésped de la misma raza que la primera donante (injerto singénico con el primer donante, esquema A-B-A), o de raza diferente (injerto alogénico, A-B-B). Se realizaron un total de 12 retrasplantes traqueales, 6 en cada esquema (A-B-A y A-B-B). Transcurridos 15 días del segundo trasplante, se sacrificaron los animales, se extrajeron los injertos tras disecar el bolsillo subcutáneo donde se alojaban, y se procesaron las muestras en tres fragmentos de igual tamaño para realizar estudios de PCR, histología e inmunohistoquímica. Con la finalidad de analizar la posible influencia del fondo genético en la aparición de rechazo del injerto, realizamos el mismo procedimiento en otras razas de ratas distintas. Así, se realizaron 12 retrasplantes en ratas Lewis y Brown-Norway siguiendo los esquemas A-C-A (singénico, n=6) y A-C-C (alogénico, n=6), y otros 12 retrasplantes en ratas Wistar y Brown Norway (6 singénicos B-C-B y otros 6 alogénicos B-C-C).

Estudio del quimerismo celular entre donante y receptor: Para estudiar el origen de las células epiteliales en los injertos traqueales, se realizaron trasplantes desde ratas hembras a machos y, desde estos últimos, a un tercer receptor hembra. Uno de los 3 fragmentos en los que se dividió cada injerto traqueal al sacrificar el tercer huésped en los esquemas A-B-A/A-B-B se envió en un frasco estéril con suero fisiológico para su estudio inmediato. Se determinó el quimerismo celular tras re-trasplante de tráquea mediante PCR, analizando la presencia de células con cromosoma Y en ratas receptoras hembras. Se utilizó el RNAs y mini Kit de Qiagen, homogeneizando las muestras en primer lugar en UltraTurrax. Se aisló el AND genómico de las muestras tras incubarlas con 1 mL de solución con proteinasa K (0,4 mg/ml proteinasaK- 10 mg/ml SDS en buffer Tris, ph 7,4; Sigma) a 45º durante 24 h. Posteriormente se purificó el ADN precipitado empleando el DNasytissue kit (Qiagen, Chatsworth, CA). Se usaron unos 300 ng de AND para estudiar la epitelización del injerto, con una mezcla de solución de PCR universal (AppliedBiosystems). Las condiciones fueron una desnaturalización inicial de 94ºC durante 10 min, seguida de 45 ciclos de desnaturalización a 94ºC durante 1 min, y anillamiento a 60ºC durante 1 min.

Estudio de la respuesta inflamatoria inmunomediada: Histología e inmunohistoquímica

a) Histología: uno de los fragmentos de cada injerto traqueal se fijó en formalina al 10%, se embebió en parafina y se tiñó con hematoxilina-eosina y tricrómico de Masson. Se realizaron secciones de 5 uM, analizándose posteriormente por morfometría computerizada (Olympus DP-Soft) la aparición y la intensidad

del infiltrado inflamatorio, la obliteración de la luz y el estado del epitelio, de forma ciega por un patólogo experto. Se consideraron como traqueítis obliterativa aquellos injertos que presentaban alteraciones en el epitelio, infiltrado inflamatorio y obliteración de la luz traqueal por tejido fibroproliferativo.

b) Inmunohistoquímica: otro fragmento traqueal se conservó en solución TissueTek (Miles Inc, Elkhart, IN; USA) y se congeló en nitrógeno líquido a -80ºC hasta su procesamiento. Se realizaron secciones de 5uM en un criostato, se colocaron sobre portas pre-recubiertos de poli-L-lisina, y se dejaron secar a temperatura ambiente por 2 horas, fijándolas posteriormente con acetona durante 15 minutos. Tras bloquear con un agente bloqueante de proteínas (DAKO DiagnosticCanada Inc., Mississauga, ON, Canada), se incubaron las secciones con los anticuerpos primarios CD4, (policlonal anti-CD4 antibody; DAKO DiagnosticCanada, Inc.), CD20 (monoclonal anti-CD20 antibody clona L26; DAKO DiagnosticCanada Inc.), CD43 (monoclonal anti-CD 43 antibody clona DF-T1; DAKO DiagnosticCanada, Inc), y CD3 (policlonal anti-CD3, DAKO DiagnosticCanada, Inc) durante 30 minutos. El anticuerpo secundario y la conjugación con fosfatasa alcalina se realizaron con el Kit LSAB2 para muestras de rata de DAKO (DAKO DiagnosticCanada Inc.). Se potenció el color de la reacción añadiendo Fast Red substrateSystem(DAKO DiagnosticCanada Inc.) incluyendo un bloqueante de la actividad peroxidasa endógena (Levamisole; DAKO DiagnosticCanada Inc.). Finalmente, las secciones se contratiñeron con hematoxilina. Los controles negativos se incubaron con PBS+BSA 0,1 % y el isotipo IgG específico de rata.

Análisis estadístico

Los datos se presentan como medias ± DEM. El estudio estadístico se realizó con el programa GraphPadPrism 5 para Windows (GraphPad Software, Inc.). Las comparaciones entre los trasplantes alogénicos y singénicos se realizaron mediante t-student o el test de Mann Whitney (no-paramétricos). Se consideró como significativo un valor P <0,05.

RESULTADOS

En la tabla 1 se muestran el total de trasplantes heterotópicos de tráquea singénicos y alogénicos realizados en las tres razas de ratas usadas en nuestra serie. El tiempo medio por procedimiento no excedió en ningún caso los 45 minutos (datos no mostrados). No se observó ninguna complicación en el despertar postanestésico en ningún animal del estudio, como tampoco se produjo ninguna muerte precoz en el periodo de 15 días tras el trasplante. Finalizaron el protocolo experimental todos los animales incluidos inicialmente. Tal como se refleja en la tabla1, ningún injerto procedente de los 3 grupos de trasplantes singénicos desarrolló traqueítis obliterativa, siendo el estudio histológico prácticamente normal. Así, la tinción con hematoxilina-eosina puso de manifiesto una luz traqueal patente, con integridad del epitelio respiratorio y un mínimo infiltrado inflamatorio con predominio de células mononucleares. Por el contrario, en el 100% de los animales que recibieron un injerto alogénico se produjo un remodelado tisular por tejido fibroproliferativo, similar a la bronquiolitis obliterativa que se detecta en la vía aérea de pequeño calibre tras el trasplante pulmonar en humanos, aunque con diferente intensidad. La figura 1 muestra el análisis cuantitativo del grado de oclusión de la luz traqueal de los injertos, tanto singénicos como alogénicos, a los 14 días del trasplante. En los singénicos, el porcentaje de oclusión de la luz traqueal fue del 13%, comparado con un 60% en los alogénicos (P=0,03). En la figura 2 se muestra un ejemplo de traqueítis obliterativa como expresión de un rechazo crónico, en el cual la luz traqueal se encuentra ocupada por tejido de granulación fibrovascular laxo, con presencia de histiocitos.

Tabla 1: Trasplantes heterotópicos de tráquea singénicos y alogénicos realizados en los 3 tipos de ratas

Donante	Receptor	Desarrollo traqueítis obliterativa
LW	LW (n=14) s W (n=6) a	0/14 (0%) 6/6 (100%)
W	W (n=6) s LW (n=6) a	0/6 (0%) 6/6 (100%)
BN	BN (n=6) s LW (n=6) a	0/6 (0%) 6/6 (100%)

s= singénico; a= alogénico; LW= Lewis; W= Wistar; BN= Brown Norway.

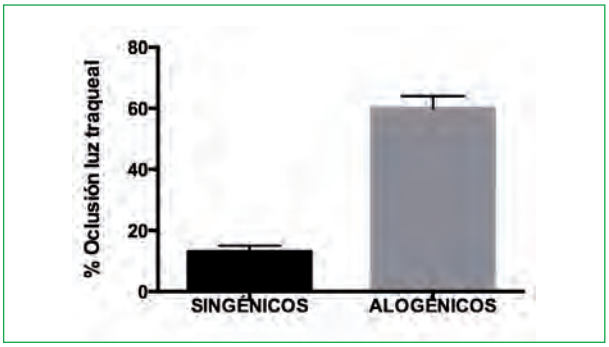

Figura 1. Análisis cuantitativo del grado de oclusión de la luz traqueal de los injertos, tanto singénicos como alogénicos, a los 14 días del trasplante.

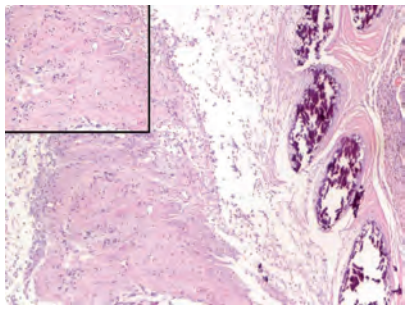

Figura 2. Hematoxilina-eosina de traqueítis obliterante. Aumento original 40x. Cuadrante superior izquierdo 100x. Luz traqueal ocupada por tejido de granulación fibrovascular laxo, con presencia de histiocitos. Ausencia de linfocitos y de reacción pericondral.

Se realizaron un total de 36 retrasplantes traqueales, 18 en el esquema de trasplante singénico (A-B-A, A-C-A y B-C-B) y otros 18 en el del alogénico (A-B-B, A-C-C y B-C-C). En la Figura 3 se muestran los resultados del estudio histológico de los retrasplantes realizados en las cepas Lewis y Wistar bajo los esquemas A-B-A y A-B-B. Así, en el esquema de trasplante singénico (A-B-A), la mayoría de animales desarrollaron un rechazo celular tras recibir el primer injerto (fase A-B, Figura 3A). Igualmente, en el esquema de trasplante alogénico (A-B-B), la mayoría de animales desarrolló un rechazo agudo al recibir el primer injerto (fase A-B). Sin embargo, al explantar el injerto traqueal e implantárselo a una tercera rata singénica con el primer donante (fase B-A del esquema A-B-A), sólo 1 animal de 6 desarrolló cambios histológicos compatibles con rechazo crónico, mientras que el hallazgo histológico predominante fue un discreto infiltrado inflamatorio no transmural, limitado sobre todo al epitelio traqueal. Por el contrario, cuando el injerto traqueal se implantó a un tercer huésped alogénico con el primer donante (fase B-B del esquema A-B-B), en 4 de 6 animales se objetivó un rechazo celular intenso que afectaba a la tráquea de forma transmural (Figura 3B). Estos mismos cambios histológicos se volvieron a evidenciar cuando el modelo de retrasplante se realizó introduciendo una tercera raza de rata distinta (Brown Norway) a la utilizada en un principio. Las figuras 4 y 5 muestran unas fotos representativas del rechazo del injerto inmunomediado, en ambos tipos de retrasplante (singénico y alogénico) realizado en ratas Wistar y Brown Norway bajo los esquemas B-C-B y B-C-C.

Figura 3A

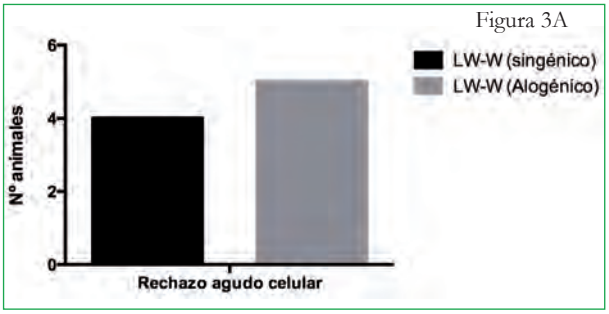

Figura 3B

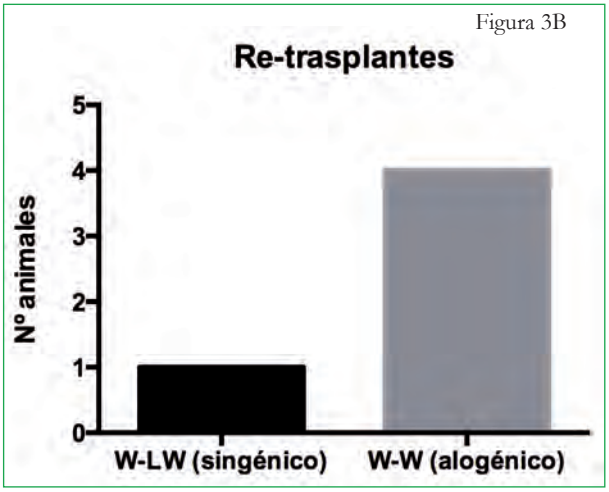

Figura 3. Composición de figuras que muestra los resultados del estudio histológico de los retrasplantes realizados en las cepas Lewis y Wistar bajo los esquemas A-B-A (trasplante singénico) y A-B-B (trasplante alogénico).

Figura 3A: Primera parte del esquema para ambos tipos de trasplante (A-B, cepas LW-W) que muestra que 4/6 injertos singénicos y 5/6 alogénicos desarrollan un rechazo agudo celular.

Figura 3B: Segunda parte del esquema para ambos tipos de trasplante (B-A, singénico; y B-B, alogénico) en la que se evidencia que sólo 1/6 injertos singénicos desarrollan rechazo crónico, comparado con 4/6 injertos alogénicos.

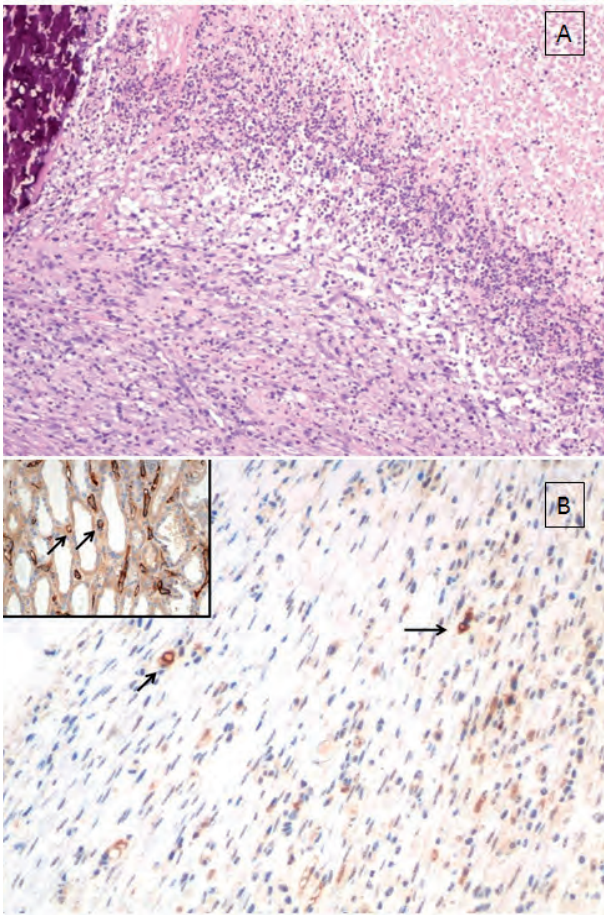

Figura 4. Composición de fotos pertenecientes a cortes histológicos de injerto traqueal obtenido del esquema de retrasplante singénico y alogénico en ratas Wistar y Brown Norway.

a) Tinción de hematoxilina-eosina. Necrosis difusa de la mucosa con intensa reacción inflamatoria aguda. Aumento original a 100x.

b) Inmunohistoquímica para CD4: Marcaje positivo para CD4 en infiltrado inflamatorio y vasos capilares (tinción lineal continua). Aumento original 200X. Cuadrante superior izquierdo, control positivo.

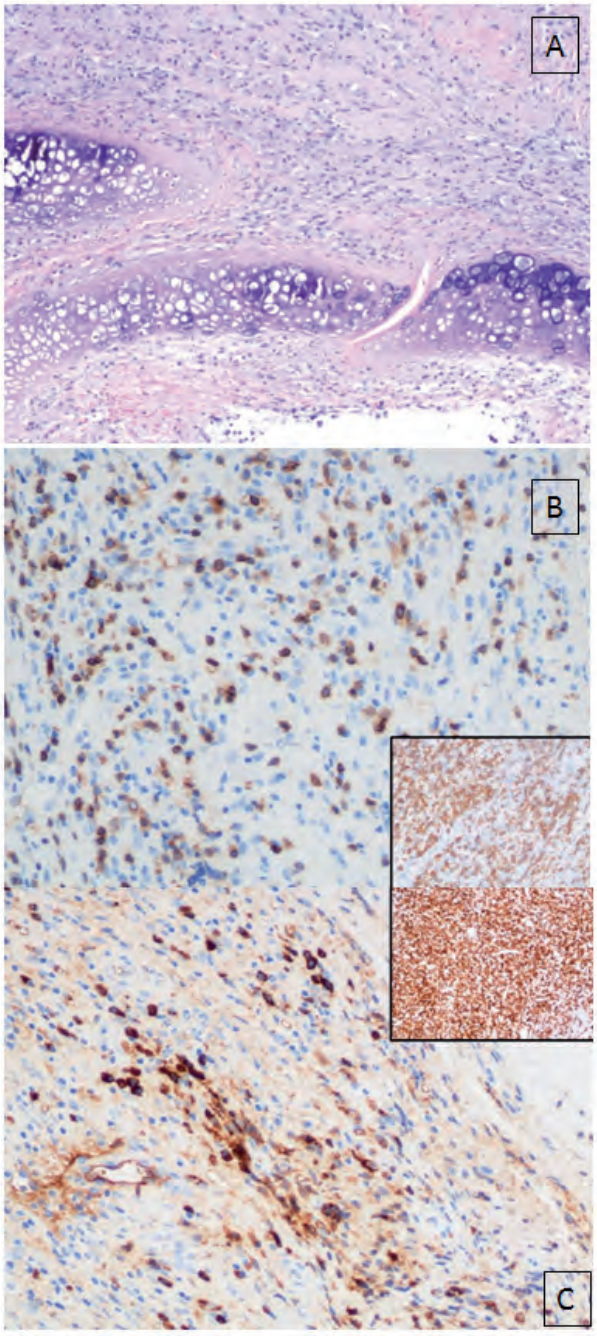

Figura 5. Composición de fotos pertenecientes a cortes histológicos de injerto traqueal obtenido del esquema de retrasplante singénico y alogénico en ratas Wistar y Brown Norway.

a) Rechazo agudo celular evolucionado: inflamación crónica transmural (mucosa, submucosa y tejido peritraqueal). Pérdida total de epitelio. Tinción de hematoxilina-eosina, aumento original 100X.

b) Rechazo agudo celular: infiltrado inflamatorio CD3+. Aumento original 200X. Cuadrante inferior derecho, control positivo.

c) Rechazo agudo celular: infiltrado inflamatorio CD43+ preferentemente en tejido peritraqueal. Aumento original 200X. Cuadrante superior derecho, control positivo.

No obstante, independientemente del modelo de retrasplante empleado (singénico o alogénico) y la raza de rata, en el tercer huésped se produjo una reacción inflamatoria leve-moderada de tipo linfocitario, compatible con un proceso de rechazo celular MHC incompatible. Para determinar si la causa posible de este fenómeno era la reepitelización del injerto a partir de células del primer receptor, se repitió el esquema de retrasplante de tráquea pero en este caso, utilizando como primer huésped una rata macho, siendo la primera donante y la segunda huésped, hembras (esquema ♀-♂-♀). Para ello se realizaron 12 retrasplantes traqueales en ratas de la raza LW, siguiendo el esquema ♀-♂-♀, y se determinó la presencia de células ♂ en el tejido explantado de ratas ♀, realizando en todos ellos un ensayo de reacción en cadena de polimerasa (PCR). En la figura 6 mostramos cómo 4 de 6 injertos traqueales se re-epitelizan con epitelio procedente del receptor, ya que se detectan cromosomas XY (caracterizados por la presencia de 2 bandas comparado con los cromosomas XX, que se definen por la presencia de una única banda) en las tráqueas de las ratas ♀.

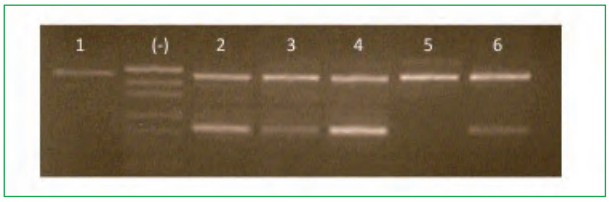

Figura 6. Quimerismo donante-receptor en epitelio traqueal en retrasplante heterotópico en ratas LW.
Ejemplo de PCR de retrasplante ♀-♂-♀ que muestra la presencia de cromosoma Y en el epitelio traqueal implantado en el tercer huésped (♀) en los injertos 2, 3, 4 y 6, de manera que se produciría un quimerismo donante receptor, que sería el responsable en último término del desarrollo de BO.
De izquierda a derecha: (1) muestra, (2) marcador de DNA, y resto de muestras. La presencia de 1 banda es característica del cromosoma XX, mientras que la presencia de 2 bandas es característica del XY.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Desde que se publicó el modelo de trasplante heterotópico de tráquea en roedores en 1993[10], muchos investigadores lo han utilizado para estudiar la patogénesis de la BO tras el trasplante pulmonar clínico. Al tratarse de un modelo altamente reproducible, sencillo de realizar y que no requiere una curva de aprendizaje prolongada, permite determinar de forma cuantitativa el desarrollo de fibrosis e investigar de forma efectiva los mecanismos básicos implicados en el remodelado tisular fibroproliferativo.

En este trabajo demostramos la utilidad del trasplante heterotópico de tráquea en ratas para el estudio de la BO. Ninguno de los animales de experimentación utilizados desarrolló complicaciones relacionadas con el mismo, así como tampoco hubo ninguna muerte dentro de los 15 días post-trasplante. Esto refuerza los resultados publicados por la comunidad científica con este tipo de modelo, en el que con poco tiempo de entrenamiento se puede realizar la técnica sin causar morbilidad significativa en los animales. Además, tiene el valor añadido de que se obtienen resultados en un periodo muy corto de tiempo, lo que permite tener resultados inmediatos, comparado con otros modelos animales cuyo periodo de latencia es mucho mayor.

En concordancia con los resultados ya publicados previamente, en el trasplante singénico no detectamos rechazo del injerto en ninguno de los animales. Sin embargo, en los trasplantes alogénicos se produjo rechazo agudo de tipo celular o humoral, y obliteración de la luz traqueal concordante con una traqueítis obliterativa. Este proceso es muy similar al que sucede en la vía aérea de pequeño calibre tras el trasplante de pulmón clínico. La secuencia temporal que tiene lugar en el epitelio del injerto ya fue descrita por el grupo de St. Louis[17], y consiste en la aparición en primer lugar de una infiltración linfocitaria y apoptosis del epitelio regenerado y, posteriormente, ocurre una migración y proliferación de fibroblastos/miofibroblastos que da lugar a una producción excesiva de matriz extracelular y, finalmente, una obliteración completa de la luz de la vía aérea.

En la última década se han generado además una gran cantidad de ratones transgénicos para diversos componentes clave en fenómenos moleculares, celulares y funcionales básicos, siendo de gran valor para investigar en detalle la respuesta inmune y los mecanismos biológicos que subyacen a la fibrosis obliterante de la vía aérea.

En segundo lugar, el retrasplante de tráquea en un diseño experimental A-B-B o A-B-A, confirmó una rápida reacción inmunológica, tipificada como una lesión inflamatoria compatible con un proceso de BO, en aquellos animales que habían sufrido rechazo por un trasplante alogénico anterior (Figuras 3, 4 y 5). A pesar de que en los animales del grupo A-B-A el retrasplante pulmonar se acompañó de una rápida respuesta inflamatoria, nos llamó la atención el hecho de que, independientemente del modelo A-B-A o A-B-B, junto al desarrollo de bronquiolitis obliterante, en ambos se objetivaba una leve o moderada respuesta linfocitaria que era compatible con un proceso de rechazo celular MHC incompatible. Esto, parecía razonable en el modelo A-B-B, en el que el último receptor recibía una tráquea A, pero era más difícil de interpretar en el modelo A-B-A, ya que en este último

caso, la tráquea de una rata A, volvía a ser re-injertada en un animal singénico (A).

Para explicar estos resultados planteamos diferentes hipótesis:

1.- Al tomar la tráquea del huésped intermedio (B) en el re-trasplante A-B-A, arrastrábamos tejido peritraqueal y/o células circulantes del animal B que se quedarían adheridas a la tráquea. Estas células podrían ser reconocidas como MHC incompatibles por el último huésped (A). Esta hipótesis parece poco probable, ya que los animales del modelo (A-B-B), en el que el segundo y el tercer huésped eran isogénicos, también presentaron una activación inmunológica, aunque de menor intensidad que la observada en el modelo (A-B-A).

2.- Podría ocurrir que estuviésemos observando alguna reactividad inmune asociada al genotipo de los animales utilizados, por lo que utilizamos una tercera raza de ratas C. Tanto en el modelo A-C-A como en B-C-B se observó infiltrado inflamatorio además de fibrosis obliterante, por lo que parece que esta segunda hipótesis tampoco sería correcta.

3.- Células del huésped se integrarían en la tráquea en el segundo trasplante. Este hecho ha sido constatado previamente en trabajos que demuestran que en la interacción entre el huésped y el órgano injertado, células del huésped se integran en el nuevo órgano. Ya en 1965, Medawar[18] postuló que el endotelio vascular se reemplazaba por células endoteliales procedentes del receptor, y que esto podría proporcionar algún grado de tolerancia al injerto. En esta misma línea, trabajos recientes realizados en riñón, corazón, hígado y aorta han demostrado que estos órganos sufren una re-endotelización tras el trasplante[19, 20, 21, 22].

Para testar esta hipótesis realizamos el modelo de retrasplante (A-B-A) entre ratas Lewis de diferente sexo (♀-♂-♀) para analizar mediante PCR si células conteniendo el cromosoma "Y" se encontraban en la tráquea de la última rata receptora. En estos estudios confirmamos que células ♂ se detectaban en la tráquea de la rata ♀, independientemente de la combinación de genotipos que se usaron, lo que sugiere que podría producirse un quimerismo entre células de donante y receptor.

En este sentido cabe decir que este modelo se ha utilizado para determinar el efecto del recubrimiento epitelial respiratorio en la prevención de la aparición de fibrosis pulmonar, así como en la investigación de la regeneración de dicho epitelio. Genden y cols.[23], Ikonen y cols.[24] demostraron que el aloinjerto se reepiteliza con células procedentes del receptor, y esto se detecta ya a los 14 días del trasplante. Además, en los primeros 14-21 días tras el trasplante, se detectan células en el epitelio tanto del donante como del receptor, pero a partir de los 48 días, sólo se detectan células del receptor y no del donante. Por el contrario, investigadores de la Universidad de Virginia han postulado que la regeneración del epitelio traqueal tendría lugar a partir de células del donante. Empleando el modelo de trasplante heterotópico de tráquea en ratones, encontraron que, al 3º día post-trasplante, se produce (tanto en los isoinjertos como en los aloinjertos), una pérdida completa del epitelio traqueal, secundaria al daño de isquemia-reperfusión; seguidamente, entre el 3º y 7º días post-trasplante, el epitelio se regenera; y, finalmente, se produce una nueva pérdida del epitelio traqueal entre los días 12º y 21º, pero esta fase solo tiene lugar en los trasplantes alogénicos. Además, la regeneración epitelial en esta segunda fase se produce a partir de células basales del donante, puesto que utilizando tráqueas de ratones GFP+ en ratones Balb/c, encontraron que las células epiteliales regeneradas eran GFP+[25].

Caben destacar algunas limitaciones del modelo experimental empleado en nuestro estudio. En primer lugar, una de las limitaciones más importantes del estudio de la BO en modelos animales radica en la diferencia en la respuesta inmune entre especies animales y humanos. En humanos, aún en presencia de unos niveles adecuados de inmunosupresión post-trasplante, es inevitable la aparición de BO tras varios meses-años. Por el contrario, en el modelo animal de trasplante heterotópico de tráquea, la BO aparece ya tras 4 semanas post-trasplante en ausencia de inmunosupresión[26]. En segundo lugar, se trasplantan vías aéreas de gran calibre comparado con las pequeñas vías aéreas del interior del pulmón. Y, finalmente, el entorno en el que se coloca el injerto (peritoneo, tejido subcutáneo) es diferente al empleado en el trasplante clínico y además, carece de vascularización. Es difícil, en este sentido, determinar con exactitud el grado de activación del sistema inmune a nivel local y sistémico tras el trasplante, puesto que probablemente se encuentre alterada la quimiotaxis y circulación de células inflamatorias desde el torrente sanguíneo hasta el injerto.

Por tanto, concluimos que el modelo de trasplante heterotópico de tráquea es sencillo de realizar y proporciona una herramienta de gran valor para investigar la bronquiolitis obliterante. En el modelo de retrasplante, junto a la BO se produce una leve-moderada respuesta linfocitaria compatible con un pro-

ceso de rechazo celular MHC incompatible. Células del huésped se integrarían en la tráquea en el segundo trasplante, originando el cuadro de rechazo en último término. Si bien con los resultados obtenidos en nuestro estudio no se puede extrapolar que este quimerismo esté involucrado en el desarrollo de rechazo en el retrasplante de tráquea, sí explicaría que se observe rechazo en el modelo de retrasplante singénico (A-B-B) y, junto con los datos previamente obtenidos en el trasplante de corazón o hígado, abren nuevas perspectivas de estudio para analizar si este quimerismo también se observa en humanos, o si las células que reepitelizan el órgano se derivan de subpoblaciones de células diferenciadas no terminales presentes en el propio órgano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, et al. Lung homotransplantation in man. JAMA 1963; 186:1065-74.
2. Trulock EP, Christie JD, Edwards LB, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Tansplantation: twenty-fourth official adult lung and heart-lung transplantation report 2007. J Heart Lung Transplant 2007; 26(8):782-95.
3. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update–a consensus report from the pulmonary scientific council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant 2006; 25:745–55.
4. Cooper JD, Billingham M, Egan T, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts: International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant 1993; 12:713–716.
5. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. J Heart Lung Transplant 2002; 21:297–310.
6. Sundaresan S, Trulock EP, Mohanakumar T, et al. Prevalence and outcome of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. Ann Thorac Surg 1995; 60: 1341-6.
7. Novick RJ, Schäfers HJ, Stitt L, et al. Seventy-two pulmonary retransplantations for obliterative bronchiolitis: predictors of survival. Ann Thorac Surg 1995, 60:111-6.
8. Okazaki M, Krupnick AS, Kornfeld CG, et al. A mouse model of orthotopic vascularized aerated lung transplantation. Am J Transplant 2007; 7:1672–1679.
9. Huang X, Reichenspurner H, Shorthouse R, et al. Heterotopic tracheal allograft transplantation: a new model to study the cellular and molecular events causing obliterative airway disease (OAD) in rats. J Heart Lung Transplant 1995; 14: S49.
10. Hertz MI, Jessurun J, King MB, et al. Reproduction of the obliterative bronchiolitis lesion after heterotopic transplantation of mouse airways. Am J Pathol 1993; 142:1945–1951.
11. Tullius SG, Tilney NL. Both alloantigen dependent and independent factors influence chronic allograft rejection. Transplantation 1995; 59: 313.
12. Richards DM, Dalheimer SL, Hertz MI, et al. Trachea allograft class I molecules directly activate and retain CD8+ T cells that cause obliterative airways disease. J Immunol 2003; 171: 6919–6928.
13. Mauck KA, Hosenpund JD. The bronchial epithelium: a potential allogenic target for chronic rejection after lung transplantation. J Heart Lung Transplant 1996; 15: 709.
14. Fernández FG, Jaramillo A, Chen C, et al. Airway epithelium is the primary target of allograft rejection in murine obliterative airway disease. Am J Transplant 2004; 4 (3):319-25.
15. Finato N, Beltrami CA, Nadal-Ginard B, et al. Chimerism of the transplanted heart. N Engl J Med 2002; 346: 5–15.
16. Sedmak DD, Sharma HM, Czajak CM, et al. Recipient endothelialization of renal allografts: an immunohistochemical study utilizing blood group antigens. Transplantation 1988; 46:907-910.
17. Higuchi T, Jaramillo A, Kahleem Z, et al. Different kinetics of obliterative airway disease development in heterotopic murine tracheal allografts induced by CD4+ and CD8+ T cells. Transplantation 2002; 74:646–651.
18. Medawar PB. Transplantation of tissues and organs: introduction. Br Med Bull 1965;21:97-99.
19. Williams GM, Alvarez CA. Host repopulation of the endothelium in allografts of kidneys and aorta. Surg Forum 1969; 20:293-294.
20. O'Connell JB, Renlund DG, Bristow MR, et al. Detection of allograft endothelial cells of recipient origin following ABO-compatible, nonidentical cardiac transplantation. Transplantation 1991; 51:438-442.
21. Sinclair RA. Origin of endothelium in human renal allografts. Br Med J 1972; 4:15-16.
22. Fung JJ. Tolerance and chimerism in liver transplantation. Transplant Proc 1997; 29 (7):2817-8.
23. Genden EM, Iskander AJ, Bromberg JS, et al. Orthotopic tracheal allografts undergo reepithelialization with recipient derived epithelium. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003; 129: 118–123.
24. Ikonen TS, Brazelton TR, Berry GJ, et al. Epithelial regrowth is associated with inhibition of obliterative airway disease in orthotopic tracheal allografts in non-immunosuppressed rats. Transplantation 2000; 70:857–863.
25. Zhao Y, Steidle JF, Upchurch GR, et al. Prevention of the second stage of epithelial loss is a potential novel treatment for bronchiolitis obliterans. J Thorac Cardiovasc Surg 2013; 145:940-7.
26. Romaniuk A, Prop J, Petersen AH, et al. Expression of class II major histocompatibility complex antigens by bronchial epithelium in rat lung allografts. Transplantation 1987; 44: 209–214.

AIRE PARA VIVIR

Rilast®
160 µg / 4,5 µg
TURBUHALER
Budesónida
Formoterol

En **ASMA:**

- Mayor control global del asma [1]
- Mejor control de síntomas [1]
- Mayor reducción de exacerbaciones [1]

En **EPOC:**

- Disminuye un 62% las exacerbaciones [1]
- Mejora la función pulmonar de manera rápida y significativa [2]

Rilast®
FORTE
Budesónida
Formoterol

NOMBRE DEL MEDICAMENTO. RILAST TURBUHALER 80 MICROGRAMOS / 4,5 MICROGRAMOS POLVO PARA INHALACIÓN. RILAST TURBUHALER 160 MICROGRAMOS / 4,5 MICROGRAMOS POLVO PARA INHALACIÓN. RILAST FORTE TURBUHALER 320 MICROGRAMOS / 9 MICROGRAMOS POLVO PARA INHALACIÓN. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA. Rilast Turbuhaler 80 microgramos / 4,5 microgramos polvo para inhalación. Cada dosis liberada (dosis liberada por la boquilla) contiene: budesónida, 80 microgramos y formoterol fumarato dihidrato, 4,5 microgramos. Rilast Turbuhaler 80 microgramos / 4,5 microgramos polvo para inhalación libera la misma cantidad de budesónida y formoterol que los correspondientes productos por separado en Turbuhaler, es decir, budesónida 100 microgramos (cantidad dosificada) y formoterol 6 microgramos (cantidad dosificada) que equivale a una dosis liberada de 4,5 microgramos de formoterol. Excipiente: lactosa monohidrato, 810 microgramos por dosis. Rilast Turbuhaler 160 microgramos / 4,5 microgramos polvo para inhalación. Cada dosis liberada (dosis liberada por la boquilla) contiene: budesónida, 160 microgramos y formoterol fumarato dihidrato, 4,5 microgramos. Rilast Turbuhaler 160 microgramos / 4,5 microgramos polvo para inhalación libera la misma cantidad de budesónida y formoterol que los correspondientes productos por separado en Turbuhaler, es decir, budesónida 200 microgramos (cantidad dosificada) y formoterol 6 microgramos (cantidad dosificada) que equivale a una dosis liberada de 4,5 microgramos de formoterol. Excipiente: lactosa monohidrato, 730 microgramos por dosis. Rilast Forte Turbuhaler 320 microgramos / 9 microgramos polvo para inhalación. Cada dosis liberada (dosis que sale por la boquilla) contiene: budesónida, 320 microgramos y formoterol fumarato dihidrato, 9 microgramos. Rilast Forte Turbuhaler 320 microgramos / 9 microgramos 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. Excipiente: lactosa monohidrato, 491 microgramos por dosis. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección "Lista de excipientes". **FORMA FARMACEUTICA.** Polvo para inhalación. Polvo blanco. **DATOS CLINICOS. Indicaciones terapéuticas. Asma.** Rilast Turbuhaler 80 microgramos / 4,5 microgramos polvo para inhalación. Rilast Turbuhaler 160 microgramos / 4,5 microgramos polvo para inhalación. Rilast Forte Turbuhaler 320 microgramos / 9 microgramos polvo para inhalación. Rilast está indicado en el tratamiento habitual del asma, cuando es adecuado combinar un corticoide inhalado y un agonista beta, de acción larga: - pacientes que no están controlados adecuadamente con corticoides inhalados y con agonistas beta, de acción corta inhalados "a demanda", ó - pacientes que están adecuadamente controlados con corticoides inhalados y con agonistas beta, de acción larga. Nota: El uso de Rilast Turbuhaler 80 microgramos / 4,5 microgramos no está indicado en pacientes con asma grave. **EPOC.** Rilast Turbuhaler 160 microgramos / 4,5 microgramos polvo para inhalación. Rilast Forte Turbuhaler 320 microgramos / 9 microgramos polvo para inhalación Tratamiento sintomático de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave (FEV, inferior al 50% de los valores normales), y un historial de exacerbaciones repetidas, que presenten síntomas significativos a pesar de encontrarse bajo tratamiento habitual con broncodilatadores de acción larga. **Posología y forma de administración. Asma:** Rilast Turbuhaler 80 microgramos / 4,5 microgramos polvo para inhalación. Rilast no está recomendado en el tratamiento inicial del asma. La dosis de los componentes de Rilast debe ser individualizada y ajustarse a la gravedad de la enfermedad. Esto debe tenerse en cuenta no sólo cuando se inicie el tratamiento de combinación sino también cuando se ajuste la dosis de mantenimiento. Es decir, si un paciente precisa una combinación de dosis distintas a las contenidas en el inhalador de la combinación, se le deben prescribir dosis apropiadas de agonistas beta, y/o corticoides en inhaladores separados. La dosis debería ajustarse hasta la más baja necesaria para mantener un control efectivo de los síntomas. El médico o profesional sanitario deberá evaluar periódicamente a los pacientes de tal forma que la dosis de Rilast administrado sea siempre la óptima. Cuando se mantenga el control de los síntomas a largo plazo con la dosis mínima recomendada, el siguiente paso sería probar con un corticoide inhalado sólo. Existen dos formas de tratamiento con Rilast: **A. Rilast como tratamiento de mantenimiento:** se utiliza Rilast como tratamiento de mantenimiento habitual, y por separado un broncodilatador de acción rápida para su utilización a demanda. **B. Rilast como tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas:** se utiliza Rilast como tratamiento de mantenimiento habitual y a demanda en respuesta a los síntomas. **A. Rilast como tratamiento de mantenimiento:** Debe aconsejarse a los pacientes que tengan siempre disponible su broncodilatador de acción rápida por separado para su uso a demanda para el alivio de los síntomas. *Dosis recomendadas: Adultos (a partir de 18 años):* 1-2 inhalaciones, dos veces al día. Algunos pacientes pueden requerir hasta un máximo de 4 inhalaciones dos veces al día. *Adolescentes (de 12 a 17 años de edad):* 1-2 inhalaciones, dos veces al día. *Niños (de 6 a 11 años):* 2 inhalaciones, dos veces al día. *Niños menores de 6 años:* Rilast no está recomendado en niños menores de 6 años de edad. 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 Rilast. El incremento del uso de broncodilatadores de acción rápida por separado indica un empeoramiento de la enfermedad de base y justificaría una reevaluación del tratamiento del asma. **B. Rilast como tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas:** Los pacientes utilizarán la dosis de mantenimiento diaria de Rilast y además Rilast a demanda en respuesta a los síntomas. Debe aconsejarse a los pacientes que tengan siempre disponible su inhalador de Rilast para su uso a demanda. El tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con Rilast debería considerarse especialmente en los pacientes: • que presenten un control inadecuado del asma y necesiten utilizar frecuentemente su medicación a demanda, • que hayan presentado con anterioridad exacerbaciones del asma que hayan requerido atención médica. En los pacientes que utilicen con frecuencia un número elevado de inhalaciones a demanda de Rilast, se necesita realizar una estrecha monitorización de las reacciones adversas relacionadas con la dosis. *Dosis recomendadas: Adultos (a partir de 18 años):* La dosis de mantenimiento recomendada es de 2 inhalaciones al día, administradas como una inhalación por la mañana y otra por la noche, o bien como 2 inhalaciones por la mañana o por la noche. En respuesta a los síntomas, los pacientes realizarán 1 inhalación extra a demanda. Si los síntomas persisten pasados unos minutos, se realizará otra inhalación adicional. No se deberán realizar más de 6 inhalaciones de una sola vez. Normalmente no se requiere una dosis diaria total superior a 8 inhalaciones. Sin embargo, se podría usar una dosis total de hasta 12 inhalaciones diarias durante un periodo de tiempo limitado. A los pacientes que utilicen más de 8 inhalaciones al día se les deberá recomendar que acudan a su médico para su reevaluación, reconsiderando el tratamiento de mantenimiento. *Niños y adolescentes menores de 18 años:* El tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con Rilast no está recomendado en niños y adolescentes. Rilast Turbuhaler 160 microgramos/4,5 microgramos polvo para inhalación. Rilast no está recomendado en el tratamiento inicial del asma. La dosis de los componentes de Rilast debe ser individualizada y ajustarse a la gravedad de la enfermedad. Esto debe tenerse en cuenta no sólo cuando se inicie el tratamiento de combinación sino también cuando se ajuste la dosis de mantenimiento. Es decir, si un paciente precisa una combinación de dosis distintas a las contenidas en el inhalador de la combinación, se le deben prescribir dosis apropiadas de agonistas beta, y/o corticoides, en inhaladores separados. La dosis debería ajustarse hasta la más baja necesaria para mantener un control efectivo de los síntomas. El médico o profesional sanitario deberá evaluar periódicamente a los pacientes de tal forma que la dosis de Rilast administrado sea siempre la óptima. Cuando se mantenga el control de los síntomas a largo plazo con la dosis mínima recomendada, el siguiente paso sería probar con un corticoide inhalado sólo. Existen dos formas de tratamiento con Rilast: **A. Rilast como tratamiento de mantenimiento:** se utiliza Rilast como tratamiento de mantenimiento habitual, y por separado un broncodilatador de acción rápida para su utilización a demanda. **B. Rilast como tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas:** se utiliza Rilast como tratamiento de mantenimiento habitual y a demanda en respuesta a los síntomas. **A. Rilast como tratamiento de mantenimiento:** Debe aconsejarse a los pacientes que tengan siempre disponible su broncodilatador de acción rápida por separado para su uso a demanda para el alivio de los síntomas. *Dosis recomendadas: Adultos (a partir de 18 años):* 1-2 inhalaciones, dos veces al día. Algunos pacientes pueden requerir hasta un máximo de 4 inhalaciones dos veces al día. *Adolescentes (de 12 a 17 años de edad):* 1-2 inhalaciones, dos veces al día. *Niños (de 6 a 11 años):* 2 inhalaciones, dos veces al día. *Niños menores de 6 años:* Rilast no está recomendado en niños menores de 6 años de edad. 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 Rilast. El incremento del uso de broncodilatadores de acción rápida por separado indica un empeoramiento de la enfermedad de base y justificaría una reevaluación del tratamiento del asma. **B. Rilast como tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas:** Los pacientes utilizarán la dosis de mantenimiento diaria de Rilast y además Rilast a demanda en respuesta a los síntomas. Debe aconsejarse a los pacientes que tengan siempre disponible su inhalador de Rilast para su uso a demanda. El tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con Rilast debería considerarse especialmente en los pacientes: • que presenten un control inadecuado del asma y necesiten utilizar frecuentemente su medicación a demanda, • que hayan presentado con anterioridad exacerbaciones del asma que hayan requerido atención médica. En los pacientes que utilicen con frecuencia un número elevado de inhalaciones a demanda de Rilast, se necesita realizar una estrecha monitorización de las reacciones adversas relacionadas con la dosis. *Dosis recomendadas: Adultos (a partir de 18 años):* La dosis de mantenimiento recomendada es de 2 inhalaciones al día, administradas como una inhalación por la mañana y otra por la noche, o bien como 2 inhalaciones por la mañana o por la noche. En respuesta a los síntomas, los pacientes realizarán 1 inhalación extra a demanda. Si los síntomas persisten pasados unos minutos, se realizará otra inhalación adicional. No se deberán realizar más de 6 inhalaciones de una sola vez. Normalmente no se requiere una dosis diaria total superior a 8 inhalaciones. Sin embargo, se podría usar una dosis total de hasta 12 inhalaciones diarias durante un periodo de tiempo limitado. A los pacientes que utilicen más de 8 inhalaciones al día se les deberá recomendar que acudan a su médico para su reevaluación, reconsiderando el tratamiento de mantenimiento. *Niños y adolescentes menores de 18 años:* El tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con Rilast no está recomendado en niños y adolescentes. Rilast Turbuhaler 160 microgramos / 4,5 microgramos polvo para inhalación. Rilast no está recomendado en el tratamiento inicial del asma. La dosis de los componentes de Rilast debe ser individualizada y ajustarse a la gravedad de la enfermedad. Esto debe tenerse en cuenta no sólo cuando se inicie el tratamiento de combinación sino también cuando se ajuste la dosis de mantenimiento. Es decir, si un paciente precisa una combinación de dosis distintas a las contenidas en el inhalador de la combinación, se le deben prescribir dosis apropiadas de agonistas beta, y/o corticoides, en inhaladores separados. La dosis debería ajustarse hasta la más baja necesaria para mantener un control efectivo de los síntomas. El médico o profesional sanitario deberá evaluar periódicamente a los pacientes de tal forma que la dosis de Rilast administrado sea siempre la óptima. Cuando se mantenga el control de los síntomas a largo plazo con la dosis mínima recomendada, el siguiente paso sería probar con un corticoide inhalado sólo. Existen dos formas de tratamiento con Rilast: **A. Rilast como tratamiento de mantenimiento:** se utiliza Rilast como tratamiento de mantenimiento habitual, y por separado un broncodilatador de acción rápida para su utilización a demanda. **B. Rilast como tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas:** se utiliza Rilast como tratamiento de mantenimiento habitual y a demanda en respuesta a los síntomas. **A. Rilast como tratamiento de mantenimiento:** Debe aconsejarse a los pacientes que tengan siempre disponible su broncodilatador de acción rápida por separado para su uso a demanda para el alivio de los síntomas. *Dosis recomendadas: Adultos (a partir de 18 años):* 1-2 inhalaciones, dos veces al día. Algunos pacientes pueden requerir hasta un máximo de 4 inhalaciones dos veces al día. *Adolescentes (de 12 a 17 años de edad):* 1-2 inhalaciones, dos veces al día. 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 Rilast. El incremento del uso de broncodilatadores de acción rápida por separado indica un empeoramiento de la enfermedad de base y justificaría una reevaluación del tratamiento del asma. *Niños (de 6 a 11 años):* Existe una concentración menor disponible para niños de 6-11 años. **B. Rilast como tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas:** Los pacientes utilizarán la dosis de mantenimiento diaria de Rilast y además Rilast a demanda en respuesta a los síntomas. Debe aconsejarse a los pacientes que tengan siempre disponible su inhalador de Rilast para su uso a demanda. El tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con Rilast debería considerarse especialmente en los pacientes: • que presenten un control inadecuado del asma y necesiten utilizar frecuentemente su medicación a demanda. • que hayan presentado con anterioridad exacerbaciones del asma que hayan requerido atención médica. En los pacientes que utilicen con frecuencia un número elevado de inhalaciones a demanda de Rilast, se necesita realizar una estrecha monitorización de las reacciones adversas relacionadas con la dosis. *Dosis recomendadas: Adultos (a partir de 18 años):* La dosis de mantenimiento recomendada es de 2 inhalaciones al día, administradas como una inhalación por la mañana y otra por la noche, o bien como 2 inhalaciones por la mañana o por la noche. En respuesta a los síntomas, los pacientes realizarán 1 inhalación extra a demanda. Si los síntomas persisten pasados unos minutos, se realizará otra inhalación adicional. No se deberán realizar más de 6 inhalaciones de una sola vez. Normalmente no se requiere una dosis diaria total superior a 8 inhalaciones. Sin embargo, se podría usar una dosis total de hasta 12 inhalaciones diarias durante un periodo de tiempo limitado. A los pacientes que utilicen más de 8 inhalaciones al día se les deberá recomendar que acudan a su médico para su reevaluación, reconsiderando el tratamiento de mantenimiento. *Niños y adolescentes menores de 18 años:* El tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con Rilast no está recomendado en niños y adolescentes. Rilast Turbuhaler 160 microgramos / 4,5 microgramos polvo para inhalación. Rilast no está recomendado en el tratamiento inicial del asma. La dosis de los componentes de Rilast debe ser individualizada y ajustarse a la gravedad de la enfermedad. Esto debe tenerse en cuenta no sólo cuando se inicie el tratamiento de combinación sino también cuando se ajuste la dosis de mantenimiento. Es decir, si un paciente precisa una combinación de dosis distintas a las contenidas en el inhalador de la combinación, se le deben prescribir dosis apropiadas de agonistas beta, y/o corticoides, en inhaladores separados. La dosis debería ajustarse hasta la más baja necesaria para mantener un control efectivo de los síntomas. El médico o profesional sanitario deberá evaluar periódicamente a los pacientes de tal forma que la dosis de Rilast administrado sea siempre la óptima. Cuando se mantenga el control de los síntomas a largo plazo con la dosis mínima recomendada, el siguiente paso sería probar con un corticoide inhalado sólo. 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 Rilast. El incremento del uso de broncodilatadores de acción rápida por separado indica un empeoramiento de la enfermedad de base y justificaría una reevaluación del tratamiento del asma. *Niños (de 6 a 11 años):* Existe una concentración menor para niños de 6 a 11 años. Rilast Forte sólo deberá utilizarse como tratamiento de mantenimiento, para existen otras concentraciones menores para su utilización como tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas. **EPOC:** Rilast Turbuhaler 160 microgramos / 4,5 microgramos polvo para inhalación. *Dosis recomendadas: Adultos:* 2 inhalaciones, dos veces al día. Rilast Forte Turbuhaler 320 microgramos / 9 microgramos polvo para inhalación. *Dosis recomendadas: Adultos:* 1 inhalación, dos veces al día. **Información general.** *Poblaciones especiales:* No existen requisitos especiales de dosificación en ancianos. No se dispone de datos sobre el empleo de Rilast en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Dado que la budesónida y el formoterol se eliminan principalmente a través de metabolismo hepático, se puede esperar que la exposición de ambos sea mayor en los pacientes con cirrosis hepática grave. Instrucciones para el uso correcto del Turbuhaler: Turbuhaler es un inhalador que se activa por la inspiración del paciente, es decir, que cuando el paciente inspira a través de la boquilla, el fármaco es transportado con el aire inspirado por las vías respiratorias. 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 en los pulmones se alcanza una dosis óptima liberada. • nunca espire a través de la boquilla. • vuelva a colocar la tapa del Turbuhaler después de su uso. • se enjuague la boca con agua tras haber inhalado la dosis de mantenimiento para disminuir el riesgo de aparición de candidiasis orofaríngeas. Si esta infección se produce, el paciente también deberá enjuagarse la boca con agua después de las inhalaciones a demanda. Debido a la pequeña cantidad de fármaco administrada por el Turbuhaler, los pacientes no suelen notar sabor a ningún medicamento. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad (alergia) a budesónida, formoterol o lactosa (que contiene pequeñas cantidades de proteínas de la leche). **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Rilast Turbuhaler 80 microgramos / 4,5 microgramos polvo para inhalación. Rilast Turbuhaler 160 microgramos / 4,5 microgramos polvo para inhalación. Se recomienda reducir gradualmente la dosis cuando se interrumpa el tratamiento, no debiendo interrumpirse ésta bruscamente. Los pacientes deben consultar con su médico si consideran que el tratamiento no es eficaz o sobrepasan la dosis máxima recomendada de Rilast (ver. apartado "Posología y forma de administración"). Debe advertirse a los pacientes que el empeoramiento repentino y progresivo del control del asma supone una amenaza potencial para la vida y que deben buscar atención médica urgente. En estos casos puede ser necesaria aumentar la dosis de corticoides, por ejemplo, corticoides orales, o bien tratamiento antibiótico, si hay signos de infección. Se debe asegurar a los pacientes que tengan siempre disponible su inhalador de alivio de los síntomas, bien sea Rilast (para pacientes que utilizan Rilast como tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas), o un broncodilatador de acción rápida por separado (para pacientes que utilizan Rilast sólo como tratamiento de mantenimiento). Se debe recordar a los pacientes que utilicen las dosis de mantenimiento de Rilast que las hayan prescrito, incluso en periodos asintomáticos. El uso preventivo de Rilast, por ejemplo antes del ejercicio, no se ha estudiado. Las inhalaciones a demanda de Rilast deberán realizarse en respuesta a los síntomas del asma, no estando indicado para una utilización preventiva habitual, por ejemplo antes del ejercicio. Para estos casos se deberá considerar el uso de un broncodilatador de acción rápida por separado. Una vez controlados los síntomas del asma, se podrá considerar la reducción gradual de la dosis de Rilast. Es importante revisar periódicamente a los pacientes mientras se está reduciendo la dosis. Deberá utilizarse la dosis mínima eficaz de Rilast (ver apartado "Posología y forma de administración"). El tratamiento con Rilast 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 Rilast, pueden aparecer acontecimientos adversos y exacerbaciones graves relacionadas con el asma. Se deberá indicar a los pacientes que continúen con el tratamiento y que consulten con su médico si los síntomas del asma permanecen no controlados o empeoran tras el inicio del tratamiento con Rilast. 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 Rilast reevaluándose el tratamiento y valorando la conveniencia de una terapia alternativa. Cualquier corticoide inhalado puede producir efectos sistémicos, sobre todo cuando se prescriben dosis altas durante largos períodos de tiempo. La probabilidad es menor cuando el tratamiento se inhala que cuando se administra vía oral. Los posibles efectos sistémicos incluyen inhibición de la función suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, descenso en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Se recomienda llevar a cabo una monitorización regular de la estatura de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticoides inhalados. En caso de una ralentización del crecimiento, se debe volver a evaluar el tratamiento con el objetivo de reducir la dosis de corticoide inhalado. Deben sopesarse los beneficios del tratamiento con corticoides frente a los posibles riesgos de la disminución del crecimiento. Además, debe considerarse dirigir al paciente a un neumólogo/alergólogo pediatra. Los escasos datos obtenidos en los estudios a largo plazo sugieren que la mayoría de los niños y adolescentes tratados con budesónida inhalada finalmente alcanzan la estatura adulta prevista. Sin embargo, se ha observado una pequeña reducción inicial, pero transitoria del crecimiento (aproximadamente 1 cm). Esta ocurre generalmente durante el primer año de tratamiento. Los estudios a largo plazo llevados a cabo en niños con dosis diarias medias de 400 microgramos (cantidad dosificada) de budesónida inhalada o en adultos con dosis diarias de 800 microgramos (cantidad dosificada), no han mostrado ningún efecto significativo sobre la densidad mineral ósea. No existe información disponible de Rilast a dosis más altas. Si se piensa que un paciente presenta una insuficiencia suprarrenal consecuencia de la administración previa de corticoides sistémicos, se debe tener cuidado cuando se le cambie a una pauta con Rilast. Los beneficios clínicos que se consiguen con la budesónida inhalada generalmente minimizan la necesidad de administrar esteroides orales, aunque los pacientes que han recibido corticoides orales y cambian a la vía respiratoria pueden mantener el riesgo de aparición de insuficiencia suprarrenal durante un tiempo considerable. También se encuentran en riesgo los pacientes que en el pasado han recibido altas dosis de corticoides como medicación de urgencia o un tratamiento prolongado con dosis altas de corticoides inhalados. Ante períodos de estrés o cirugía programada debe considerarse una terapia adicional con corticoides sistémicos. Se debe instruir al paciente para que se enjuague la boca con agua después de inhalar la dosis de mantenimiento con el fin de minimizar el riesgo de infección orofaríngea por *Candida*. Si esta infección se produce, el paciente también deberá enjuagarse la boca con agua después de las inhalaciones a demanda. Debe evitarse el tratamiento concomitante con itraconazol, ritonavir u otros inhibidores potentes de CYP3A4 (ver apartado "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Si esto no fuera posible, debe pasar el mayor tiempo posible entre la administración de medicamentos que interaccionan entre sí. El tratamiento

de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con Rilast no está recomendado en pacientes en tratamiento con inhibidores potentes de CYP3A4. Rilast debe administrarse con precaución en pacientes con tirotoxicosis, feocromocitoma, diabetes mellitus, hipocalemia no tratada, miocardiopatía obstructiva hipertrófica, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión arterial grave, aneurisma u otras alteraciones cardiovasculares graves, tales como cardiopatía isquémica, taquiarritmias o insuficiencia cardíaca grave. Se debe tener precaución con los pacientes con intervalo QT_c prolongado, ya que el formoterol puede prolongar por sí solo este intervalo. En pacientes con tuberculosis pulmonar latente o activa, o infecciones fúngicas o víricas de las vías respiratorias debe evaluarse de nuevo la necesidad y la dosis de los corticoides inhalados. El tratamiento con dosis altas de agonistas beta, puede producir hipocalemia potencialmente grave. La administración simultánea de agonistas beta, con otros medicamentos que reduzcan el potasio o potenciar el efecto hipocalémico, por ej. derivados xantínicos, esteroides y diuréticos, puede agravar el efecto hipocalémico del agonista beta;. Se debe tener especial precaución en asma inestable con un uso variable de broncodilatadores de acción rápida, un ataque grave agudo de asma, ya que la hipoxia puede aumentar el riesgo asociado, y en otras afecciones en las que aumente la probabilidad de aparición de efectos adversos hipocalémicos. En estos casos se recomienda controlar los niveles séricos de potasio. Debido al efecto hiperglucémico de los agonistas beta;, se recomiendan controles adicionales de la glucemia en diabéticos. Rilast Turbuhaler contiene lactosa (<1 mg/inhalación), pero normalmente esta cantidad no causa problemas a las personas con intolerancia a la lactosa. El excipiente lactosa contiene pequeños contenidos de proteínas de la leche que pueden provocar reacciones alérgicas. Debe informarse a los deportistas que este medicamento contiene componentes que pueden producir un resultado positivo en los controles de dopaje. Rilast Forte Turbuhaler 320 microgramos / 9 microgramos polvo para inhalación. Se recomienda reducir gradualmente la dosis cuando se interrumpe el tratamiento, no debiendo interrumpirse éste bruscamente. Los pacientes deben consultar con su médico si consideran que el tratamiento no es eficaz o sobrepasan la dosis máxima recomendada de Rilast. El incremento del uso de broncodilatadores de acción rápida indica un empeoramiento de la enfermedad de base y obliga a revisar el tratamiento del asma. Debe advertirse a los pacientes que el empeoramiento repentino y progresivo del control del asma o EPOC supone una amenaza potencial para la vida y que deben buscar atención médica urgente. En estos casos puede ser necesario aumentar la dosis de corticoides, por ejemplo, corticoides orales, o bien tratamiento antibiótico, si hay signos de infección. Se debe recomendar a los pacientes que tengan siempre disponible su inhalador de alivio de los síntomas. Se debe recordar a los pacientes que utilicen las dosis de mantenimiento de Rilast que les hayan prescrito, incluso en periodos asintomáticos. Una vez controlados los síntomas del asma, se podrá considerar la reducción gradual de la dosis de Rilast. Es importante revisar periódicamente a los pacientes mientras se está reduciendo la dosis. Deberá utilizarse la dosis mínima eficaz de Rilast (ver apartado "Posología y forma de administración"). El tratamiento con Rilast no debería iniciarse en los pacientes durante una exacerbación, o si presentan un empeoramiento significativo o un deterioro agudo del asma. Durante el tratamiento con Rilast, pueden aparecer acontecimientos adversos y exacerbaciones graves relacionados con el asma. Se debe:el indicar a los pacientes que continúen con el tratamiento y que consulten con su médico si los síntomas del asma persisten no controlados o empeoran tras el inicio del tratamiento con Rilast. Después de la inhalación se puede producir un broncoespasmo paradójico con aumento de los sibilancias, tal como sucede con otros tratamientos inhalados. En tal caso, se debe interrumpir el tratamiento con Rilast inmediatamente, valorando la conveniencia de una terapia alternativa. Cualquier corticoide inhalado puede producir efectos sistémicos sobre todo cuando se prescriben dosis altas durante largos periodos de tiempo. La probabilidad es menor cuando el tratamiento se inhala que cuando se administra vía oral. Los posibles efectos sistémicos incluyen inhibición de la función suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, descenso en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Se recomienda llevar a cabo una monitorización regular de la estatura de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticoides inhalados. En caso de una ralentización del crecimiento, se debe volver a evaluar el tratamiento con el objetivo de reducir la dosis de corticoide inhalado. Deben sopesarse los beneficios del tratamiento con corticoides frente a los posibles riesgos de la disminución del crecimiento. Además, debe considerarse dirigir al paciente a un neumólogo/alergólogo pediatra. Los escasos datos obtenidos en los estudios a largo plazo sugieren que la mayoría de los niños y adolescentes tratados con budesonida inhalada finalmente alcanzan la estatura adulta prevista. Sin embargo, se ha observado una pequeña reducción inicial, pero transitoria del crecimiento (aproximadamente 1 cm). Este ocurre generalmente durante el primer año de tratamiento. Deberían considerarse los efectos potenciales sobre los huesos, especialmente en pacientes tratados con dosis altas durante largos periodos de tiempo que presentes factores de riesgo de osteoporosis. Los estudios a largo plazo llevados a cabo en niños con dosis diarias medias de 400 microgramos (cantidad dosificada) de budesonida inhalada y en adultos con dosis diarias de 800 microgramos (cantidad dosificada), no han mostrado ningún efecto significativo sobre la densidad mineral ósea. No existe información disponible de Rilast a dosis más altas. Si se plantea que un paciente presente una insuficiencia suprarrenal consecuencia de la administración previa de corticoides sistémicos, se debe tener cuidado cuando se le cambie a una pauta con Rilast. Los beneficios clínicos que se consiguen con la budesonida inhalada generalmente minimizan la necesidad de administrar esteroides orales, aunque los pacientes que han recibido corticoides orales y cambian a la vía respiratoria pueden mantener el riesgo de aparición de insuficiencia suprarrenal durante un tiempo considerable. También se encuentran en riesgo los pacientes que en el pasado han recibido altas dosis de corticoides como medicación de urgencia o un tratamiento prolongado con dosis altas de corticoides inhalados. Ante periodos de estrés o cirugía programada debe considerarse una terapia adicional con corticoides sistémicos. Se debe instruir al paciente para que se enjuague la boca con agua después de inhalar la dosis de mantenimiento con el fin de minimizar el riesgo de infección orofaríngea por *Candida*. Debe evitarse el tratamiento concomitante con itraconazol, ritonavir u otros inhibidores potentes de CYP3A4 (ver apartado "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Si esto no fuera posible, debe ganar el mayor tiempo posible entre la administración de los medicamentos que interaccionan entre sí. Rilast debe administrarse con precaución en pacientes con tirotoxicosis, feocromocitoma, diabetes mellitus, hipocalemia no tratada, miocardiopatía obstructiva hipertrófica, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión arterial grave, aneurisma u otras alteraciones cardiovasculares graves, tales como cardiopatía isquémica, taquiarritmias o insuficiencia cardíaca grave. Se debe tener precaución con los pacientes con intervalo QT_c prolongado, ya que el formoterol por sí solo puede prolongar este intervalo. En pacientes con tuberculosis pulmonar latente o activa, o infecciones fúngicas o víricas de las vías respiratorias debe evaluarse de nueva la necesidad y la dosis de los corticoides inhalados. El tratamiento con dosis altas de agonistas beta, puede producir hipocalemia potencialmente grave. La administración simultánea de agonistas beta, con otros medicamentos que reduzcan el potasio o potenciar el efecto hipocalémico, por ej. derivados xantínicos, esteroides y diuréticos, puede agravar el efecto hipocalémico del agonista beta;. Se debe tener especial precaución en asma inestable con un uso variable de broncodilatadores de acción rápida, un ataque agudo grave de asma, ya que la hipoxia puede aumentar el riesgo asociado, y en otras afecciones en las que aumente la probabilidad de aparición de efectos adversos hipocalémicos. En estos casos se recomienda controlar los niveles séricos de potasio. Debido al efecto hiperglucémico de los agonistas beta;, se recomiendan controles adicionales de la glucemia en diabéticos. Rilast Turbuhaler contiene lactosa (<1 mg/inhalación), pero normalmente esta cantidad no causa problemas a las personas con intolerancia a la lactosa. El excipiente lactosa contiene pequeños contenidos de proteínas de la leche que pueden provocar reacciones alérgicas. Debe informarse a los deportistas que este medicamento contiene componentes que pueden producir un resultado positivo en los controles de dopaje. **Interacción con otras medicamentos y otras formas de interacción.** *Interacciones farmacocinéticas.* Rilast Turbuhaler 80 microgramos / 4,5 microgramos polvo para inhalación. Rilast Turbuhaler 160 microgramos / 4,5 microgramos polvo para inhalación. El metabolismo de la budesonida se ve afectado por los sustancias que son metabolizadas por el CYP P450 3A4 (por ej. itraconazol y ritonavir). La administración concomitante de estos inhibidores potentes del CYP P450 3A4 puede incrementar los niveles plasmáticos de la budesonida, por lo que deberá evitarse el empleo simultáneo de estos fármacos a no ser que el beneficio sea superior al incremento en el riesgo de efectos adversos sistémicos. El tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con Rilast no está recomendado en pacientes en tratamiento con inhibidores potentes de CYP3A4. Rilast Forte Turbuhaler 320 microgramos / 9 microgramos polvo para inhalación. El metabolismo de la budesonida se ve afectado por los sustancias que son metabolizadas por el CYP P450 3A4 (por ej. itraconazol y ritonavir). La administración concomitante de estos inhibidores potentes del CYP P450 3A4 puede incrementar los niveles plasmáticos de la budesonida, por lo que deberá evitarse el empleo simultáneo de estos fármacos a no ser que el beneficio sea superior al incremento en el riesgo de efectos adversos sistémicos. *Interacciones farmacodinámicas.* Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden reducir o inhibir el efecto del formoterol. Por tanto, Rilast no debe administrarse junto a bloqueantes beta-adrenérgicos (incluyendo colirios), salvo que su uso esté justificado. La administración simultánea de quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, antihistamínicos (terfenadina), inhibidores de la monoaminooxidasa y antidepresivos tricíclicos pueden prolongar el intervalo QT_c y aumentar el riesgo de arritmias ventriculares. Asimismo, los L-dopa, L-tiroxina, oxitocina y el alcohol pueden reducir la tolerancia cardíaca a los fármacos beta, simpaticomiméticos. La administración simultánea de inhibidores de la monoaminooxidasa, incluyendo los medicamentos con propiedades similares como la furazolidona y procarbazina, pueden provocar reacciones de hipertensión. Existe un riesgo elevado de arritmias en pacientes que usan anestésicos con hidrocarburos halogenados. El uso concomitante de otros fármacos beta-adrenérgicos puede tener un efecto potencialmente aditivo. La hipocalemia puede aumentar el riesgo de arritmias en pacientes tratados con glucósidos digitálicos. No se ha observado que la budesonida y el formoterol interaccionen con otros fármacos indicados en el tratamiento del asma. **Embarazo y lactancia.** *Embarazo:* No se dispone de datos clínicos sobre la administración de Rilast a **del** tratamiento simultáneo de formoterol y budesonida durante el embarazo. Los datos obtenidos en un estudio del desarrollo embrionario en ratas, no han mostrado evidencias de efectos adicionales debidos a la 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. No se ha encontrado teratogenia asociada a la budesonida inhalada en los datos procedentes de aproximadamente 2000 embarazos expuestos. En estudios en animales, los glucocorticoides han producido malformaciones, pero no es probable que esto sea relevante para humanos tratados con las dosis recomendadas. Los estudios en animales han demostrado que el exceso de glucocorticoides durante el periodo prenatal se relaciona con un riesgo mayor de ruptura del crecimiento intrauterino, anfermedad cardiovascular en el adulto y cambios permanentes en la densidad del receptor glucocorticoides, en la producción de neurotransmisores y en el comportamiento, incluso con dosis por debajo de la teratogénica. Sólo se deberán utilizar Rilast durante el embarazo cuando los beneficios superen los riesgos potenciales. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz de budesonida necesaria para mantener controlado el asma. *Lactancia:* Los budesonida se excreta en la leche materna. Sin embargo, no se esperan efectos en niños lactantes a dosis terapéuticas. No se sabe si el formoterol se excreta en la leche materna, aunque se han detectado pequeñas cantidades de formoterol en la leche de las ratas lactantes. Rilast sólo se deberán administrar a mujeres en periodo de lactancia si el beneficio esperado para la madre supera cualquier posible riesgo para el niño. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Rilast sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **Reacciones adversas.** Puesto que Rilast contiene budesonida 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 agonistas beta;, como temblor y palpitaciones, que suelen ser leves y habitualmente desaparecen a los pocos días de iniciar el tratamiento. Las reacciones adversas que se han asociado a budesonida y formoterol se indican a continuación, clasificadas por sistemas orgánicos y frecuencias: Las diferentes frecuencias se definen como: *muy frecuentes* (≥1/10); *frecuentes* (≥1/100, <1/10); *poco frecuentes* (≥1/1.000, <1/100); *raros* (≥1/10.000, <1/1.000); y *muy raros* (<1/10.000). *Trastornos cardíacos:* Frecuentes: Palpitaciones; Poco frecuentes: Taquicardia; Raros: Arritmias cardíacas, como fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, extrasistoles; Muy raros: *Angina de pecho. Trastornos endocrinos:* Muy raros: Signos o síntomas de efectos sistémicos de los glucocorticoides como supresión adrenal, retraso del crecimiento, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. *Trastornos gastrointestinales:* Poco frecuentes: Náuseas. *Trastornos del sistema inmunológico:* Raros: Reacciones de hipersensibilidad inmediata y retardada, como exantema, urticaria, prurito, dermatitis, angioedema y reacción anafiláctica. *Infecciones e infestaciones:* Frecuentes: Infecciones orofaríngeas por *Candida*. *Trastornos del metabolismo y de la nutrición:* Raros: Hipocalemia; Muy raros: Hiperglucemia. *Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos:* Poco Frecuentes: Calambres musculares. *Trastornos del sistema nervioso:* Frecuentes: Cefalea, temblor; Poco Frecuentes: Mareo; Muy raros: Alteraciones del gusto. *Trastornos psiquiátricos:* Poco Frecuentes: Agitación, inquietud, nerviosismo, alteraciones del sueño; *Muy raros:* Depresión, alteraciones del comportamiento (principalmente en niños). *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* Frecuentes: Irritación leve de garganta, tos, ronquera; Raros: Broncoespasmo. *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* Poco Frecuentes: Hematomas. *Trastornos vasculares:* Muy raros: Variaciones en la presión arterial. 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"). El tratamiento con agonistas beta, puede provocar un incremento en los niveles séricos de insulina, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos. **Sobredosis.** La sobredosis de formoterol probablemente producirá los efectos típicos de los agonistas beta, adrenérgicos: temblor, cefalea y palpitaciones. Los síntomas registrados en casos aislados son taquicardia, hiperglucemia, hipocalemia, prolongación del intervalo QT_c, arritmias, náuseas y vómitos. En esta situación podría estar indicado tratamiento de soporte y sintomático. No obstante, la administración de dosis de 90 microgramos durante 3 horas a pacientes con obstrucción bronquial aguda no ocasionó problemas de seguridad. No se espera que la sobredosis aguda con budesonida, incluso con dosis muy elevadas, produzca problemas de carácter clínico. Cuando se utiliza crónicamente a dosis muy altas, pueden aparecer efectos propios de la administración sistémica de corticoides, como hipercorticismo y supresión adrenal. Si el tratamiento con Rilast ha de ser interrumpido debido a una sobredosis de formoterol, debe considerarse instaurar un tratamiento apropiado con corticoides inhalados. **DATOS FARMACEUTICOS. Lista de excipientes.** Lactosa monohidrato (que contiene proteínas de la leche). **Incompatibilidades.** No aplicable. **Periodo de validez.** 2 años. **Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 30ºC. Mantener el envase perfectamente cerrado. **Naturaleza y contenido del recipiente.** Rilast Turbuhaler es un inhalador multidosis de polvo seco que libera la dosis por simple inspiración del paciente. El inhalador es blanco con una tapa roja. El inhalador está formado por distintos materiales de plástico (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). Cada inhalador contiene 60 ó 120 dosis. En cada envase se incluyen 1, 2, 3, 10 ó 10 inhaladores. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguno especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION.** LABORATORIO ICARO, S.A. Serrano Galvache, 56 - Edificio Roble. 28033 Madrid. **NUMERO(S) DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION.** Rilast Turbuhaler 80 microgramos / 4,5 microgramos polvo para inhalación. Nº Registro: 64.254 Rilast Turbuhaler 160 microgramos / 4,5 microgramos polvo para inhalación: Nº Registro: 64.353 Rilast Forte Turbuhaler 320 microgramos / 9 microgramos polvo para inhalación. Nº Registro: 65.045 **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACION/RENOVACION DE LA AUTORIZACION.** Rilast Turbuhaler 80 microgramos / 4,5 microgramos polvo para inhalación. Rilast Turbuhaler 160 microgramos / 4,5 microgramos polvo para inhalación. Fecha de la primera autorización: 20 Noviembre 2001. Fecha de la última renovación: 25 Agosto 2005. Rilast Forte Turbuhaler 320 microgramos / 9 microgramos polvo para inhalación. Fecha de la primera autorización: 23 Octubre de 2002. Fecha de la última renovación: 25 Agosto 2005. **FECHA DE REVISION DEL TEXTO.** Octubre 2008. **REGIMEN DE PRESCRIPCION Y DISPENSACION.** Medicamento sujeto a prescripción médica. **CONDICIONES DE PRESTACION DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.** Aportación reducida (Cupón). **PRESENTACIÓN Y PRECIOS.** Rilast Turbuhaler 80 microgramos / 4,5 microgramos polvo para inhalación: Envase con 120 dosis. PVP: 49,41€; PVPiva: 51,39€. Rilast Turbuhaler 160 microgramos / 4,5 microgramos polvo para inhalación: Envase con 120 dosis. PVP: 62,23€; PVPiva: 64,72€. Rilast Forte Turbuhaler 320 microgramos / 9 microgramos polvo para inhalación: Envase con 60 dosis. PVP: 62,23€; PVPiva: 64,72€. **Para mayor información, dirigirse a AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A., Tfno: 900 200 444.**

BIBLIOGRAFÍA:

1. Donnelly P, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy versus conventional best practice. Respiratory Medicine 2009; 103 (11): 1623-37. **2.** Wilde S, et al. Budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with COPD. Am J Respir Crit Care Med. Vol. 180, pp 741-750, 2009. **3.** Partridge MR, et al. Effect on long-function and morning activities of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone in patients with COPD. Ther Adv Respir Dis. 2009;3(4):1-11. Epub 2009 Sep.

Titular de la autorización de comercialización:

AstraZeneca

Promocionado por:

ESTEVE
más cerca

PROTEÍNA C REACTIVA EN EL SÍNDROME DE APNEAS E HIPOPNEAS DURANTE EL SUEÑO

J. J. Garrido Romero[1], D. Fernández Bergés[2], F. J. Félix Redondo[3], M. J. Zaro Bastánzuri[4], F. L. Márquez Pérez[5], A. M. Pérez Fernández[6].

[1]Sección de Neumología. H. Don Benito-Villanueva. Don Benito, Badajoz. [2]Unidad de Investigación Clínica del Área de Salud Don Benito-Villanueva. Fundesalud. Gerencia del Área de Salud Don Benito-Villanueva. Villanueva de la Serena, Badajoz. [3]Centro de Salud Villanueva Norte. Villanueva de la Serena, Badajoz. [4]Servicio de Análisis Clínicos. H. Don Benito-Villanueva, Badajoz. [5]Servicio de Neumología. H. Infanta Cristina, Badajoz. [6]Sección de Neumología. H. de Mérida, Mérida.

Resumen

La proteína C reactiva (PCR) se ha propuesto como un marcador del riesgo cardiovascular. El síndrome de apneas e hipopneas durante el sueño (SAHS) se asocia a síndrome metabólico y al riesgo cardiovascular.

Objetivos: Estudiar los niveles de PCR en pacientes con SAHS y compararlos con los de la población general. Estudiar la relación entre la severidad del SAHS y los niveles de PCR.

Pacientes y método: Estudio de casos y controles incluyendo 100 pacientes sucesivos diagnosticados de SAHS y 113 personas de la población general. Se recogió la edad, el sexo, los factores de riesgo cardiovascular, la comorbilidad cardiovascular y los valores de PCR. Además, en el grupo de casos, se recogieron la escala de somnolencia de Epworth y el índice de eventos respiratorios (RDI).

Resultados: Los pacientes con SAHS fueron más obesos (IMC 33,1±7,1 vs 28,7±5,5; p<0,01), la diabetes fue más frecuente (22% vs 10%; p=0,02) y eran con más frecuencia fumadores (51% vs 34,5%; p=0,015). Los niveles de PCR fueron ligeramente superiores en el grupo de pacientes con SAHS (0,47±0,5 vs 0,44±0,75; p=0,032). No encontramos asociación entre la severidad del SAHS y los niveles de PCR tras ajustar por el resto de las variables en un modelo de regresión lineal múltiple.

Conclusión: Aunque los pacientes con SAHS presentaron niveles de PCR ligeramente superiores a los de la población general, no se puede descartar la influencia de otros factores. La severidad del SAHS no influyó en los niveles de PCR.

Palabras clave: Proteína C reactiva, síndrome de apneas obstructivas durante el sueño y riesgo cardiovascular.

C-REACTIVE PROTEIN IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

Abstract

C-reactive protein (CRP) has been proposed as cardiovascular risk marker. Obstructive Sleep Apnea (OSA) is associated to metabolic syndrome and major cardiovascular events.

Objetives: To study CRP levels in OSA patients and compare them to healthy people, as the relationship between OSA severity and CRP levels in this patients.

Material and method: Case-control study including 100 consecutive diagnosed OSA patients and 113 healthy people randomly selected from general population. Age, sex, hypertension, diabetes, dyslipidemia, body mass index (BMI), smoking, comorbidity and CRP were recorded. In OSA patients, Epworth scale and respiratory disturbance index (RDI) were recorded too.

Results: OSA patients were more obese (IMC 33,1±7,1 vs 28,7±5,5; p<0,01), had diabetes (22% vs 10%; p=0,02) and were smokers (51% vs 34,5%; p=0,015) more frequently. CRP levels were slightly higher in OSA patients (0,47±0,5 vs 0,44±0,75; p=0,032). We don't find out a significant relationship between OSA severity and CRP levels in a multiple regression model after adjusting by other variables.

Conclusion: Although OSA patients shows slightly higher levels of CRP than healthy people in our sample, other factors rather than severity of OSA influence that issue.

Key words: C-reactive protein, obstructive sleep apnea and cardiovascular risk.

INTRODUCCIÓN

La proteína C reactiva fue descrita por primera vez por Tillet y Frances en 1930, tras descubrir que reaccionaba con el componente C del neumococo. Sus niveles se elevan durante procesos inflamatorios tanto agudos como crónicos, por lo que se ha utilizado para monitorizar la evolución de enfermedades inflamatorias, como la fiebre reumática, durante décadas[1]. En los últimos años, la posibilidad de hacer determinaciones de los niveles de PCR con alta sensibilidad y la implicación de los procesos inflamato-

Recibido: 13 de agosto de 2012. Aceptado: 29 de julio de 2013.

Juan Jose Garrido Romero
juan2238@separ.es

rios en la patogenia de la arteriosclerosis han hecho que haya sido propuesta como marcador del riesgo cardiovascular[2].

El síndrome de apneas e hipopneas durante el sueño (SAHS) es una enfermedad muy prevalente que sufren entre el 4-6% de los varones y el 2-4% de las mujeres de edad media en la población general como nos muestran el estudio de cohortes de Wisconsin[3,4] o el Sleep Heart Health Study[5]. Consiste en obstrucciones totales o parciales de la vía aérea superior durante el sueño que provocan interrupciones en la respiración y consecuentemente descensos de la saturación de oxígeno de la hemoglobina, microdespertares que dan lugar a un sueño no reparador y somnolencia diurna excesiva, así como trastornos neuropsiquiátricos, respiratorios y cardiacos[6]. Se ha demostrado que el SAHS está asociado con el deterioro de la calidad de vida, la presencia de HTA[7], el desarrollo de enfermedades cardiovasculares[8] y cerebrovasculares[9] y está relacionado con la aparición de accidentes de tráfico[10]. Así mismo, se acepta un exceso de mortalidad asociado al SAHS[11]. El Documento de Consenso sobre el SAHS en Andalucía lo considera un problema sanitario de primer orden[12].

En los últimos años se investiga la existencia de un estado proinflamatorio sistémico asociado al SAHS[13], al igual que se ha descrito en otras enfermedades respiratorias como la EPOC[14], que podría influir en el aumento del riesgo cardiovascular que tienen estos pacientes. Existen numerosos trabajos recientes en los que se describe un aumento de los niveles de PCR en los pacientes con SAHS[15,16,17,18]. Algunos autores proponen que la elevación de la PCR en los pacientes con SAHS se debe, simplemente, a la presencia en ellos de otros factores que producen elevación de dichos niveles, como por ejemplo la obesidad[19,20].

Tras una revisión de la literatura sobre esta patología y su relación con la PCR encontramos que la mayoría de los trabajos son estudios de casos y controles con un número pequeño de pacientes incluidos en cada grupo, por lo que se ha sugerido la necesidad de más estudios para dilucidar la cuestión[21]. Por todo ello, nos propusimos como objetivo principal estudiar si los niveles de PCR se encuentran elevados en los pacientes con SAHS con respecto a la población general en el Área de Salud de Don Benito-Villanueva (Badajoz) y como objetivo secundario estudiar la relación entre los niveles de PCR en los pacientes con SAHS y la severidad del mismo.

MÉTODO

Se diseñó un estudio de casos y controles en pacientes diagnosticados de SAHS en la consulta de Neumología y en una muestra de personas de la población general. Se realizó un cálculo de tamaño muestral para una prueba T de Student de comparación de medias para muestras independientes. Para obtener un nivel de significación del 5% y una potencia del 80% en una prueba de no igualdad bilateral con varianzas diferentes era necesario incluir al menos 84 pacientes en el grupo de casos, ya que disponíamos de 113 controles. Se solicitó autorización al comité ético regional y los pacientes firmaron el consentimiento informado.

Se incluyeron como casos a 100 pacientes consecutivos con nuevo diagnóstico de SAHS en la consulta de Neumología. Se excluyeron a los pacientes con otras enfermedades agudas o crónicas que pudieran causar elevación de la PCR en el momento de su inclusión, como las enfermedades reumatológicas o infecciosas. Se utilizaron como controles a una muestra de personas del Área de Salud de Don Benito-Villanueva incluidos en el estudio piloto del estudio poblacional sobre factores de riesgo cardiovascular Hermex[22] según muestreo aleatorio basado en la base de datos de afiliados al Servicio Extremeño de Salud.

Se recogieron las siguientes variables: sexo, edad, tabaquismo (si el paciente era fumador actual o exfumador de más de 6 meses), hipertensión arterial (HTA) (diagnosticado previamente), diabetes (diagnosticado previamente o con determinación en la primera visita de glucemia basal mayor de 126 mg/dl), hipercolesterolemia (diagnosticado previamente o con determinación de colesterol mayor de 220 mg/dl), índice de masa corporal (IMC) expresado en kg/m^2, antecedentes de cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular o arritmia cardiaca, Índice de eventos respiratorios (RDI) tras poligrafía cardiorrespiratoria ambulatoria con polígrafo SOMNOscreen™ (SOMNOmedics®, Alemania) utilizando como método de detección de flujo nasal una cánula de presión, grado de somnolencia diurna cuantificada con la escala de Epworth y, por último, niveles de PCR en sangre expresados en mg/dl y medidos por el método inmunoturbidimétrico potenciado con partículas en un analizador Cobas c711 (Roche Diagnostics®, Suiza). Los valores de referencia están entre el 0 y los 0,5 mg/dl. El coeficiente de variación intraserie de la prueba fue desde el 0,5% al 1,7% y el interserie desde el 1,3% hasta el 2,5%. Se consideró diagnóstico de SAHS un RDI mayor de 10 eventos por hora de sueño acompañado de síntomas característicos de la enfermedad.

Los datos se recogieron en una base de datos informatizada y posteriormente se volcaron en el

programa estadístico StatCrunch© para su análisis. Se realizó inicialmente un estudio descriptivo de las variables en ambos grupos reflejando los resultados en tablas que incluyen proporciones para expresar las variables cualitativas y media y desviación estándar para expresar las variables cuantitativas continuas. Tras comprobar que los valores de PCR en ambos grupos no seguían una distribución normal de probabilidad, para el análisis del objetivo principal del estudio se realizó una prueba U de Mann Whitney. Para estudiar la posible relación entre los niveles de PCR y la severidad del SAHS se utilizó un modelo multivariante de regresión lineal múltiple con la variable RDI como variable independiente y la variable PCR como variable dependiente o resultado. Así mismo, se incluyeron en el modelo las posibles variables confusoras como el IMC, la diabetes, la HTA, el tabaquismo, la hiperlipemia, la edad y el sexo, para ajustar en función de ellas los coeficientes del modelo.

RESULTADOS

En la tabla 1 se muestran los resultados. Los niveles de PCR fueron significativamente más elevados en el grupo de pacientes con SAHS que en la población general (0,47±0,5 vs 0,44±0,75; p=0,032).

Al realizar, en el grupo de pacientes con SAHS, un análisis bivariante encontramos una correlación significativa, aunque débil, entre los valores de PCR y la severidad del SAHS expresada en su RDI (r = 0,22; p = 0,039). Igualmente, existe una correlación significativa entre los valores de PCR y el grado de obesidad de los pacientes expresado en su IMC (r = 0,24; p = 0,024). Los resultados del análisis de correlaciones bivariadas se muestran en la tabla 2. Los pacientes diabéticos presentaron niveles significativamente más elevados de PCR que los que no lo eran (0,35 vs 0,70 mg/dl; p = 0,04), al igual que los hipertensos (0,35 vs 0,65 mg/dl, p = 0,002). Sin embargo, no encontramos en nuestra muestra diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los niveles de PCR entre pacientes fumadores o no fumadores (0,46 vs 0,48 mg/dl; p = 0,66).

En el análisis multivariante obtenemos un modelo que, aunque explica mejor que el término independiente la variabilidad de la PCR (p = 0,025), llega a explicar tan solo una pequeña parte de dicha variabilidad (r2 = 0,23). En la tabla 3 se muestran los parámetros de dicho modelo incluyendo un término de interacción entre el RDI y el IMC para considerar también el efecto de la relación que puede existir entre ambas variables. Como se observa en dicha tabla, tras ajustar por todas las variables que pueden influir en los niveles de PCR, tan sólo la HTA presenta un coeficiente que conserva la significación estadística (0,28; p = 0,0271).

Tabla 1: Resultados expresados como media±desviación estándar o proporción (%) de las variables y su diferencia en ambos grupos

Variable	Pacientes con SAHS	Población general	Probabilidad de significación (p)
Edad	54,3±13,7	48,8±15	0,01
Sexo masculino	71,8%	52,2%	0,003
IMC	33,1±7,1	28,7±5,1	<0,001
HTA	37,7%	33,6%	0,58
Diabetes	22,6%	9,7%	0,015
Hiperlipemia	41%	38,9%	0,76
Tabaquismo	54,2%	48%	0,38
PCR	0,47±0,5	0,44±0,75	0,032

IMC: índice de masa corporal. HTA: hipertensión arterial. PCR: proteína C reactiva.

Tabla 2: Resultados del análisis de correlación entre la PCR y otras variables

Variable	Coeficiente de correlación de Pearson (r)	Significación estadística (p)
Edad	0,131	0,219
RDI	0,223	0,039
IMC	0,240	0,024

RDI: índice de eventos respiratorios. IMC: índice de masa corporal.

Tabla 3: Relación entre la proteína C reactiva (PCR) y el índice de eventos respiratorios (RDI) mediante regresión lineal múltiple ajustada por distintas variables

Variable	Coeficiente de regresión	Error estándar	Estadístico T	Probabilidad de significación (p)
Sexo	-0,08	0,14	-0,62	0,53
Edad	-0,004	0,004	-0,95	0,34
RDI	0,006	0,01	0,49	0,62
IMC	0,01	0,01	1,01	0,31
Tabaquismo	0,03	0,11	0,33	0,73
HTA	0,28	0,12	2,25	0,027
Diabetes	0,18	0,14	1,25	0,21
Hipercolesterolemia	0,04	0,11	0,38	0,69
RDI * IMC	-0,000186	0,000384	-0,48	0,62

IMC: índice de masa corporal. HTA: hipertensión arterial. RDI: índice de eventos respiratorios.

DISCUSIÓN

Dado que la enfermedad cardiovascular constituye la principal causa de muerte en el mundo y que el SAHS tiene múltiples relaciones con el desarrollo de dicha enfermedad, existe creciente interés por desentrañar los mecanismos patogénicos que relacionan a las dos entidades[23]. El desarrollo en los últimos años de escalas pronósticas basadas en factores de riesgo para clasificar y tratar la enfermedad cardiovascular[24,25], se ha intentado complementar con la adición de la información aportada por marcadores biológicos que nos pudieran permitir determinar con mayor precisión el riesgo cardiovascular que presenta un paciente determinado[26]. Aunque el estudio de los niveles plasmáticos de PCR se ha propuesto como útil en la estratificación del riesgo cardiovascular, aun no ha demostrado mejorar la capacidad predictiva de las escalas basadas en los factores de riesgo clásicos, aunque sí ha mejorado la reclasificación de pacientes[27,28]. Sigue sin conocerse cuál es exactamente su papel en enfermedades como el SAHS y la situación cardiovascular de estos enfermos[29].

En nuestro estudio encontramos que los pacientes con SAHS presentan valores de PCR ligeramente más elevados que un grupo representativo de la población general de procedencia, pero la diferencia de medias es estadísticamente significativa. Este hallazgo ha sido puesto de manifiesto en estudios de casos y controles pero no tanto en un estudio con diseño epidemiológico que nos permita asegurar que la muestra del grupo control es representativa de la población general de origen de ambos grupos. Aunque la base de datos de personas afiliadas al Servicio Extremeño de Salud de la que se ha extraído aleatoriamente la muestra de controles no es universal, ya que puede no incluir, por ejemplo, a inmigrantes indocumentados, creemos que puede ser igual de representativa que cualquier censo oficial ya que recoge población general, y no sólo población asistida.

Encontramos una mayor proporción de pacientes con factores de riesgo cardiovascular en el grupo de pacientes con SAHS, sobre todo en cuanto a la presencia de obesidad, diabetes y tabaquismo. Es conocida la asociación entre obesidad y tabaquismo con el SAHS, pero nos resulta llamativa la alta frecuencia de diabéticos en la muestra de pacientes. El no poder encontrar asociación significativa entre otros factores de riesgo como la hipertensión, estrechamente relacionada con la presencia de SAHS en importantes estudios epidemiológicos previos[30], se debe probablemente a falta de potencia estadística. Hay que tener en cuenta que el cálculo del tamaño muestral se hizo para encontrar diferencias significativas en cuanto a los niveles de PCR, y no para otros factores.

Se ha intentado estudiar la relación entre la severidad del SAHS, evaluada en cuanto al RDI, y los niveles de PCR mediante un modelo multivariante que nos permitiera ajustar por el efecto que la obesidad y otros factores de riesgo cardiovasculares, como por ejemplo la diabetes, tuvieran sobre los niveles de PCR. Sin embargo, en nuestro modelo no encontramos que el RDI tenga asociación significativa con la PCR en estos pacientes por lo que parece que otros factores, probablemente el más importante la obesidad, pueden estar influyendo en los niveles de PCR tanto o más que la severidad del SAHS.

Aunque la poligrafía cardiorrespiratoria no es la prueba gold standard en el diagnóstico del SAHS[31] es el estudio más ampliamente extendido en nuestro medio[32] y aceptado para el diagnóstico de esta enfermedad. La utilización de la cánula de presión nasal como método de detección del flujo respiratorio nos ha permitido la inclusión de las limitaciones al flujo.

Por todo esto, creemos que los valores del RDI que hemos utilizado pueden ser un buen reflejo de la severidad del SAHS que presenta el paciente.

Limitaciones del estudio

La limitación más importante que presenta el estudio es que en los sujetos del grupo control no se descartó sistemáticamente la presencia de SAHS mediante poligrafía cardiorrespiratoria. Esto ha podido condicionar los resultados en el sentido de infraestimar las diferencias entre ambos grupos.

También hemos detectado en el grupo control que el IMC medio está en el rango del sobrepeso y ello puede influir en los niveles de la PCR, sin embargo, este fue el encontrado en el estudio completo con 2833 sujetos del área, por lo que no debió haber más obesos en el grupo control que en la población general. Además la falta de medida de la obesidad central, más relacionada con el estado inflamatorio, pudo limitar el ajuste realizado al relacionar severidad de SAHS y PCR. Así mismo, la presencia de ciertas variables con distinta prevalencia entre los casos y controles pudo influir en las diferencias medias de PCR encontradas.

Finalmente, la falta de registro de medidas indicativas del patrón oximétrico nocturno de los casos, como el tiempo con saturación de oxígeno por debajo del 90% o el índice de desaturaciones también ha podido limitar la estimación del riesgo cardiovascular, ya que éste está muy relacionado con la hipoxia intermitente crónica que se produce en estos pacientes.

En conclusión, aunque en nuestro estudio encontramos que los pacientes con SAHS presentan niveles de PCR significativamente mayores que los de la población general, no podemos asegurar que estas diferencias no procedan de la diferencia de prevalencia entre ambos grupos de otras características como la obesidad. La severidad del SAHS tampoco demostró estar asociada de forma independiente a los niveles de PCR.

BIBLIOGRAFÍA

1. Doval, H. En busca del factor de riesgo perdido: la cuestión de la proteína C reactiva. Rev Arg Car 2006; 74: 417-423.
2. Ridker P, Rifai N, Rose L et al. Comparison of c-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. N Engl J Med 2002; 347: 1557-1565.
3. Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep disorders breathing among middle aged adults. N Engl J Med 1993; 328:1230-1236.
4. Young T. Rationale, design and findings from the Wisconsin Sleep Cohort Study: toward understanding the total societal burden of sleep disordered breathing. Sleep Med Clin 2009; 4: 37-46.
5. Young T, Sahar E, Nieto F et al. Predictors of sleep-disordered breathing in a community-dwelling adults. The Sleep Heart Health Study. Arch Int Med 2002; 162: 893-900.
6. Lloberes P, Durán J, Martínez M et al. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Arch Bronconeumol 2011; 47: 143-156.
7. Peppard P, Young T, Palta M et al. Prospective study of the association between sleep disordered breathing and hypertension. New Eng J Med 2000; 342:1378-1384.
8. Newman A, Nieto J, Guirdry U et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular risk factors. The Sleep Heart Health Study. Am J Epidemiol 2001; 154: 50-59.
9. Parra O, Arboix A, Bechich S et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 375-380.
10. Terán J, Jiménez A, Cordero J et al. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. N Engl J Med 1999; 340: 847-851.
11. Lavie P, Herer P, Peled R et al. Mortality in sleep apnoea patients; multivariate analysis of risk factors. Sleep 1995; 18:149-157.
12. Carmona C, Sánchez M, Alcázar J et al. Documento de consenso sobre el síndrome de apneas e hipopneas del sueño en Andalucía. Rev Esp Patol Torac 2012; 24: 214-254.
13. Ryan S, Taylor C, McNicholas W. Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnea syndrome. Thorax 2009; 64: 631-636.
14. McNicholas W. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea overlaps in pathophisiology, systemic inflammation and cardiovascular disease. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 692-700.
15. Bhushan B, Guleria R, Misra A et al. Obstructive sleep apnea correlates with c-reactive protein in obese asian indians. Nutr Met Cardiovasc Dis 2009; 19: 184-189.
16. Can M, Acikgoz S, Mungan G et al. Serum cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea. Chest 2006; 129: 233-7.
17. Shamsuzzaman A, Winnicki M, Lanfranchi P et al. Elevated c-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. Circulation 2002; 105: 2462-2464.
18. Kokturk O, Ciftci T, Mollarecep E et al. Elevated c-reactive protein levels and increased cardiovascular risk in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Int Heart J 2005; 46: 801-809.
19. Hajer G, van Haeften T and Visseren F. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes and vascular disease. Eur Heart J 2008; 29: 2959-2971.
20. Barceló A, Barbé F, de la Peña M et al. Effects of obesity on c-reactive protein level and metabolic disturbances in male patients with obstructive sleep apnea. Am J Med 2004; 117: 118-121.
21. Ryan S, McNichols W. The effect of continuous positive airway pressure on C-reactive protein levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Chest 2010; 137: 496.
22. Félix F, Fernández-Berges D, Pérez J et al. Prevalencia, detección, tratamiento y grado de control de los factores de riesgo cardiovascular en la población de Extremadura (España). Estudio Hermex. Aten Primaria 2011; 43: 426-34.
23. Selim B, Won C, Klar H. Cardiovascular consequences of sleep apnea. Clin Chest Med 2010; 31: 203-220.
24. D'Agostino R, Vasan R, Pencina M et al. A general car-

diovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study. Circulation 2008; 117: 743-53.
25. D'Agostino R, Russell M, Huse D et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham Study. Am Heart J 2000; 139: 272-81.
26. Wilson P, Nam B, Pencina M et al. C-reactive protein and risk of cardiovascular disease in men and women from the Framingham Heart Study. Arch Intern Med 2005; 165: 2473-8.
27. Ridker P. The time for cardiovascular inflammation reduction risk trials has arrived: how low to go for hsCRP? Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28:1222-1224.
28. Davey G, Timpson N, Lawlor D. C-reactive protein and cardiovascular disease risk: still an unknown quantity? Ann Intern Med 2006; 145: 70-2.
29. Colish J, Walker J, Elmayergi N et al. Effects of continuous positive airway pressure on cardiac remodeling as assessed by cardiac biomarkers, echocardiography and cardiac MRI. Chest 2012; 141:674–681.
30. O'Connor G, Caffo B, Newman A et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 179:1159-64.
31. Grupo Español de Sueño. Consenso nacional sobre el síndrome de apneas e hipopneas durante el sueño. Arch Bronconeumol 2005; 41, Extraordinario 4.
32. Masa F, Barbe F, Capote F et al. Recursos y demoras en el diagnóstico del Síndrome de Apneas-Hipopneas durante el sueño. Arch Bronconeumol 2007; 43: 188-98.

Symbicort® *forte* 320/9 µg

Symbicort® *forte* 320/9 µg

1 ☀ + 1 ☾ = 2 inhalaciones al día[1]

Symbicort® *forte* 320/9 µg:

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

Predictores de la mortalidad

* Dipropionato de beclometasona

ES/SYM/0616 Febrero 2009

FORTE

Symbicort®
320/9 µg

EPOC

en

Symbicort
forte 320/9 µg
budesonida/formoterol

SYMBICORT FORTE TURBUHALER 320/9 MICROGRAMOS POLVO PARA INHALACIÓN. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA. Cada dosis liberada (dosis que sale por la boquilla) contiene budesonida 320 microgramos y formoterol fumarato dihidratado 9 microgramos. Symbicort Forte Turbuhaler 320/9 microgramos polvo para inhalación liberará cimismo una cantidad de budesonida y formoterol que los correspondientes productos por separado en Turbuhaler, en pares. Excipiente(s) con efecto conocido: lactosa (hasta un máximo de 5 microgramos de lactosa por dosis liberada de 9 microgramos de formoterol). Para los excipientes, ver apartado "Lista de excipientes". **FORMA FARMACÉUTICA.** Polvo para inhalación. Polvo blanco. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** ASMA. Symbicort Forte Turbuhaler está indicado para el tratamiento de habitual del asma, cuando es adecuado combinar un corticoide inhalado y un agonista beta2 de acción larga - pacientes que no están controlados adecuadamente con corticoides inhalados y con agonistas beta2 de acción corta inhalados "a demanda" - o pacientes que ya están adecuadamente controlados con corticoides inhalados y con agonistas beta2 de acción larga. EPOC. Tratamiento sintomático de pacientes con vía de dismutar obstructiva moderada-grave a EPOC grave (FEV1 inferior al 50% de su valor normal), y un historial de exacerbaciones recurrentes, que presentan síntomas significativos a pesar de encontrarse bajo tratamiento habitual con broncodilatadores de acción larga. **Posología y forma de administración. Asma.** Symbicort Forte Turbuhaler no está recomendado en el tratamiento inicial del asma. Las dosis de los componentes de Symbicort Forte deben ser individualizadas y ajustarse a la gravedad de la enfermedad. Y otra debe tenerse en cuenta no sólo durante un inicio al tratamiento de cambio(s) sino también durante las ajustes a una dosis diferente a las combinadas en el inhalador de la combinación, sea la dosis que proporcione dosis apropiadas de agonistas beta2 y/o corticoides, en inhaladores separados. Dosis recomendadas. Adultos (a partir de 18 años) 1 inhalación/día como dosis de mantenimiento. Algunos pacientes pueden requerir hasta en el máximo de 2 inhalaciones dos veces al día. Adolescentes (de 12 a 17 años de edad) 1 inhalación/día como dosis de mantenimiento. Para algunos pacientes pueden requerir hasta en el máximo de 2 inhalaciones dos veces al día. El médico o profesional sanitario deberá evaluar periódicamente a los pacientes de tal forma que la dosis de Symbicort Forte administrada sea siempre la óptima. La dosis deberá ajustarse hasta la mínima necesaria para mantener un control efectivo de los síntomas. Cuando se mantenga el control de los síntomas con la dosis mínima recomendada, el paso siguiente 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 administrada una sola inhalación al día de Symbicort Forte. Niños menores de 12 años. La eficacia y seguridad en los niños no están totalmente establecidas en niños (ver apartado "Propiedades farmacodinámicas"). No se recomienda el uso de Symbicort Forte en niños menores de 12 años. Symbicort Forte sólo debe utilizarse si otro tratamiento de mantenimiento, para controlar bruscos síntomas como su utilización como tratamiento de mantenimiento y su dosificación para el alivio de los síntomas. **EPOC.** Dosis recomendada. Adultos 1 inhalación, dos veces al día. **Información general.** Población especiales. No existen requisitos especiales de monitorización en ancianos. No se dispone de datos sobre el empleo de Symbicort Forte en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Dado que la budesonida es el componente principal a través de metabolismo hepático, se puede esperar que la exposición de ambos sea mayor en los pacientes con cirrosis hepática grave. Instrucciones para el uso correcto del Turbuhaler. Turbuhaler es un inhalador que se activa por la inspiración del paciente, es decir, que cuando el paciente inspira a través de la boquilla, el fármaco es transportado por el aire inspirado hasta los pulmones. Nota: Es importante instruir al paciente para que • Los medicamentos de instrucciones del prospecto que acompaña a cada inhalador • Inspire fuerte y profundamente a través de la boquilla para asegurar que se libera una dosis óptima a los pulmones. • Nunca espire a través del dispositivo. • Se enjuague la boca con agua tras haber inhalado la dosis de mantenimiento para disminuir el riesgo de aparición de candidiasis orofaríngea. Deberá de la pastilla cantidad de fármaco administrada por el Turbuhaler, asegúrese que los pacientes no vuelven soplar o aspirar a través del mismo. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad (alergia) a budesonida, formoterol o lactosa inhalada. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Se recomienda reducir gradualmente la dosis durante un intervalo de tiempo. Esta debe determinarse individualmente por el médico que trate al paciente, de forma que se mantenga el control de los síntomas, tal como cuando se pasa de un tratamiento con corticoides orales a uno con Symbicort Forte. Los pacientes deben consultar con su médico si experimentan síntomas de asma durante la reducción de la dosis o después de haberla interrumpido. Los síntomas de retirada también pueden producirse. Si aparecen síntomas de este tipo, se debe reinstaurar el tratamiento con Symbicort Forte inmediatamente. El tratamiento puede reanudarse con dosis altas de corticoides sistémicos. 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 emplea con dosis bajas de corticoides inhalados. Los posibles efectos sistémicos incluyen: reducción de la función suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, descenso en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Se recomienda tener cuidado una monitorización regular de la estatura de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticoides inhalados. En caso de una disminución del crecimiento, se debe volver a evaluar el tratamiento con el objetivo de reducir la dosis de corticoide inhalado. Deben asegurar los beneficios del tratamiento con corticoides frente a los posibles riesgos de disminución del crecimiento. Además, debe considerarse el derivar al paciente a un neumólogo pediátrico. Los efectos sobre el crecimiento en los niños y adolescentes tratados con budesonida inhalada. Finalmente alcanzan la estatura adulta prevista. Sin embargo, se ha observado una pequeña reducción en niños, pero transitoria del crecimiento (aproximadamente 1 cm). Esto ocurre generalmente durante el primer año de tratamiento. Deberían considerarse derivar al paciente a un especialista en asma. Durante el tratamiento con Symbicort, pueden aparecer acontecimientos adversos y exacerbaciones graves relacionados con el asma. Se deberá indicar a los pacientes que continúen con el tratamiento y que consulten con su médico si los síntomas del asma permanecen no controlados o empeoran tras el inicio del tratamiento con Symbicort. Después de la inhalación se puede producir un broncoespasmo paradójico con aumento de los sibilancias, tal como sucede con otros tratamientos inhalados. En tal caso, se debe interrumpir el tratamiento con Symbicort Forte inmediatamente, el tratamiento y valorarse la instauración 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 emplea con dosis bajas de corticoides inhalados. Los posibles efectos sistémicos incluyen reducción de la función suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, descenso en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Se recomienda tener cuidado una monitorización regular de la estatura de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticoides inhalados. En caso de una disminución del crecimiento, se debe volver a evaluar el tratamiento con el objetivo de reducir la dosis de corticoide inhalado. Deben asegurar los beneficios del tratamiento con corticoides frente a los posibles riesgos de disminución del crecimiento. Además, debe considerarse derivar al paciente a un neumólogo pediátrico. Los efectos sobre el crecimiento en los niños y adolescentes tratados con budesonida inhalada. Finalmente alcanzan la estatura adulta prevista. Sin embargo, se ha observado una pequeña reducción en niños, pero transitoria del crecimiento (aproximadamente 1 cm). Esto ocurre generalmente durante el primer año de tratamiento. Deberían considerarse derivar al paciente a un especialista en asma. Durante el tratamiento con Symbicort, pueden aparecer acontecimientos adversos y exacerbaciones graves relacionados con el asma. Se deberá indicar a los pacientes que continúen con el tratamiento y que consulten con su médico si los síntomas del asma permanecen no controlados o empeoran tras el inicio del tratamiento con Symbicort. Después de la inhalación se puede producir un broncoespasmo paradójico con aumento de los sibilancias, tal como sucede con otros tratamientos inhalados. En tal caso, se debe interrumpir el tratamiento con Symbicort Forte inmediatamente, el tratamiento y valorarse la instauración 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 emplea con dosis bajas de corticoides inhalados. El tratamiento con dosis altas de agonistas beta2

EXPRESIÓN DE AQUAPORINAS EN TEJIDO PULMONAR DE PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

C. Gutiérrez[1], C. Calero[1,2,3], L. Gómez Izquierdo[4], R. Sánchez-Silva[2], J. L. López-Villalobos[1,2], F. J. Sáenz Coronilla[2], E. Arellano-Orden[1,2], A. Montes-Worboys[1,2,3], M. Echevarría[2,3], J. L. López-Campos[1,2,3].

[1]Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, H. U. Virgen del Rocío, Sevilla. [2]Instituto de Biomedicina de Sevilla, IBIS, H.U. Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla Departamento de Fisiología Médica y Biofísica, Sevilla. [3]CIBER de Enfermedades Respiratorias CIBERES, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. [4]Departamento de Anatomía Patológica, H. U. Virgen del Rocío, Sevilla.

Finaciado por Fundación Neumosur Beca 11/2008.

Resumen

Introducción: Estudio de la expresión de aquaporinas (AQP1 y AQP5) en el tejido bronquial y parénquima pulmonar de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y fumadores sin la enfermedad.

Método: Utilizando un diseño caso-control, se seleccionó un grupo de 15 pacientes con EPOC (93,3% varones, con una edad media de 68 años, una media de FEV_1 del 72% y 26,7% con corticosteroides inhalados) y 15 fumadores sin la enfermedad, a los cuales se les sometió a cirugía de resección pulmonar por neoplasia pulmonar. Se estudió la expresión de AQP1 y AQP5 en el tejido bronquial y en parénquima pulmonar mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.

Resultados: No encontramos diferencias en la expresión génica de estas AQPs en ambos territorios pulmonares entre los pacientes con EPOC y los fumadores sin la enfermedad. Sin embargo, en los pacientes EPOC, la expresión de AQP1 era 2,41 veces mayor en el parénquima comparado con los controles, mientras que la AQP5 mostraba un patrón inverso, con 7,75 veces mayor expresión en el tejido bronquial de los sujetos control.

Conclusión: Los resultados del presente trabajo proporcionan evidencia inicial respecto a la expresión de AQP1 y AQP5 en pacientes con EPOC.

Palabras clave: Aquaporinas 1, aquaporinas 5, EPOC.

AQUAPORIN EXPRESSION IN THE LUNG TISSUE OF COPD PATIENTS

Abstract

Introduction: Study of aquaporin expression (AQP1 and AQP5) in the bronchial tissue and lung parenchyma of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and smokers without the disease.

Method: Using a case-control design, a group of 15 patients with COPD was selected (93.3% males, with an average age of 68 years, an average FEV1 of 72% and 26.7% with inhaled corticosteroids) and 15 smokers without the disease, who underwent lung resection surgery due to lung neoplasm. The expression of AQP1 and AQP5 in the bronchial tissue and in lung parenchyma was studied using real-time polymerase chain reaction (PCR).

Results: No differences were found in the gene expression of these AQPs in either lung territories between the patients with COPD and the smokers without the disease. Nevertheless, in the COPD patients, the expression of AQP1 was 2.41 times greater in the parenchyma compared with the controls, while the AQP5 showed an inverse pattern, with 7.75 times greater expression in the bronchial tissue of the control subject.

Conclusion: The results of this study provide initial evidence regarding the expression of AQP1 and AQP5 in patient with COPD.

Key words: Aquaporin 1, aquaporin 5, COPD

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por una limitación al flujo aéreo como consecuencia a una respuesta inflamatoria anormal del pulmón a partículas nocivas, siendo la más común de ellas en nuestro medio el humo del tabaco. Aunque el tabaco es el principal factor de riesgo para la EPOC, no todos los fumadores desarrollan la enfermedad, en este grupo se encuentran los fumadores EPOC-resistentes, o fumadores sin la enfermedad. En la actualidad la EPOC se considera una causa importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, con una alta prevalencia en la población general[1].

En los últimos años, se han dedicado muchos esfuerzos en el estudio de la expresión de marcadores de inflamación en los pacientes con EPOC, con el fin

Recibido: 19 de octubre de 2012. Aceptado: 7 de julio de 2013.

Juan Jose Garrido Romero
juan2238@separ.es

de encontrar marcadores biológicos con valor diagnóstico y pronóstico, que nos den la posibilidad de crear nuevas dianas terapéuticas en el futuro[2].

La aquaporinas (AQP) constituyen un grupo de proteínas que forman canales específicos para el transporte de agua en las células, descubiertas en 1990[3]. Se ha descrito la presencia de varios miembros de esta familia en animales, levaduras, bacterias y plantas, con al menos 13 AQPs diferentes presentes en seres humanos[4]. Entre estas proteínas, la AQP5 es la que tiene mayor expresión en pulmón. Además de contribuir a la permeabilidad del agua en la membrana celular, las AQPs participan en la señal de transducción nerviosa, flexibilidad de la piel, metabolismo de la grasa, permeabilidad de la membrana a los gases, y en la migración y proliferación celular[5]. Aunque hasta el momento, ningún estudio ha evaluado la expresión de AQP5 en el tejido pulmonar de los pacientes con EPOC, se ha asociado a un polimorfismo del gen de la AQP5 con pérdida de función pulmonar, el signo de progresión de la EPOC, lo que sugiere que la expresión de esta proteína podría estar involucrada en la expresión inflamatoria y en la patogénesis de la enfermedad[6]. En este sentido Nig Young et al demostró que un polimorfismo de la AQP5 estaba relacionado con la disminución de la función pulmonar, medida por el FEV_1, en pacientes que padecen EPOC[7], dejando así abierta la posibilidad de encontrar en el estudio de las AQP5 una nueva diana terapéutica. Por otro lado parece ser que la expresión de AQP5 está disminuida en el epitelio alveolar en parénquima pulmonar expuesto a daño crónico y fibrosis[8].

Recientemente, nuestro grupo estudió la expresión de AQP1 en el carcinoma pulmonar y mesotelioma pleural, encontrando un aumento en la expresión de esta proteína en adenocarcinomas y mesoteliomas pleurales, pero conocemos su expresión en otros tipos histológicos de tumores. Nuestro trabajo también mostró un aumento de expresión de AQP1 en el endotelio de pequeños vasos de nueva aparición en el entorno del tumor, lo que sugiere un importante papel de AQP1 en la angiogénesis tumoral[9].

A pesar de estas observaciones, la expresión tisular de AQP1 y AQP5 en pacientes con EPOC es desconocida.

Utilizando un diseño de caso-control, se seleccionó un grupo de fumadores con EPOC y un grupo de fumadores sin la enfermedad. Todos los sujetos incluidos fueron sometidos a cirugía de resección pulmonar por una neoplasia pulmonar, y en ellos se estudió la expresión de AQP1 y AQP5 en el tejido bronquial y parénquima pulmonar por transcripción inversa de una reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-qPCR).

Los recientes estudios con respecto a la expresión de estos canales (aquaporinas) en el bronquio y epitelio alveolar nos invitan a pensar que jugarían un papel importante en la patogenia de la EPOC, ya sea como marcadores del daño celular o como respuesta al mismo. Por este motivo nos centramos en determinar y analizar la expresión de AQP1 y AQP5 en pacientes con EPOC frente a sujetos fumadores que no desarrollan la enfermedad encaminados al mejor entendimiento de la patogenia de la enfermedad, como estudio preliminar para posteriores investigaciones dirigidas a buscar nuevas dianas terapéuticas a nivel molecular.

MÉTODO

El presente trabajo se diseñó como un estudio piloto observacional de casos y controles, en el cual se seleccionaron 15 pacientes fumadores con EPOC y 15 sujetos fumadores sin la enfermedad (fumadores no EPOC). Todos fueron sometidos a cirugía de resección pulmonar (lobectomía o neumectomía) debido a un tumor primario pulmonar. El estudio siguió los principios de la Declaración de Helsinki para los estudios con seres humanos. Fue aprobado por nuestro consejo de revisión institucional, y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes.

Los pacientes, siempre que fueran mayores de 40 años, fueron seleccionados de forma consecutiva en el día de su ingreso antes de la cirugía pulmonar hasta que se obtuvieron 15 casos por grupo. Se pasó un cuestionario estándar a cada paciente para la identificación de los criterios diagnósticos clínicos y funcionales de la EPOC. De acuerdo con las directrices internacionales[10], los pacientes con una historia tabáquica > 10 paquetes-año y una espirometría postbroncodilatador que mostrara una relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) y la capacidad vital forzada (FVC) por debajo de 0,7, se consideraron diagnóstico de EPOC, mientras que aquellos pacientes con un $FEV_1/FVC \geq 0,7$ se consideraron fumadores resistentes o sin la enfermedad. La gravedad de la EPOC se determinó por el FEV_1, expresado como porcentaje del valor predicho de acuerdo con la guía Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD)[10]. Fueron excluidos los pacientes con cualquier otra enfermedad inflamatoria crónica y aquellos pacientes en los que el tiempo de la cirugía excedió las tres horas (desde la apertura del plano cutáneo hasta la extracción de la muestra quirúrgica). Una vez extraída la pieza completa, se

seleccionó una porción de bronquio macroscópicamente sano y una de parénquima pulmonar lo más lejano posible a la lesión tumoral, pasando ambas muestras a una mesa estéril sobre hielo para iniciar el procesamiento de la muestra que se describe a continuación.

Expresión de genes

La expresión de AQP en las muestras de tejido se analizó por RT-PCR cuantitativa, incluyendo tres fases consecutivas: extracción del RNA, retrotranscripción a cDNA y amplificación del gen. A partir del tejido fresco se aisló el ARN con el kit TriSure siguiendo el protocolo del fabricante (Bioline, Reino Unido). El ARN se trató con RNasa libre de DNasa I utilizando un kit comercial (Qiagen GmbH, Hilden, Alemania) para eliminar cualquier ADN genómico residual, que pueda estar presente en el ARN. El ADN complementario (ADNc) fue sintetizado utilizando un kit de iScript (Bio-Rad, CA,EE.UU). Cada reacción se llevó a cabo por duplicado utilizando un volumen final de reacción de 25 l:2 l de ADNc (40ng/l), 12,5 l SYBR Green PCR (Stratagene, CA,EE.UU) y 10,5 l primers/H2O. La RT-qPCR se realizó utilizando un sistema MX3005P (Stratagene, CA,EE.UU) a 95ºC durante 30 segundos, 60ºC durante 1 minuto y 72ºC durante 30 segundos. La amplificación génica se normalizó a 18S rRNA. El análisis de los datos se realizó mediante el método $2^{-\Delta\Delta Ct}$ [11]. Los primers utilizados se enumeran en la tabla1.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico para Ciencias Sociales (SPSS, corporación IBM, en Somers, NY, EE.UU), versión 19.0. Las variables categóricas se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se describieron con la mediana y el rango intercuartil. La comparación de las variables de cada paciente entre casos y controles se realizó con la prueba de Mann-Whitney o el test de la chi-cuadrado, según correspondiera. La expresión de los genes de AQP1 y AQP5 fue comparada entre grupos utilizando la prueba de Mann-Whitney. Se fijó el error alfa en 0,05 (dos colas).

RESULTADOS

La muestra se compuso de 15 pacientes con EPOC (93,3% varones, con una edad media de 67 años, y una media de FEV_1 del 72%) y 15 fumadores sin la enfermedad (66,7% varones, con una edad media de 62 años, y un FEV_1 medio de 92%). En la tabla 2 se resumen las principales características de los casos y los controles con sus diferencias. Ambos grupos fueron homogéneos excepto por el consumo acumulado y el FEV_1. La distribución por grupos GOLD de los casos fue: 4 casos GOLD 1 y 11 casos en GODL 2. De los pacientes con EPOC, un 26,7% tenían como terapia una combinación fija de corticosteroides inhalados y beta2 agonistas de acción larga, y un 20% con tiotropio.

Las resecciones pulmonares practicadas incluyeron cinco neumectomías derechas, una neumectomía izquierda, 14 lobectomías derechas, 9 lobectomías izquierdas y una resección atípica derecha. Con respecto a la naturaleza de la lesión neoplásica presente en cada grupo de estudio no hubo diferencias significativas y el tipo histológico más frecuente fue el carcinoma de células escamosas en 14 casos seguido de 12 adenocarcinomas y 4 dentro del grupo de otros tipos de tumores (Tabla 2).

Tabla 1: Oligonucleótidos usados en la PCR

	Oligo sentido	Oligo antisentido
18S rRNA	5´-TGAAATATCCAGAACATCTTA-3´	5´-GCAAAATTTATTGTCCCATCAT-3´
Aquaporina-1	5´-GGACACCTCCTGGCTATTGACTAC-3´	5´-GTTGCTGAAGTTGTGTGTGATCAC3´
Aquaporina-5	5´-CTGGCTGCCATCCTTTACTTCT-3´	5´-CCATGGTCTTCTTCCGCTCTT-3´

Tabla 2: Características por grupos

	Control (n=15)	Casos (n=15)	Valor p
Edad (años)	62 (9)	67 (7)	NS
Sexo (hombres)	10 (66,7)	14 (93,3)	NS
Fumadores activos (n)	3 (20)	3 (20)	NS
Tabaquismo (paq-año)	38,7 (25,9)	68,5 (35,3)	0,029
IMC (kg/m^2)	26,1 (4,4)	26,5 (4,2)	NS
FVC (%)	92,8 (15,9)	86,7 (20,9)	NS
FEV_1 (%)	92,8 (33,1)	72,1 (13,1)	0,031
Intervención - Neumectomías - Lobectomías - Atípicas	 4 (26,7) 11 (73,3) 0 (0)	 2 (13,3) 12 (80,0) 1 (6,7)	NS
Histología - Epidermoide - Adenocarcinoma - Otros	 6 (40,0) 5 (33,3) 4 (26,6)	 8 (53,3) 7 (46,7) 0 (0)	NS

Datos expresados en media (desviación estándar) o frecuencias absolutas (relativas) según proceda. Valor p calculado por el test de Mann-Whitney o la chi-cuadrado.

Expresión génica

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la expresión génica en ambos territorios pulmonares entre los pacientes con EPOC y los fumadores sin la enfermedad. Existió una expresión similar de AQP1 y AQP5 en tejido bronquial y en parénquima pulmonar. Al comparar la expresión del parénquima respecto al bronquio, se observó diferente expresión según la presencia o no de la enfermedad. En los pacientes fumadores con EPOC, la expresión de AQP1 era 2,41 veces mayor en el parénquima comparado con los controles (Figura 1a), mientras que la AQP5 tenía un comportamiento inverso (Figura 1b), con una expresión en bronquio 7,75 veces mayor en los controles (fumadores sin enfermedad). No se encontraron diferencias significativas en la expresión génica entre los pacientes que reciben tratamiento y los casos que no lo reciben, ni entre fumadores activos o exfumadores de ambos grupos.

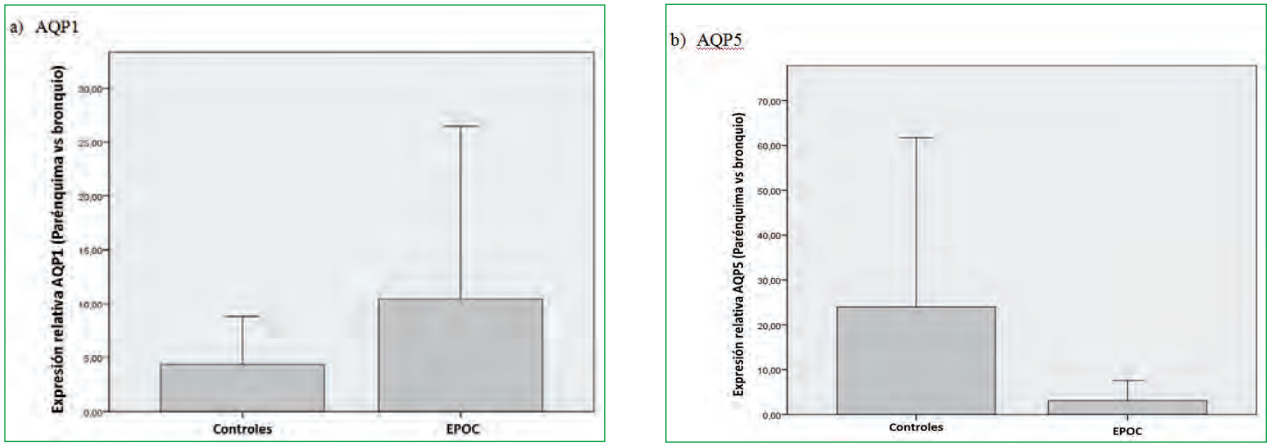

Figura 1. Expresión relativa de AQP1 y AQP5 en parénquima y bronquio de pacientes EPOC.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se describe la expresión de AQP1 y AQP5 en pacientes con EPOC y en sujetos fumadores sin la enfermedad (fumadores no EPOC), observando una sobre-expresión de AQP1 en el parénquima pulmonar de los pacientes EPOC, así como una disminución de la expresión pulmonar de AQP5.

La EPOC es una patología compleja en la que influyen no solamente factores demostrados como el tabaco sino que está influenciada por la expresión de múltiples genes. El descubrimiento de las AQPs, familia de proteínas de los canales de agua, ha dado una nueva visión del mecanismo de la permeabilidad de membrana al agua en el tejido pulmonar[12]. Las células que expresan AQPs en su superficie celular tienen aumentada la permeabilidad al agua hasta en 50 veces respecto a las células que no las expresan[13]. Las AQPs tienen un papel importante en la patogenia de la enfermedad pulmonar. A pesar de que el cáncer de pulmón es la patología más estudiada, disponemos de diversos trabajos sobre otras enfermedades respiratorias. Recientemente en un modelo de ratón con asma inducido por ovalbúmina, se estudió el ARNm y la expresión de las proteínas AQP1 y AQP5[14]. Los autores encontraron que ambas AQPs se incrementaron significativamente tras tratamiento con dexametasona, ambroxol y terbutalina, indicando con ello que tanto la AQP1 como la AQP5 están estrechamente relacionadas con edema pulmonar, pero no con la infiltración eosinofílica o la secreción de moco en pacientes con asma. Sin embargo, la inflamación es cualitativamente diferente entre el asma y la EPOC, con un predominio eosinofílico en el primero y un predominio de los neutrófilos en el segundo[15]. Esta diferente infiltración de células no sólo es un fenómeno descriptivo de cada enfermedad, sino que también se asocia con una terapéutica diferente[16].

La EPOC se ve influenciada por factores genéticos y ambientales, las interacciones entre estos factores pueden ser importantes en su patogenia[17]. El tabaquismo es el principal determinante del medio ambiente de la EPOC, y las interacciones genéticas-tabaco se han asociado con la función pulmonar en las enfermedades pulmonares crónicas entre las que se encuentra la EPOC[18]. En este sentido es importante recordar que la mayoría de las AQPs se expresan de forma constitutiva en la membrana plasmática y la regulación de su función se produce principalmente a nivel de la transcripción[3]. Encontramos como la expresión de AQP1 fue mayor en el parénquima que el bronquio, sólo que en AQP1 esta mayor expresión es más llamativa para la EPOC mientras que en AQP5 lo es para los controles. Por el momento desconocemos las implicaciones clínicas que esto pueda tener, pero sin duda constituye un avance en el estudio del comportamiento de estos marcadores biológicos y su relación con la EPOC.

Hasta el momento no disponemos de trabajos previos sobre la expresión de AQP1 en la EPOC. Sin embargo, en pacientes con EPOC se ha estudiado su relación con la AQP5 habiéndose publicado dos trabajos que estudian como objetivo principal la relación entre polimorfismos de la AQP5 y la EPOC. Se ha descrito una relación entre algunos polimorfismos de AQP5 y la presencia de la enfermedad. En un primer trabajo, realizado en China, los autores estudiaron la relación entre dos polimorfismos de AQP5 (rs3736309 y rs41308104) en una muestra de más de 700 individuos. Los autores observaron una relación entre el polimorfismo rs3736309 y la EPOC, estableciendo un menor riesgo de padecer la enfermedad en los portadores del alelo mutado[7]. Posteriormente, se estudió la asociación de 5 polimorfismos, entre los que estaba el rs3736309, en una muestra de 429 pacientes de EPOC en EE.UU con objeto de evaluar su relación con la progresión de la enfermedad. Los autores observaron una asociación entre el declive del FEV_1 y la presencia de tres polimorfismos (rs2878771, rs3736309 y rs296763), pero sólo en los pacientes que eran fumadores activos[6].

Existe tan sólo un trabajo previo que profundiza en la expresión de AQP5 en el tejido pulmonar de paciente con EPOC. En este trabajo estudiaron a 45 sujetos chinos con EPOC y controles en el que los autores constataron la menor expresión de AQP5 en tejido bronquial obtenido por broncoscopia, que a su vez se relacionó con una mayor hipersecreción mucosa medida mediante la expresión génica del MUC5AC y corroborado por inmunohistoquímica[19]. Este hallazgo está en la línea de los aportados en el presente trabajo y abre la puerta a la cuestión de la fenotipación de los pacientes para la correcta evaluación de los resultados. La fenotipación del paciente con EPOC precisa un comentario especial en lo relativo a la expresión de AQP y la presencia de fibrosis pulmonar. La asociación entre los cambios morfológicos de la fibrosis pulmonar y la EPOC está siendo comúnmente descrita[20]. En nuestro grupo, hemos observado un aumento constante de AQP1 en los neumocitos tipo 2. Aunque algunos biomarcadores se han asociado con este fenotipo, como la proteína KL-6, el papel de la AQP1 en este contexto es desconocido[21].

Una de las limitaciones importantes que presentó

nuestro trabajo es sin duda el reducido número de pacientes incluidos en cada grupo de estudio, esto es debido a la dificultad de cumplir los criterios de inclusión para el estudio. Otra limitación importante es el tipo de paciente en el que se realiza el estudio con una neoplasia pulmonar activa, que podría condicionar cambios en la expresión de las AQPs en el tejido pulmonar. En este sentido, creemos que, de ser así, se afectarían ambos grupos por igual reduciendo el potencial efecto confusor de este hecho. No obstante, siendo estrictos, nuestros resultados y las conclusiones del presente trabajo, deben ponerse en este contexto clínico. Existen trabajos previos que han utilizado muestras en similares condiciones que las nuestras sin que sus resultados finales se vean afectados[22].

En resumen, nuestras observaciones proporcionan una evidencia preliminar en relación con la expresión de AQP1 y AQP5 en pacientes con EPOC comparada con fumadores sanos, con una sobreexpresión en parénquima frente al bronquio con matices de esta diferencia según el marcador estudiado. Futuros estudios deberán avanzar en el estudio de esta relación con objeto de dilucidar la relevancia clínica y biológica de este hallazgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. Lancet 2007; 370:741-50.
2. Rosenberg SR, Kalhan R. Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. Transl Res 2012; 159(4):228-37.
3. Moon C, Preston GM, Griffin CA, et al. The human aquaporin-CHIP gene. Structure, organization, and chromosomal localization. J Biol Chem 1993; 268(21):15772-8.
4. Verkman AS. Aquaporins at a glance. J Cell Sci 2011; 124(13):2107-12.
5. Saadoun S, Papadopoulos M C, Hara-Chikuma et al. Impairment of angiogenesis and cell migration by targeted aquaporin-1 gene disruption. Nature 2005; 434: 786-792.
6. Hansel NN, Sidhaye V, Rafaels NM, et al. Aquaporin 5 polymorphisms and rate of lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. PLoS One 2010; 5(12): 14226.
7. Ning Y, Ying B, Han S, et al. Polymorphisms of aquaporin 5 gene in chronic obstructive pulmonary disease in a Chinese population. Swiss Med Wkly 2008; 138 (39-40): 573-578.
8. Gabazza E, Kasper M, Ohta K, et al. Decresed expression of aquaporin – 5 in bleomycin – induced lung fibrosis in the mouse. Pathology International 2004; 54 : 774 – 780.
9. López-Campos JL, Sánchez Silva R, Gómez Izquierdo L, et al. Overexpression of Aquaporin-1 in lung adenocarcinomas and pleural mesotheliomas. Histol Histopathol 2011; 26(4):451-9.
10. Global Initiative for Obstructive Lung Disease, 2010. Available at www.goldcopd.com.
11. Schmittgen TD, Livak KJ. Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method. Nat Protoc 2008; 3(6):1101-8.
12. Wang K, Feng Y, Wen F, et al. Decreased expression of human aquaporin – 5 correlated with mucus overproduction in airways of chronic obstructive pulmonary disease. Acta Pharmacol Sin 2007; 28 (8): 1166 – 1174.
13. Verkman AS, Mitra AK. Structure and function of aquaporin water channels. Am J Physiol Renal Physiol 2000; 278(1):F13-28.
14. Dong C, Wang G, Li B, et al. Anti-asthmatic agents alleviate pulmonary edema by upregulating AQP1 and AQP5 expression in the lungs of mice with OVA-induced asthma. Respir Physiol Neurobiol 2012; 181(1):21-8.
15. Balzano G, Stefanelli F, Iorio C, et al. Eosinophilic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. Relationship with neutrophils and airway function. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:1486-92.
16. Kaur M, Smyth LJ, Cadden P, et al. T lymphocyte insensitivity to corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. Respir Res 2012; 13:20.
17. Sandford AJ, Silverman EK. Chronic obstructive pulmonary disease. Susceptibility factors for COPD the genotype-environment interaction. Thorax 2002; 57(8): 736–741.
18. Collaco JM, Vanscoy L, Bremer L, et al. Interactions between secondhand smoke and genes that affect cystic fibrosis lung disease. JAMA 2008; 299(4): 417–424.
19. Wang K, Feng YL, Wen FQ, et al. Decreased expression of human aquaporin-5 correlated with mucus overproduction in airways of chronic obstructive pulmonary disease. Acta Pharmacol Sin 2007; 28(8):1166-74.
20. Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, et al. COPDGene Investigators. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. N Engl J Med 2011; 364(10):897-906.
21. Kishaba T, Shimaoka Y, Fukuyama H, et al. A cohort study of mortality predictors and characteristics of patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. BMJ 2012; 2: 988.
22. Yao S, Xun W, Yuehong W, et al. Lipopolysaccharide decreases aquaporin 5, but not aquaporin 3 or aquaporin 4, expression in human primary bronchial epithelial cells. Respirology 2012; 17: 1144–1149.

MANEJO RESPIRATORIO PERIOPERATORIO DEL PACIENTE OBESO

A. Lomas Lozano[1], L. Jara Palomares[2].

[1]MIR. Servicio de Anestesia. H. U. Virgen del Rocío. Sevilla. [2]Neumología. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. H. U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Resumen

La prevalencia de la obesidad es cada vez mayor, y además se ha observado una relación estrecha entre el exceso de peso y la morbimortalidad postoperatoria. Las complicaciones postoperatorias en este grupo de pacientes son sobre todo pulmonares. Por ello planteamos la realización de una revisión de la fisiología y fisiopatología del paciente obeso, de las complicaciones respiratorias de los pacientes obesos, de la utilidad de la ventilación no invasiva en la inducción anestésica del paciente obeso y de la ventilación no invasiva en el postoperatorio inmediato del paciente obeso.

Palabras clave: ventilación con presión positiva; cuidado perioperatorio; período perioperatorio; obesidad mórbida; obesidad.

PERIOPERATIVE RESPIRATORY MANAGEMENT OF THE OBESE PATIENT

Summary

Prevalence of obesity is increasing, and has also observed a close relationship between excess weight and postoperative morbidity. Lung is the meanly postoperative complications in this group of patients. Therefore we propose to conduct a review of the physiology and pathophysiology of the obese patient, of respiratory complications in obese patients, the usefulness of non-invasive ventilation in the induction of anesthesia for obese patients and non-invasive ventilation in the postoperative the obese patient immediately.

Key words: positive-pressure ventilation; perioperative care; perioperative period, morbid obesity; obesity.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es un problema de salud pública y su prevalencia en los países desarrollados crece de forma constante. Al mismo tiempo, se observa una relación estrecha entre el exceso de peso y la morbimortalidad postoperatoria. La mortalidad perioperatoria es dos veces mayor en pacientes con un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m^2, y las complicaciones postoperatorias son sobre todo pulmonares. La evaluación preoperatoria del paciente obeso es, por tanto, especialmente importante en tal contexto y debe estar enfocada, sobre todo, en el sistema respiratorio, sistema cardiovascular y otros trastornos metabólicos acompañantes.

Epidemiología de la obesidad. Índice de peso, sobrepeso y obesidad

La obesidad es un problema social emergente. La prevalencia en los países europeos oscila entre un 15 y el 20%, mientras que el porcentaje de la población obesa en Estados Unidos alcanza el 31%. En España, la prevalencia de la obesidad (IMC > 30) es del 13,4%, siendo en los varones del 11,5% y del 15,5% en mujeres. La prevalencia de la obesidad aumenta progresivamente con la edad aunque en los últimos años se ha observado un aumento preocupante de la obesidad infantil. Cuatro de cada cinco personas obesas tienen al menos una comorbilidad relacionada con la obesidad que aumenta su riesgo de muerte[1].

La materia grasa representa el 15-18% del peso corporal en el varón y el 20-25% en la mujer. El varón y la mujer se consideran obesos cuando la materia grasa supera respectivamente el 25 y el 30% del peso, o cuando el peso relativo (razón entre el peso actual y el peso ideal) excede de 1,1. En la práctica, la obesidad se determina a partir de métodos de cálculo simples, como el índice de masa corporal (índice de Quetelet, IMC) que se calcula de dividir el peso en kilogramos por la estatura al cuadrado (medida en metros). Un IMC inferior a 25 se considera normal; un IMC comprendido entre 25 y 30 corresponde a

Recibido: 19 de julio de 2012. Aceptado: 30 de mayo de 2013.

Luis Jara Palomares
luisoneumo@hotmail.com

exceso de peso (sobrepeso); un IMC superior a 30 corresponde a obesidad. Por último, la obesidad mórbida se define como un IMC superior a 40, o a 35 en caso de ir acompañado por un factor de comorbilidad (hipertensión arterial [HTA], diabetes). Se considera que el riesgo operatorio aumenta cuando el IMC se encuentra por encima de 30.

Fisiología y fisiopatología respiratoria del paciente obeso

Desde el punto de vista respiratorio, la obesidad condiciona una mayor dificultad para la intubación orotraqueal, un mayor riesgo de aspiración del ácido gástrico, una disminución de la compliance torácica y pulmonar, un peor intercambio gaseoso y un aumento de las resistencias respiratorias. También es conocido que los pacientes obesos presentan una mayor sensibilidad a los distintos fármacos que se utilizan en la práctica anestésica como los opioides, que unido a lo anteriormente expuesto, condicionará una extubación problemática en el postoperatorio inmediato tras la anestesia general[2]. Debido a que los pacientes obesos presentan con más frecuencia una dificultad en la vía aérea, la prevención y reversión de las alteraciones de la función respiratoria es especialmente importante en estos pacientes. Se ha escrito poco acerca del uso de la ventilación no invasiva (VNI) con presión positiva en el área quirúrgica para la preoxigenación de pacientes con obesidad mórbida. Estudios previos demostraron que la VNI en modo CPAP (presión positiva continua en la vía aérea) aplicada durante la inducción de la anestesia reduce la formación de atelectasias y mejora la función pulmonar cuando se lleva a cabo tras la extubación. La VNI incrementa el volumen pulmonar al final de la espiración (VPFE) reclutando los alveolos colapsados, incrementando de ese modo las reservas de oxígeno pulmonares[3].

La eficacia de la VNI fue demostrada por primera vez en el tratamiento de pacientes con exacerbaciones agudas de EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica)[4], seguida por un amplio uso en otras causas de insuficiencia respiratoria aguda (IRA) de distintas etiologías incluidas edema agudo de pulmón de origen cardiogénico[5], pos-trasplante de órgano sólido[6] y pacientes con inmunosupresión de origen hematológico[7]. Además, la utilización de la VNI ha permitido el desarrollo de nuevas indicaciones en el manejo perioperatorio, lo que permite mejorar la preoxigenación previa a la intubación[8] y tratar la IRA del postoperatorio[9]. Esto se ha debido sobre todo a una mejora de las técnicas ventilatorias, llevadas a cabo tanto por facultativos como por fabricantes de respiradores.

La VNI puede ser administrada a través de una mascarilla facial usando una combinación de presión soporte y presión positiva al final de la espiración (PEEP). La presión soporte es un modo de ventilación en el cual el esfuerzo inspiratorio espontáneo del paciente activa el ventilador para que le suministre flujo variable de gas hasta que la presión de la vía aérea alcanza un determinado nivel. De este modo, durante cada inspiración espontánea, el paciente recibe un soporte respiratorio regulado por presión. Una vez que se alcanza la presión predeterminada en la vía aérea, el paciente puede continuar inspirando hasta que su flujo inspiratorio disminuye por debajo de un umbral (normalmente se fija como nivel el 25% del pico de flujo)[8], en ese momento (denominado ciclado) es cuando se pasa de la inspiración a la espiración.

Complicaciones respiratorias en los pacientes obesos

En un estudio de cohortes retrospectivo de pacientes obesos y no obesos se demostró que los obesos tenían mayor comorbilidad que los no obesos, con una mayor prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), trastornos respiratorios durante el sueño, cor pulmonale e hipertensión pulmonar. Igualmente, los pacientes obesos tenían una mayor prevalencia de enfermedad coronaria e hipertensión arterial. En dicho estudio se puso de relieve que la neumonía y la insuficiencia respiratoria aguda parcial eran la causa más frecuente de hospitalización de los pacientes obesos en las unidades de cuidados intensivos (UCI)[10]. Aunque en ambas cohortes el nivel de gravedad era el mismo al ingreso, la estancia media en el hospital fue mayor en los pacientes obesos comparada con los no obesos. Esta mayor prolongación de la estancia se asoció con una mayor incidencia de complicaciones en la UCI y a un periodo de destete mayor. Un 12% de los pacientes obesos requirieron traqueotomía, mientras que en el grupo de no obesos fue el 4%[11].

Koenig[12] demostró que la probabilidad de neumonía estaba aumentada en pacientes obesos, especialmente durante el periodo postquirúrgico, debido a un incremento de la presión abdominal, la elevada incidencia de reflujo gastroduodenal y un pH gástrico aumentado. Este aumento de la probabilidad de neumonía estaba causado además por las consecuencias fisiopatológicas de la propia obesidad, y por el mayor trabajo respiratorio durante el destete, debido a una resistencia de la vía aérea elevada, una compliance torácica baja y a la baja eficacia de la musculatura respiratoria. Sharp et al. demostraron en 1964 que el trabajo respiratorio en los obesos era entre 2 y 4 veces superior que en los no obesos[12].

Insuficiencia respiratoria aguda (IRA) global en pacientes obesos

De acuerdo con la experiencia de Cuvelier et al.[11], la acidosis respiratoria descompensada en pacientes obesos es la causa de hospitalización del 20% de los pacientes en una UCI. En estos pacientes la acidosis respiratoria descompensada puede ser la consecuencia de una auténtica hipoventilación alveolar aguda o la consecuencia de una exacerbación aguda de una hipoventilación alveolar crónica en pacientes que presentan hipercapnia diurna de manera constante. Esta distinción no es relevante en la mayoría de los casos ya que los factores desencadenantes, la fisiopatología y el manejo de ambos cuadros es similar[12].

Factores desencadenantes como neumonía, edema agudo de pulmón y tromboembolismo pulmonar se presentan con la misma incidencia en obesos y en no obesos[10]. Sin embargo, una proporción significativamente mayor de pacientes obesos presentan cor pulmonale. Conforme a la experiencia de Cuvelier et al.[11], no se ha identificado un factor desencadenante en la mayoría de los pacientes obesos que presentaron IRA global, lo cual sugiere trastornos respiratorios durante el sueño (TRS) subyacentes relacionadas con la obesidad[13]. En un estudio previo, Rabec et al.[14] propusieron una clasificación de pacientes obesos con IRA global en función de su perfil de TRS y de su comorbilidad pulmonar: apnea obstructiva del sueño, síndrome de hipoventilación alveolar y enfermedad pulmonar crónica concomitante[11].

a) Síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño.

La obesidad incrementa en 12-30 veces el riesgo relativo de SAHS respecto a la población sana. El SAHS se encuentra en el 40% de las mujeres obesas y el 50% de los varones obesos. El aumento de la incidencia de la obesidad mórbida ha causado un aumento de las intervenciones de cirugía bariátrica. Los fármacos empleados en la anestesia alteran la funcionalidad de la vía aérea y no son pocos los casos descritos de obstrucción de la vía aérea y muerte en pacientes con SAHS tras dosis mínimas de sedantes y anestésicos[15]. La administración rutinaria de oxígeno puede ser insuficiente como medida preventiva en estos pacientes ya que una alteración del centro hipóxico puede aumentar la incidencia de obstrucción de la vía aérea[16]. Aunque existe una gran conciencia entre los anestesistas en lo concerniente a la vulnerabilidad del paciente obeso frente a la cirugía, pocos realizan una profilaxis preoperatoria de forma rutinaria a aquellos que presentan SAHS. Además, a pesar de los informes sobre las complicaciones respiratorias perioperatorias, hay una falta de consenso acerca del cuidado de los pacientes con SAHS. Ahmad et al.[17] diseñaron un estudio cuyo propósito era determinar si los pacientes con obesidad mórbida y SAHS diagnosticada mediante polisomnografía tenían un riesgo elevado de padecer hipoxemia en las primeras 24 horas postoperatorias tras cirugía bariátrica laparoscópica comparados con aquellos obesos mórbidos sometidos al mismo tipo de intervención pero que no presentaban SAHS. El trabajo concluyó que en las primeras 24 horas tras la cirugía bariátrica laparoscópica, el SAHS no parece incrementar el riesgo de hipoxemia postoperatoria. Estos datos confirman que los obesos mórbidos, con o sin diagnóstico de SAHS, experimentan frecuentemente episodios de desaturación en el postoperatorio inmediato, a pesar de la terapia suplementaria de oxígeno, lo cual sugiere que las estrategias en el manejo perioperatorio del paciente obeso mórbido que se vaya a someter a cirugía bariátrica laparoscópica deberían incluir medidas para evitar la hipoxemia postoperatoria[17].

b) Síndrome de hipoventilación alveolar.

La hipoventilación alveolar y por lo tanto, la hipercapnia diurna en la obesidad actualmente se explica mediante tres mecanismos que a menudo se solapan: disminución de la compliance torácica, alteración del control de la ventilación y aumento de la resistencia de la vía aérea superior. La hipoventilación alveolar es la característica distintiva del síndrome obesidad-hipoventilación. Este diagnóstico se define por la asociación de un IMC $\geq$ 30kg/m^2 e hipoventilación diurna (hipercapnia diurna: pCO_2 > 45 mmHg.). Para diagnosticar este síndrome previamente hay que excluir otra enfermedad concomitante que pueda explicar la hipercapnia diurna, como la EPOC, deformación torácica o enfermedad neuromuscular[11].

c) Enfermedad pulmonar crónica concomitante.

La EPOC es una enfermedad muy prevalente en la población general y es un factor de confusión a la hora de evaluar las consecuencias sobre la función pulmonar en la obesidad. Actualmente, hay evidencias que sugieren que la obesidad y la EPOC pueden actuar de forma conjunta y quizás, sinérgicamente, a la hora de desarrollar insuficiencia respiratoria crónica en los pacientes obesos[11].

VNI previa a la inducción anestésica en el paciente obeso

La obesidad mórbida predispone a la formación de colapso alveolar e hipoxemia durante la inducción de la anestesia, lo que les conduce a presentar desaturaciones de oxígeno con mayor probabilidad que

los pacientes no obesos. Este hecho, unido al mayor riesgo de dificultad de manejo de la vía aérea, pone de manifiesto la necesidad de una adecuada preoxigenación previa a la inducción de la anestesia. Para ello se han diseñado varios estudios en los que se ha comparado la administración de oxígeno mediante mascarilla facial y mediante el uso de VNI durante la inducción de la anestesia en obesos mórbidos. La mejoría significativa en la oxigenación con VNI es debida tanto a la entrega de altos niveles de concentración de oxígeno como al incremento de la capacidad residual funcional (CRF) que provoca[8]. Con la administración de oxígeno al 100% antes de la inducción de la anestesia se busca aumentar las reservas de oxígeno para retrasar la aparición de hipoxemia durante la apnea que precede a la intubación. Cuanto mayor sea la administración de oxígeno, mayor será la seguridad de estos pacientes durante la inducción de la anestesia general[18].

Pocos estudios han evaluado el uso de la VNI en el periodo preoperatorio en pacientes de alto riesgo, con el objetivo de mejorar la función ventilatoria. Perrin et al.[19] tras realizar un estudio prospectivo y aleatorizado, pusieron de manifiesto los beneficios de la VNI administrada antes y después de la cirugía torácica. Una serie de pacientes (grupo control, n = 18) siguieron un tratamiento estándar sin VNI y el grupo de estudio (n = 14) realizó tratamiento con VNI durante los 7 días previos a la intervención y los 3 días siguientes a la misma. En dicho estudio, 2 horas después de la cirugía tanto el grado de oxigenación como el volumen pulmonar fueron significativamente mejores en el grupo de estudio. En los 3 primeros días postcirugía, la oxigenación fue considerablemente mejor en al grupo que recibió la VNI. La estancia hospitalaria fue notablemente mayor en el grupo control comparada con el grupo de estudio. La incidencia de atelectasias fue de un 14% en el grupo de la VNI y de un 39% en el grupo control. Este fue el primer estudio prospectivo y aleatorizado que demostró que el uso profiláctico de la VNI en el pre y postoperatorio reducía significativamente la disfunción pulmonar tras la resección pulmonar.

Delay et al.[8] llevaron a cabo un estudio cuya hipótesis era demostrar, en obesos mórbidos que iban a ser inducidos a anestesia, que la administración de oxígeno usando VNI incrementaba más rápido la concentración de oxígeno al final de la espiración (COFE) que la administración de oxígeno consistente en 5 minutos de ventilación espontánea (VE) de O_2 al 100% mediante mascarilla facial. En dicho estudio se formaron dos grupos de pacientes de similares características: uno de ellos recibió una preoxigenación de 5 minutos con ventilación espontánea y el otro el mismo tiempo de preoxigenación con VNI. En el grupo de VE el flujo de gas fresco fue de 18 l/min con la válvula de presión abierta y se le pidió a los pacientes que respiraran a su capacidad vital acostumbrada. En el grupo de VNI la presión soporte y la PEEP fue de 6 y 4 cm de H_2O respectivamente durante los primeros 20 segundos, después de los cuales la PEEP fue aumentada a 6 y la presión soporte a 8-10 cm de H_2O con el fin de obtener un volumen tidal espiratorio (VTe) de al menos 8-10 ml/kg de peso ideal. Entre los resultados extraídos se comprobó que la COFE se incrementó de manera significativa entre el segundo y el quinto minuto en ambos grupos. Un mayor número de pacientes del grupo de VNI alcanzó un valor de COFE ≥ 95% al final de la administración de oxígeno que en el grupo de ventilación espontánea (50% vs 93%, p = 0.001). El tiempo que se tardó en alcanzar el máximo COFE fue significativamente menor en el grupo de VNI que el grupo de VE (185.3 ± 46.1 sg. vs 221.9 ± 41.5 sg., p = 0.02). Los pacientes del grupo de VNI alcanzaron COFE mayores al final de la preoxigenación que los pacientes del grupo de VE (96.9% ± 1.3% vs 94.1% ± 2.0%, P < 0.001).

En el estudio de Delay et al.8 se demostró que 5 minutos de VNI con niveles de presión soporte y de PEEP moderados proporciona mayor COFE en pacientes obesos que la VE y acelera el incremento de COFE durante la administración de O_2, dato importante a tener en cuenta ya que varios autores han sugerido que el COFE es un marcador de la desnitrogenación alveolar[20]. Sin embargo, esta mejoría en pacientes delgados se obtuvo tras menos de 3 minutos de preoxigenación, por lo que alargar el tiempo de oxigenación en obesos es un punto clave a tener en cuenta en este tipo de pacientes. En dicho análisis, se estableció que a los beneficios de la VNI había que añadir la reducción del trabajo respiratorio (debido a un mayor volumen tidal ofrecido) y el aumento de la eficiencia del lavado de nitrógeno. Además, la reducción del trabajo respiratorio permitía a los pacientes obesos llevar a cabo una respiración más profunda y, por lo tanto, más efectiva.

- Efectos secundarios de la VNI preoperatoria.

En el análisis de Delay et al.[8] la tolerancia fue buena y similar en ambos grupos y no se objetivó ningún efecto de depresión cardiovascular (tensión arterial y frecuencia cardiaca) con la VNI comparado con la VE. La distensión gástrica fue mayor en el grupo de VNI aunque dicho incremento fue modesto. La administración únicamente con PEEP no aumentó

la distensión gástrica, lo que sugiere que la presión soporte es el componente que promueve este evento durante la VNI.

VNI y maniobras de reclutamiento tras la intubación endotraqueal

Las maniobras de reclutamiento (MR) consisten en un aumento pasajero de la presión inspiratoria con el objetivo de reducir las atelectasias inducidas por la intubación orotraqueal. Dichas maniobras mejoran la oxigenación cuando se combinan con PEEP en pacientes obesos. Futier et al.[3] realizaron un estudio con el objetivo de determinar si la VNI mejoraba la oxigenación y el VPFE de manera más eficiente que otros métodos más convencionales empleados en la inducción de la anestesia y si las MR aplicadas después de la VNI mejoraba aun más la función respiratoria tras la el inicio de la ventilación mecánica. Dicho estudio (prospectivo, aleatorizado y doble ciego) fue llevado a cabo en obesos con un IMC igual o mayor de 40 kg/m^2 y sometidos a gastrectomía laparoscópica o a bypass gástrico en Y-de-Roux. Los pacientes fueron asignados a uno de los tres grupos de intervención: (1) preoxigenación convencional: respiración espontánea mediante mascarilla facial; (2) VNI; y (3) VNI con MR: VNI seguida de MR aplicada tras la intubación endotraqueal. En los tres grupos, la oxigenación previa a la intubación duró cinco minutos y con una FiO_2 del 100%. Tras este tiempo, la PaO_2 fue significativamente mayor en el grupo de la VNI sola y en el de la VNI seguida de MR que en el grupo de pacientes que realizaron ventilación espontánea. La COFE media también fue mayor en los grupos asignados a VNI con/sin MR que en el de ventilación espontánea[3].

Después de la intubación, la PaO_2 permaneció significativamente más alta en los grupos en los que se empleó VNI que en aquel en que solo tuvo lugar respiración espontánea durante la preoxigenación, sin diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de VNI y el de VNI con MR (P=0.90). De la misma manera, el VPFE fue significativamente mayor en los grupos de VNI comparada con el de preoxigenación convencional.

Una vez iniciada la ventilación mecánica (VM) la PaO_2 fue mayor en el grupo de VNI comparada con la del grupo de preoxigenación espontánea, con un resultado estadísticamente significativo, mientras que los valores de $PaCO_2$ no se vieron afectados. Si cotejamos la PaO_2 del grupo de VNI con la de VNI con MR, ésta fue mayor en el segundo grupo (P<0.0001) y la $PaCO_2$ fue menor en el grupo VNI con MR (P=0.038). El VPFE fue significativamente mayor en los grupos de VNI tras la instauración de VM comparada con el grupo de preoxigenación espontánea. Al igual que ocurrió con los valores de PaO_2, el VPFE fue mayor en el grupo con MR que en el grupo que solo recibió VNI (P=0.03).

El estudio de Futier et al.[3] demostró que: 1) En obesos mórbidos la VNI seguida de MR tempranas, mejoraba la oxigenación arterial tras el inicio de la VM comparada con la VNI solamente; 2) que la oxigenación con VNI aumenta un 50% aproximadamente si la comparamos con la preoxigenación convencional; y 3) que la VNI seguida por MR mejora el VPFE y la mecánica respiratoria comparada con la VNI sola. En anteriores estudios se puso de manifiesto que un exceso de presión puede causar inestabilidad hemodinámica transitoria especialmente en pacientes hipovolémicos[21] por lo que hay que tener un cuidado especial a la hora de asegurar que el paciente llegue normovolémico en el momento de la intervención.

VNI en postoperatorio inmediato del paciente obeso

La anestesia, los efectos de la cirugía (sobre todo si ésta se localiza cerca del diafragma) y el dolor postoperatorio inducen modificaciones en la función respiratoria. La principal modificación observada es la reducción del volumen pulmonar que se acompaña de disfunción diafragmática[22] y de un síndrome restrictivo, agravando la situación del paciente obeso, con una función pulmonar ya de por sí comprometida. Estas modificaciones son máximas en las primeras horas tras la cirugía y general revierten tras 1-2 semanas[22]. También se distingue una modificación en el patrón respiratorio, con una reducción del volumen corriente del 20-30% y un aumento de la frecuencia respiratoria del 20%, con el fin de mantener una adecuada ventilación alveolar. La reducción del volumen pulmonar unida a la modificación del patrón respiratorio, a la disfunción diafragmática y al dolor postoperatorio favorece la disminución del volumen corriente, lo cual conduce a hipoventilación alveolar y al desarrollo de atelectasias[22]. Estos cambios promueven la aparición de neumonía e hipoxemia, ambas entidades estrechamente relacionadas con la reducción de la capacidad residual funcional y explicadas mediante la alteración de la relación ventilación-perfusión. Por otra parte, la hipoxemia observada en el postoperatorio inmediato puede verse agravada por una sobrecarga de líquidos en el periodo perioperatorio. Estas modificaciones tempranas y transitorias de la función respiratoria tienen lugar en el postoperatorio inmediato y pueden inducir a

una insuficiencia respiratoria aguda (IRA) afectándose la función inspiratoria (músculos respiratorios) así como el intercambio gaseoso (fallo pulmonar)[23]. Mantener una adecuada oxigenación en el postoperatorio es de vital importancia, especialmente cuando se prevén complicaciones pulmonares como la IRA. Los objetivos de la VNI tras la cirugía son: 1) compensar parcialmente una función respiratoria afectada mediante la reducción del trabajo respiratorio, 2) inducir el reclutamiento alveolar (reduciendo así las atelectasias) consiguiendo una mejoría del intercambio gaseoso y 3) reducir la postcarga incrementando la fracción de eyección y mejorando la situación hemodinámica.

Aunque la ventilación mecánica ha sido la piedra angular en las estrategias de ventilación en los últimos años, numerosos estudios han demostrado que la mortalidad asociada con la enfermedad pulmonar está muy relacionada con las complicaciones de la reintubación postquirúrgica y de la ventilación mecánica. Por lo tanto, los principales objetivos de los anestesistas son, en primer lugar, prevenir la aparición de complicaciones postoperatorias y, en segundo lugar, si aparece IRA postoperatoria, evitar la IOT con VM.

La VNI ha resultado ser beneficiosa en pacientes con alto riesgo de complicaciones respiratorias posquirúrgicas como ancianos, pacientes con EPOC y obesos ya que mejora el intercambio gaseoso, disminuye el trabajo respiratorio y reduce las atelectasias. Entre los beneficios de la VNI se incluyen también una disminución del uso de opiáceos, de la probabilidad de reintubación y de los casos de neumonía nosocomial.

En un principio, la experiencia clínica descrita en pacientes postquirúrgicos estaba limitada al uso de CPAP, sin llegar a utilizar presión soporte. Por otra parte, en estos estudios, la CPAP era usada para prevenir la IRA después de la cirugía en pacientes de riesgo (uso profiláctico inmediatamente después de la extubación, sin esperar a que se desarrollase distrés respiratorio) pero no para tratar esta entidad una vez que aparecía (uso curativo)[24]. Sin embargo, estudios sobre la IRA en el periodo postoperatorio han demostrado resultados favorables tanto en el uso de VNI (modo ventilatorio por presión con presión soporte, llamado a menudo bi-nivel o BIPAP) y CPAP. Hoy en día, la VNI en el periodo postoperatorio puede ser recomendada en dos situaciones. En primer lugar como profilaxis para prevenir el desarrollo de IRA en pacientes de riesgo (ancianos, pacientes EPOC o con enfermedades cardiacas, obesos) y en segundo lugar para tratar la IRA una vez que ésta aparece aliviando la fallo respiratorio y evitando la reintubación, causa de incremento de morbi-mortalidad.

La hipoxemia puede complicar la recuperación del 30-50% de los pacientes tras una cirugía abdominal, incluso entre aquellos que han sido sometidos a procedimientos con baja tasa de morbilidad. Después de cirugía bariátrica (gastroplastia) en obesos mórbidos, Joris et al.[25] pusieron de manifiesto una reducción significativa del síndrome restrictivo y una mejora evidente de la oxigenación evaluada mediante oximetría (saturación de O_2) con VNI aplicada durante dos tercios de las primeras 24 horas tras la cirugía. Comparado con el grupo control, la capacidad vital forzada mejoró significativamente con una presión soporte de 12 cm H_2O. Sin embargo, otro grupo tratado con una presión soporte de 8 cm H_2O no presentó mejoría significativa en la capacidad residual funcional. Este resultado sigue siendo muy importante hoy en día debido al incremento progresivo de realización de cirugía bariátrica en los últimos años.

Es difícil estimar el uso de la VNI en el periodo postoperatorio en los últimos años, no obstante, en una encuesta telefónica realizada en 2003 sobre VNI en el postoperatorio y su forma de aplicación en 60 UCIs en el sur de Francia, el 69% de los intensivistas declararon emplear VNI como tratamiento de primera línea para el distrés respiratorio postoperatorio. Además, el 59% usaban la VNI para tratar las atelectasias postoperatorias estuvieran o no asociadas a IRA[26]. La VNI normalmente ha sido utilizada en las UCIs pero recientemente algunos autores han puesto de manifiesto la posibilidad y la seguridad del uso de la VNI en las unidades de recuperación postanestésica después de distintos tipos de cirugía en un perfil determinado de pacientes.

Contraindicaciones, eficacia y seguridad de la VMNI

El uso de la VNI solo será eficaz si el paciente coopera y si no presenta inestabilidad hemodinámica. Las contraindicaciones relativas y absolutas están recogidas en la tabla 1. Una vez que la VNI se aplica al paciente, éste debe estar monitorizado y se debe prestar atención a su nivel de disnea, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno, sin olvidar nunca la sensación de confort del paciente. Se debe vigilar los signos de asincronía ventilatoria, intolerancia a la mascarilla, fugas de aire, distensión gástrica, sequedad ocular y lesiones cutáneas, especialmente a nivel del puente nasal.

Tabla 1: Contraindicaciones en el uso de la VNI

Absolutas
• Parada cardiaca o respiratoria • Fallo multiorgánico • Agitación o encefalopatía • Secreciones abundantes • Vómitos no controlados • Hemorragia digestiva alta severa o hemoptisis • Incapacidad para proteger la vía aérea • Necesidad de intubación endotraqueal inmediata (excepto en los casos de preoxigenación) • Traumatismo facial • Inestabilidad hemodinámica o arritmia cardiaca inestable
Relativas
• Bajo nivel de conciencia • Fallo respiratorio progresivo • Paciente no colaborador que pueda ser tranquilizado

CONCLUSIONES

En diversos estudios realizados sobre pacientes obesos se ha demostrado que cinco minutos de VNI en modo ventilatorio por presión con presión soporte (PSV más PEEP) aseguran una mejor oxigenación y un VPFE mayor, justo después de la intubación endotraqueal si la comparamos con la preoxigenación convencional[3,8]. Además, la VNI combinada con MR mejora aun más la oxigenación y la función respiratoria después de la intubación endotraqueal comparada con la VNI sola.

A pesar de la presencia de complicaciones, la cirugía torácica y abdominal por sí mismas, alteran de manera muy intensa el sistema respiratorio (ya de por sí comprometido) del paciente obeso. La intubación endotraqueal y la ventilación mecánica invasiva son responsables del aumento de la morbilidad (barotrauma, neumonía nosocomial, etc.). Durante la última década, la VNI ha constituido una estrategia importante a la hora de reducir la tasas de reintubación, de infecciones nosocomiales, de estancia en UCI y hospitalarias y de morbimortalidad en pacientes con IRA tanto parcial como global.

La administración de O_2 en el quirófano es segura, factible y eficiente en pacientes obesos. La VNI manejando niveles moderados de presión soporte y de PEEP proporciona mayor COFE que la respiración espontánea y acelera el incremento de COFE durante la oxigenación previa a la intubación[8].

Sin embargo, antes de iniciar la VNI en el postoperatorio, las complicaciones quirúrgicas (dehiscencia de anastomosis, sepsis intra-abdominal, etc.) deben ser tratadas. Sólo entonces, si el paciente colabora, la VNI puede ser iniciada siempre teniendo en cuenta las posibles contraindicaciones. La aplicación de la VNI por un equipo experto y entrenado, con una cuidadosa selección de candidatos a la misma, optimizará los resultados en los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Serra Gomez C. Introducción. In: Serra Gomez C, editora. El paciente con obesidad: implicaciones perioperatorias. Primera edición. Madrid: Editorial EMISA; 2009. p 1-5.
2. Herranz Gordo A, Alonso Iñigo JM, Fas Vicent MJ et al. Aplicaciones de la ventilación mecánica no invasiva en Anestesiología y Reanimación. Rev Esp Anestesiol Reanim 2010; 57: 16-27.
3. Futier E, Constantin JM, Pelosi P et al. Noninvasive ventilation and alveolar recruitment maneuver improve respiratory function during and after intubation of morbidly obese patients: a randomized controlled study. Anesthesiology 2011 Jun; 114(6): 1354-63.
4. Organized jointly by the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the European Society of Intensive Care Medicine, and the Société de Réanimation de Langue Française, and approved by ATS Board of Directors, December 2000. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute Respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med 2001 Jan; 163(1): 283-91.
5. Nava S, Carbone G, DiBattista N et al. Noninvasive ventilation in cardiogenic pulmonary edema: a multicenter randomized trial. Am J Respir Crit Care Med 2003 Dec 15; 168(12): 1432-7.
6. Antonelli M, Conti G, Bufi M et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. JAMA 2000 Jan 12; 283(2): 235-41.
7. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. N Engl J Med 2001 Feb 15; 344(7): 481-7.
8. Delay JM, Sebbane M, Jung B et al. The effectiveness of noninvasive positive pressure ventilation to enhance preoxygenation in morbidly obese patients: a randomized controlled study. Anesth Analg 2008 Nov; 107(5): 1707-13.
9. Jaber S, Delay JM, Chanques G et al. Outcomes of patients with acute respiratory failure after abdominal surgery treated with noninvasive positive pressure ventilation. Chest 2005 Oct; 128(4): 2688-95.
10. El-Solh A, Sikka A, Bozkanat E et al. Morbid obesity in the medical IU. Chest 2001; 120: 1989-97.
11. Cuvelier A, Amiot N, Lamia B et al. NIV for acute hypercapnic respiratory failure in obese patients. Eur Respir Mon 2008; 41: 47-59.
12. Koenig SM. Pulmonary complications of obesity. Am J Med Sci 2001; 321: 249–79.
13. Casey KR, Cantillo KO, Brown LK. Sleep-related hypoventilation/hypoxemic syndromes. Chest 2007; 131: 1936–48.
14. Rabec C, Merati M, Baudouin N et al. Management of obesity and respiratory insufficiency. The value of dual-level pressure nasal ventilation. Rev Mal Respir 1998; 15: 269–78.
15. Dhonneur G, Combs X, Lerous B et al. Postoperative obstructive apnea. Anesth Analg 1999; 89: 762–7.
16. Rosenberg J, Pedersen MH, Gebuhr P et al. H. Effect of oxygen therapy on late postoperative episodic and constant hypoxemia. Br J Anaesth 1992; 68: 18-22.
17. Ahmad S, Nagle A, McCarthy RJ et al. Postoperative hypoxemia in morbidly obese patients with and without obstruc-

tive sleep apnea undergoing laparoscopic bariatric surgery. Anesth Analg 2008 Jul; 107(1): 138-43.
18. Practice guidelines for management of the difficult airway: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force of management of the difficult airway. Anesthesiology 2003; 98: 1269-77.
19. Perrin C, Jullien V, Vénissac N et al. Prophylactic use of noninvasive ventilation in patients undergoing lung resectional surgery. Respir Med 2007 Jul; 101(7): 1572-8.
20. Baraka A, Taha S, Aouad M et al. Preoxygenation: comparision of maximal breathing and tidal volume breathing techniques. Anesthesiology 1999; 91: 612-6.
21. Bohm SH, Thamm OC, von Sandersleben A et al. Alveolar recruitment strategy and high positive end-expiratory pressure levels do not affect hemodynamics in morbidly obese intravascular volume-loaded patients. Anesth Analg 2009; 109: 160-3.
22. Simonneau G, Vivien A, Sartene R et al. Diaphragm dysfunction induced by upper abdominal surgery. Role of postoperative pain. Am Rev Respir Dis 1983 Nov; 128(5): 899-903.
23. Warner M. Preventive postoperative pulmonary complications. The role of the anesthesiologist. Anesthesiology 2000; 92: 1467-72.
24. Ferreyra GP, Baussano I, Squadrone V et al. Continuous positive airway pressure for treatment of respiratory complications after abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg 2008 Apr; 247(4): 617-26.
25. Joris JL, Sottiaux TM, Chiche JD et al. Effect of bi-level positive airway pressure (BiPAP) nasal ventilation on the postoperative pulmonary restrictive syndrome in obese patients undergoing gastroplasty. Chest 1997 Mar; 111(3): 665-70.
26. Chanques G, Jaber S, Delay JM et al. [Phoning study about postoperative practice and application of non-invasive ventilation]. Ann Fr Anesth Reanim 2003 Dec; 22(10): 879-85.

Neumología

Apostamos por la innovación y el compromiso con el neumólogo

"Del diagnóstico al tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina"

Nuestra apuesta por la innovación se demuestra con una nueva división comercial especializada exclusivamente en neumología, y activa en el fomento del conocimiento, diagnóstico y tratamiento del déficit AAT.

Nuestro objetivo es ayudar a mejorar el infradiagnóstico y los proyectos de investigación dirigidos a fomentar la comprensión de la enfermedad, promoviendo la colaboración entre investigadores y clínicos del área y facilitando las herramientas de diagnóstico.

GRIFOLS

www.grifols.com

NOTA CLÍNICA

Caso clínico premiado en el concurso del congreso año 2013

PACIENTE JOVEN CON NÓDULOS PULMONARES

L. Cañón Barroso[1], I. Rodríguez Blanco[1], M.C. García García[1], H. Chávez Roldán[1], A. Campos Orellana[2].

[1]Servicio de Neumología. Hospital Infanta Cristina. Badajoz. [2]Servicio de Anatomía Patológica. H. Infanta Cristina, Badajoz.

Resumen

Describimos el caso de una paciente de 33 años que ingresó por dolor centrotorácico de características pleuríticas, tos, disnea y síndrome constitucional. En la radiografía de tórax se observaron infiltrados pulmonares nodulares bilaterales. Tras la realización de una biopsia pulmonar se llegó al diagnóstico de micosis pulmonar causada por *Cryptococcus neoformans*.

La criptococosis pulmonar es una entidad poco habitual, que puede afectar tanto a individuos inmunodeprimidos como a inmunocompetentes, aunque con menor frecuencia en estos últimos.

Este caso demuestra la importancia de considerar causas infecciosas en el diagnóstico diferencial de nódulos pulmonares. Destacamos a su vez lo poco habitual de la infección por *Cryptococcus* en pacientes inmunocompetentes.

Palabras clave: Cryptococcus neoformans, huésped inmunocompetente, nódulos pulmonares múltiples.

YOUNG PATIENT WITH PULMONARY NODULES

Summary

The case of a 33 year-old patient is described; she was admitted to hospital due to pleuritic chest pain, cough, dyspnoea and constitutional syndrome. Infiltrated bilateral lung nodules were observed in the chest X-ray. After performing a lung biopsy, the diagnosis was lung micosis due to *Cryptococcus neoformans*.

Lung cryptococcus is an uncommon entity that can affect both immunodeficient and immunocompetent individuals, although less frequent in these latter.

This case demonstrates the importance of considering infectious causes in the differential diagnosis of pulmonary nodules. At the same time, it must be noted that infections due to cryptococcus is in immunocompetent patients are rare.

Key words: Cryptococcus neoformans, immunocompetent host, multiple pulmonary neonodules.

INTRODUCCIÓN

La criptococosis es una enfermedad aguda, subaguda o crónica, causada por *Cryptococcus neoformans* en la mayoría de los casos y en raras ocasiones por *C. albidus o laurentii*. Es más frecuente que afecte a personas inmunodeprimidas pero también se han descrito algunos casos en personas inmunocompetentes. Puede afectar cerebro, pulmón, hueso y piel en ese orden de frecuencia. Cuando afecta al pulmón, puede manifestarse como nódulos o masas pulmonares.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

ANAMNESIS

Mujer de 33 años de edad con antecedentes personales de alergia a penicilina, fumadora de 20 cigarrillos al día desde los 19 años, trastorno depresivo, rasgos de personalidad tipo B y trastorno alimentario junto con varios intentos de autolisis. No refería contacto con animales domésticos ni con aves. Acudió al servicio de urgencias por presentar dolor centro-torácico de características pleuríticas irradiado a ambos costados y a hombro izquierdo de una semana de evolución. El dolor mejoraba con analgésicos habituales pero le impedía el descanso nocturno. También refería tos no productiva y, desde hacía dos meses, contaba sensación disneica a moderados esfuerzos. Presentaba síndrome constitucional con pérdida de peso de aproximadamente 10 Kg con hiporexia y astenia generalizada. No tenía fiebre, ni otra sintomatología. Se decidió ingreso en el servicio de Neumología para estudio.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Buen estado general. Vigil, orientada, colaboradora. Saturación basal de oxígeno 97%. Afebril. Normocoloreada. Bien hidratada y perfundida. No se palpaban adenopatías laterocervicales ni supraclaviculares. La auscultación cardiaca era rítmica sin soplos y la auscultación pulmonar presentaba un murmullo vesicular conservado sin ruidos sobreaña-

Recibido: 2 de enero de 2013. Aceptado: 28 de junio de 2013.

Lourdes Cañón Barroso
canonbarroso@yahoo.es

didos. Las exploraciones abdominal y de miembros inferiores no presentaron alteraciones.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Hemograma: hemoglobina 13 g/dl, hematocrito 36.8%, 551000 plaquetas/mm3, 16000 leucocitos/mm3 (neutrófilos 87.9%, linfocitos 3.9%).
- Bioquímica sérica: todos los parámetros dentro de la normalidad.
- Estudio de coagulación: normal.
- PCR: 24.92, ADA 15.37, ECA 53.02.
- Inmunoglobulinas: IgG 1580, Resto normal.
- Antígeno de *Cryptococcus*: 1/1024. Galactomanano negativo.
- Autoinmunidad: dentro de la normalidad para anticuerpos anti-nucleares, anti-DNA, anti-mitocondriales, anti-LKM1, anti-músculo liso, anti-péptido citrulinado, anti-membrana basal glomerular, anti-citoplasma de neutrófilos, anti-cardiolipina IgG- IgM y anti-beta 2 glicoproteína.
- VIH: negativo.
- Marcadores tumorales: alfa fetoproteína 1.3, CA 12.5, Ca 19.9, CEA y BHCG dentro de la normalidad.
- Serología atípica: *Mycoplasma pneumoniae* IgG 1.50, *Coxiella burnetti* IgG fase 2 IFI 1/80. Negativo para *Legionella, Chlamydia, Rickettsia, Coxiella burnetti* fase 2 EIA.
- Análisis de orina: normal.
- Electrocardiograma: Ritmo sinusal a 75 latidos por minuto. Eje normal. No alteraciones de la repolarización.
- Radiografía de tórax: infiltrados pulmonares nodulares bilaterales (figura 1).
- Tomografía computarizada (TC) toracoabdominal: numerosas masas parenquimatosas en ambos pulmones que van desde los 2 cm a los 6 cm de tamaño sugestivas de metástasis (figura 2). Adenopatía prevascular de 8 mm. Hígado, vía biliar, bazo y páncreas sin hallazgos. Nódulo de 12 mm en suprarrenal izquierda. Riñones, grandes vasos y resto de estructuras retroperitoneales sin alteraciones. En la pelvis se aprecia un acúmulo de asas de intestino delgado repletas de líquido y agrupadas de forma no casual. El ovario izquierdo parece agrandado y con una posible masa quística.
- Broncofibroscopia: cuerdas vocales, tráquea y carina principal morfológica y funcionalmente normales. Árbol bronquial con mucosa de aspecto normal permeable hasta límites de visión óptica. Citología del broncoaspirado: negativa para malignidad. Microbiología del broncoaspirado: no se observan bacilos ácido alcohol-resistentes.
- Punción aspiración con aguja fina torácica con control de tomografía computarizada: las imágenes citológicas son sugestivas de microlitiasis alveolar. No obstante es preciso realizar una correlación clínico-radiológica y patológica adecuada dadas las características del caso.
- Punción aspiración con aguja gruesa torácica con control de tomografía computarizada: hallazgos sugestivos de microlitiasis alveolar.
- Biopsia pulmonar mediante videotoracoscopia: neumonía granulomatosa necrotizante por *Cryptococcus neoformans*.
- Mamografía y ecografía de mama: Sin hallazgos significativos.

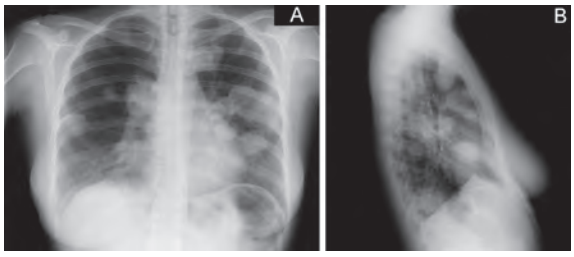

Figura 1. Radiografía de tórax posteroanterior (A) y lateral (B) mostrando los múltiples infiltrados pulmonares nodulares bilaterales.

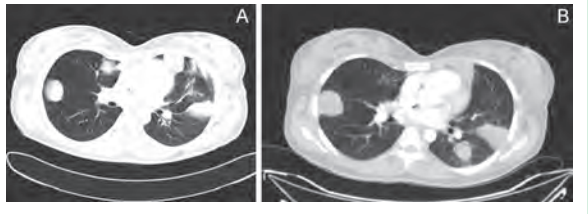

Figura 2. Tomografía computarizada torácica que muestra masas y nódulos parenquimatosos en ambos pulmones.

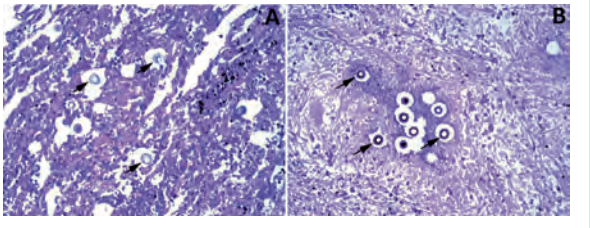

Figura 3. El estudio histopatológico de secciones de parafina de parénquima pulmonar teñidas con hematoxilina-eosina (A) y con la técnica de PAS (B) demuestran la presencia de *Cryptococcus neoformans* (flechas).

DIAGNÓSTICO

Neumonía granulomatosa necrotizante por *Cryptococcus neoformans*.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Como primera impresión diagnóstica, se pensó que los nódulos pulmonares pudieran ser metastásicos, sin poder descartar patología inflamatoria o infecciosa, por lo que se llevó a cabo un amplio y minucioso estudio. Al observarse en la TC de abdomen un agrandamiento del ovario izquierdo en relación con una probable masa quística, se decidió consultar el caso con Ginecología quienes descartaron patología por su parte tras realizar ecografía transvaginal. Se amplió el estudio ginecológico solicitando mamografía y se descartó patología sugestiva de malignidad. Debido a que los resultados de los estudios anatomopatológicos con diagnóstico de microlitiasis alveolar no concordaban ni con la clínica ni con la radiología, se decidió realizar una biopsia pulmonar. Finalmente el diagnóstico anatomo-patológio indicó que la paciente presentaba una micosis pulmonar por *Cryptococcus neoformans,* confirmado también en una muestra remitida a otro centro. Tras descartar afectación del sistema nervioso central mediante punción lumbar y TC de cráneo, se inició tratamiento con fluconazol a dosis de 400 mg/día con duración prolongada de entre 6 y 12 meses.

En revisiones sucesivas la paciente permanece con tratamiento y se encuentra asintomática desde el punto de vista respiratorio aunque presenta una lenta evolución radiológica.

DISCUSIÓN

La criptococosis es una micosis oportunista causada por *Cryptococcus neoformans,* un hongo levaduriforme y encapsulado. Sus dos variedades; *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (serotipos A y D) y *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* (serotipos B y C) son responsables de enfermedad en el hombre. Puede presentarse en personas sanas, aunque los más frecuentemente afectados son los pacientes inmunocomprometidos. Existe una alta incidencia de esta enfermedad en personas expuestas a palomas, debido a la inhalación de las levaduras desecadas presentes en los excrementos de estas aves. La transmisión de persona a persona no existe. Produce una infección pulmonar inicial desde donde se disemina principalmente al sistema nervioso central donde puede causar meningoencefalitis[1-3]. En individuos inmunocompetentes la infección suele ser autolimitada y poco sintomática. No obstante, en estos pacientes la criptococosis pulmonar puede progresar, remitir espontáneamente o permanecer estable y asintomática por períodos prolongados. Los síntomas más frecuentes incluyen tos productiva, hemoptisis, disnea, dolor torácico, fiebre y pérdida de peso. Las manifestaciones radiológicas de la criptococosis pulmonar en pacientes inmunocompetentes son variables. Los hallazgos más frecuentes son nódulos pulmonares únicos o múltiples no calcificados. También pueden aparecer infiltrados pulmonares, adenopatías hiliares y mediastínicas y derrame pleural[4-5]. Las levaduras de *Cryptococcus neoformans* se identifican por el examen directo de laminillas en fresco, contraste con tinta china: en líquido cefalorraquídeo, en expectoración, en lavado bronco-alveolar o en orina. El diagnóstico definitivo de criptococosis pulmonar puede establecerse mediante identificación histológica de los hongos en las muestras de biopsia pulmonar[4-6]. En cuanto al tratamiento en pacientes inmunocompetentes con criptococosis pulmonar moderada o severa en ausencia de enfermedad diseminada consiste en fluconazol 400 mg al día por vía oral con una duración de 6 a 12 meses[7-11].

En conclusión consideramos que, aunque la mayoría de los nódulos o masas pulmonares que se detectan indican la existencia de lesiones neoplásicas, durante el diagnóstico diferencial hay que tener en cuenta una posible causa infecciosa de las mismas. El presente caso demuestra que, a pesar de la baja incidencia de enfermedades como la criptococosis pulmonar en pacientes inmunocompetentes, no hay que descartar su diagnóstico incluso sin una exposición aparente a fuentes de infección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldman J, Vollmer ME, Luks AM. Cryptococcosis in the inmunocompetent patient. Respiratory Care 2010; 11: 1499-1503.
2. Comarú Pasqualotto A, Bittencourt Severo C, Mattos Oliveira F et al, Cryptococcemia. An analysis of 28 cases with emphasis on the clinical outcome and its etiologic agent. Rev Iberoam Micol 2004;21: 143-146.
3. Flores Colin I, Pérez Rosales A, Novelo Retana V, et al. Criptococosis diseminada en un paciente inmunocompetente. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Neumología y Cirugía de tórax 2003; 62: 96-101.
4. Chang WC, Tzao C, Hsu HH et al. Pulmonary cryptococcosis: comparison of clinical and radiographic caracteristics in immunocompetent and immunocompromised patients. Chest 2006; 129: 333-340.
5. Zhang Y, Li N, Zhang Y, et al. Clinical analysis of 76 patients pathologically diagnosed with pulmonary cryptococcosis. Eur Resp J 2012 (Epub ahead of print).
6. Wu B, Liu H, Huang J, et al. Pulmonary cryptococcosis in non-AIDS patients. Clin Invest Med 2009; 32: E70-77.
7. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis 2010; 50: 291- 322.
8. Thomas R, Christopher DJ, Balamugesh T. Endobronchial pulmonary cryptococcosis and tuberculosis in an immunocompetent host. Singapore Med J 2012; 53: 32-34
9. Emmons WW, Luchsinger S, Miller L. Progressive pulmonary cryptococcosis in a patient who is immunocompetent. Shouth Med J 1995;88: 657-660.
10. Navarro J, Cuyás JM, Cabrera P. Criptococosis en un paciente immunocompetente. Med Clin (Bar) 2006; 126:479-480.

11. Guy JP, Raza S, Bondi E, et al. Cryptococcus pneumonia presenting in an immunocompetent host with pulmonary asbestosis: a case report. Journal of Medical Case Reports 2012; 6:170.

NOTA CLÍNICA

Caso clínico premiado en el concurso del congreso año 2013

HIPERTENSIÓN PULMONAR SECUNDARIA A ESTENOSIS MÚLTIPLES DEL ÁRBOL ARTERIAL PULMONAR

N. M. Reina Marfil, L. López López, A. M. Franco Torres, E. Cabrera César.

Servicio de Neumología. H. U. Virgen de la Victoria, Málaga

Resumen

Las estenosis de arterias pulmonares es una causa de hipertensión pulmonar y se asocia generalmente a malformaciones cardíacas congénitas. Se diagnostican habitualmente en las primeras etapas de la vida. Puede estar provocado por el síndrome de rubeola congénita, dentro de la clásica triada compuesta por cataratas, hipoacusia y malformaciones cardiovasculares. Presentamos un adulto, asintomático durante la infancia, que comienza con disnea progresiva, detectándose múltiples estenosis en el árbol vascular pulmonar secundario a infección por el virus de la rubeola durante la gestación que fue tratado con angioplastia (dilatación con balón).

Palabras clave: Estenosis de arterias pulmonares, hipertensión pulmonar, síndrome de rubeola congénita.

PULMONARY HYPERTENSION, SECONDARY TO MULTIPLE STENOSIS OF THE PULMONARY ARTERY BRANCH

Summary

Stenosis of the pulmonary arteries is a cause of pulmonary hypertension and is generally associated with congenital cardiac malformations. It is usually diagnosed during the initial states of life. It may be caused by congenital rubella syndrome, within a classic triad that includes cataracts, deafness and cardiovascular malformations. We present the case of an adult who was asymptomatic during childhood. The patient began having progressive dyspnea; multiple stenosis of the pulmonary artery tree was detected, secondary to a rubella viral infection during pregnancy. The stenosis was treated with angioplasty (dilatation with balloon).

Key words: Pulmonary artery stenosis, hypertension pulmonary, congenital rubella syndrome.

INTRODUCCIÓN

La triada clásica de síndrome de rubeola congénita está formada por cataratas, sordera y cardiopatías congénitas. Suele diagnosticarse durante la infancia y sólo casos aislados han sido descritos en la edad adulta. Presentamos un caso de estenosis pulmonares múltiples en relación con rubeola durante la gestación tratada con angioplastia mediante dilatación con balón.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Un varón de 24 años fue remitido a consulta por disnea. Era fumador ocasional. Había presentado fractura de cúbito y radio traumática a los 21 años tratada quirúrgicamente. Refería haber tenido un soplo cardíaco en la infancia sin especificar origen. Como antecedentes familiares, destacaba rubeola materna durante la gestación.

Acudió a consulta por disnea de años de evolución hasta hacerse de mínimos esfuerzos (grado III/IV de la NYHA) sin otra clínica asociada. La exploración física era normal y sólo destacaba discreta cianosis labial sin acropaquias.

La analítica de sangre mostraba leucocitosis (13.500/µl), hemoglobina 17,9 g/dl, plaquetas 170.000/µl, con bioquímica normal (creatínquinasa, troponinas y perfil tiroideo), con estudio de autoinmunidad y serología del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) negativos. Un patrón de crecimiento y sobrecarga de cavidades derechas y P *pulmonale* fueron detectados en el electrocardiograma. La radiografía de tórax mostró el índice cardiotorácico normal con signos de hipertensión pulmonar (HP) también presentes en la ecocardiografía transtorácica, donde se objetivó una presión arterial pulmonar (PAP) sistólica estimada de 136 mmHg, cavidades derechas dilatadas e hipertrofia global, con dilatación del tronco de la pulmonar (30 mm) y sus dos ramas.

Se realizó una angiografía por tomografía computarizada helicoidal (angioTC) torácica (figura 1) que descartó tromboembolismo pulmonar descubrién-

Recibido: 28 de diciembre de 2012. Aceptado: 23 de septiembre de 2013.

Nuria María Reina Marfil
nuria-rm@hotmail.com

dose la presencia de varios segmentos arteriales estenóticos menores a 1 cm y dilatación postestenótica en ambas arterias lobares inferiores, lingular y varias segmentarias.

El cateterismo cardíaco derecho confirmó la HP severa con PAP sistólica 160 mmHg, PAP diastólica 70 mmHg y PAP media 105 mmHg, con ventrículo izquierdo de función conservada sin cortocircuito, test de vasorreactividad con epoprostenol negativo con aumento del gasto cardíaco y caída de las resistencias vasculares pulmonares.

Finalmente en el test de los seis minutos marcha, recorrió 269 metros, con saturación de oxígeno incial de 95% y final de 86%, sin paradas. La frecuencia cardíaca pasó de 72 latidos/minuto al inicio a 120 al final y la tensión arterial, de 110/80 mmHg a 130/85. La disnea según la escala de Borg pasó de 2 a 8 al finalizar el test.

Figura 1. Tomografía computerizada (TC) de tórax, plano sagital. Las flechas indican las áreas de estenosis de la arteria lobar inferior derecha y otras segmentarias. Se puede observar también la dilatación del árbol arterial pulmonar.

DIAGNÓSTICO

El paciente fue diagnosticado de hipertensión pulmonar arterial secundaria a estenosis múltiples del árbol arterial pulmonar.

TRATAMIENTO

Ante estos hallazgos, se inició tratamiento con bosentán y acenocumarol y se realizó angioplastia mediante dilatación con balón en la arteria lobar inferior izquierda y lingular, obteniendo buen resultado angiográfico y bajada significativa de las presiones. En un segundo tiempo, se continuó con angioplastia contralateral (arteria lobar inferior derecha). La arteriografía mostró inicialmente estenosis del 90% que tras la dilatación con balón de 4,5 y posteriormente 7 mm, se consiguió excelente resultado angiográfico e importante descenso de la presión arterial pulmonar hasta PAP media 38 mmHg (durante el procedimiento y bajo sedo-analgesia).

EVOLUCIÓN

El paciente fue mejorando progresivamente, pasando de clase funcional III a I, con cifras de pro-BNP normales y una PAP sistólica estimada en ecocardiografía transtorácica de 50-55 mmHg. Las cavidades derechas presentaban un tamaño normal, sin dilatación y con una mínima regurgitación tricuspídea. La angio-TC torácica al año (figura 2) mostró permeabilidad de las áreas intervenidas y persistencia de las estenosis de arterias segmentarias. En el test de los seis minutos marcha alcanzó 444 m, con saturación de oxígeno inicial de 98% y final de 96%, con frecuencia cardíaca de 90 a 115 latidos por minuto, sin presentar disnea ni paradas.

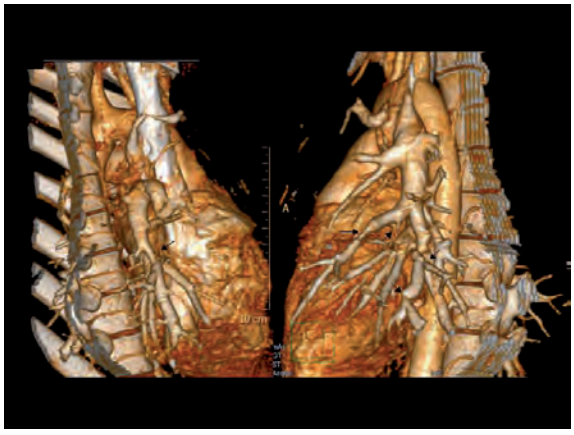

Figura 2. Reconstrucción tridimensional de la angio-TC torácica tras tratamiento. Hilio izquierdo (primera imagen) y derecho (segunda imagen). Las flechas indican las múltiples estenosis de arterias segmentarias y la permeabilidad de arterias lobares que habían sido dilatadas con balón de angioplastia previamente.

DISCUSIÓN

La HP es una enfermedad hemodinámica y patofisiológica que puede tener múltiples etiologías[1]. En nuestro paciente, estaba causada por estenosis en varias arterias lobares, de origen congénito y en situación supravalvular, que se definen como estrechamiento del tronco pulmonar principal, de la bifurcación arterial pulmonar o de las ramas pulmonares. Casi nunca ocurre aisladamente y puede darse en el síndrome de la rubeola congénita, la tetralogía de Fallot, el síndrome de Williams-Beuren, el síndrome de Noonan, el síndrome de Keutel o el síndrome de Alagille. Puede afectar a ramas principales o periféricas; puede ser discreta, difusa o franca, y única o múltiple. Un diámetro de estenosis menor o igual al

50% suele considerarse relevante, genera gradiente de presión y resulta en hipertensión de la arteria pulmonar proximal[2].

Dado los antecedentes del paciente, el origen más probable del cuadro es el síndrome de rubeola congénita, caracterizada clásicamente por pérdida de audición, defectos oculares y enfermedades congénitas del corazón (conducto arterioso persistente, estenosis de la arteria pulmonar y sus ramas y estenosis valvular pulmonar)[3,4]. Nuestro paciente estuvo asintomático hasta la edad adulta dada la ausencia de otra cardiopatía. Probablemente las estenosis se produjeron progresivamente a lo largo de los años hasta generar cifras tan elevadas de presión pulmonar. En general, los pacientes pueden estar asintomáticos o tener síntomas de disnea y capacidad de ejercicio reducida. El tratamiento de las estenosis de arterias pulmonares se realiza mediante angioplastia con balón y el implante de stent, que reducen las presiones a corto plazo y mejoría sintomática[2].

Dada la juventud del paciente, se decidió realizar exclusivamente angioplastia con balón, desestimando el implante de stent. A pesar de las dudas que planteaba el caso por las múltiples estenosis (arterias lobares y segmentarias), se decidió tratar los vasos de mayor calibre con buenos resultados: remodelado inverso del ventrículo derecho, reducción de la PAP sistólica medida por ecocardiografía transtorácica mayor del 50% de la inicial y recuperación de la clase funcional tras 5 años del diagnóstico.

Como conclusión, destacamos la importancia de una historia clínica completa, con una buena anamnesis, tanto personal y como familiar, en el estudio de la HP, así como las pruebas de imagen para la investigación del diagnóstico etiológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Respiratory Society (ERS) para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar, en colaboración con la International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Versión corregida el 27 de abril de 2011. Rev Esp Cardiol 2009; 62(12):1464.e1-e58
2. Grupo de Trabajo sobre el Manejo de Cardiopatías Congénitas en el Adulto de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo de cardiopatías congénitas en el adulto (nueva versión 2010). Rev Esp Cardiol 2010; 63(12):1484.e1-e59.
3. Lahbil D, Souldi L, Rais L, et al. Manifestation of congenital rubella syndrome: clinical and epidemiologic aspects. Bull Soc Belge Ophtalmol 2007; 303: 13-20.
4. Banerji A, Ford-Jones EL, Kelly E, et al. Congenital rubella síndrome despite maternal antibodies. CMAJ 2005; 172: 1678-1679.

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

People and ideas for innovation in healthcare

NOTA CLÍNICA

Caso clínico premiado en el concurso del congreso año 2013

SARCOMA INTIMAL DE ARTERIA PULMONAR: CAUSA INFRECUENTE DE HIPERTENSIÓN PULMONAR Y METÁSTASIS A DISTANCIA

E. Vázquez Gandullo, A. J. Ruiz Reina, R. I. Aguilar Pérez Grovas.

UGC de Neumología y Alergia. H. Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Resumen

El sarcoma de arteria pulmonar es un tumor infrecuente que afecta en mayor medida a mujeres y con muy mal pronóstico. El diagnóstico suele ser difícil, por su insidioso crecimiento y clínica inespecífica, lo que hace confundir frecuentemente su diagnóstico con una enfermedad tromboembólica pulmonar. Así mismo, ha sido descrito como una causa poco frecuente de hipertensión pulmonar. Presentamos a continuación el caso de una mujer de 66 años de edad, con diagnóstico inicial de tromboembolismo pulmonar (TEP) e hipertensión pulmonar (HTP) secundaria al mismo, siendo diagnosticada finalmente mediante biopsia quirúrgica, de sarcoma intimal de arteria pulmonar. Lo que hace diferente a nuestra paciente con respecto a casos previos es la afectación metastásica a nivel de abdomen, que se objetivó a los pocos meses del diagnóstico definitivo.

Palabras clave: Sarcoma. Arteria pulmonar. Hipertensión pulmonar. Metástasis.

INTIMAL SARCOMA OF THE PULMONARY ARTERY: RARE CAUSE OF PULMONARY HYPERTENSION AND METASTASES

Summary

Sarcoma of the pulmonary artery is an uncommon tumour that affects women to a greater degree, and has a very poor prognosis. The diagnosis is usually difficult, due to its insidious growth and non-specific clinical symptoms, which leads to it being confused with a pulmonary thromboembolic disease. Likewise, it has been described as a rare cause of lung hypertension. The case of a 66 year-old woman is presented; the initial diagnosis was pulmonary thromboembolism (PTE) and secondary pulmonary hypertension (PHT). Finally, she was diagnosed with of intimal pulmonary artery sarcoma after a surgical biopsy. Our patient differs from previous cases as there was metastasis at the abdomen level, which was diagnosed few months after the definitive diagnosis.

Key words: Sarcoma, pulmonary artery, pulmonary hypertension, metastasis

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas primarios de la arteria pulmonar se clasifican en intramurales (que suelen ser leiomiosarcomas) y luminares, conocidos como sarcomas intimales (SI). Estos últimos, muy indiferenciados por derivar de células mesenquimales pluripotenciales subendoteliales[1], son los más frecuentes. El diagnóstico precoz en este tipo de tumores es improbable por su presentación inespecífica, realizándose en la mayoría de los casos el diagnóstico inicial de hipertensión pulmonar secundaria a tromboembolismo pulmonar (TEP). El diagnóstico definitivo se obtiene en la mayoría de los casos en la autopsia[2], o por endarterectomía para la eliminación del supuesto trombo. A día de hoy no existen muchas publicaciones acerca de la capacidad de metastatizar[3] de este tipo de tumores, aunque este hecho no modifica su pronóstico, ya que se trata de un tumor con una supervivencia tras su diagnóstico de meses[4] y en muy pocos casos, de años[5]. Comunicamos el caso de una paciente diagnosticada inicialmente de TEP e HTP secundaria a éste, con mala evolución clínica en un corto período de tiempo.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Anamnesis

Mujer de 66 años de edad sin alergias medicamentosas conocidas, que entre sus antecedentes presentaba: HTA con buen control, hipotiroidismo primario, artrosis generalizada con mayor afectación a nivel de columna lumbar e hipertensión pulmonar en estudio. Como única intervención quirúrgica, colecistectomizada.

Ingresó en planta procedente del servicio de urgencias por sospecha de TEP tras realizarse una gammagrafía de perfusión pulmonar en la que se evidenciaba una disminución muy severa de la cap-

Recibido: 2 de enero de 2013. Aceptado: 30 de junio de 2013.

Eva Vázquez Gandullo
evavgandullo@gmail.com

tación del radiotrazador, siendo prácticamente nula en el pulmón izquierdo, con elevada sospecha de un tromboembolismo en la arteria principal. En el pulmón derecho, aunque se apreciaba una distribución irregular del trazador, no se observaban defectos segmentarios sugerentes de TEP. Clínicamente la paciente refería disnea progresiva en las últimas semanas hasta hacerse de reposo y dolor costal izquierdo con irradiación ocasional al resto del hemitórax, que aumentaba con la inspiración profunda. No presentó fiebre ni otra sintomatología.

Exploración física

A la exploración presentaba un aceptable estado general, normocoloreada, bien hidratada y perfundida. TA 110/85 mmHg. Eupneica en reposo sin trabajo respiratorio, con saturación de oxígeno del 95% sin oxigenoterapia suplementaria. No se objetivó ingurgitación yugular. No se palpaban adenopatías cervicales ni axilares. No presentaba acropaquias ni deformidad de extremidades. A nivel torácico, en la auscultación cardíaca destacaba la existencia de un soplo sistólico eyectivo III/VI, más audible en foco pulmonar. La auscultación pulmonar con murmullo vesicular normal, sin ruidos sobreañadidos. El resto de la exploración, tanto abdomen como miembros inferiores, sin hallazgos significativos.

Pruebas complementarias

El hemograma presentaba las tres series dentro de la normalidad; el estudio de coagulación también normal, incluido el dímero D. Entre los parámetros bioquímicos destacaba una PCR de 1.2 mg/dL, proteinograma compatible con un proceso inflamatorio agudo, y ECA de 76 microgramos/L. El resto de parámetros, incluidos marcadores tumorales y factor reumatoide, dentro de la normalidad. La serología de virus de la hepatitis B y C, y VIH fue negativa. Se repitió la ecocardiografía, ya realizada de forma ambulatoria, en la que destacaba una insuficiencia tricúspide grado I-II/IV y un gradiente AD-VD estimado de 52 mmHg. En cuanto a las pruebas de imagen realizadas, en la radiografía convencional se apreciaba la silueta cardiaca ligeramente aumentada de tamaño, con una disminución de la vasculatura pulmonar izquierda y un aumento de los hilios pulmonares (Figura 1).

El angio-TAC torácico corroboraba el diagnóstico de TEP masivo (Figura 2), con obliteración total de la rama izquierda y parcial de la rama derecha y el tronco de la pulmonar, además de múltiples infartos pulmonares en el lóbulo superior izquierdo. En el estudio abdominal mediante ecografía se objetivaron lesiones hepáticas en los segmentos VIII, VII y II sugestivas de hemangiomas, aunque se aconsejaba una mejor caracterización por resonancia magnética nuclear. En las pruebas funcionales respiratorias, la capacidad vital lenta y capacidad vital forzada se encontraban en el límite de restricción ligera, valores que se confirmaron con la TLC y difusión en límites bajos de la normalidad.

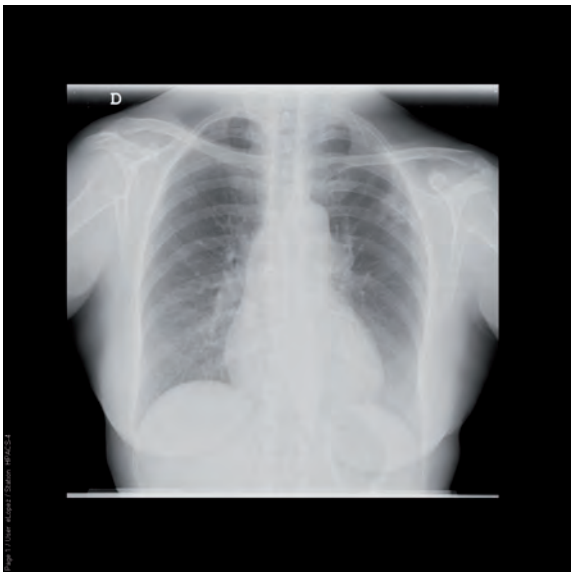

Figura 1. Radiografía de tórax en proyección postero-anterior en la que se observa un aumento de densidad a nivel hiliar con disminución de la vasculatura pulmonar izquierda.

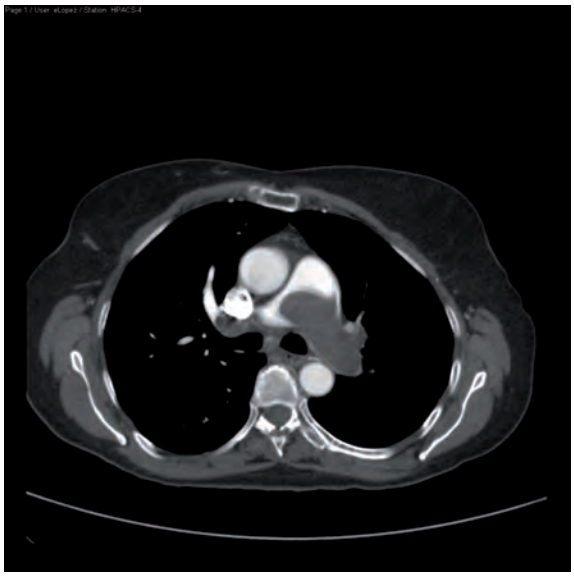

Figura 2. Corte de angio-TAC torácico en el que se observa ocupación de la luz de arteria pulmonar compatible con TEP masivo (obliteración total de la rama principal izquierda y parcial de la rama derecha y el tronco de la pulmonar).

Diagnóstico

TROMBOEMBOLISMO PULMONAR MASIVO SUBAGUDO e HIPERTENSIÓN PULMONAR SECUNDARIA.

Tratamiento y evolución

Durante el ingreso se inició tratamiento con heparina de bajo peso molecular a dosis terapéuticas y, posteriormente tratamiento con dicumarínicos sin incidencias y con mejoría clínica de la paciente, por lo que se decidió alta hospitalaria y derivación a consultas externas para continuar estudio y recogida de los resultados del estudio de hipercoagulabilidad.

A los cuatro meses del alta, reingresa nuevamente por episodio sincopal que se precede de disnea intensa y sensación de mareo. En revisiones previas se confirmó la normalidad del estudio de hipercoagulabilidad, y el gradiente AD-VD estimado por ecocardiografía había aumentado hasta 70-72 mmHg, apareciendo entonces dilatación de cavidades derechas. Durante este ingreso, ante la inestabilidad clínica y ausencia de respuesta al tratamiento, con claro empeoramiento, se repite prueba de imagen (angio-TAC) en la que continuaba visualizándose la imagen intravascular en arteria pulmonar, de iguales características a las descritas en el estudio previo, por lo que se propone la realización de una tromboendarterectomía. A los pocos días es trasladada al hospital de referencia, donde se realizó dicho procedimiento, con resección de la masa intraluminal que resultó, tras su análisis anatomopatológico compatible con un tumor maligno de fenotipo fibroblástico-miofibroblástico compatible con sarcoma intimal. Tras la intervención, se continúa con el estudio, observando extensión del tumor extravascularmente y posible afectación metastásica hepática y peritoneal, así como linfangitis carcinomatosa en base pulmonar izquierda y derrame pleural izquierdo. Es trasladada nuevamente a nuestro hospital, pasando a cargo de Oncología Médica que inicia tratamiento paliativo con adriamicina en monoterapia con buena tolerancia, presentando, sólo, neutropenia grado IV que requirió tratamiento específico. La paciente muere a los dos meses del inicio del tratamiento quimioterápico, con juicio clínico final de SARCOMA INTIMAL DE ARTERIA PULMONAR CON METÁSTASIS HEPÁTICAS, CARCINOMATOSIS PERITONEAL, TEP, LINFANGITIS CARCINOMATOSA Y DERRAME PLEURAL IZQUIERDO.

DISCUSIÓN

El sarcoma de arteria pulmonar es un tipo de tumoración poco frecuente, con una incidencia del 0,001 – 0,03% de todos los tumores pulmonares[6], y con mal pronóstico asociado. Hay que destacar de esta neoformación la dificultad que supone un diagnóstico temprano por lo inespecífico de la sintomatología; de ahí que recientemente haya sido un tema frecuente de revisión. La primera publicación al respecto fue realizada por Maldestamm en 1923[7]. Desde entonces hasta el día de hoy, son más de 200 los casos descritos de sarcoma de arteria pulmonar[2,8]. Es más frecuente en mujeres, con mayor incidencia en la sexta década de la vida, aunque el intervalo de edad abarca desde los 13 a los 87 años[1]. Aisladamente, se han documentado estados de trombofilia asociados[9]. La forma de presentación, como se ha mencionado anteriormente, puede ser muy variable, lo que imposibilita en gran medida el diagnóstico. Entre los síntomas más frecuentes se encuentran inicialmente, dolor pleurítico, tos y hemoptisis, pudiendo, como ha ocurrido en nuestro caso, interpretarse como TEP. También pueden asociarse signos indicativos de neoplasia como la pérdida de peso, acropaquias, anemia y aumento de la velocidad de sedimentación globular[1,4]. En la exploración física es típico encontrar un soplo sistólico en foco pulmonar y signos de disfunción del ventrículo derecho, hallazgos presentes en nuestro caso. Pueden metastatizar en el pulmón, en los ganglios hiliares y mediastínicos[6], con un porcentaje de extensión a distancia reducido, encontrando entre los órganos afectados los riñones, páncreas, cerebro y piel[10, 11]. Recientemente, se está considerando el uso de la tomografía por emisión de positrones (PET-FDG) para el diagnóstico de afectación tumoral de sarcoma intimal a distancia. Acerca de esto, existen dos publicaciones recientes que hacen referencia a la aparición de metástasis óseas en columna lumbar, con compresión medular a consecuencia de las mismas[12,13]. Esta prueba también permite la diferenciación entre masa tumoral y tromboembolismo[1]. No existe ninguna técnica diagnóstica específica para esta entidad. En la radiografía de tórax puede observarse un aumento de los hilios. En el ecocardiograma dilatación del ventrículo derecho y, en ocasiones, una masa a nivel del tronco de la arteria pulmonar. La utilidad de la ecocardiografía transesofágica (ETE) en el diagnóstico de estos tumores no está bien definida hasta el momento. La TC detecta masa en la arteria pulmonar, pero a veces no puede diferenciar entre trombo y tumor; sin embargo, tanto la RMN con gadolinio como la angiografía sí permiten la diferenciación (con esta última, además, es posible la toma de biopsias del tumor a través del catéter). Con este mismo objetivo, localización y toma de biopsias de la tumoración, ha sido considerada la ecografía en-

dobronquial (EBUS), aunque sin poder asegurar su uso, por el mayor riesgo de hemorragia[14]. En nuestra paciente fue la biopsia intraoperatoria la que aportó el diagnóstico de certeza. En cuanto al tratamiento, se debe realizar resección completa con disección de la íntima. Sin embargo, en los casos de afectación unilateral se acepta la realización de neumectomía total. Una alternativa quirúrgica incluye la escisión del tronco de la pulmonar y reconstrucción posterior, y en último lugar, trasplante cardio-pulmonar para tumores irresecables[8, 15]. En caso de enfermedad metastásica se realiza resección limitada del tumor o un bypass paliativo. El papel de la radioterapia, como el de la anticoagulación, tras la intervención no está claro. En cuanto a la quimioterapia asociada con la cirugía, presenta una mejoría considerable con respecto a la supervivencia. Recientemente, ha sido publicado un caso en el que a una paciente con recidiva local y extensión al pulmón del tumor, se le administraron 6 ciclos de quimioterapia (los dos primeros con doxirrubicina, cisplatino e isofosfamida y los cuatro siguientes con vinorelbina y cisplatino), observándose remisión considerable de la masa y estabilidad a los 19 meses de la recurrencia[16].

El pronóstico es muy malo, con una supervivencia de 1,5 meses en los pacientes no intervenidos[8] y de alrededor de 10 meses en los sometidos a cirugía, aumentando a más de 70 meses en aquellos casos en los que se combina con quimioterapia adyuvante[4].

CONCLUSIÓN

En conclusión, nuestra paciente se puede decir que presentó muchas de las características clínicas asociadas a este tipo de tumoración, llegando a su diagnóstico final de la forma más común (mediante tromboendarterectomía), con una evolución rápida tanto a nivel local como a distancia, pero presentando de forma atípica, a los 4 meses de su diagnóstico, extensión a nivel abdominal con desarrollo de carcinomatosis peritoneal y lesiones hepáticas, ambas afectaciones nunca descritas hasta el momento, con un rápido deterioro sin respuesta a la quimioterapia y desenlace en poco más de 5 meses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Viena Tejedor A, Mariño Enríquez A, Sánchez Recaldea A, et al. Sarcoma intimal de la arteria pulmonar: utilidad de las diferentes técnicas de imagen. Rev Esp Cardiol 2008; 61 (12): 1355-65.
2. Bhagwat K, Hallan J, Antippa P, et al. Diagnostic enigma: primary pulmonary artery sarcoma. Interact CardioVasc Thorac Surg 2012; 14: 342-4.
3. Sureste I, Martín M, Escribano P, et al. Sarcoma intimal de arteria pulmonar: una causa infrecuente de hipertensión pulmonar. Arch Bronconeumol 2006; 42 (3): 148-50.
4. Blackmon SH, Rice DC, Correa AM, et al. Management of primary pulmonary artery sarcomas. Ann Thorac Surg 2009; 87: 977–84.
5. Matatoo A, Fedullo PF, Kapelanski D, et al. Pulmonary artery sarcoma, a case report of surgical cure and 5-year follow-up. Chest 2002; 122: 745-7.
6. Arévalo A, Da Cunha M, Piñón P, et al. La importancia de un soplo tricuspídeo. Rev Clin Esp 2010; 210 (3): e4–e6
7. Mandelstamm M. Ueber primaere Neubildungen des Herzens. Virchows Arch Pathol Anat 1923; 245: 43-54.
8. Dimitrakakis G, Von Oppell UO. eComment: Pulmonary artery sarcoma: a challenging diagnostic dilemma. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 2012; 14: 344.
9. Pereira J, Oliver JM, Durán P, et al. Sarcoma primario de arteria pulmonar: diagnóstico mediante ecocardiograma transtorácico y transesofágico. Rev Esp Cardiol 2000; 53: 142-4.
10. Raaf HN, Raaf JH. Sarcomas related to the heart and vasculature. Semin Surg Oncol 1994; 10: 374–82.
11. Burke AP, Virmani R. Sarcomas of the great vessels. A clinicopathologic study. Cancer 1993; 71: 1761–73.
12. Dias OM, Lombardi EMS, Canzian M, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emisión tomography as a noninvasive method for the diagnosis of primary pulmonary artery sarcoma. J Bras Pneumol 2011; 37 (6): 817-822.
13. Chun IK, Eo JS, Paeng JC, et al. Pulmonary artery sarcoma detected on F-18 FDG-PET/CT as origin of multiple spinal metastases. Clinical Nuclear Medicine 2011; 36 (8): 87-89.
14. Montani D, Jaïs X, Sitbon O, et al. EBUS-TBNA in the differential diagnosis of pulmonary astery sarcoma and thromboembolism. Eur Respir J 2012; 39 (6): 1549-1550.
15. Kim JB, Kim SH, Lim SY, et al. Primary angiosarcoma of the pulmonary trunk mimicking pulmonary thromboembolism. Echocardiography 2010; 27: E23–6.
16. Xu Y, Wang K, Geng Yiting, et al. A case or intimal sarcoma or the pulmonary artey successfully trater with chemiotherapy. Int J Clin Oncol 2012; 17: 522-527

CARTA AL DIRECTOR

TROMBOPENIA ASOCIADA A HEPARINA, ¿CÓMO SE DEBE VALORAR LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO?

C. Martín-Carrasco[1], S. Merlos-Navarro[2].

[1]Unidad de Neumología, HGU, Ciudad Real. [2]Servicio de Neumología, H. U. Virgen de las Nieves, Granada.

Sr. Director

La trombopenia asociada a heparina es un efecto adverso del tratamiento con heparina (incluidas las heparinas de bajo peso molecular) de extraordinaria gravedad, pudiendo ocasionar amputaciones de miembros, hemorragia e incluso la muerte. La trombopenia se origina por la producción de anticuerpos IgG contra el FP4 (factor plaquetario 4) y algunos otros oligosacáridos sulfatados presentes en la cubierta plaquetaria[1,2,3]. Esto induce agregados de plaquetas, con la consiguiente disminución de las plaquetas activas circulantes y, paradójicamente, la activación tisular de esos agregados desencadena trombosis. La incidencia estimada de este problema es del 7% para la producción de anticuerpos y menor del 2% para los casos con manifestaciones clínicas. Está contraindicado el paso precoz a anticoagulación oral y las transfusiones de plaquetas (por riesgo de muerte súbita del 5%, y hasta el 50% para nuevas trombosis)[4]. Para el tratamiento están indicados dos tipos de fármacos según su actividad farmacológica: los inhibidores indirectos de larga duración del factor Xa a través de antitrombina 3 (AT3) como fondaparinux y danaparoid y los inhibidores de corta duración de la acción de la trombina que son r-hirudin (lepirudina), argatroban y bivalirudin[5]. En España se encuentran comercializados lepriudina y fondaprinux. Los estudios con lepirudina muestran recuperación del recuento plaquetario, así como disminución a la mitad de los acontecimientos adversos graves (muerte, repetición de embolismo, amputación o sangrado importante) que, sin embargo, afectan hasta un 20% de los enfermos tratados[6,7,8].

Presentamos el caso de una mujer de 61 años de edad con antecedentes de intervención de cadera derecha para colocación de prótesis por artrosis degenerativa, neoplasia de mama (intervenida y tratada 10 años antes) y episodios de taquicardia paroxística supraventricular pendiente de valoración mediante estudio electrofisiológico. Previamente al ingreso se trataba con carvedilol, enalapril, propanolol, paracetamol, ibuprofeno, desketoprofeno y enoxaparina a dosis preventivas por la cirugía de cadera. Presentó, ya en su domicilio, taquicardia paroxística supraventricular, dolor torácico y disnea y en los estudios analíticos aumento del dímero D (13, normal hasta 4), ligera anemia con Hb: 9,9 g/dl, sin alteraciones de la serie blanca y trombopenia grave con 26.000 plaq/mm^3, así como elevación de BNP y positividad en los anticuerpos anti complejo heparina /FP4.

El TAC de tórax con contraste para estudio vascular mostraba defectos de relleno en arterias pulmonares sugerentes de tromboembolia en arterias centrales, en rama posterior del lóbulo superior derecho (LSD), ramas apicales del lóbulo superior izquierdo (LSI) y ambas pirámides basales e imágenes de isquemia pulmonar en LSI y lóbulo inferior derecho (LID). La ecografía Doppler de miembros inferiores (MMII) mostraba trombosis venosa profunda (TVP) de miembro inferior izquierdo que se extendía desde femoral común profunda y vena poplítea hasta el segmento más caudal de vena iliaca con permeabilidad de la cava.

Por ello se instauró tratamiento con lepirudina a dosis variable ajustada por controles de TPTA, se suspendió la enoxaparina y se vigiló la evolución de las trombosis vasculares y la plaquetopenia (Figura 1).

A la semana del ingreso, como un control rutinario, se repitió la ecografía de MMII donde se demostró progresión de la trombosis, que se hizo femoropoplítea bilateral con extensión a venas iliacas hasta vena cava, por debajo de la entrada de las venas renales. Ante los nuevos hallazgos se decidió realizar flebografía y colocación de filtro de vena cava permanente infrarrenal con abordaje a través de vena yugular derecha.

A partir de ese momento se cambió lepirudina por fondaparinux y se produjo la normalización del número de plaquetas y luego se continuó con anticoa-

Recibido: 15 de febrero de 2013. Aceptado: 6 de julio de 2013.

Carlos Martín-Carrasco
cmartincarrasco@gmail.com

gulación con acenocumarol sin complicaciones. La enferma continuó con evolución favorable, sin secuelas hasta el primer año de seguimiento.

La ficha técnica de lepirudina[8] indica la necesidad de controles de TPTA para el ajuste del tratamiento que se han cumplido rigurosamente, "sin embargo no recomienda el control sistemático de la evolución de las trombosis". En este caso la eficacia del tratamiento no ha sido la esperada por lo que "sugerimos la realización de controles de imagen frecuentes (por ejemplo cada tres días, o en función de nuevos hallazgos clínicos) para comprobar la disminución de la enfermedad tromboembólica" en este tipo de pacientes. Sería conveniente introducir esta recomendación en la ficha técnica de estos anticoagulantes para poder asegurar la eficacia y disminuir las complicaciones. Igualmente sería recomendable el seguimiento de todos los pacientes con exposición a heparina con controles del número de plaquetas puesto que el tratamiento precoz puede ser más eficaz.

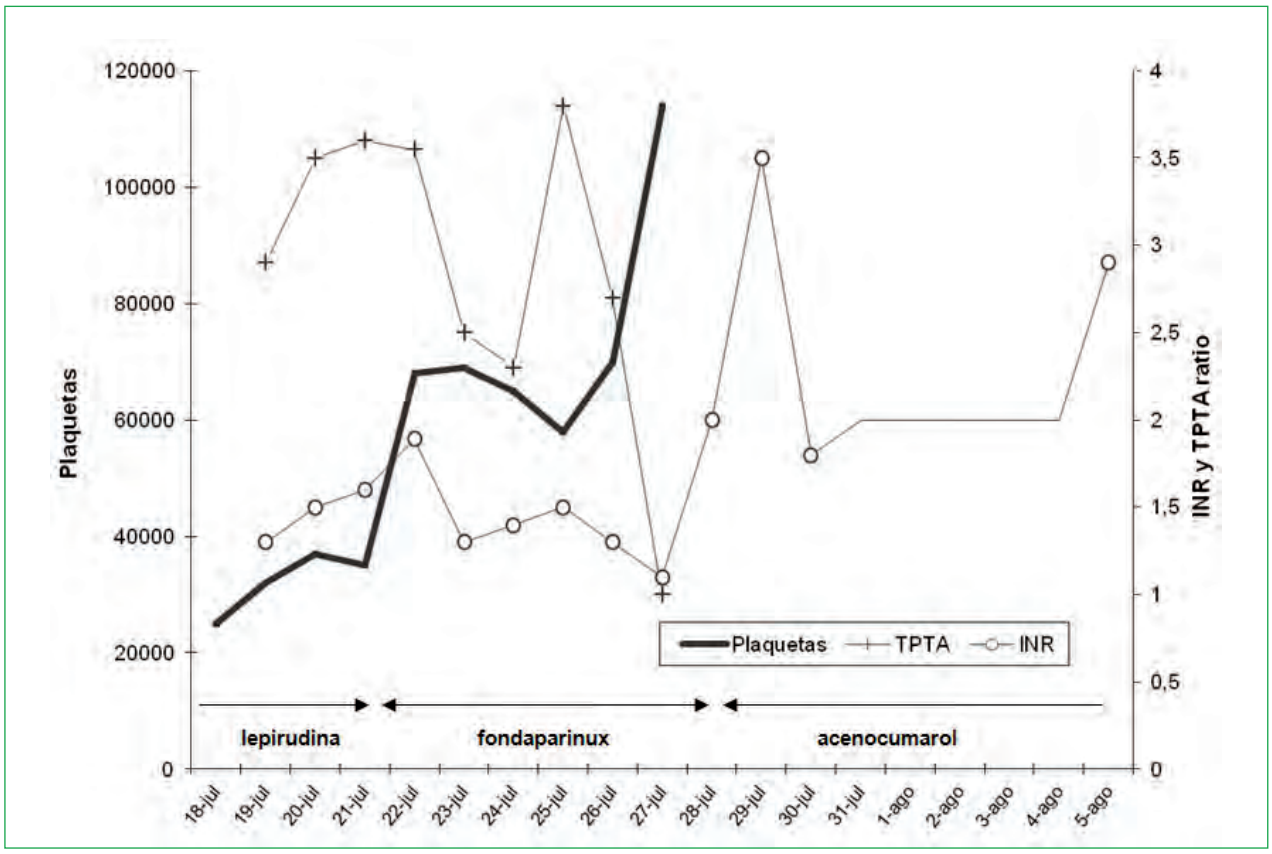

Figura 1. Evolución de la anticoagulación y recuento plaquetario durante el ingreso.

BIBILOGRAFÍA

1. Greinacher A, Warkentin TE. Recognition, treatment, and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Review and update. Thromb Res 2006; 118: 165-176.
2. Poncz M. Mechanistic basis of heparin-induced thrombocytopenia. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2005; 17:73-79.
3. Thachil J. The prothrombotic potential of platelet factor 4. Eur J Intern Med 2010; 21: 79–83.
4. Hassell K. Heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management. Thromb Res 2008; 123: S16–S21.
5. Warkentin TE. Agents for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. Hematol Oncol Clin N Am 2010; 24: 755–775.
6. Greinacher A, Janssens U, Berg G, et al. Lepirudin (recombinant hirudin) for parenteral anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Circulation 1999; 100: 587-593.
7. Greinacher A, Völpel H, Janssens U et al. Recombinant hirudin (Lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia : a prospective study. Circulation 1999; 99: 73-80.
8. www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product. Ficha técnica de lepirudina.

plusvent

plusvent®

Plusvent
Accuhaler

1 inhalación
cada 12 horas

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

Plusvent
Inhalador

2 inhalaciones
cada 12 horas

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

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

ÚNICA COMBINACIÓN CON GAMA COMPLETA DE DISPOSITIVOS

Almirall

Soluciones pensando en ti

www.solucionesalmirall.com