REVISTA ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA TORÁCICA

ISSN: 1889-7347

Publicado por Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur
Volumen 27, número 3. Año 2015

Originales

Valoración de la masa muscular por bioimpedancia en pacientes con EPOC

Auditoría del manejo diagnóstico en pacientes con sospecha de tromboembolismo pulmonar en un Hospital Universitario

Estudio comparativo de los efectos secundarios de las pruebas de provocación bronquial para el diagnóstico de asma bronquial

Notas Clínicas

Embolia paradójica secundaria a trombo en aurícula derecha asociada a catéter venoso central

Mujer de 58 años con dolor centrotorácico y alteración en la radiografía de tórax

Ponencia de residentes

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Imagen

Arteria subclavia derecha aberrante con trayecto retro-tráqueo-esofágico en estudio de disnea y disfagia

Carta al director

Enfisema subcutáneo tras traumatismo torácico: signo de alarma de potenciales complicaciones graves

INCLUIDA EN IBECS

http://www.neumosur.net

▼XOTERNA®

breezhaler® *(indacaterol / glicopirronio)*

“primer broncodilatador dual de dosis única diaria”

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO** Xoterna Breezhaler 85 microgramos/43 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura) **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada cápsula contiene 143 µg de maleato de indacaterol equivalente a 110 µg de indacaterol y 63 µg de bromuro de glicopirronio equivalente a 50 µg de glicopirronio. Cada dosis liberada (la dosis que libera la boquilla del inhalador) contiene 110 µg de maleato de indacaterol equivalente a 85 µg de indacaterol y 54 µg de bromuro de glicopirronio equivalente a 43 µg de glicopirronio. Excipiente(s) con efecto conocido: Cada cápsula contiene 23,5 mg de lactosa (como monohidrato). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Polvo para inhalación (cápsula dura) Cápsulas con tapa de color amarillo transparente y cuerpo incoloro transparente conteniendo un polvo blanco o casi blanco, con el código «IGP110.50» del producto impreso en azul bajo dos barras azules en el cuerpo y el logo de la compañía (🔔) impreso en negro en la tapa. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** Xoterna Breezhaler está indicado para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento, para el alivio de los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). **4.2 Posología y forma de administración** Posología La dosis recomendada consiste en la inhalación del contenido de una cápsula una vez al día, utilizando el inhalador de Xoterna Breezhaler. Se recomienda que Xoterna Breezhaler se administre a la misma hora cada día. Si se olvida una dosis, se debe administrar tan pronto como sea posible en el mismo día. Se debe indicar a los pacientes que no se administren más de una dosis al día. Poblaciones especiales *Pacientes de edad avanzada* Xoterna Breezhaler puede utilizarse a la dosis recomendada en pacientes de edad avanzada (a partir de 75 años de edad). *Insuficiencia renal* Xoterna Breezhaler puede utilizarse a la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal que requieren diálisis, debe utilizarse únicamente si el beneficio esperado supera el riesgo potencial (ver secciones 4.4 y 5.2). *Insuficiencia hepática* Xoterna Breezhaler se puede utilizar a la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se dispone de datos sobre el uso de Xoterna Breezhaler en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo tanto se debe tener precaución en estos pacientes (ver sección 5.2). *Población pediátrica* No existe una recomendación de uso específica para Xoterna Breezhaler en la población pediátrica (menores de 18 años) para la indicación de EPOC. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xoterna Breezhaler en niños. No se dispone de datos. Forma de administración Para vía inhalatoria exclusivamente. Las cápsulas no deben tragarse. Las cápsulas deben administrarse únicamente con la ayuda del inhalador de Xoterna Breezhaler (ver sección 6.6). Se debe instruir a los pacientes sobre como administrar el medicamento correctamente. A los pacientes que no presenten mejoría en la respiración se les debe preguntar si están tragando el medicamento en lugar de inhalándolo. Para consultar las instrucciones de uso del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6. **4.3 Contraindicaciones** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** Xoterna Breezhaler no se debe administrar conjuntamente con medicamentos que contienen otros agonistas beta-adrenérgicos de larga duración o antagonistas muscarínicos de larga duración, grupos farmacoterapéuticos a los que pertenecen los componentes de Xoterna Breezhaler (ver sección 4.5). Asma Xoterna Breezhaler no se debe utilizar para el tratamiento del asma debido a la ausencia de datos en esta indicación. Los agonistas beta$_2$-adrenérgicos de larga duración pueden aumentar el riesgo de acontecimientos adversos graves, incluyendo muertes, relacionados con el asma, cuando se utilizan para el tratamiento del asma. No para uso agudo Xoterna Breezhaler no está indicado para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo. Hipersensibilidad relacionada con indacaterol Se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediatas tras la administración de indacaterol, uno de los componentes de Xoterna Breezhaler. Si se producen signos que sugieran una reacción alérgica (en particular, dificultad para respirar o tragar, hinchazón de la lengua, labios y cara, urticaria, erupción cutánea), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento e instaurar una terapia alternativa. Broncoespasmo paradójico No se ha observado broncoespasmo paradójico en los ensayos clínicos realizados con Xoterna Breezhaler. Sin embargo, se ha observado broncoespasmo paradójico con otros tratamientos inhalatorios y puede ser potencialmente mortal. Si esto ocurre, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento e instaurar una terapia alternativa. Efectos anticolinérgicos relacionados con glicopirronio *Glaucoma de ángulo estrecho* No se dispone de datos en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, por lo tanto, Xoterna Breezhaler se debe utilizar con precaución en estos pacientes. Se debe informar a los pacientes a cerca de los signos y síntomas del glaucoma de ángulo estrecho agudo y de que deben interrumpir el uso de Xoterna Breezhaler si se desarrolla alguno de estos signos o síntomas. *Retención urinaria* No se dispone de datos en pacientes con retención urinaria, por lo tanto, Xoterna Breezhaler se debe utilizar con precaución en estos pacientes. Pacientes con insuficiencia renal grave En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada se observó un aumento promedio moderado en la exposición sistémica total (AUC_{last}) a glicopirronio de hasta 1,4 veces y de hasta 2,2 veces en pacientes con insuficiencia renal grave y enfermedad renal terminal. En pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada inferior a 30 ml/min/1,73 m^2), incluyendo los de enfermedad renal terminal, que requieren diálisis, Xoterna Breezhaler debe utilizarse únicamente si el beneficio esperado supera el riesgo potencial (ver sección 5.2). Se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes por la posible aparición de reacciones adversas. Efectos cardiovasculares Xoterna Breezhaler debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares (insuficiencia coronaria, infarto agudo de miocardio, arritmias cardiacas, hipertensión). Los agonistas beta$_2$-adrenérgicos pueden producir efectos cardiovasculares clínicamente significativos en algunos pacientes, determinado por el incremento de la frecuencia del pulso, la presión sanguínea y/o los síntomas. Si aparecen estos efectos con este medicamento, puede ser necesario interrumpir el tratamiento. Se ha notificado, asimismo, que los agonistas beta-adrenérgicos producen alteraciones en el electrocardiograma (ECG), como el aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QT y depresión del segmento ST, si bien se desconoce la significación clínica de estos hallazgos. Por lo tanto, los agonistas beta$_2$-adrenérgicos de larga duración se deben utilizar con precaución en pacientes con conocimiento o sospecha de prolongación del intervalo QT o tratados con medicamentos que afectan al intervalo QT. Los pacientes con cardiopatía isquémica inestable, insuficiencia ventricular izquierda, antecedentes de infarto de miocardio, arritmia (excluyendo fibrilación atrial estable crónica), antecedentes de síndrome de QT largo o aquellos con prolongación del intervalo QTc (>450 ms) (método Fridericia), se excluyeron de los ensayos clínicos, y por lo tanto, no se dispone de experiencia en este grupo de pacientes. Xoterna Breezhaler debe utilizarse con precaución en este grupo de pacientes. Hipocaliemia Los agonistas beta$_2$-adrenérgicos pueden inducir en algunos pacientes una hipocaliemia significativa, capaz de provocar efectos adversos cardiovasculares. El descenso del potasio sérico es generalmente transitorio y no requiere administrar suplementos. En pacientes con EPOC grave, la hipocaliemia puede acentuarse por la hipoxia y por el tratamiento concomitante, lo que puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardiacas (ver sección 4.5). No se han observado efectos clínicamente relevantes de hipocaliemia en los ensayos clínicos de Xoterna Breezhaler a la dosis terapéutica recomendada (ver sección 5.1). Hiperglucemia La inhalación de dosis elevadas de agonistas beta$_2$-adrenérgicos puede inducir un aumento de la glucosa plasmática. Tras el inicio del tratamiento con Xoterna Breezhaler, deben vigilarse estrechamente los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos. Durante los ensayos clínicos, la mayoría de los pacientes tratados con Xoterna Breezhaler experimentaron alteraciones clínicamente considerables de la glucemia (4,1%) a la dosis recomendada comparado con placebo (2,3%). No se ha investigado el uso de Xoterna Breezhaler en pacientes con diabetes mellitus no controlada. Alteraciones generales Xoterna Breezhaler se debe utilizar con precaución en pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis, y en pacientes que responden de forma inusual a los agonistas beta$_2$-adrenérgicos. Excipientes Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** La administración concomitante de indacaterol y glicopirronio por vía inhalatoria oral, en condiciones de estado estacionario de ambos componentes, no afectó a la farmacocinética de cada uno de ellos. No se realizaron estudios de interacción específicos con Xoterna Breezhaler. La información sobre el potencial de interacciones está basada en el potencial de cada uno de sus dos componentes. Uso concomitante no recomendado *Bloqueantes beta-adrenérgicos* Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas beta$_2$- adrenérgicos. Por ello, Xoterna Breezhaler no debe administrarse junto con bloqueantes beta-adrenérgicos (incluidos colirios) a menos que su uso esté claramente justificado. Cuando sean necesarios, es preferible utilizar bloqueantes beta-adrenérgicos cardioselectivos, aunque éstos también deben administrarse con precaución. *Anticolinérgicos* No se ha estudiado la administración concomitante de Xoterna Breezhaler con otros medicamentos conteniendo anticolinérgicos y por lo tanto, no está recomendada (ver sección 4.4). *Agentes simpaticomiméticos* La administración concomitante de otros agentes simpaticomiméticos (solos o como integrantes de un tratamiento de combinación) puede potenciar los acontecimientos adversos de indacaterol (ver sección 4.4). Precaución necesaria con el uso concomitante *Tratamiento hipocaliémico* La administración concomitante de tratamiento hipocaliémico con

▼XOTERNA®

breezhaler® (indacaterol / glicopirronio)

Bienvenido a la

POTENCIA BRONCODILATADORA

de última generación

Broncodilatación Dual

Primer broncodilatador dual de dosis única diaria indicado en el tratamiento de mantenimiento de la EPOC[1].

ferrer

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

1. Ficha Técnica Xoterna® Breezhaler®.

derivados de la metilxantina, corticoides o diuréticos no ahorradores de potasio pueden intensificar el posible efecto hipocaliémico de los agonistas beta$_2$-adrenérgicos, por lo tanto se debe utilizar con precaución (ver sección 4.4). Para tener en cuenta con el uso concomitante *Interacciones asociadas al metabolismo y a transportadores* La inhibición de los agentes principales del metabolismo de indacaterol, CYP3A4 y la glicoproteína P (P-gp) aumenta hasta dos veces la exposición sistémica del fármaco. La magnitud de la exposición aumenta debido a las interacciones, si bien no afecta a la seguridad de acuerdo con la experiencia adquirida con el tratamiento con indacaterol en los ensayos clínicos de hasta un año de duración y utilizando dosis de hasta el doble de la dosis máxima recomendada de indacaterol. *Cimetidina u otros inhibidores del transportador de cationes orgánicos* En un ensayo clínico en voluntarios sanos, la cimetidina, un inhibidor del transportador de cationes orgánicos, la cual se cree que contribuye a la excreción renal del glicopirronio, incrementó la exposición total (AUC) a glicopirronio en un 22% y disminuyó el aclaramiento renal en un 23%. En base a la magnitud de estos cambios, no se espera una interacción de los fármacos clínicamente relevante cuando el glicopirronio se administra conjuntamente con cimetidina u otros inhibidores del transportador de cationes orgánicos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia** Embarazo No existen datos sobre la utilización de Xoterna Breezhaler en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción a una exposición clínicamente relevante (ver sección 5.3). El indacaterol puede inhibir el parto debido al efecto relajante sobre el músculo liso uterino. Por lo tanto, Xoterna Breezhaler debe utilizarse únicamente durante el embarazo si el beneficio esperado para el paciente justifica el riesgo potencial para el feto. Lactancia Se desconoce si indacaterol, glicopirronio y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacocinéticos/toxicológicos disponibles muestran que indacaterol, glicopirronio y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas lactantes. Únicamente se debe considerar el uso de Xoterna Breezhaler por mujeres en periodo de lactancia, si el beneficio esperado para la mujer es mayor que cualquier posible riesgo para el lactante (ver sección 5.3). Fertilidad Los estudios de reproducción y otros datos en animales no indican ningún problema con respecto a la fertilidad en machos o hembras. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, la aparición de mareo puede influir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.8). **4.8 Reacciones adversas** La presentación del perfil de seguridad está basada en la experiencia con Xoterna Breezhaler y los componentes individuales. Resumen del perfil de seguridad La experiencia de seguridad con Xoterna Breezhaler comprende hasta 15 meses de exposición a la dosis terapéutica recomendada. Xoterna Breezhaler mostró un perfil de reacciones adversas similar a los componentes individuales. Como contiene indacaterol y glicopirronio, se puede esperar en la combinación, el tipo y gravedad de las reacciones adversas asociadas con cada uno de estos componentes. El perfil de seguridad se caracteriza por los síntomas beta-adrenérgicos y anticolinérgicos típicos relacionados con los componentes individuales de la combinación. Otras reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el producto (notificadas en al menos el 3% de los pacientes para Xoterna Breezhaler y también superior a placebo) fueron tos y dolor orofaríngeo (incluyendo irritación de garganta). Tabla de reacciones adversas Las reacciones adversas notificadas durante los seis primeros meses de dos ensayos clínicos pivotales de Fase III de 6 y 12 meses de duración (base de datos central de seguridad de 6 meses) se enumeran según la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clase de órganos del sistema, las reacciones adversas se clasifican por frecuencias, incluyendo primero las más frecuentes. Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en la base de datos central de seguridad de 6 meses.** [1] Reacciones adversas. **Infecciones e infestaciones.** Infección de las vías respiratorias altas[2]. Muy frecuente. Rinofaringitis[2]. Frecuente. Infección del tracto urinario[2]. Frecuente. Sinusitis[2]. Frecuente. Rinitis[2]. Frecuente. **Trastornos del sistema inmunológico.** Hipersensibilidad[2]. Poco frecuente. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** Diabetes mellitus e hiperglucemia[2]. Poco frecuente. **Trastornos psiquiátricos.** Poco frecuente. Insomnio[2]. Poco frecuente. **Trastornos del sistema nervioso.** Mareo[2]. Frecuente. Cefalea[2]. Frecuente. Parestesia[2]. Poco frecuente. **Trastornos oculares.** Poco frecuente. Glaucoma[1]. **Trastornos cardiacos.** Isquemia coronaria[2]. Poco frecuente. Fibrilación auricular[2]. Poco frecuente. Taquicardia[2]. Poco frecuente. Palpitaciones[2]. Poco frecuente. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.** Tos[2]. Frecuente. Dolor orofaríngeo incluyendo irritación de garganta[2]. Frecuente. Broncoespasmo paradójico[3]. Poco frecuente. Epistaxis[2]. Poco frecuente. **Trastornos gastrointestinales.** Dispepsia[2]. Frecuente. Caries dental[2]. Frecuente. Gastroenteritis[3]. Frecuente. Sequedad bucal[2]. Poco frecuente. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Prurito/erupción cutánea[2]. Poco frecuente. Sequedad bucal[2]. Poco frecuente. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Prurito/erupción cutánea[2]. Poco frecuente. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.** Dolor musculoesquelético[2]. Frecuente. Espasmos musculares[2]. Poco frecuente. Mialgia[2]. Poco frecuente. Dolor en las extremidades[3]. Poco frecuente. **Trastornos renales y urinarios.** Obstrucción de la vejiga y retención urinaria[2]. Poco frecuente. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.** Pirexia[1]. Frecuente. Dolor torácico[2]. Frecuente. Edema periférico[2]. Poco frecuente. Fatiga[2]. Poco frecuente Reacción adversa observada con Xoterna Breezhaler, pero no con los componentes individuales. [2] Reacción adversa observada con Xoterna Breezhaler y, al menos, con uno de los componentes individuales. [3] Reacción adversa observada, al menos, con uno de los componentes individuales, pero no con Xoterna Breezhaler; categoría de frecuencia de acuerdo con la sección 4.8 del Resumen de las Características del Producto de los componentes individuales. Descripción de reacciones adversas seleccionadas La tos se observó de forma frecuente, pero por lo general era de intensidad leve. Notificación de sospechas de reacciones adversas Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es. **4.9 Sobredosis** No existe información acerca de la sobredosificación clínicamente relevante con Xoterna Breezhaler. Una sobredosis puede producir de forma exagerada los efectos típicos de los estimulantes beta$_2$-adrenérgicos, es decir, taquicardia, temblor, palpitaciones, cefalea, náuseas, vómitos, mareo, arritmias ventriculares, acidosis metabólica, hipocaliemia e hiperglucemia o puede inducir efectos anticolinérgicos, como aumento de la presión intraocular (causando dolor, problemas en la visión o enrojecimiento de los ojos), estreñimiento o dificultades en la micción. Está indicado prescribir tratamiento sintomático y de soporte. En los casos graves, se debe hospitalizar al paciente. Se debe considerar la posibilidad de emplear betabloqueantes cardioselectivos para tratar los efectos beta$_2$-adrenérgicos, pero sólo bajo la supervisión de un médico y con suma precaución ya que los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden provocar broncoespasmo. **6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1 Lista de excipientes** Contenido de la cápsula Lactosa monohidrato Estearato de magnesio **6.2 Incompatibilidades** No procede. **6.3 Periodo de validez** 2 años Se debe desechar cada inhalador después de 30 días de uso. **6.4 Precauciones especiales de conservación** No conservar a temperatura superior a 25°C. Las cápsulas deben conservarse siempre en el blister original para protegerlas de la humedad y extraerlas sólo inmediatamente antes de usar. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** El inhalador de Xoterna Breezhaler es de dosis única. El cuerpo del inhalador y el capuchón están fabricados con acrilonitrilo butadieno estireno, los pulsadores están fabricados con metil metacrilato acrilonitrilo butadieno estireno. Las agujas y muelles son de acero inoxidable. Blister unidosis perforado de PA/Alu/PVC – Alu Envase unitario conteniendo 6x1, 12x1 o 30x1 cápsulas duras, junto con un inhalador. Envase múltiple conteniendo 90 (3 envases de 30x1) cápsulas duras y 3 inhaladores. Envase múltiple conteniendo 96 (4 envases de 24x1) cápsulas duras y 4 inhaladores. Envase múltiple conteniendo 150 (25 envases de 6x1) cápsulas duras y 25 inhaladores. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** Debe utilizarse el inhalador que se proporciona con cada nueva prescripción. Se debe desechar cada inhalador después de 30 días de uso. Instrucciones de uso y manipulación **Cómo usar su inhalador. Retire el capuchón. Abra el inhalador:** Sujete firmemente la base del inhalador e incline la boquilla. De esta manera se abrirá el inhalador. **Prepare la cápsula:** separe uno de los blísteres de la tira de blíster rasgando por la línea de perforación. Coja un blister y despegue la lámina protectora para exponer la cápsula.No presione la cápsula a través de la lámina. **Extraiga una cápsula:** las cápsulas deben conservarse siempre en el blister y extraerlas sólo inmediatamente antes de usar. Con las manos secas, extraiga una cápsula del blister. No trague la cápsula. **Introduzca la cápsula:** Introduzca la cápsula en el compartimiento para la cápsula. **no coloque nunca una cápsula directamente en la boquilla. Cierre el inhalador:** Cierre el inhalador hasta que oiga un «**clic**». **Perfore la cápsula.** Sujete el inhalador en posición vertical con la boquilla hacia arriba. Perfore la cápsula presionando firmemente ambos pulsadores al mismo tiempo. **Realice esta operación sólo una vez.** Deberá oír un «**clic**» en el momento en que se perfore la cápsula. **Suelte completamente los pulsadores. Espire:** antes de introducir la boquilla en su boca, espire completamente. **No sople dentro de la boquilla. Inhale el medicamento:** Para inhalar el medicamento profundamente en sus vías respiratorias: sujete el inhalador como se muestra en la figura. Los pulsadores deben quedar situados a la derecha e izquierda. No presione los pulsadores.Introduzca la boquilla en su boca y cierre los labios firmemente en torno a ella. Inspire de forma rápida y constante y tan profundamente como pueda. **No presione los pulsadores. Nota: c**uando inspire a través del inhalador, la cápsula girará en la cámara y usted deberá oír un zumbido. Notará un gusto dulce cuando el medicamento penetre en sus pulmones. **Si no oye un zumbido:** la cápsula puede estar atascada en el compartimiento. Si esto ocurre: abra el inhalador y libere la cápsula con cuidado dando golpecitos en la base del mismo. **No presione los pulsadores.** inhale el medicamento de nuevo repitiendo los pasos 9 y 10. **Contenga la respiración: después de que haya inhalado el medicamento: contenga la respiración** durante un mínimo de 5-10 segundos o todo lo posible mientras no le resulte incomodo, al tiempo que extrae el inhalador de la boca. Seguidamente espire. Abra el inhalador para comprobar si queda polvo en la cápsula.**Si queda polvo en la cápsula:** cierre el inhalador. repita los pasos 9 a 12. La mayoría de las personas son capaces de vaciar la cápsula en una o dos inhalaciones. **Información adicional.** Algunas personas ocasionalmente pueden toser al poco de inhalar un medicamento. En caso de que le ocurra, no se preocupe. Si la cápsula está vacía, es que ha recibido suficiente cantidad de su medicamento. **Después de que haya acabado de tomar** su dosis diaria de Xoterna Breezhaler: abra de nuevo la boquilla, y elimine la cápsula vacía extrayéndola del compartimiento para la cápsula. Coloque la cápsula vacía en la basura de su casa.Cierre el inhalador y coloque de nuevo el capuchón. **No conserve cápsulas sin perforar en el inhalador. 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Novartis Europharm Limited Wimblehurst Road Horsham West Sussex, RH12 5AB Reino Unido **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/13/863/001-006 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** 19.09.2013 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** Enero 2014 La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu. **11. PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Xoterna Breezhaler 85 microgramos/43 microgramos (30 cápsulas + inhalador) PVP(IVA): 86,02 Euros. Medicamento sujeto a prescripción médica. Reembolsado por el Sistema Nacional de Salud con aportación reducida.

REVISTA ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA TORÁCICA

Publicado por la Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur

Junta Directiva de Neumosur

Presidente
Francisco Casas Maldonado

Vicepresidente
Aurelio Arnedillo Muñoz

Secretario General
Bernabé Jurado Gámez

Tesorero
Jesús Fdo. Sánchez Gómez

Vocal por Cirugía de Tórax
Florencio Quero Valenzuela

Vocal por Andalucía Occidental
Nuria Reyes Nuñez

Vocal por Andalucía Oriental
Mercedes Martin Romero

Vocal por Extremadura
José Antonio Gutierrez Lara

Vocal por Médicos Jóvenes
Mercedes Sánchez Bommatty

Relaciones Institucionales y Profesionales
Francisco Javier Álvarez Gutierrez

Director de la Revista
Francisco Casas Maldonado (Granada)

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

Jefe de Redacción
Antonio Álvarez Kindelán (Córdoba)

Secretaria de Redacción
Rut Ayerbe García. (Huelva)

Comité de Redacción
Bernardino Alcázar Navarrete (Granada)
Aurelio Arnedillo Muñoz (Cádiz)
Ricardo Arrabal Sánchez (Málaga)
José Calvo Bonachera (Almería)
Adolfo Domenech del Río (Málaga)
José Fernández Guerra (Marbella, Málaga)
Nuria Feu Collado (Córdoba)
German García de Vinuesa Calvo (Mérida)
Cayo J. García Polo (Cádiz)
Fernando Hernández Utrera (Huelva)
Bernabé Jurado Gámez (Córdoba)
Paula Moreno Casado (Cordoba)
Alicia Padilla Galo (Marbella)
José Antonio Rodríguez Portal (Sevilla)

Consejo Editorial
Inmaculada Alfageme Michavila (Sevilla)
María del Sol Arenas de Larriva (Córdoba)
Manuel Arenas Gordillo (Sevilla)
Emilia Barrot Cortes (Sevilla)
Ana Isabel Blanco Orozco (Sevilla)
Alberto Beiztegui Sillero (Sevilla)
Carmen Carmona Bernal (Sevilla)
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)
Francisco 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)
Javier Fernández de Córdoba Gamero (Huelva)
Enrique García Martínez (Granada)
Rafael García Montesinos (Málaga)
Marcos García Rueda (Málaga)
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)
José Luis López-Campos Bodineau (Sevilla)
Francisco Marín Sánchez (Málaga)
Francisca Lourdes Márquez Pérez (Badajoz)
Juan Fernando Masa Jiménez (Cáceres)
Juan Fco. Medina Gallardo (Sevilla)
Teodoro Montemayor Rubio (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)
Esther Quintana Gallego (Sevilla)
Florencio Quero Valenzuela (Granada)
Juan Antonio Riesco Miranda (Cáceres)
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)
Ángel Salvatierra Velázquez (Córdoba)
Mª Ángeles Sánchez Armengol (Sevilla)
Julio Sánchez de Cos Escuín (Cáceres)
Francisco Santos Luna (Córdoba)
Dolores Sebastián Gil (Málaga)
Agustín Sojo González (Cáceres)
J. Gregorio Soto Campos (Jerez de la Frontera)
José M. Vaquero Barrios (Córdoba)
Rosa Vázquez Oliva (Huelva)
Rosario Ysamat Marfá (Córdoba)

Redacción y administración

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

© Copyright 2015 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 27. Número 3. Julio, 2015

SUMARIO

Originales

Valoración de la masa muscular por bioimpedancia en pacientes con EPOC
A. Cortes Caballero, P. Cejudo, C. López Martín, C. Calero, E. Marquez-Martín, F. Ortega, J.L. López-Campos 143

Auditoría del manejo diagnóstico en pacientes con sospecha de tromboembolismo pulmonar en un Hospital Universitario
D. González Vergara, C. Calero Acuña, R. Otero Candelera 151

Estudio comparativo de los efectos secundarios de las pruebas de provocación bronquial para el diagnóstico de asma bronquial
A. Romero Falcón, J.F. Medina Gallardo, M. Ferrer Galván, P. Pérez-Morilla, P. Pérez Navarro, F.J. Álvarez Gutiérrez 161

Notas Clínicas

Embolia paradójica secundaria a trombo en aurícula derecha asociada a catéter venoso central
R. Morillo Guerrero, R. Sánchez-Oro Gómez, L. Marín Barrera 168

Mujer de 58 años con dolor centrotorácico y alteración en la radiografía de tórax
I.M. Ordóñez Dios, F. Montoro Ballesteros, M.T. Rueda Zafra, B. Roldán Reguera 172

Ponencia de residentes

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
Raquel Morillo Guerrero, Luis Jara Palomares 179

Imagen

Arteria subclavia derecha aberrante con trayecto retro-tráqueo-esofágico en estudio de disnea y disfagia
D. Fole-Vázquez, M. Ariza-Prota, A. Pando-Sandoval 185

Carta al director

Enfisema subcutáneo tras traumatismo torácico: signo de alarma de potenciales complicaciones graves
L. García-Mayor Fernández, M. Fernández González 187

REVISTA ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA TORÁCICA

CONTENTS

Originals

Assessment of muscle mass using bioelectrical impedance in patients with COPD
A. Cortes Caballero, P. Cejudo, C. López Martín, C. Calero, E. Marquez-Martín, F. Ortega, J.L. López-Campos 143

Auditing diagnostic management in patients suspected of having pulmonary thromboembolism at a University Hospital
D. González Vergara, C. Calero Acuña, R. Otero Candelera 151

Comparative study of the secondary effects of bronchial provocation testing to diagnose bronchial asthma
A. Romero Falcón, J.F. Medina Gallardo, M. Ferrer Galván, P. Pérez-Morilla, P. Pérez Navarro, F.J. Álvarez Gutiérrez 161

Cases reports

Paradoxical embolism secondary to a thrombus in the right atrium associated with a central venous catheter
R. Morillo Guerrero, R. Sánchez-Oro Gómez, L. Marín Barrera 168

58 year old woman with central-thoracic pain and alterations in the thorax x-ray
I.M. Ordóñez Dios, F. Montoro Ballesteros, M.T. Rueda Zafra, B. Roldán Reguera 172

Presentation of resident

Chronic pulmonary thromboembolic hypertension
Raquel Morillo Guerrero, Luis Jara Palomares 179

Image

A retro-tracheoesophageal, aberrant right subclavian artery in a patient presenting with dyspnea and dysphagia
D. Fole-Vázquez, M. Ariza-Prota, A. Pando-Sandoval 185

Letter to editor

Subcutaneous emphysema after thorax trauma: indication of potentially serious complications
L. García-Mayor Fernández, M. Fernández González 187

REVISTA ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA TORÁCICA

Volumen 27. Número 3. Julio, 2015

RESÚMENES DE LOS ARTÍCULOS

VALORACIÓN DE LA MASA MUSCULAR POR BIOIMPEDANCIA EN PACIENTES CON EPOC

Cortes Caballero A., et al. El presente trabajo evalúa por primera vez la estimación de la masa muscular por bioimpedancia en la EPOC. Esta masa muscular está relacionada con variables funcionales y de ejercicio. Sería aconsejable evaluar su perfil diagnóstico, su evolución en el tiempo y su respuesta a la rehabilitación respiratoria.

Rev Esp Patol Torac 2015; 27 (3): 143-150

AUDITORÍA DEL MANEJO DIAGNÓSTICO EN PACIENTES CON SOSPECHA DE TROMBOEMBOLISMO PULMONAR EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO

González Vergara D., et al. Hemos auditado el manejo diagnóstico que realizan los facultativos del tromboembolismo pulmonar y su adherencia a las guías de práctica clínica. Observamos como el manejo diagnóstico habitual difiere de las recomendaciones que marcan las guías, lo que conduce a un uso inadecuado de los recursos y a posibles errores diagnósticos.

Rev Esp Patol Torac 2015; 27 (3): 151-157

ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS DE LAS PRUEBAS DE PROVOCACIÓN BRONQUIAL PARA EL DIAGNÓSTICO DE ASMA BRONQUIAL

Romero Falcón A., et al. En el diagnóstico de asma se utiliza la metacolina y el manitol para objetivar la hiperreactividad de la vía aérea. Encontramos mayor número de efectos secundarios (leves y transitorios) tras manitol independientemente de los resultados. Es necesario establecer un "perfil" de pacientes en los que sea de mayor utilidad la realización de una u otra prueba para aumentar la rentabilidad.

Rev Esp Patol Torac 2015; 27 (3): 161-167

VALORACIÓN DE LA MASA MUSCULAR POR BIOIMPEDANCIA EN PACIENTES CON EPOC

A. Cortes Caballero[1], P. Cejudo1, C. López Martín[1], C. Calero[1,2], E. Marquez-Martín[1], F. Ortega[1,2], J.L. López-Campos[1,2].

[1]Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS). Hospital Universitario Virgen del Rocío/Universidad de Sevilla. [2]CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

2º Premio a la mejor comunicación, presentada en el 40º CONGRESO NEUMOSUR, año 2014

Resumen

Objetivo: recientemente se ha descrito un método para estimar la masa muscular total (MMT) a partir de los datos obtenidos en una bioimpedancia corporal. Los objetivos del presente trabajo fueron calcular diversos parámetros de MMT, a partir de los datos de la bioimpedancia y estudiar la relación entre estos parámetros y el resto de parámetros de bioimpedancia, así como su posible relación con parámetros clínicos y funcionales.

Método: el presente trabajo es un estudio observacional transversal sobre pacientes con EPOC estable. A los pacientes incluidos se les realizó una evaluación clínica, funcional y de ejercicio. Mediante bioimpedancia, se calculó la MMT y tres parámetros asociados: su porcentaje respecto al peso total (MMTp), su porcentaje respecto a la masa magra y el índice de MMT.

Resultados: el grupo estaba compuesto por 85 pacientes con EPOC (79 hombres; edad 64(7) años; FEV_1 61(9)%). Los hombres tenían significativamente mayor MMT que las mujeres (14,7(2,7) Kg vs 24,5(3,7) Kg, $p < 0,001$). Los valores de MMTp fueron los que tuvieron una mejor relación significativa, con parámetros de capacidad pulmonar (TLC $r = 0,461$, $p < 0,001$) y capacidad de ejercicio (consumo de oxígeno $r = 0,325$ $p = 0,024$; test 6 minutos $r = 0,255$; $p = 0,019$). El estudio multivariante confirmó estas asociaciones ($R^2 = 0,606$, $p < 0,001$).

Conclusión: el estudio de la composición corporal por bioimpedancia permite hacer una estimación de la MMT que está relacionada con variables funcionales y de ejercicio en los pacientes con EPOC. La expresión de la MMTp es el parámetro con mayores relaciones con estas variables.

Palabras clave: EPOC, masa muscular, ejercicio, bioimpedancia, función pulmonar.

ASSESSMENT OF MUSCLE MASS USING BIOELECTRICAL IMPEDANCE IN PATIENTS WITH COPD

Abstract

Objective: Recently, a method has been described to estimate total muscle mass (TMM), based on data obtained from a bioelectrical impedance of the body. The objective of this work was to calculate the various TMM parameters, based on the data provided by bioelectrical impedance, to then study the relationship between these parameters and other bio-impedance parameters, as well as their possible relationship with clinical and functional parameters.

Method: the work is an observational, transversal study of patients with stable COPD. Patients included in this study underwent a clinical, functional and exercise assessment. Using bioelectrical impedance, TMM was calculated as were three associated parameters: percentage regarding total body weight (TMMp), percentage regarding lean mass and TMM index.

Results: the test group included 85 patients with COPD (79 men; 64 years of age (7); FEV1 61(9)%). Males had a significant higher TMM than women (14.7(2.7) Kg. vs. 24.5(3.7) Kg., $p < 0.001$). The TMMp values had a greater significant relationship with parameters for pulmonary capacity (TLC $r = 0.461$, $p < 0.001$) and exercise capacity (oxygen consumption $r = 0.325$ $p = 0.024$; test 6 minutes $r = 0.255$; $p = 0.019$). The multivariate study confirmed these associations ($R2 = 0.606$, $p < 0.001$).

Conclusion: the body composition study using bioelectrical impedance allows an estimation of TMM to be formulated, which is related to functional variables and exercise in patients with COPD. The expression of TMMp is the parameter with the greatest relationship with these variables.

Key words: COPD, muscle mass, exercise, bioelectrical impedance, pulmonary function.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una compleja entidad nosológica que afecta al pulmón, produciendo una obstrucción crónica al flujo aéreo, como consecuencia de la inhalación mantenida del humo del tabaco[1]. A pesar de ser una enfermedad principalmente pulmonar, es bien conocido que ésta no sólo afecta al aparato respiratorio, sino que además tiene importantes

Recibido: 15 de diciembre de 2013. Aceptado: 6 de junio de 2015.

José Luis López-Campos
lcampos@separ.es

repercusiones en otros órganos, lo que ha venido a denominarse afectación sistémica de la enfermedad[2]. Entre estas manifestaciones sistémicas, cabe destacar la pérdida de peso, la afectación muscular esquelética, la afectación cardiovascular, la ansiedad y depresión, alteraciones hematológicas y un fenómeno inflamatorio por el que se elevan en sangre periférica diversos marcadores de la inflamación, a la que se ha denominado inflamación sistémica[3].

Dentro de las manifestaciones sistémicas de la EPOC, el estudio de las alteraciones nutricionales ha tomado especial relevancia en los últimos años. Diversos estudios han referido que la pérdida de peso no sólo está asociada a la enfermedad, sino que, además, se ha relacionado con una importante repercusión en la supervivencia y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)[4]. De esta manera, la valoración ponderal ha llegado a formar parte de la evaluación multidimensional de estos pacientes[5]. Tradicionalmente, la valoración corporal se ha estimado siguiendo un modelo monocompartimental, empleando el índice de masa corporal (IMC) como medida del estado nutricional. Este modelo, aunque válido y con importantes implicaciones pronósticas, tiene algunas limitaciones, existiendo otros marcadores más completos para el estudio de las alteraciones nutricionales y la composición corporal[6].

La bioimpedancia eléctrica es una técnica diagnóstica que permite estudiar la composición corporal en un modelo bicompartimental, cuyas principales ventajas son la simplicidad e inocuidad. Mediante el paso de una corriente eléctrica, estudiando la velocidad de conducción por los distintos tejidos, la bioimpedancia aporta información sobre la composición corporal, siguiendo un modelo de dos compartimentos: masa magra y la masa grasa[7]. Esta técnica ha permitido profundizar en el estudio de las alteraciones ponderales en los pacientes con EPOC, diferenciando distintos patrones, dependiendo de si se produce pérdida de masa grasa, masa magra o de ambas[8]. De esta manera, aquellos pacientes con depleción de la masa magra, incluso con peso normal, están más deteriorados que los pacientes con bajo peso, pero que conservan su masa magra[9,10]. La reducción de esta masa magra se ha asociado a disminución de la capacidad de ejercicio, aumento de la disnea, empeoramiento de la calidad de vida y peor pronóstico[11,12].

El músculo esquelético es el principal componente de la masa magra, por lo que los efectos relacionados con la pérdida de la misma se han asociado a una pérdida de masa muscular. Además, la afectación muscular periférica en la EPOC está considerada una de las principales consecuencias sistémicas relacionada con la enfermedad, con importantes efectos clínicos, como en la capacidad de ejercicio, la calidad de vida y el pronóstico de la enfermedad[13,14].

Hasta el momento, no existían métodos diagnósticos para evaluar de manera sencilla la importancia de los distintos tejidos que forman la masa magra, como el muscular. La obtención de este dato podría ser útil en la valoración de la afectación sistémica de la EPOC y como parámetro de los programas de rehabilitación respiratoria. Desde hace unos años, disponemos un método para estimar la masa muscular total, expresada en kilos (MMT) a partir de los datos obtenidos en una bioimpedancia corporal[15]. Aunque este método ha sido validado, hasta el momento no disponemos de datos sobre pacientes con EPOC y su posible relación con variables clínicas. Los objetivos del presente trabajo fueron:

a) calcular diversos parámetros de MMT a partir de los datos de la bioimpedancia.
b) estudiar la relación de estos parámetros con el resto de valores de bioimpedancia, así como su posible relación con diversos parámetros clínicos y funcionales.

MÉTODO

Sujetos: El presente trabajo es un estudio observacional transversal, en el que se incluyeron 85 pacientes con EPOC estable. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de nuestro centro y se obtuvo consentimiento, informado por escrito, de todos los pacientes antes de su inclusión en el estudio. Los pacientes se reclutaron de la consulta externa de manera consecutiva durante una visita rutinaria. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: a) ser un adulto diagnosticado de EPOC según las actuales recomendaciones[16] y b) estar clínicamente estable en el momento actual y durante los 3 meses previos. Los criterios de exclusión fueron: a) una exacerbación reciente (< 3 meses) y b) cualquier contraindicación o discapacidad para realizar cualquiera de los estudios complementarios recogidos en el protocolo. Para los objetivos de este trabajo se definió exacerbación como un aumento de los síntomas respiratorios crónicos, más allá de su variabilidad diaria, que precisara un cambio en la medicación habitual que recibía el paciente[17]. No se realizó ningún cambio en la medicación que tenían prescrita en el momento de la inclusión en el estudio.

A los pacientes incluidos se les realizó una evaluación clínica y funcional, seguida de una valoración de su capacidad de ejercicio. La evaluación clínica y

funcional incluía evaluación de la disnea, evaluación nutricional y valoración funcional completa, con determinación de espirometría, volúmenes pulmonares, capacidad de difusión y gasometría arterial. La valoración de la capacidad de ejercicio se realizó en todos los casos con un test de marcha de 6 minutos (T6M) y un test cardiopulmonar de esfuerzo máximo (TECP). El estado nutricional se evaluó mediante el cálculo del índice de masa corporal (IMC) y se estudió la composición corporal por bioimpedancia. Finalmente, a los pacientes se les realizó una evaluación de su CVRS.

Instrumentos de medida

Disnea: la disnea en situación estable fue evaluada según la escala modificada del *Medical Reseach Council* (MRC)[18]. Éste es un índice sencillo de 5 puntos, basado en la actividad física que desencadena la sensación de disnea.

Evaluación funcional: los estudios espirométricos se llevaron a cabo en un espirómetro neumotacógrafo MasterLab *(Erich Jaeger GMBH, Wuerzburg. Germany)*, siguiendo las recomendaciones internacionales[19]. Para los objetivos del presente estudio, se recogieron los valores absolutos y relativos de la capacidad vital forzada (FVC) y del volumen espirado en el primer segundo (FEV_1). El análisis de los gases arteriales se realizó en muestras obtenidas de la arteria radial o humeral, con el paciente en sedestación y respirando aire ambiente. Se recogieron el pH, la presión parcial de oxígeno (PaO_2) y la presión parcial de anhídrido carbónico ($PaCO_2$), siguiendo las recomendaciones del fabricante y las recomendaciones SEPAR[20]. Los estudios de volúmenes y difusión se realizaron en un pletismógrafo MasterLab *(Erich Jaeger GMBH, Wuerzburg. Germany)*.

Test de esfuerzo cardiopulmonar: el TECP se realizó en un cicloergómetro *(Collins Respiratory Ergomed, USA)*. La tolerancia máxima al ejercicio se midió empleando un test de ejercicio limitado por síntomas, respirando aire ambiente. Durante este test se registran continuamente el patrón respiratorio y los gases inhalados y exhalados, empleando un promedio de los últimos 20 segundos de cada minuto para hacer el análisis. Al inicio del test, los pacientes son monitorizados durante 3 minutos en reposo y después comienzan a pedalear sin resistencia alguna durante un minuto. El grado de resistencia se incrementa posteriormente en 10 - 15 watios cada minuto, hasta que se alcanza el máximo nivel de ejercicio. Durante este TECP se recogieron las siguientes variables: VO_2max, producción de anhídrido carbónico y patrón respiratorio (capacidad respiratoria máxima, volumen corriente y frecuencia respiratoria). El VO_2max se expresa en valores absolutos (mL/min/Kg) y en valores relativos como porcentaje del teórico. Además, durante el test se realiza una monitorización pulsioximétrica y electrocardiográfica de los pacientes. Una vez finalizado el test, se evalúa la frecuencia cardíaca, la presión sanguínea, la fatiga de miembros inferiores, el grado de disnea y el dolor torácico, según la escala de Borg[21].

Test de marcha de los 6 minutos: el T6M se realizó en días distintos del TECP, siguiendo las recomendaciones internacionales[22], realizando un test de prueba y otro real, para considerar el efecto entrenamiento.

Calidad de vida relacionada con la salud: la CVRS se evaluó con la administración del cuestionario respiratorio de St. George[23]. Se trata de un cuestionario específico para pacientes con EPOC, que ha sido adaptado transculturalmente y validado en Español[24]. El cuestionario puntúa de 0 a 100, donde valores menores indican mejor CVRS.

Estado nutricional: el estado nutricional fue evaluado mediante el cálculo de IMC. El IMC se obtiene de dividir el peso corporal en kilogramos por la altura en metros al cuadrado (Kg/m^2). Un IMC menor de 21 Kg/m^2 se considera como bajo peso[25].

Cálculo de la composición corporal: se evaluó mediante el cálculo de los compartimentos graso y magro por bioimpedancia *(Bodystat 1500, Isle of Man, Reino Unido)*. Brevemente, enviando una pequeña corriente eléctrica de aproximadamente 800 μA a 50 Khz, la cual no es percibida por el sujeto sometido al análisis, el dispositivo permite medir la resistencia ofrecida por el organismo al paso de la misma. Este método permite la evaluación de la composición corporal, siguiendo un modelo de dos compartimentos: masa magra y masa grasa. Ambos compartimentos se expresaron en kilos, como porcentaje del peso total y como índices de masa magra y de masa grasa, dividiendo su valor en kilos por el cuadrado de la talla.

La MMT expresada en kilos se calculó empleando la fórmula previamente descrita[15] con la siguiente expresión:

$$MMT\ (Kg) = [(h^2/R \bullet 0{,}401) + (sexo \bullet 3{,}825) + (edad \bullet -0{,}071)] + 5{,}102$$

Donde h es la altura del sujeto en centímetros, R

es el valor en ohmios de la bioimpedancia, el sexo se codifica como 1 para los hombres y 0 para las mujeres y la edad se expresa en años. Una vez obtenida la MMT en Kg, calculamos tres parámetros relacionados: su porcentaje con respecto al peso corporal total en Kg (MMTp), su porcentaje con respecto a la masa magra en Kg (MMTm) y el índice de masa muscular total (MMTi), dividiendo MMT por el cuadrado de la talla.

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se realizó con el paquete *Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago IL, USA)*, versión 16.0. Las variables cualitativas se expresaron con las frecuencias absolutas y relativas de sus categorías. Las variables cuantitativas se expresaron como media, acompañada de la desviación estándar entre paréntesis. Para mostrar los resultados, se presentaron los de toda la muestra y divididos por estadios GOLD[26]. Las correlaciones se analizaron mediante estudios de correlación lineal simple de Pearson, calculando el coeficiente de correlación (r). Las diferencias entre los estadios GOLD fueron evaluadas empleando el análisis de las varianzas (ANOVA), expresando un único valor p global para todos los grupos. La relación entre sexo y MMT se estudió con el test de la t de Student para datos independientes, previa realización del test de Levene, para evaluar la igualdad de las varianzas. El error alfa se estableció en 0,05.

RESULTADOS

El grupo estaba compuesto por 85 pacientes con EPOC (79 de ellos, hombres), cuyas características están resumidas en la tabla 1. La descripción de las variables de la bioimpedancia y los valores de MMT están reflejados en la tabla 2.

Relación entre masa muscular y la bioimpedancia: los parámetros de MMT se correlacionaron entre sí significativamente. El MMTi fue el que obtuvo mejor correlación con MMT ($r = 0,89$; $p < 0,001$), junto con una correlación moderada con el IMC ($r = 0,52$; $p < 0,001$). La MMT tenía una correlación muy buena con la masa magra ($r = 0,88$; $p < 0,001$; figura 1). Esta relación se mantuvo constante en todos los estadios GOLD.

Relación entre masa muscular y datos clínicos: los hombres tenían significativamente mayor MMT que las mujeres (MMT 14,7 (2,7) vs 24,5 (3,7), $p < 0,001$; MMTp 24,8 (6,8) vs 31,2 (4,8), $p = 0,003$; MMTi 5,9 (1) vs 8,7 (1,2), $p < 0,001$). La relación con la edad fue significativa pero moderada, con mayor coeficiente de correlación para MMTp ($r = –0,316$; $p = 0,003$). No se encontró relación entre ninguno de los parámetros de MMT y la disnea, el consumo acumulado de tabaco o la dosis de corticoides inhalados. No se encontró ninguna relación entre la CVRS medida por el cuestionario respiratorio de St. George y ninguno de los parámetros de MMT.

Relación entre masa muscular y función pulmonar: la MMT, en cualquiera de sus formulaciones, no parece tener relación clínicamente relevante con los grados de severidad de la GOLD (tabla 2). No se observó ninguna relación clínicamente relevante con los valores de la gasometría arterial. Las correlaciones significativas observadas con otros parámetros de función pulmonar fueron débiles. Los valores de MMTp fueron los que tuvieron una mejor relación significativa con parámetros de capacidad pulmonar, como FVC ($r = 0,224$, $p = 0,039$), FRC ($r = 0,383$; $p = 0,001$), VR ($r = 0,324$, $p = 0,004$) y TLC ($r = 0,461$, $p < 0,001$). Además, observamos una discreta correlación de MMT con el grado de hiperinsuflación pulmonar (IC/TLC $r = 0,297$; $p = 0,009$), así como con la capacidad de difusión ($r = 0,253$; $p = 0,026$).

Relación entre masa muscular y parámetros de ejercicio: la relación con la carga en watios en el TECP fue moderada y más llamativa para MMT ($r = 0,357$; $p = 0,013$). Aunque MMTp obtuvo correlaciones similares, no alcanzó la significación estadística ($r = 0,264$; $p = 0,070$). Sin embargo, MMTp sí mostró una aceptable correlación entre VO2max, expresado en mL/min/Kg ($r = 0,325$; $p = 0,024$). En el T6M, la mejor relación con la distancia recorrida se encontró con MMTp ($r = 0,255$; $p = 0,019$), que además también se relacionó con la disnea postesfuerzo en la escala Borg ($r = –0,273$; $r = 0,011$).

Tabla 1. Características de la muestra.

	Total (n = 85)	GOLD I (n = 13)	GOLD II (n = 44)	GOLD III (n = 17)	GOLD IV (n = 11)	Valor p*
Edad (años)	64 (7)	65 (6)	63 (6)	65 (9)	64 (7)	NS
Paquetes-año	61,9 (25,1)	56,2 (18,4)	60,3 (23,5)	72,5 (34)	58,6 (20,3)	NS
Disnea (MRC)	0,9 (0,5)	0,8 (0,5)	0,7 (0,4)	1,1 (0,6)	1 (0,8)	NS
Dosis CI (µg/día)	801 (372)	750 (353)	750 (301)	962 (520)	763 (366)	NS
PaO_2 (mmHg)	72,6 (9,1)	76,8 (8)	75,3 (6,1)	71,1 (10)	58,4 (5,3)	< 0,001
FVC (%)	93,5 (18,5)	119 (13,5)	94,5 (11,3)	82,7 (16,9)	75,9 (16,7)	< 0,001
FEV_1 (%)	61 (19,7)	94,6 (10)	64 (7,2)	40,7 (5,3)	40,3 (14,6)	< 0,001
VR (%)	168 (47)	142 (20)	153,2 (28,6)	204,2 (43,7)	208 (83)	< 0,001
TLC (%)	116 (15,7)	119,8 (9,3)	111,6 (13,3)	124,5 (14,2)	117,8 (26,6)	0,036
IC/TLC (%)	32,8 (9,3)	41,3 (8)	34,6 (7,1)	25,3 (4,7)	26,6 (13,2)	< 0,001
KCO (%)	78,1 (21,8)	86,1 (19,7)	83,8 (16,9)	61,4 (24,4)	68,7 (25,3)	0,001
Carga (watios)	87,2 (34,2)	91,6 (35,5)	105,2 (27,8)	67,2 (24,8)	50,6 (19,3)	< 0,001
VO_2max (%)	71,4 (20,3)	84 (34)	78,2 (14)	63,1 (16,2)	50,5 (6,8)	0,001
VO_2max (mL/min/Kg)	17,5 (5,5)	20,1 (8)	19,6 (4,8)	14,7 (2,8)	12,1 (2,1)	0,001
Test 6 minutos (metros)	529 (103)	563 (69)	568 (66)	484 (96)	405 (144)	< 0,001
Calidad vida (SGRQ)	37,1 (22,3)	29,5 (16,7)	33 (22,9)	43,2 (23)	53,1 (15,5)	0,017

Datos presentados en media (desviación estándar). *Calculado por ANOVA para las diferencias entre los 4 grupos. CI: corticoides inhalados en µg al día de fluticasona o equivalente. FVC: capacidad vital forzada. FEV_1: volumen espirado en el primer segundo. VR: volumen residual. IC/TLC: cociente entre capacidad inspiratoria y capacidad pulmonar total.TLC: capacidad pulmonar total. KCO: cociente de Krogh. VO_2max: consumo máximo de oxígeno. SGRQ: *St. George Respiratory Questionnaire.*

Tabla 2. Resultados de la bioimpedancia y cálculo de la masa muscular total.

	Total (n = 85)	GOLD I (n = 13)	GOLD II (n = 44)	GOLD III (n = 17)	GOLD IV (n = 11)	Valor p*
IMC (Kg/m2)	28,1 (5)	27,2 (3,9)	28,7 (4,9)	26,5 (4,5)	29,2 (6,7)	NS
Masa grasa (Kg)	26,4 (7,8)	26,6 (7,5)	26,7 (8,1)	24,2 (5)	28,1 (10,8)	NS
Masa grasa (%)	33,7 (6,1)	34,9 (7,7)	32,8 (5,7)	35,4 (5,6)	33,7 (6,6)	NS
Índice de masa grasa (Kg/m2)	9,5 (3)	9,5 (2,9)	9,5 (2,9)	9,2 (2,3)	10,2 (4,3)	NS
Masa magra (Kg)	53,3 (24,5)	49,4 (10,6)	57,7 (32,6)	45 (7,6)	53,4 (7,2)	NS
Masa magra (%)	65,8 (6,4)	65 (7,7)	66,4 (6,3)	64,5 (5,6)	66,2 (6,6)	NS
Índice de masa magra (Kg/m2)	19,1 (8,7)	17,4 (2,6)	20,4 (11,7)	16,9 (2,5)	19,3 (3,1)	NS
MMT (Kg)	23,8 (4,4)	22,4 (5,6)	25 (4,2)	21,2 (2,5)	24,5 (4,4)	0,010
MMTp (%)	30,8 (5,2)	29,4 (6,7)	31,3 (5,1)	30,6 (4,4)	30,8 (5,4)	NS
MMTm (%)	46,6 (7,7)	45,1 (6,5)	46,9 (9,3)	47,7 (5,5)	45,7 (4,6)	NS
MMTi (Kg/m2)	8,5 (1,4)	7,8 (1,5)	8,8 (1,3)	8 (0,9)	8,8 (1,8)	0,047

Datos presentados en media (desviación estándar). *Calculado por ANOVA para las diferencias entre los 4 grupos. IMC: Índice de masa corporal. MMT: masa muscular total expresada en kilogramos. MMTp: porcentaje de masa muscular total con respecto al peso corporal. MMTm: porcentaje de masa muscular total con respecto a la masa magra. MMTi índice de masa muscular total expresada en Kg/m^2.

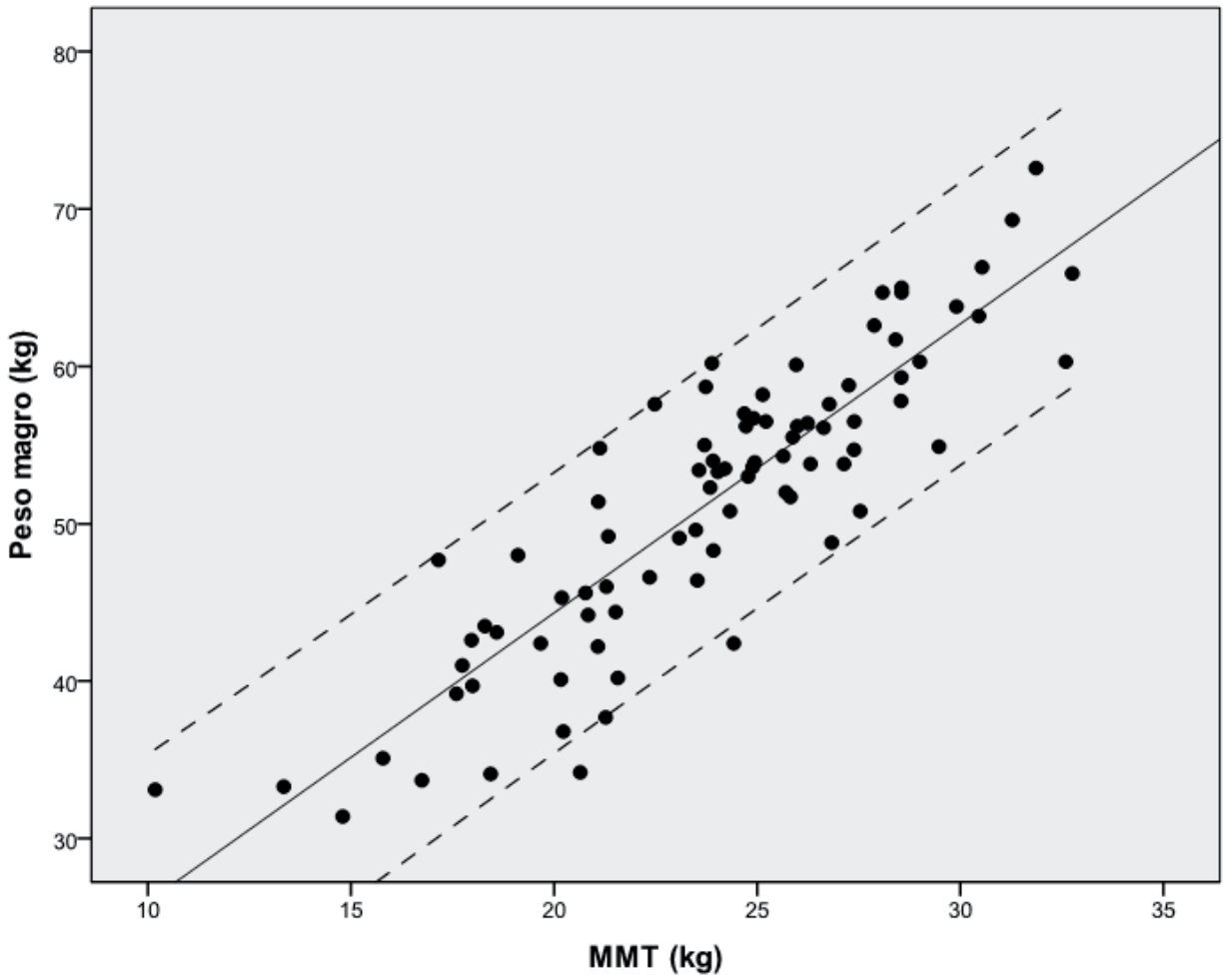

Figura 1. Correlación entre la masa muscular total y la masa magra en kilos (r = 0,88; p < 0,001).

DISCUSIÓN

El presente trabajo se trata de un primer análisis exploratorio de la estimación de la MMT por bioimpedancia en pacientes con EPOC. De nuestros resultados, pueden sacarse dos conclusiones importantes. En primer lugar, que la estimación de la MMT por bioimpedancia obtiene un valor que está relacionado con diversas variables clínicas, funcionales y de esfuerzo, en los pacientes con EPOC. En segundo lugar, de todos los parámetros de MMT calculados, es su porcentaje con el peso corporal total (MMTp), el que parece obtener las mejores relaciones. Que sepamos, este es el primer trabajo que estudia este aspecto de la bioimpedancia en pacientes con EPOC.

Para hacer una correcta interpretación de nuestros resultados, es imprescindible tener en cuenta algunas consideraciones. En primer lugar, se trata de una estimación de la MMT. La bioimpedancia ha demostrado su utilidad en el estudio de la composición corporal siguiendo un modelo bicompartimental, sin que hasta ahora se hubieran podido estudiar los componentes de cada uno de esos dos compartimentos. Es necesario recordar que, aunque no se trata de una prueba "gold estándar", sí es la aproximación no cruenta más utilizada[27]. La estimación de MMT por bioimpedancia se ha validado en una cohorte de hombres y mujeres sanos, de entre 18 – 86 años, con un IMC entre 16 – 48 Kg/m^2 y de varias razas[15]. Por tanto, el cálculo de la MMT por bioimpedancia proporciona una estimación válida para sujetos sanos de distintas edades, sexo e IMC. Sin embargo, este es el primer estudio que analiza sus resultados en una población de pacientes con EPOC.

En segundo lugar, se trata de un análisis trasversal. Tras este primer análisis exploratorio, sería deseable obtener estudios a largo plazo sobre este parámetro, que nos aportaran datos sobre capacidad pronóstica y su cambio, tras un programa de rehabilitación. En este sentido, es necesario recalcar que la población

está reclutada en un único centro de carácter terciario, por lo que es una población seleccionada que no necesariamente puede representar a la población general de pacientes con EPOC.

En tercer lugar, es bien conocido que la debilidad muscular en los pacientes con EPOC no ocurre por igual en todos los grupos musculares. Los diferentes compartimentos musculares, como miembros superiores frente a inferiores, o musculatura proximal frente a distal, tienen una demanda diferente y distinto grado de afectación[28]. La bioimpedancia obtiene datos corporales globales, sin que nos permita diferenciar qué compartimento muscular puede ser responsable, en mayor o menor grado, de las alteraciones observadas.

En cuarto lugar, es necesario que futuros estudios evalúen el perfil diagnóstico, mediante la comparación con una prueba de referencia.

Finalmente, se trata de una población seleccionada de pacientes con EPOC correspondientes a un solo centro, por lo que hay que ser prudentes en su extrapolación.

El estudio de la composición corporal de nuestros pacientes aporta una información interesante. Por un lado, se trata de pacientes con algo de sobrepeso, con un IMC medio de 28,1. Sin embargo, al estudiar su composición corporal por bioimpedancia, observamos como conservan una masa magra algo disminuida (53,3 Kg; valor normal medio para hombres entre 55 - 74 años: 57,7 Kg)[29], pero una masa grasa elevada (26,4 Kg; normal medio para hombres entre 55 - 74 años: 17,5 Kg)[29], señalando que el aumento de peso es debido a este compartimento. El estudio de la MMT nos sugiere que la disminución del compartimento magro probablemente esté justificada por una disminución del compartimento muscular. En un hombre adulto, la masa muscular suele ser el 40 – 50% del peso corporal total[29]. En nuestro caso, el MMTp medio de nuestra población es de 30,8%, lo que es inferior a lo esperado.

En los pacientes con EPOC, se ha descrito una pérdida muy progresiva de la masa muscular. En el músculo de los pacientes con EPOC se producen diversas alteraciones, como la atrofia muscular y el cambio del tipo de fibra[30]. Estas alteraciones musculares en cantidad y calidad están asociadas a la limitación del ejercicio, de manera independiente al grado de severidad de la enfermedad. En la EPOC severa, la disminución de la masa muscular está asociada a un aumento importante de la morbilidad, con aumento del riesgo de hospitalización y de la necesidad de ventilación mecánica, además de ser un importante factor pronóstico[31,32].

La relación entre la MMT con las distintas variables estudiadas fue más llamativa para MMTp. Las variables antropométricas presentan mucha variabilidad interindividual. Por este motivo, la mayoría de mediciones antropométricas (volumen, peso, superficie) deben ser referidas de manera relativa a otro valor de referencia. En nuestro caso, evaluamos la expresión de MTT de tres maneras: frente al peso corporal total (MMTp), frente a la masa magra (MMTm) y frente a la altura (MMTi). De estos parámetros, el que mejor relación ha obtenido con parámetros clínicos ha sido MMTp, lo que sugiere que debe ser tenido en cuenta para futuros trabajos.

La relación entre MMTp y el sexo es esperable. Es bien conocido que los hombres tienen una distinta composición corporal que las mujeres, con mayor cantidad de masa muscular en la población general[33]. Sobre su relación con las pruebas funcionales, parece que la MMTp está relacionada con un fenotipo funcional más enfisematoso, con disminución de la capacidad de difusión y el grado de hiperinsuflación, así como con una relación con los volúmenes pulmonares. Sin embargo, parece que la magnitud del efecto es más relevante con el grado de hiperinsuflación pulmonar. Es conocido que los pacientes con mayor componente de enfisema tienen peor situación funcional, tanto respiratoria como muscular, habiéndose relacionado con la función muscular periférica en pacientes con EPOC con un impacto en su capacidad de ejercicio[34, 35]. En este sentido, estudios basados en imágenes de TACAR encuentran que los pacientes con fenotipo en el que predomina el enfisema tienen más severa afectación funcional, más intensa inflamación en las vías aéreas y más elevado el índice BODE, menor IMC, peor función muscular periférica y menor tolerancia al ejercicio[36, 37].

En definitiva, la estimación de la MMT por bioimpedancia es un nuevo parámetro en la evaluación de la composición corporal. Los primeros datos de que disponemos apuntan a que podría ser un parámetro útil en los pacientes con EPOC, con una relación significativa con variables clínicas relevantes. En este sentido, parece que la expresión de la MMT como porcentaje del peso corporal total (MMTp) es el parámetro con mayores relaciones con variables clínicas en los pacientes con EPOC. En el futuro, sería aconsejable ampliar el estudio de este parámetro de manera prospectiva para evaluar su perfil diagnóstico, su evolución en el tiempo y su respuesta a la rehabilitación respiratoria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. EurRespir J 2003; 22: 672-88.
2. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD.Eur Respir J 2009; 33: 1165-85.
3. Wouters EF.Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 2005; 2: 26-33.
4. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA et al. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Clin Nutr 2005; 82: 53-9.
5. Celli BR, Cote CG, Marin JM el al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004; 350: 1005-12.
6. Donini LM, Savina C, Rosano A et al. Systematic review of nutritional status evaluation and screening tools in the elderly. J Nutr Health Aging 2007; 11: 421-32.
7. Slinde F, Grönberg A, Engström CP et al. Body composition by bioelectrical impedance predicts mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients. Respir Med 2005; 99: 1004-9.
8. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM et al. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 1151-6.
9. Mostert R, Goris A, Weling-Scheepers C et al. Tissue depletion and health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med 2000; 94: 859-67.
10. Shoup R, Dalsky G, Warner S et al. Body composition and health-related quality of life in patients with obstructive airways disease. Eur Respir J 1997; 10: 1576-80.
11. Ischaki E, Papatheodorou G, Gaki E et al. Body mass and fat-free mass indices in COPD: relation with variables expressing disease severity. Chest 2007; 132: 164-9.
12. Vestbo J, Prescott E, Almdal T et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 79-83.
13. Couillard A, Prefaut C. From muscle disuse to myopathy in COPD: potential contribution of oxidative stress. Eur Respir J 2005; 26: 703-19.
14. Shrikrishnac D, Hopkinson NS. Skeletal muscle dysfunction in chronicobstructive pulmonary disease. Respir Med COPD update 2009; 5: 7-13.
15. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN et al. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. J Appl Physiol 2000; 89: 465-71.
16. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187: 347-65.
17. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. Chest 2000; 117: 398S-401S.
18. Fletcher CM, Elmes PC, Fairbairn AS et al. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. BMJ 1959; 5147: 257-66.
19. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J 2005; 26: 319-38.
20. García-Río F, Calle M, Burgos F et al. Spirometry. Arch Bronconeumol 2013; 49: 388-401.
21. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. Med Sci Sports Exerc 1982; 14: 377-81.
22. American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 111–7.
23. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. Respir Med 1991; 85 (Suppl B): 25-31.
24. Ferrer M, Alonso J, Prieto L et al. Validity and reliability of the St George's Respiratory Questionnaire after adaptation to a different language and culture: the Spanish example.Eur Respir J 1996; 9: 1160-6.
25. Landbo C, Prescott E, Lange P et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160 (6): 1856-61.
26. Global Initiative for Chronic Obstructive Lund Disease (GOLD) 2009. http://www.goldcopd.com/.
27. Rubinsztajn R, Przybyłowski T, Maskey-Warzęchowska M et al. Effect of exacerbation frequency on body composition and serum ghrelin and adiponectin concentrations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Pol Arch Med Wewn 2014; 124: 403-9.
28. Gea J, Orozco-Levi M, Barreiro E et al. Structural and functional changes in the skeletal muscles of COPD patients: the "compartments" theory.Monaldi Arch Chest Dis 2001; 56: 214-24.
29. Schutz Y, Kyle UU, Pichard C. Fat-free mass index and fat mass index percentiles in Caucasians aged 18-98 y. Int J Obes Relat Metab Disord 2002; 26: 953-60.
30. Gosker HR, Kubat B, Schaart G et al. Myopathological features inskeletal muscle of patients with chronic obstructive-pulmonary disease. Eur Respir J 2003; 22: 280–85.
31. Marquis K, Debigaré R, Lacasse Y et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 809-13.
32. Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2007; 62: 115-20.
33. Geer EB, Shen W. Gender differences in insulin resistance, body composition, and energy balance. Gend Med 2009; 6 (Suppl 1): 60-75.
34. Mattson JP, Martin JC. Emphysema-induced reductions in locomotory skeletal muscle contractile function. Exp Physiol 2005; 90: 519-25.
35 Swisher AK, Alway SE, Yeater R. The effect of exercise on peripheral muscle in emphysema: a preliminary investigation. COPD 2006; 3: 9-15.
36. Boschetto P, Quintavalle S, Zeni E et al. Association between markers of emphysema and more severe chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2006; 61: 1037-42.
37. Makita H, Nasuhara Y, Nagai K et al. Hokkaido COPD Cohort Study Group. Characterisation of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2007; 62: 932-7.

AUDITORÍA DEL MANEJO DIAGNÓSTICO EN PACIENTES CON SOSPECHA DE TROMBOEMBOLISMO PULMONAR EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO

D. González Vergara[1], C. Calero Acuña[2], R. Otero Candelera[2].

[1]Servicio de Neumología. Hospital de Alta Resolución Sierra Norte. Agencia Pública Empresarial Bajo Guadalquivir. Constantina. [2]Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Resumen

Objetivo: conocer la adherencia de los facultativos a las guías de práctica clínica para el diagnóstico del tromboembolismo pulmonar (TEP).

Pacientes y método: hemos realizado un análisis retrospectivo de los pacientes sometidos a estudios de imagen pulmonar por sospecha de TEP, gammagrafía de perfusión pulmonar y angiotomografía axial computerizada de tórax multidetector (angio-TAC multidetector), durante el año 2009. Se analizaron la estrategia y los criterios diagnósticos empleados. Una estrategia diagnóstica adecuada y un criterio diagnóstico correcto fueron aquellos que siguieron las guías de práctica clínica (GPC) internacionalmente aceptadas.

Resultados: Se han incluido 343 pacientes sometidos a pruebas de imagen pulmonar por sospecha de TEP. En 161 pacientes (46,9%) se realizó gammagrafía de perfusión pulmonar, en 134 (39,1%) angio-TAC torácica multidetector y 48 (14%) se sometieron a ambas pruebas. De los 343 pacientes estudiados, el TEP se confirmó en 95 (27,7%). En 228 (66,5%) no se siguió una estrategia diagnóstica adecuada. Cuando se descarta el TEP, el criterio diagnóstico se consideró incorrecto en un 46% de los pacientes. Cuando se confirma el TEP, el criterio diagnóstico es correcto en el 98,9% de los casos.

Conclusiones: El manejo diagnóstico del TEP en la práctica habitual difiere de las recomendaciones que marcan las GPC y sería susceptible de ser mejorado en cuanto a los criterios diagnósticos para descartar la enfermedad y en cuanto a la utilización de recursos y estrategias utilizadas.

Palabras clave: embolismo pulmonar; diagnóstico; guía de práctica clínica.

AUDITING DIAGNOSTIC MANAGEMENT IN PATIENTS SUSPECTED OF HAVING PULMONARY THROMBOEMBOLISM AT A UNIVERSITY HOSPITAL

Abstract

Objective: to determine physicians adherence to clinical practice guidelines for the diagnosis of pulmonary embolism (PE).

Patients and methods: we carried out a retrospective analysis of patients undergoing image studies, pulmonary perfusion scintigraphy or computed tomographic pulmonary angiography (CTPA), due to suspicion of PE in 2009. The strategy and the diagnostic criteria used were analyzed. An appropriate diagnostic strategy and proper diagnostic criteria were those wich followed the clinical practice guidelines (CPG) accepted internationally.

Results: we included 343 patients undergoing studies of lung image with suspicion of PE. A lung perfusion scintigraphy was performed in 161 patients (46,9%) and a CPTA in 134 (39,1%), 48 patients (14%) underwent both test. PE was confirmed in 95 cases (27,7%) out of the 343 patients under study. In 228 (66,5%) an appropriate diagnostic strategy was not followed. Once the PE is ruled out, the diagnostic criteria was incorrect in 46% of the patients. When PE is confirmed, the diagnosis is correct in 98,9% of the cases.

Conclusions: the management of PE diagnosis in routine practice differs from the recommendations that make CPGs and is able to be improved in terms of the diagnostic criteria for the disease and rule regarding the use of resources and strategies used.

Key words: pulmonary embolism; diagnosis; clinical practice guideline.

INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo pulmonar (TEP) representa a menudo un reto clínico, al manifestarse con signos y síntomas comunes y poco específicos[1]. Sin embargo, es esencial llegar al diagnóstico correcto por el incremento de mortalidad que supone el TEP no tratado[2, 3] y el riesgo de complicaciones del tratamiento anticoagulante[4], injustificable en pacientes diagnosticados de forma incorrecta.

Recibido: 15 de septiembre de 2014. Aceptado: 15 de enero de 2015.

Demetrio González Vergara
demetriogvergara@gmail.com

La arteriografía pulmonar, considerada tradicionalmente como la prueba de referencia para el diagnóstico del TEP, es una prueba invasiva, cara y con una morbimortalidad no despreciable[5]. Esto ha propiciado la aparición de varias pruebas diagnósticas no invasivas para el estudio del TEP. En muchos casos, estas pruebas no son suficientes por si solas para llegar a un diagnóstico de certeza y se integran en estrategias diagnósticas que conjugan la probabilidad clínica pretest, medida de forma empírica o mediante herramientas estandarizadas[6], ej. escala de Wells, escala de Ginebra, los resultados del dímero D (DD) y pruebas de imagen (ej. ecografía de miembros inferiores, gammagrafía pulmonar, angio-TAC torácica o arteriografía pulmonar). Estas estrategias han sido validadas en amplios estudios prospectivos multicéntricos[7-10]. Sin embargo, el uso de la probabilidad clínica y las múltiples combinaciones de pruebas diagnósticas posibles, puede confundir a los clínicos, incrementado el riesgo de llegar a un diagnóstico incorrecto[11]. La incorporación de guías de práctica clínica (GPC) para el diagnóstico del TEP[12] busca ayudar al proceso diagnóstico, reducir la variabilidad en la práctica médica y permitir un uso eficiente de los recursos. Se ha demostrado que la falta de adherencia a las GPC en el diagnóstico del TEP se asocia a un mayor riesgo de enfermedad tromboembólica en los meses siguientes[13].

Es importante conocer la adherencia de los facultativos a las GPC para diseñar programas de implementación que incidan en los aspectos más deficitarios.

El objetivo de nuestro estudio ha sido analizar la práctica clínica habitual en el diagnóstico del TEP en un hospital universitario y su correlación con las GPC internacionalmente aceptadas, analizando el algoritmo diagnóstico utilizado y el criterio diagnóstico empleado para descartar o confirmar el TEP.

PACIENTES Y MÉTODO

Diseño: estudio retrospectivo en el Hospital Virgen del Rocío, que audita el diagnóstico emitido ante la sospecha de TEP, la utilización de recursos y estrategia diagnóstica seguida, basándose en los datos hallados en las historias clínicas de los pacientes.

Ámbito: el Hospital Virgen del Rocío es un centro universitario que cuenta con 1.205 camas de hospitalización. De forma anual, las distintas unidades de urgencias reciben aproximadamente 317.000 visitas e ingresan 52.000 pacientes. Los médicos residentes en formación dentro del programa MIR están implicados en la atención del paciente en todas las áreas del hospital.

Pacientes; criterios de inclusión: se incluyeron a todos los pacientes sometidos a estudios de imagen pulmonar (angio-TAC torácica multidetector y gammagrafía pulmonar de perfusión) por sospecha de TEP entre Enero y Diciembre de 2009.

Criterios de exclusión: pacientes en los que los datos clínicos registrados en su historial no permitieran calcular una probabilidad pretest mediante la escala de predicción clínica utilizada.

Método: un investigador (D.G.V) revisó las historias clínicas de los pacientes (en su formato digital, recurriendo al formato en papel cuando fue necesario) y cumplimentó un cuestionario clínico a priori establecido, que permitía el cálculo de la escala de Ginebra revisada, que clasifica a los pacientes en baja, intermedia y alta probabilidad clínica. Además, se incluyeron los resultados del DD y los de las pruebas de imagen realizadas ante la sospecha de TEP (angio-TAC torácica multidetector, gammagrafía pulmonar de perfusión y ecografía de miembros inferiores). En caso de que un paciente fuera sometido a varias pruebas de imagen, se registró la secuencia cronológica de las mismas.

Pruebas diagnósticas:

- Determinación de Dímeros D: se utilizó una técnica basada en anticuerpos monoclonales, concretamente la técnica ELISA (VIDAS), de alta sensibilidad[14].

- Angio-TAC torácica: en nuestro recinto hospitalario existen diferentes sistemas, dependiendo del centro concreto donde el paciente se realice la prueba, si bien todos son multicorte o multidetector. En el Hospital de Traumatología se utiliza un equipo de 16 coronas, realizando cortes de 3 mm de espesor, con posteriores reconstrucciones a 1 mm. El equipo de Urgencias del hospital general consta de un equipo de 4 coronas (realiza cortes a 2 mm de espesor, sin reconstrucciones posteriores). Existe un tercer equipo, en las pruebas radiológicas programadas, de 64 coronas (realiza cortes a 3 mm de espesor, con posteriores reconstrucciones a 1 mm). Independientemente del equipo utilizado, el estudio se realiza con una extensión desde desfiladero cervicotorácico del paciente hasta la inclusión de las bases pulmonares. Se lleva a cabo mediante la introducción de unos 90 cc

de contraste por un acceso venoso del miembro superior derecho y se coloca un marcador (ROI) en el tronco de la arteria pulmonar, que automáticamente dispara la serie cuando la densidad en el tronco de la pulmonar alcanza unas 100 UH. La velocidad de inyección del bolo de contraste es de 4 a 5 cc/seg. El diagnóstico de TEP se confirmó mediante el hallazgo en la TC de un defecto intraluminal parcial rodeado de contraste o una oclusión completa de una arteria pulmonar en 2 cortes consecutivos[15].

- Gammagrafía de perfusión pulmonar: esta técnica se lleva a cabo mediante la administración intravenosa de entre 74 a 185 MBq de macroagregados de albúmina, marcados con ^{99m}Tc (^{99m}Tc-MAA) en infusión lenta mientras el paciente realiza inspiraciones profundas. A continuación, se realiza la adquisición de las imágenes estáticas de la región torácica mediante una gammacámara (ECAM Siemens) de doble cabezal, con un colimador de baja energía y alta resolución, en proyecciones anterior, posterior oblicuas y laterales, con una duración de 500.000 cuentas por proyección. Las imágenes obtenidas se correlacionaron con la radiografía de tórax para valorar la ventilación, realizando una gammagrafía de ventilación/perfusión en los casos necesarios. Los resultados se interpretaron según los criterios PIOPED[16].

Definición de términos:

Estrategia diagnóstica: se consideró que la estrategia o la secuencia en las pruebas diagnósticas eran adecuadas si era consistente con los algoritmos aceptados para el estudio del TEP, internacionales y nacionales[12, 17]. El resto de estrategias diagnósticas se consideraron inadecuadas (figura 1). La estrategia diagnóstica explora la utilización racional de los recursos del hospital ante una sospecha de TEP.

Criterio diagnóstico: El criterio para descartar o confirmar el TEP en base a los resultados de las pruebas realizadas, se consideró correcto si presentó en algún momento alguna prueba considerada como de certeza diagnóstica positiva, según lo publicado en las GPC (tabla1). Los clínicos podían solicitar más pruebas y el criterio diagnóstico seguiría siendo correcto. Por ejemplo, un paciente con alta probabilidad clínica pretest, según la escala de Ginebra revisada, sometido a un angio-TAC torácica multidetector compatible con un TEP y sometido posteriormente una gammagrafía de perfusión, con el resultado de alta probabilidad de TEP, se considera que el criterio diagnóstico es correcto, la posibilidad postest es asumible, sin embargo la estrategia diagnóstica es inadecuada, al someterse a una segunda prueba innecesaria para confirmar el diagnóstico de TEP.

Análisis estadístico: los datos se expresaron como mediana (rango) en variables continuas y como proporciones para variables categóricas. La prueba de la chi-cuadrado se utilizó para comparar datos categóricos entre grupos. La prueba de la *t* de Student se realizó para comparar medias y la prueba de la *U* de Mann-Whitney cuando fue necesario. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. El análisis estadístico de realizó con el programa estadístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versión 18.

Tabla 1. Criterios diagnósticos para descartar o confirmar el TEP.

Se descarta TEP
-Arteriografía pulmonar negativa.
-Gammagrafía de perfusión pulmonar normal.
-Gammagrafía de perfusión no diagnóstica y ecografía de miembros inferiores negativa.
- Angio-TAC torácica multidetector negativo.
Se confirma TEP
-Arteriografía pulmonar positiva.
-Gammagrafía de perfusión pulmonar de alta probabilidad.
-Angio-TAC torácica multidetector positiva.
-Ecografía de miembros inferiores positiva para trombosis venosa profunda proximal.

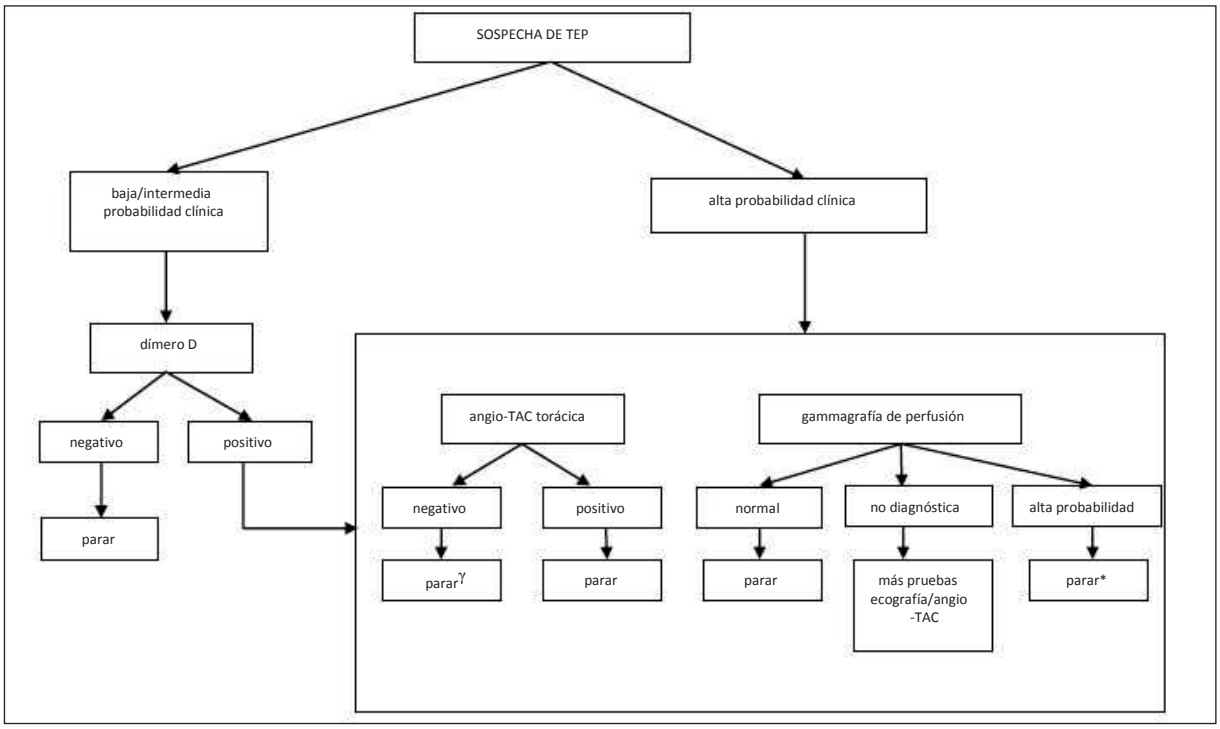

Figura 1. Estrategia diagnóstica que se consideró adecuada.
$^{\gamma}$ En pacientes con alta probabilidad pretest se pueden solicitar más pruebas para descartar el TEP.
*En pacientes con baja probabilidad pretest se pueden solicitar más pruebas para confirmar el diagnóstico.

RESULTADOS

Población de estudio: durante el periodo de estudio, un total de 364 pacientes se sometieron a pruebas de imagen por sospecha de TEP. Se excluyeron 21 pacientes (5,76%) por faltar datos en su historia clínica. Finalmente, se incluyeron 343 pacientes, cuya edad mediana fue de 72 años (16-95 años) y el 59,5% eran mujeres. Las características clínicas y la probabilidad pretest, según la escala de Ginebra revisada, se muestran en la tabla 2.

Estrategia diagnóstica: de los 317 pacientes con probabilidad prestest baja o intermedia, no se solicitó el DD en 121 pacientes (38,2%). Además, 21 pacientes (6,12%) con probabilidad pretest baja o intermedia se sometieron a pruebas de imagen, a pesar de tener previamente un DD con resultados negativos.

En cuanto a las pruebas de imagen pulmonar, a 161 pacientes (46,9%) se les realizaron exclusivamente gammagrafía pulmonar de perfusión, 134 (39%) se estudiaron mediante angio-TAC torácico multidetector y 48 pacientes (14%) se sometieron a ambas pruebas.

Las distintas estrategias diagnósticas utilizadas para el estudio del TEP se resumen en la tabla 3. De los 343 pacientes incluidos en el estudio, 115 (33,5%) siguieron una estrategia diagnóstica adecuada y el resto, 228 (66,5%) siguieron una estrategia inadecuada, la mayoría de estos, 161 (70,6%) por no utilizar o interpretar de forma correcta el DD.

Criterio diagnóstico: los criterios diagnósticos utilizados para confirmar o descartar el TEP se resumen en la tabla 4. El diagnóstico de TEP se confirmó en 95 pacientes (27,7%) y se consideró correcto en el 98,9% de los casos. El TEP se descartó en 248 pacientes (72,3%) y se consideró incorrecto en el 46%, 114 casos.

De los 115 pacientes en los que el criterio diagnóstico es incorrecto, 111 (96,5%) se deben a que el clínico no solicitó pruebas de imagen cuando debería, en 102 de estos (91,9%) por descartar el diagnóstico de TEP con una gammagrafía pulmonar de perfusión no diagnóstica. En los 4 pacientes restantes (3,5%) el criterio diagnóstico es incorrecto, debido a una interpretación errónea de las pruebas realizadas.

Tabla 2. Características clínicas y probabilidad pretest.

	N (%)	TEP diagnosticado	Valor de p
Pacientes	343 (100%)	95 (27,7%)	
Edad media (mediana± rango)	72 (16-95)	70 (22-94)	NS
Sexo (mujeres)	204 (59,5%)	57 (60%)	NS
Escala de Ginebra revisada			
Edad mayor de 65 años	213 (62,1%)	55 (57,9%)	NS
TEP o TVP previas	40 (11,7%)	19 (20%)*	0,003
Cirugía o fractura en el último mes	36 (10,5%)	10 (10,5%)	NS
Neoplasia activa	65 (19%)	17 (17,9%)	NS
Dolor unilateral de la pierna	42 (12,2%)	21 (22,1%)*	0,001
Hemoptisis	18 (5,2%)	9 (9,5%)*	0,03
75-94 lpm	120 (35%)	32 (33,7%)	NS
≥ 95 lpm	181 (52,8%)	51 (53,7%)	NS
Dolor a la palpación profunda en la pierna y edema unilateral	28 (8,2%)	18 (18,9%)*	<0,001
Probabilidad pretest según la escala de Ginebra revisada	*		
baja	46 (13,4%)	7 (7,4%)	
intermedia	271 (79%)	70 (73,7%)	<0,001
alta	26 (7,6%)	18 (18,9%)	

Datos expresados como n (%). lpm: latidos por minuto. TEP: tromboembolismo pulmonar.
TVP: trombosis venosa profunda.
*Diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes diagnosticados de TEP y el grupo de pacientes no diagnosticados.

Tabla 3. Estrategias diagnósticas utilizadas para el estudio del TEP (en orden de secuencia).

Estrategia adecuada	115	Estrategia inadecuada	228
Baja/intermedía probabilidad clínica + DD positivo:		Baja/intermedia probabilidad clínica + DD negativo + gammagrafía o TAC	21
- Gammagrafía normal	10	Baja/intermedia probabilidad clínica+ DD positivo:	
- Gammagrafía no diagnostica + eco o TAC	12	- Gammagrafía normal + TAC	1
- Gammagrafía de alta probabilidad	16	- Gammagrafía no diagnostica + eco + TAC	2
- Gammagrafía de alta probabilidad + TAC*	1	- Gammagrafía no diagnóstica + TAC no concluyente	1
- TAC concluyente	72	- Gammagrafía no diagnóstica sóla	46
Alta probalidad clínica	-	Gammagrafía de alta probabilidad + TAC$^{\gamma}$	10
- TAC concluyente	3	- TAC no concluyente.	3
- Gammagrafía de baja probabilidad + eco.	1	- TAC normal + gammgrafía	1
		Baja/intermedia probabilidad clínica + DD no realizado	121
		Alta probabilidad clínica + DD realizado	19
		Alta probabilidad clínica:	
		- Gammagrafía no diagnóstica + ecografía positiva + TAC	1
		- Gammagrafía de alta probabilidad + eco.	2

Gammagrafía: gammagrafía pulmonar de perfusión. Eco: ecografía de MMII. TAC: angio-TAC torácica multidetecor. DD: dímero-D.
*paciente con baja probabilidad clínica pretest.
$^{\gamma}$pacientes con intermedia probabilidad clínica pretest.

Tabla 4. Criterios diagnósticos utilizados para confirmar o descartar el TEP.

Criterio diagnóstico	Total	Acorde con las GPC
TEP excluido	248	
- Gammagrafía normal	20 (8)	Si
- Gammagrafía no diagnostica	102 (41,1)	No
- Gammagrafía no diagnóstica + ecografía negativa	5 (2)	Si
- Gammagrafía no diagnóstica + ecografía positiva	1 (0,4)	No
- Gammagrafía de alta probabilidad	2 (0,8)	No
- TAC negativo	109 (43,9)	Si
- TAC no concluyente	9 (3,6)	No
TEP confirmado	95	
- TAC positivo	60 (63,1)	Si
- Gammagrafía de alta probabilidad	33 (34,7)	Si
- Gammagrafía no diagnóstica + ecografía positiva	1 (1,1)	Si
- Gammagrafía no diagnóstica	1 (1,1)	No

Datos expresados como n (%).

DISCUSIÓN

Hemos intentado cuantificar e identificar en qué aspectos la práctica clínica habitual para el diagnóstico del TEP en el Hospital Virgen del Rocío difiere de lo que marcan las recomendaciones actuales.

Hasta el 66,5% de los pacientes sometidos a estudios de imagen pulmonar por sospecha de TEP siguieron una estrategia diagnóstica inadecuada, la mayoría de ellos por no utilizar o interpretar de forma correcta el DD como prueba de screening, lo que hubiese permitido en muchos casos descartar la enfermedad, evitando la realización de más pruebas diagnósticas. Por otro lado, cuando se confirma el TEP, el criterio diagnóstico es correcto en la mayoría de los casos. Sin embargo, cuando se descarta el TEP, el criterio diagnóstico es incorrecto en el 46% de los casos.

Estudios realizados en otros países obtienen resultados similares, corroborando que se utiliza con frecuencia una estrategia diagnóstica inadecuada para el estudio del TEP[18] y que en un alto porcentaje de pacientes se descarta la enfermedad con un criterio diagnóstico incorrecto[13]. En un amplio estudio multicéntrico[13] realizado en los servicios de urgencias de Francia y Bélgica, objetivan que en un 57% de los casos se descarta el TEP aplicando un criterio diagnóstico incorrecto y que los pacientes con un criterio diagnóstico incorrecto tienen mayor riesgo de enfermedad tromboembólica en los meses siguientes.

No sabemos con certeza el motivo por el que los clínicos no siguen las recomendaciones de las GPC[19], pero parece claro que se precisan medidas orientadas a mejorar la implementación de las GPC para el manejo del TEP. Debemos tener en cuenta que los estudios encaminados a mejorar la adherencia de los facultativos a las GPC no son generalizables, debido a que determinadas barreras pueden estar presentes en un sitio y no en otro. Los métodos pasivos, basados en sesiones informativas y diseminación en papel de las GPC, pueden tener un efecto beneficioso, aunque pequeño[20], lo que ha propiciado la aparición de estudios basados en sistemas informáticos de soporte a las decisiones (DSS)[21, 22], que mejoran los resultados con respecto a los métodos pasivos, pero sin alcanzar una adherencia óptima.

En nuestro entorno y después realizar esta auditoría, se puso en marcha un ambicioso proyecto, intentando implicar a distintos profesionales sanitarios. Tras analizar la evidencia disponible, las distintas GPC y las barreras locales, se confeccionó una guía adaptada a los recursos y las características de nuestro hospital que se implementó en los distintos servicios involucrados en el manejo del TEP.

El presente estudio presenta limitaciones inherentes al diseño al recopilar los datos de forma retrospectiva, si bien se ha llevado a cabo un registro meticuloso y sólo se han excluido 21 pacientes (5,76%) por presentar datos incompletos, lo que representa un porcentaje muy aceptable de pérdidas en toda la cohorte de los pacientes con sospecha en ese periodo de tiempo. En el estudio se han incluido aquellos pacientes sometidos a estudios de imagen,

por lo que se han quedado fuera los pacientes con sospecha de TEP en los que se descartó la enfermedad utilizando los niveles de DD. Este hecho puede suponer un sesgo de selección cuando evaluamos la estrategia diagnóstica, pero creemos que si se incluyesen todos los pacientes a los que se les solicitaron los niveles de DD nos encontraríamos con muchos casos que no son realmente una sospecha de TEP y que de forma retrospectiva no podemos diferenciarlos.

Otra limitación de nuestro estudio fue la imposibilidad de registrar la evolución de los pacientes. Hubiese sido deseable registrar dicha evolución, sobre todo en los pacientes en los que se descartó el TEP con un criterio diagnóstico incorrecto. Sin embargo, muchos de los pacientes atendidos en el Hospital Virgen del Rocío son externos y no realizan un seguimiento reglado en sus consultas, lo que impide monitorizar su evolución. Esta variable incluida de forma retrospectiva hubiera representado una fuente importante de sesgo de información y llevado a interpretaciones erróneas.

En conclusión, hemos observado que los clínicos no siguen frecuentemente las recomendaciones de las GPC. No siguen una estrategia diagnóstica adecuada, al no usar de forma correcta el DD como prueba de screening, lo que puede derivar en un uso innecesario de pruebas diagnósticas y descartan el TEP con un criterio diagnóstico incorrecto. Son necesarios esfuerzos encaminados a averiguar por qué los clínicos no siguen las GPC y establecer métodos para implementar la evidencia disponible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Girad P, Decousus M, Laporte S et al. Diagnosis of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1033-1037.
2. Barrit DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. Lancet 1960; 1: 1309-12.
3. Pineda LA, Hathwar VS, Grant BJ. Clinical suspicion of fatal pulmonary embolism. Chest 2001; 120: 791-5.
4. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. Ann Intern Med 2003; 139: 893-900.
5. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A et al. Complications and calidity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. Circulation 1992; 85: 462-8.
6. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. J. Thromb Haemost 2010; 8: 957–970.
7. Ghanima W, Almaas V, Aballi S et al. Management of suspected pulmonary embolism (PE) by D-dimer and multi-slice computed tomography in outpatients: an outcome study. J Thromb Haemost 2005; 3 (9): 1926-1932.
8. Parent F, Maitre S, Meyer G et al. Diagnostic value of D-dimer in patients with suspected pulmonary embolism: results from a multicentre outcome study. Thromb Res 2007; 120 (2): 195-200.
9. Perrier A, Roy PM, Aujesky D et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement,venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. Am J Med 2004; 116 (5): 291-299.
10. Van Belle A, Buller HR, Huisman MV et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. JAMA 2006; 295 (2): 172-179.
11. Mountain D. Diagnosis of pulmonary embolism: a question of too much choice? Emerg Med (Fremantle) 2003; 15: 250-62.
12. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2014 Nov 14; 35 (43): 3033-73.
13. Roy P, Meyer G, Vielle B et al. Appropiateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. Ann Intern Med 2006; 144: 157-164.
14. Brown MD, Rowe BH, Reeves MJ et al. The accuracy of the enzyme-linked immunosorbent assay Ddimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. Ann EmergMed 2002; 40: 113-44.
15. Remy-Jardin M, Remy J, Wattinne L et al. Central pulmonary thromboembolism: Diagnosis with spiral volumetric CT with the single breath- hold-technique-comparison with pulmonary angiography. Radiology 1992; 185: 381–7.
16. PIOPED investigators. Value of ventilation/perfusion scan in acute pulmonaryembolism: Results of the prospective investigation of the pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). JAMA 1990; 263: 2753–9.
17. Uresandi F, Blanquer J, Conget F et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism. Arch Bronconeumol 2004; 40 (12): 580-94.
18. Arnasson T, Wells PS, Forster AJ. Appropiateness of diagnostic strategies for evaluating suspected venous thromboembolism. Thomb Haemost 2007; 97: 195-201.
19. Cabana MD, Rand CS, Powe NR et al. Why Don't Physicians Follow Clinical Practice Guidelines? JAMA 1999; 282: 1458-1465.
20. Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients`care. Lancet 2003; 362: 1225-30.
21. Roy P-M, Duriex P, Gillaizeau F et al. A computerized handheld decision-support system to improve pulmonary embolism diagnosis. Ann Intern Med 2009; 151: 677-686.
22. Drescher FS, Chandrika S, Weir ID et al. Effectiveness and acceptability of a computerized decision support system using modified wells criteria for evaluation of suspected pulmonary embolism. Ann Emerg Med 2011; 57: 613–621.

El poder de la tecnología.

El poder de la evidencia.

FÁCIL DE USAR[1]

RAPI 2

Rotar

Abrir

Pulsar Inspirar

2 pulsaciones,

1 vez al día

SPIRIVA®, EFICACIA *INSUPERADA* EN LA PREVENCIÓN DE EXACERBACIONES:

- SPIRIVA® reduce en un 43% las exacerbaciones graves *vs.* Glicopirronio[2]
- SPIRIVA® reduce en un 29% el riesgo de exacerbaciones moderadas/graves *vs.* Indacaterol[3]
- SPIRIVA® reduce el riesgo de exacerbaciones moderadas/graves de forma similar a Glicopirronio/Indacaterol[2]

Desde el inicio, SPIRIVA® Respimat® tiotropio Soft Mist™ Inhaler

REFERENCIAS: 1. Ficha técnica SPIRIVA® Respimat®. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar. Útimo acceso: Mayo 2014. 2. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, *et al.* Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. The Lancet Respiratory Medicine, 2013; 1(3): 199 – 209. 3. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouassoux G, *et al.* on behalf of the INVIGORATE investigators. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. The Lancet Respiratory Medicine, 2013; 1(7): 524-33.

Boehringer Ingelheim

MUNDO EPOC

www.mundoepoc.com

SPIRIVA® Respimat®
tiotropio
Soft Mist™ Inhaler

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** Posología: 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). Población pediátrica: *EPOC:* No existe un uso relevante de Spiriva® Respimat® en niños y adolescentes menores de 18 años. Fibrosis quística: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Spiriva® Respimat® (ver secciones 4.4 y 5.1). Forma de administración: 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® esta 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® **1) Introducción del cartucho** Antes de la primera utilización son necesarios los pasos del 1 al 6: 1. Con la tapa verde (A) cerrada, presionar el cierre de seguridad (E) mientras se retira la base transparente (G). 2. Sacar el cartucho (H) de la caja. Empujar el extremo estrecho del cartucho dentro del inhalador hasta que haga clic. El cartucho debe empujarse firmemente contra una superficie firme para asegurar que se ha introducido completamente (2b). El cartucho no estará a ras del inhalador, verá la anilla plateada del extremo inferior del cartucho. No sacar el cartucho una vez se ha introducido en el inhalador. 3 Colocar nuevamente la base transparente (G). No volver a retirar la base transparente. **2) Preparación del inhalador Spiriva® Respimat® para la primera utilización** 4. Sujetar el inhalador Spiriva® Respimat® en posición vertical, con la tapa verde (A) cerrada. Girar la base (G) en la dirección de las flechas rojas de la etiqueta hasta que haga clic (media vuelta). 5. Abrir completamente la tapa verde (A). 6. Dirigir el inhalador Spiriva® Respimat® hacia el suelo. Presionar el botón de liberación de dosis (D). Cerrar la tapa verde (A). 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 diaria de su 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 (A) cerrada, para evitar la liberación accidental de dosis. Girar la base (G) en la dirección de las flechas rojas de la etiqueta hasta que haga clic (media vuelta). II Abrir completamente la tapa verde (A). Espirar lenta y profundamente, luego cerrar los labios alrededor del final de la boquilla sin cubrir las válvulas de aire (C). Dirigir el inhalador Spiriva® Respimat® hacia la parte posterior de la garganta. Presionar el botón de liberación de dosis (D) 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). No se recomienda utilizar Spiriva® Respimat® en fibrosis quística (FQ). Si se utiliza Spiriva® Respimat® en pacientes con FQ los signos y síntomas de la FQ (por ejemplo reacciones adversas graves, exacerbaciones pulmonares, infecciones del tracto respiratorio) pueden aumentar. **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 Fertilidad, embarazo y lactancia** Embarazo: 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. Lactancia: 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. Fertilidad: No se dispone de datos clínicos de tiotropio sobre la fertilidad. Un estudio preclínico con tiotropio no mostró indicios de ningún efecto adverso sobre la fertilidad (ver 5.3). **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** Resumen del perfil de seguridad: Muchas de las reacciones adversas listadas pueden atribuirse a las propiedades anticolinérgicas del bromuro de tiotropio. Resumen tabulado de reacciones adversas: 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 cardíacos (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 reaciones inmediatas)/ No conocida), Reacción anafiláctica/No conocida; Trastornos músculoesqueléticos 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). Descripción de reacciones adversas seleccionadas: 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. Otra población especial: 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. 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. **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 / Agosto 2012 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** Octubre 2013. **11. PRESENTACIÓN Y PVP:** Envase con un inhalador Respimat® y un cartucho que contiene 60 pulsaciones (30 dosis). PVP IVA 49,06 €.**12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN** Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Medicamento de aportación reducida.

Boehringer Ingelheim

SPIRIVA® tiotropio

SPIRIVA® **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO** Spiriva® 18 microgramos, polvo para inhalación **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada cápsula contiene 22,5 microgramos de bromuro de tiotropio monohidrato, equivalentes a 18 microgramos de tiotropio. La dosis liberada (la dosis que se libera de la boquilla del dispositivo HandiHaler) es de 10 microgramos de tiotropio. Excipiente: Lactosa monohidrato. Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Polvo para inhalación, contenido en cápsulas duras. Cápsulas duras de color verde claro con el código de producto TI 01 y el logotipo de la empresa impresos en la cápsula **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** El tiotropio está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) **4.2 Posología y forma de administración** Posología: Este medicamento está destinado únicamente para uso por inhalación. La dosificación recomendada de bromuro de tiotropio es la inhalación del contenido de una cápsula mediante el dispositivo HandiHaler, una vez al día y a la misma hora. No debe superarse la dosis recomendada. Las cápsulas de bromuro de tiotropio son para inhalación exclusivamente y no para la ingesta oral. Las cápsulas de bromuro de tiotropio no deben ingerirse. El bromuro de tiotropio sólo debe inhalarse con el dispositivo HandiHaler. Poblaciones especiales: Los pacientes geriátricos pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada. Los pacientes con insuficiencia renal pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada. Para pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min) ver sección 4.4 y sección 5.2. Los pacientes con insuficiencia hepática pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada (ver sección 5.2). Población pediátrica: EPOC: No existe un uso relevante en población pediátrica (menores de 18 años) para la indicación contenida en la sección 4.1. *Fibrosis quística:* No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Spiriva 18 microgramos en niños y adolescentes. No se dispone de datos. Forma de administración: Para asegurar una correcta administración del medicamento el paciente debe ser instruído por un médico u otro profesional sanitario en cómo usar el inhalador. Instrucciones de uso y manipulación: Recuerde seguir cuidadosamente las instrucciones de su médico para utilizar Spiriva®. El HandiHaler está especialmente diseñado para Spiriva®. No debe utilizarlo para ningún otro medicamento. Puede utilizar su HandiHaler durante un período de hasta un año para su medicación. El Handihaler está compuesto por: capuchón protector, boquilla, base, botón perforador y cámara central. 1) Para abrir el capuchón protector apretar el botón perforador hasta el fondo y soltar. 2) Abrir el capuchón protector completamente levantándolo hacia arriba y hacia detrás. Después abrir la boquilla levantándola hacia arriba y hacia detrás. 3) Extraer una cápsula de Spiriva® del blister (sólo inmediatamente antes de usar, ver manejo del blister) y colocarla en la cámara central. No importa la posición en que esté la cápsula dentro de la cámara. 4) Cerrar la boquilla firmemente hasta oír un clic, dejando abierto el capuchón protector. 5) Coger el dispositivo HandiHaler con la boquilla hacia arriba, presionar a fondo el botón perforador una sola vez y soltarlo. Esta maniobra perfora la cápsula y permite que se libere el medicamento cuando se aspira. 6) Espirar a fondo. Importante: nunca se debe espirar dentro de la boquilla. 7) Llevar el HandiHaler a la boca y cerrar los labios fuertemente alrededor de la boquilla. Mantener la cabeza en posición derecha y aspirar lenta y profundamente pero de forma suficiente como para oír o notar vibrar la cápsula. Aspirar hasta que los pulmones estén llenos; después mantener la respiración durante unos momentos y, al mismo tiempo, retirar el HandiHaler de la boca. Continuar respirando normalmente. Repetir los pasos 6 y 7 una vez más; esto vaciará la cápsula completamente. 8) Abrir la boquilla otra vez. Sacar la cápsula utilizada y tirarla. Cerrar la boquilla y el capuchón protector para guardar el dispositivo HandiHaler. **Limpieza del HandiHaler:** Limpiar el HandiHaler una vez al mes. Abrir el capuchón protector y la boquilla. Después abrir la base levantando el botón perforador. Enjuagar todo el inhalador con agua caliente para eliminar todo el polvo. Secar bien el HandiHaler, eliminando el exceso de agua con una toallita de papel y dejando secar posteriormente al aire, dejando abiertos el capuchón protector, la boquilla y la base. Debido a que tarda 24 horas en secarse al aire, se debe limpiar justo después de utilizarlo y así estará preparado para la próxima utilización. En caso necesario, el exterior de la boquilla se puede limpiar con un pañuelo de papel húmedo pero no mojado. **Manejo del blister:** A.Separar las tiras del blister rasgando por la línea de puntos. B. Desprender la lámina de aluminio (sólo inmediatamente antes de usar) levantando la lengüeta, hasta que sea completamente visible una cápsula. Si accidentalmente otra cápsula queda expuesta al aire no debe utilizarse. C. Extraer la cápsula. La cantidad de polvo contenido en las cápsulas de Spiriva® es pequeña por lo que la cápsula está parcialmente llena. **4.3 Contraindicaciones** El polvo para inhalación de bromuro de tiotropio está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al bromuro de tiotropio, a la atropina o sus derivados, p.ej. ipratropio u oxitropio, o al excipiente lactosa monohidrato que contiene proteínas de la leche. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** El bromuro de tiotropio, como broncodilatador de mantenimiento de administración una vez al día, no debería ser utilizado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate. Después de la administración de bromuro de tiotropio, polvo para inhalación, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad inmediata. Dada su actividad anticolinérgica, el bromuro de tiotropio debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga. (Ver sección 4.8) Los medicamentos inhalados pueden provocar broncoespasmo inducido por la inhalación. En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min), el bromuro de tiotropio sólo debe utilizarse si el beneficio esperado supera el riesgo potencial, ya que la concentración plasmática aumenta cuando la función renal está disminuida. No existe experiencia a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2.). Debe advertirse a los pacientes que eviten la introducción del polvo del medicamento en los ojos. Se les debe indicar que ello puede provocar o empeorar un glaucoma de ángulo estrecho, dolor o molestia ocular, visión borrosa transitoria, halos visuales o imágenes coloreadas, junto con enrojecimiento ocular por congestión de la conjuntiva y edema de la córnea. Si aparece cualquier combinación de estos síntomas oculares, los pacientes deben interrumpir el uso de bromuro de tiotropio y consultar inmediatamente un especialista. La sequedad de boca, observada con el tratamiento anticolinérgico, a largo plazo puede asociarse con caries dental. El bromuro de tiotropio no debe utilizarse con una frecuencia superior a una vez al día (ver sección 4.9).Las cápsulas de Spiriva® contienen 5,5 mg de lactosa monohidrato. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** Aunque no se han llevado a cabo estudios formales de interacción con otros fármacos, el polvo para inhalación de bromuro de tiotropio ha sido utilizado conjuntamente con otros medicamentos sin evidencia clínica de interacciones. Estos fármacos incluyen los broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas y corticoides orales e inhalados, utilizados habitualmente para el tratamiento de la EPOC.La administración simultánea de bromuro de tiotropio con otros medicamentos que contienen anticolinérgicos no ha sido estudiada y, por tanto, no se recomienda. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia** Embarazo: No se dispone de datos clínicos documentados para el bromuro de tiotropio en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva asociada a toxicidad materna (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Por lo tanto, Spiriva debería utilizarse durante el embarazo sólo cuando esté claramente indicado. Lactancia: Se desconoce si el bromuro de tiotropio se excreta en la leche materna. Aunque los estudios en roedores muestran que la excreción del bromuro de tiotropio en la leche materna es en pequeña cantidad, no se recomienda usar Spiriva durante la lactancia. El bromuro de tiotropio es un compuesto de acción prolongada. La decisión en cuanto a continuar/suspender la lactancia o continuar/suspender el tratamiento con Spiriva® debe tomarse considerando el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Spiriva para la mujer. Fertilidad: No se dispone de datos clínicos de fertilidad para tiotropio. Un ensayo preclínico realizado con tiotropio no mostró ninguna indicación de efecto adverso sobre la fertilidad (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La aparición de mareos, visión borrosa o cefalea pueden influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas** Resumen del perfil de seguridad: Muchas de las reacciones adversas listadas pueden atribuirse a las propiedades anticolinérgicas de Spiriva®. Resumen tabulado de reacciones adversas: Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas que se listan a continuación se basan en las tasas de incidencia bruta de las reacciones adversas (es decir, acontecimientos atribuidos a tiotropio) observadas en el grupo tratado con tiotropio (9.647 pacientes) obtenidas de un conjunto de 28 ensayos clínicos controlados con placebo, con periodos de tratamiento de 4 semanas a cuatro años. La frecuencia se define utilizando el siguiente convenio: Muy frecuentes (> 1/10); frecuentes (> 1/100, < 1/10); poco frecuentes (> 1/1.000, < 1/100); raras (>1/10.000, < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Clasificación por Órganos y Sistemas /Término preferente MedDRA: Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Deshidratación, frecuencia no conocida. Trastornos del sistema nervioso: Mareo, poco frecuente. Cefalea, poco frecuente. Alteraciones del gusto, poco frecuente. Insomnio, rara. Trastornos oculares: Visión borrosa, poco frecuente. Glaucoma, rara. Aumento de la presión intraocular, rara). Trastornos cardíacos: Fibrilación auricular: poco frecuente. Taquicardia supraventricular, rara. Taquicardia, rara. Palpitaciones, rara. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Faringitis, poco frecuente. Disfonía, poco frecuente. Tos, poco frecuente. Broncoespasmo, rara. Epistaxis, rara. Laringitis, rara. Sinusitis rara. Trastornos gastrointestinales: Sequedad de boca, frecuente. Reflujo gastroesofágico, poco frecuente. Estreñimiento, poco frecuente. Candidiasis orofaríngea, poco frecuente. Obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico, rara. Gingivitis rara. Glositis, rara. Disfagia, rara. Estomatitis, rara. Naúseas, rara. Caries dental, no conocida. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos del sistema inmunológico: Exantema, poco frecuente. Urticaria, rara. Prurito, rara. Hipersensibilidad -incluyendo reacciones inmediatas-, rara. Angioedema, rara. Reacción anafiláctica, no conocida. Infección cutánea, úlcera cutánea, no conocida. Sequedad de piel no conocida. Trastornos musculoesqueleticos y del tejido conjuntivo: Tumefaccion de las articulaciones, no conocida. Trastornos renales y urinarios: Disuria, poco frecuente. Retención de orina, poco frecuente. Infección del tracto urinario, rara. **Descripción de reacciones adversas seleccionadas:** En ensayos clínicos controlados, las reacciones adversas observadas generalmente fueron efectos adversos anticolinérgicos como la sequedad de boca, que ocurrió en aproximadamente un 4% de los pacientes. En 28 ensayos clínicos, la sequedad de boca provocó el abandono en 18 de los 9.647 pacientes tratados con tiotropio (0,2%). Reacciones adversas graves relacionadas con los efectos anticolinérgicos incluyen glaucoma, estreñimiento y obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico así como retención de orina. Otra población especial: Con la edad pueden aumentar los efectos anticolinérgicos. **4.9 Sobredosis** Las dosis elevadas de bromuro de tiotropio pueden provocar la aparición de signos y síntomas anticolinérgicos. No obstante, después de la administración de una dosis única inhalada de hasta 340 microgramos de bromuro de tiotropio en voluntarios sanos, no se observaron efectos adversos anticolinérgicos sistémicos. Adicionalmente, después de la administración de dosis de hasta 170 microgramos de bromuro de tiotropio durante 7 días a voluntarios sanos, no se observaron efectos adversos relevantes aparte de la sequedad de boca. En un estudio de dosis múltiple llevado a cabo en pacientes con EPOC, con una dosis diaria máxima de 43 microgramos de bromuro de tiotropio durante un período de cuatro semanas, no se observaron reacciones adversas significativas. La intoxicación aguda por ingestión oral accidental de cápsulas de bromuro de tiotropio es poco probable, debido a su baja biodisponibilidad oral. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS** (Ver ficha técnica completa) **6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1 Lista de excipientes** Lactosa monohidrato (conteniendo proteínas de la leche). **6.2 Incompatibilidades** No procede. **6.3 Período de validez** 2 años. Después de la primera apertura del blister: 9 días. Desechar el dispositivo HandiHaler 12 meses después de la primera utilización. **6.4 Precauciones especiales de conservación** No conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** Tiras blister de aluminio / PVC / aluminio que contienen 10 cápsulas. El HandiHaler es un dispositivo de inhalación de dosis única compuesto de materiales plásticos (ABS) y acero inoxidable. Tamaño de envases y dispositivos disponibles: Envase con 30 cápsulas (3 tiras blister), Envase con 60 cápsulas (6 tiras blister), Envase con 90 cápsulas (9 tiras blister), Envase con un dispositivo HandiHaler y 10 cápsulas (1 tira blister), Envase con un dispositivo HandiHaler y 30 cápsulas (3 tiras blister), Envase clínico: caja que contiene 5 envases con 30 cápsulas más un dispositivo HandiHaler, Envase clínico: caja que contiene 5 envases con 60 cápsulas. El dispositivo HandiHaler está envasado/disponible en un envase. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Boehringer Ingelheim International GmbH. Binger Strasse 17. D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** 64.796 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha de la primera autorización: 23/mayo/2002. Fecha de la renovación de la autorización: 4/noviembre/2006. **10.FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** Octubre 2013. **11. PRESENTACIÓN Y PVP** Envase con un dispositivo HandiHaler y 30 cápsulas. PVP IVA: 49,06 €. **12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN** Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Especialidad de aportación reducida.

Boehringer Ingelheim

ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS DE LAS PRUEBAS DE PROVOCACIÓN BRONQUIAL PARA EL DIAGNÓSTICO DE ASMA BRONQUIAL

A. Romero Falcón, J.F. Medina Gallardo, M. Ferrer Galván, P. Pérez-Morilla, P. Pérez Navarro, F.J. Álvarez Gutiérrez.

Unidad de Asma. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. H. U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Proyecto de investigación financiado por Fundación Neumosur 1/2009.

Resumen

Introducción: según el algoritmo diagnóstico de la Guía Española de Manejo del Asma (GEMA), el diagnóstico de asma bronquial debe objetivarse mediante la realización de pruebas de provocación bronquial, ante la negatividad de las previas. Recientemente, se han introducido sustancias como el manitol, por lo que sería importante establecer los criterios de indicación y la seguridad para los pacientes, en relación con sustancias usadas habitualmente, como la metacolina.

Objetivo: analizar la presencia de efectos secundarios y la tolerancia de los pacientes a las pruebas de provocación bronquial con metacolina y manitol para el diagnóstico de asma bronquial.

Material y método: se analizaron 108 pacientes con sospecha clínica de asma bronquial, nunca estudiados y sin tratamiento previo. A todos se le realizaron, con un intervalo de 24 horas, ambas pruebas diagnósticas en orden aleatorio. Se excluyeron aquellos con algún criterio de contraindicación para la realización de espirometría, fumadores de >10 paquetes/año y aquellos con tratamiento reciente con corticoides inhalados u orales. Se recogieron los efectos adversos en cada paciente y se analizó si existían diferencias significativas por el test Chi cuadrado y test exacto de Fisher.

Resultados: el 88,9% de los pacientes presentaron algún tipo de efecto secundario en el test de manitol (más frecuente tos y disnea), frente al 52,8% en el test de metacolina. Independientemente de la positividad de ambas pruebas, se objetivó mayor frecuencia de tos, náuseas y cefalea durante la realización del test de provocación con manitol frente al de metacolina.

Conclusiones: hemos objetivado, en los mismos pacientes, una peor tolerancia a la prueba de provocación con manitol frente a la metacolina no relacionada con la positividad de la prueba.

Palabras clave: metacolina, manitol, asma bronquial.

COMPARATIVE STUDY OF THE SECONDARY EFFECTS OF BRONCHIAL PROVOCATION TESTING TO DIAGNOSE BRONCHIAL ASTHMA

Abstract

Introduction: Based on the diagnostic algorithm by GEMA (Guía Española de Manejo del Asma or Spanish Asthma Management Guide), the diagnosis for bronchial asthma must be confirmed through bronchial provocation testing, in the light of negative prior tests. Recently, substances such as mannitol have been introduced, in which case, it would be important to establish indication and safety criteria for patients with regards to usually used substances such as methacholine.

Objective: Analyze secondary effects and patient tolerance to bronchial provocation testing with methacholine and mannitol to diagnose bronchial asthma.

Material and Method: 108 patients were analyzed, who were clinically suspected of having bronchial asthma, but never studied nor had they any prior treatment. All patients underwent, within a 24-hour interval, both diagnostic tests in random order. Those with some type of contraindication criteria to perform the spirometry were excluded, as were smokers of >10 packets/year and those recently treated with inhaled or oral corticoids. The adverse effects in each patient were collected and analyzed whether or not there were significant differences based on a Chi Square Test and Fisher Extract Test.

Results: 88.9% of the patients presented some type of secondary effect in the test with mannitol (most frequently coughing and dyspnea), compared to 52.8% in the methacholine test. Independently of the positivity of both tests, greater coughing, nausea and headache were observed during the provocation test when mannitol was used instead of methacholine.

Conclusions: We confirm that in the same patients, there is worse tolerance during the provocation test when mannitol is used than when methacholine is used. This fact is not linked to the positivity of the test.

Key words: methacholine, mannitol, bronchial asthma.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de sospecha de asma se debe considerar ante síntomas y signos clínicos característicos, como disnea, tos, sibilancias y opresión torácica. Sin embargo, la variabilidad e inespecificidad de estos síntomas y signos indica la necesidad de obtener pruebas diagnósticas más objetivas.

Entre ellas, la identificación de la respuesta excesiva a un broncoconstrictor (hiperrespuesta bron-

Recibido: 14 de octubre de 2014. Aceptado: 14 de enero de 2015.

Mª Auxiliadora Romero Falcón
auxiromero@separ.es

quial-HRB) puede ser de ayuda en pacientes con sospecha de asma y función pulmonar normal.

En las guías clínicas, como la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 2009), encontramos su indicación en el caso de sospecha clínica de asma bronquial con prueba broncodilatadora negativa (aumento de FEV_1 menor del 12% y de 200 ml). En tal caso, la variabilidad domiciliaria del flujo espiratorio máximo (FEM) > del 20%, la fracción de óxido nítrico exhalado (FENO) > 30 ppb o una prueba de broncoconstricción positiva establecerían el diagnóstico de asma[1].

Para el análisis de la hiperrespuesta bronquial, se pueden emplear agentes directos sobre las células musculares lisas de la vía aérea, como la metacolina o histamina, o indirectos, como adenosina monofosfato, manitol o solución salina hipertónica, que actúan aumentando la liberación de mediadores en la vía aérea. Ambos métodos causan bronconstricción, pero los indirectos muestran, por su mecanismo de acción, una mejor relación con la inflamación y la gravedad del asma e incluso para predecir el efecto del tratamiento antiinflamatorio (tabla 1).

En general, las pruebas de provocación bronquial tienen una elevada sensibilidad pero una especificidad limitada, por lo que son más útiles para excluir que para confirmar el diagnóstico de asma[2].

Dentro de los efectos secundarios de la metacolina, está descrito que algunos pacientes pueden presentar molestias faríngeas y tos seca. Los efectos son transitorios.

Dentro de los agentes indirectos, recientemente se ha introducido en nuestro país el manitol. La provocación con manitol puede ser menos complicada, porque sólo hay un método validado, mientras que, a modo de ejemplo, hay tres protocolos de uso habitual para la provocación con metacolina[3, 4].

La prueba de provocación bronquial con manitol está disponible como un kit de ensayo normalizado, que contiene las cápsulas llenas de esta sustancia y un inhalador de polvo seco (Osmohale®). Cuando se inhala, aumenta la osmolaridad del líquido de la superficie de las vías respiratorias, lo cual, a su vez, activa una cascada de eventos, que desemboca en la liberación de mediadores inflamatorios. La prueba es sencilla, puede ser rápida de ejecutar, no requiere un equipamiento complicado y la interpretación de sus resultados es fácil.

Normalmente, el manitol resulta un compuesto seguro y los efectos secundarios más comúnmente observados son la tos (83%), que en algunas ocasiones puede llegar a motivar la interrupción de la prueba, y la cefalea[5-7]. El efecto tusígeno está asociado al asma, independientemente de la broncoconstricción y tiende a disminuir tras el tratamiento con esteroides inhalados. La cefalea suele aparecer con mayor frecuencia en los sujetos con una prueba negativa, probablemente, por el alto número de maniobras de espiración forzada realizadas. El listado completo de sus efectos adversos, recogido en ficha técnica, aparece en la tabla 2.

Para el test con manitol se deberán observar las precauciones generales relativas a la realización de espirometrías.

Esta sustancia tiene un perfil de seguridad muy elevado, de tal manera que incluso ha sido aprobada como excipiente farmaceútico y también como aditivo alimentario (edulcorante).

El objeto de nuestro estudio fue comprobar la presencia de efectos secundarios de las dos pruebas, realizadas ambas en el mismo sujeto.

Tabla 1. Comparación entre estímulos directos e indirectos en las pruebas de provocación bronquial. (Normativa SEPAR).

	Directos	Indirectos
Función músculo liso	++++	++
Calibre de la vía aérea	++++	±
Inflamación	++	++++
Dosis necesaria	Baja	Alta
Limitación de dosis	No	Sí
Sensibilidad/especificidad	Alta/mediana	Baja/alta
Diagnóstico	Descartan	No descartan

Tabla 2. Efectos adversos descritos del manitol inhalado (ficha técnica Osmohale®).

Frecuentes (afecta a <1 de cada 10 personas, pero ≥1 de cada 100 personas).
Tos
Cefalea
Nasofaringitis/dolor laringofaríngeo
Rinorrea
Disnea
Náuseas
Vómitos
Opresión torácica
Poco frecuentes (afecta a <1 de cada 10 personas pero ≥1 de cada 1000 personas).
Mareo
Irritación ocular
Ronquera
Epistaxis
Eritema, extremidades frías
Epigastralgia
Diarrea
Úlcera bucal
Prurito, hiperhidrosis
Dolor musculoesquelético
Fatiga, sensación de nerviosismo
Sed

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio prospectivo, en el que se incluyeron a un grupo de pacientes (n=108) derivados por primera vez a una consulta de neumología a lo largo de un año, con sospecha clínica de asma bronquial y sin estudio previo por esta patología.

Pacientes: se reclutaron a todos los pacientes con síntomas sugestivos de asma bronquial, según los criterios de la GEMA 2009, previa realización de espirometría en margen de referencia (FEV_1/FVC>70%) y prueba broncodilatadora negativa (aumento de FEV_1<12%). Aquellos pacientes que realizaban, en el momento de la consulta, algún tratamiento con fármacos modificadores de la respuesta, como antihistamínicos, corticoides, broncodilatadores o teofilinas, fueron incluidos posteriormente, cumpliendo los tiempos de suspensión establecidos.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes con sospecha de asma bronquial y con respuesta broncodilatadora positiva (aumento de FEV_1≥12% y ≥200ml), patrón obstructivo o hipersensibilidad conocida al manitol o algún criterio de contraindicación para la realización de espirometrías. De igual modo, se excluyeron los pacientes con otras enfermedades respiratorias o con consumo acumulado de tabaco de más de 10 paquetes/año y aquellos en tratamiento con corticoesteroides inhalados u orales en los que la situación clínica del paciente no permitía su suspensión temporal.

Metodología:

Visita basal: el día de la inclusión se explicaba el estudio al paciente y se solicitaba la firma del consentimiento informado elaborado para este fin. Se rellenaba el protocolo inicial, que contenía la inclusión de las variables clínicas a estudio, evaluación de gravedad y de control, según GEMA 2009, y se realizaba la exploración funcional (espirometría con tests de broncodilatación en todos los casos- teóricos, según criterios SEPAR). Si cumplía los criterios

de inclusión se realizaba la medida de FENO y el test de provocación con manitol o metacolina en orden aleatorio.

Visita segunda: pasadas 24 horas de la primera visita, se realizaba el test de metacolina o manitol pendiente y se le indicaban al paciente las instrucciones para la medición del flujo espiratorio máximo (FEM), que comenzaba a realizar al día siguiente de la prueba y durante un período de dos semanas.

Se consideró positividad del test de metacolina, estimando la PD_{20}, definida como la dosis acumulada de metacolina que reducía el FEV_1 en un 20% ($PD_{20}FEV_1$). En el caso de manitol, se consideró respuesta positiva cuando:

a) se objetivó una caída del $FEV_1 \geq 15\%$ respecto al valor basal (usando el valor del FEV_1 tras la administración de 0 mg como comparador) (PD_{15}).
b) aparición de una disminución incremental del $FEV_1 \geq 10\%$ entre 2 dosis consecutivas.

Visita tercera: transcurridas cuatro semanas desde la primera visita, se evaluó el diagnóstico de asma bronquial (según el protocolo de la GEMA 2009) y se procedió a analizar los efectos secundarios presentes en cada una de las dos pruebas.

Todos los pacientes fueron tratados, por tanto, según las pautas de tratamiento habituales, dependiendo de su situación clínica y funcional, no habiendo modificaciones por el hecho de estar incluídos en este estudio.

El estudio fue aprobado previamente por el Comité Ético del Hospital Virgen del Rocío. El consentimiento informado incluyó toda la información detallada del estudio, con posibilidad de revocarlo en el momento que lo estimase oportuno. En la base de datos elaborada para el estudio no constó ningún dato personal de los pacientes (nombre, dirección, teléfono, historia clínica, etc) y sólo un número clave de referencia, que se relacionó con su historia clínica en ficha aparte, guardada por los investigadores.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis de tamaño de muestra necesaria: para conseguir una potencia del 80%, así como detectar diferencias en el contraste de la hipótesis nula mediante una prueba de McNemar para dos muestras relacionadas, y teniendo en cuenta que el nivel de significación es del 5% y asumiendo que la proporción en el grupo de referencia para una diferencia clínicamente relevante del 20%, fue necesario incluir al menos 97 pacientes en el estudio (estimando un porcentaje de pérdida del 10%, se necesitó un tamaño muestral mínimo de 107 pacientes). Las variables del estudio fueron: dosis de metacolina necesaria para una reducción del 20% del FEV_1 (PD_{20}) y de manitol para prueba positiva, tos, disnea, cefalea y náuseas, según los efectos secundarios más frecuentes descritos en estas pruebas. Realizamos estadística descriptiva de las variables del estudio. Para ello utilizamos variables absolutas y relativas, en el caso de variables cualitativas. Se realizó una comprobación de los grupos de estudio mediante test χ^2 o el test exacto de Fischer, cuando fue necesario para las variables cualitativas. Para analizar la concordancia entre las técnicas, se realizó el índice de Kappa. Se detectaron las diferencias en el contraste a través de la prueba de McNemar.

El nivel de significación estadística se estableció en $p<0,05$. El análisis estadístico se realizó con el paquete *Stadistical Package for Social* (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU) versión 17.0, de la Unidad de Apoyo a la Investigación del Hospital Universitario Virgen del Rocío.

RESULTADOS

La edad media de la muestra analizada fue de 37 años (14 - 68), el 60,2% mujeres y el 39,8% hombres. El 27% eran fumadores, el 17% exfumadores y el 54,6% nunca habían fumado.

Independiente del resultado de ambas pruebas diagnósticas, el 88,9% de los pacientes presentaron algún tipo de efecto secundario en el test de provocación con manitol, frente al 52,8 % en el test de metacolina (tabla 3).

Dentro de los efectos secundarios, destaca que el 77,8% de los que realizaron la prueba con manitol presentaron tos, que cedió en todos los casos con la administración de 2 inhalaciones de salbutamol. En ningún caso fue necesario otro tipo de tratamiento para su desaparición. La tos estuvo presente sólo en el 14,8% de los pacientes a los que se les realizó la prueba con metacolina. Se trataron del mismo modo que la tos tras manitol.

En cuanto a la disnea, apareció en el 32,4% de los pacientes en los que se administró metacolina y en el 28,7% de los pacientes en la prueba de manitol. Sin embargo, no obtuvimos diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

La cefalea y las náuseas aparecieron en el 6,5 y 11% respectivamente, sólo cuando los pacientes eran sometidos a la prueba de manitol, no en el caso

de la metacolina. La cefalea comenzó aproximadamente a las dos horas después de finalizada la prueba, lo que puede estar justificado por el número de espirometrías que ésta requiere para concluirla, en el caso de negatividad. La aparición de náuseas, ausente en el caso de la prueba de metacolina, se objetivó en el momento de la prueba, sin poder relacionarse con ninguna circunstancia en especial. La relación de efectos secundarios se recoge en la tabla 3.

En el análisis de la presencia de efectos secundarios en relación con el resultado de la prueba, obtuvimos, en el caso del manitol, diferencia estadísticamente significativa en la aparición de disnea y opresión torácica, según el resultado final de la prueba, registrándose más síntomas en los casos de test positivo.

Del mismo modo, obtuvimos en la técnica con metacolina una *p* significativa, en relación con la tos y la opresión, cuando el resultado fue positivo (tabla 4).

Finalmente, al comparar los síntomas registrados durante la realización de las dos técnicas y considerando el resultado de ambas, obtuvimos una diferencia estadísticamente significativa en la aparición de mayor frecuencia de tos, náuseas y cefalea durante la realización del test de provocación con manitol frente al de metacolina, de forma independiente a la positividad del resultado.

Tabla 3. Efectos adversos tras las pruebas, independientes al resultado.

	MANITOL	METACOLINA
Tos	77,8% (p<0,01) *	14,8% *
Disnea	28,7% (*pns*)	32,4%
Náuseas	6,5% (p<0,01) +	0
Cefalea	11% (p<0,001) +	0
Opresión torácica	31,5% (*pns*)	37%

* Test Chi-Cuadrado; + Test exacto Fisher; *pns*: *p* no significativa

Tabla 4. Efectos secundarios, según el resultado de las pruebas (pns: p no significativa).

	MANITOL			METACOLINA			*p*
	Positivo	Negativo	*p*	Positivo	Negativo	*p*	
Tos	80%	77,10 %	*pns*	23%	12,2%	*pns**	p<0,01
Disnea	72%	15,6%	p<0,01	77%	28,3%	p<0,01*	*pns*
Náuseas	4%	2,4%	*pns*	0	0		p<0,01
Cefalea	4%	13,2%	*pns*	0	0		p<0,01
Opresión torácica	68%	20,4%	p<0,01	65,4%	28%	p<0,01*	*pns*

DISCUSIÓN

Aunque la medida de la hiperreactividad bronquial ha sido utilizada desde hace años en el asma bronquial, en la actualidad cada vez tiene un mayor protagonismo como medida necesaria, en muchos casos, para su diagnóstico y como marcador de gravedad y de la evolución de la enfermedad[8]. En este sentido, la comparación de los efectos secundarios de ambas pruebas en los mismos pacientes nos puede orientar sobre a qué tipo de prueba diagnóstica estaría indicada, a pesar de la presencia de efectos secundarios conocidos y nos puede ayudar a establecer el papel de ambos métodos diagnósticos en la práctica clínica.

En nuestro estudio, encontramos un mayor número de efectos secundarios con manitol en relación a la prueba de metacolina, que fueron de tipo leve y cedieron con tratamiento broncodilatador.

Previamente a la realización de las exploraciones, en todos los pacientes se tuvo en cuenta la ausencia de contraindicaciones al empleo de estas sustancias y se consideró en todos los casos la suspensión previa de medicación que interfiriera con los resultados.

En cuanto al control de la presencia de efectos secundarios, se consideraron todos los requisitos materiales y de personal sanitario que deben ser tenidos en cuenta, independientemente del tipo de prueba de provocación. Todas fueron realizadas bajo supervisión de un médico especializado y familiarizado con todos los aspectos de la técnica de las pruebas de provocación por inhalación, teniendo en cuenta las contraindicaciones, advertencias y precauciones, y el manejo de la insuficiencia respiratoria en caso de necesidad. Previo a las pruebas, se comprobó que los equipos y la medicación de emergencia estaban inmediatamente disponibles en el caso que hubiera que tratar una insuficiencia respiratoria aguda.

Es importante indicar que los resultados han sido analizados teniendo en cuenta el resultado de la prueba diagnóstica, por la mayor probabilidad de presencia de síntomas si la prueba era positiva. Con ambas pruebas hubo opresión y disnea como síntomas relacionados con la positividad de la prueba de provocación, mientras que otros efectos secundarios (tos, náuseas, cefaleas) se dieron, más frecuentemente, de forma significativa con manitol, independientemente del resultado de la prueba, por lo que pueden considerarse efectos secundarios, propiamente dichos.

Por tanto, hemos objetivado en los mismos pacientes una peor tolerancia a la prueba de provocación con manitol, acorde con lo descrito en la bibliografía y en la ficha técnica del producto.

Este dato, que a priori puede tener un efecto negativo sobre la indicación de la prueba de manitol, puede sustentar la necesidad de encontrar el perfil candidato a la realización de esta prueba. En determinadas circunstancias, la indicación de la prueba de manitol puede presentar ventajas con respeto a otras pruebas diagnósticas, como en el caso de monitorizar la evolución del asma ocupacional y como alternativa para el diagnóstico del asma de esfuerzo. Por tanto, dichos efectos secundarios pueden estar supeditados por la indicación de esta prueba para diagnosticar la enfermedad. Además, se podría plantear su realización para evaluar la efectividad del tratamiento antiasmático o establecer el grado de control alcanzado[9-12]. De hecho, pese a los efectos secundarios del manitol, el Comité Olímpico Internacional aprobó su uso para el estudio de la hiperreactividad bronquial en atletas de élite y para justificar el empleo de agonistas β2-adrenérgicos antes de una competición deportiva[13].

En cualquier caso, si hubiésemos obtenido mayor número de pacientes con síntomas de asma de esfuerzo, los datos se verían reforzados por la presencia de mayor número de diagnósticos. Por otro lado, en nuestro estudio, aunque se ha tenido en cuenta el efecto limitado de menos de 24 horas de cualquier sustancia broncoconstrictora, quizás en estudios posteriores deberían programarse ambas pruebas con un mayor intervalo de tiempo.

En conclusión, encontramos un mayor número de efectos secundarios tras la realización de la prueba de provocación con manitol en relación a la metacolina, independientemente de los resultados de la prueba. Estos efectos secundarios son leves y desaparecen en todos los casos. Es necesario establecer un "perfil" de pacientes en los que sea de mayor utilidad la realización de una u otra prueba de provocación para su correcto diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guía Española de Manejo del Asma. Gema 2009. www.gemasma.com
2. Perpiñán M, García Rio F, Álvarez Gutiérrez FJ et al. "Normativa sobre el estudio de la hiperrespuesta bronquial inespecífica en el asma" Arch Bronconeumol 2013; 49: 432-46.
3. Leuppi JD. Bronchoprovocation tests in asthma: direct versus indirect challenges. Curr Opin Pulm Med 2014 Jan; 20 (1): 31-6.
4. Currie GP, Haggart K, Brannan JD et al. Relationship between airway hyperresponsiveness to mannitol and adenosine monophosphate. Allergy 2003 58: 762-766.
5. Leuppi JD, Brannan JD, Anderson SD. Bronchial provocation tests: the rationale for using inhaled mannitol as a test

for airway hyperresponsiveness. Swiss Medical Weekly 2002; 132: 151-158.
6. Barben J, Kuehni CE, Strippoli MP et al. Swiss Paediatric Respiratory Research Group. Mannitol dry powder challenge in comparison with exercise testing in children. Pediatr Pulmonol 2011 Sep; 46 (9): 842-8.
7. Anderson SD. Provocative challegners to help diagnose and monitor asthma: exercise, methacholine, adenosine and mannitol. Curr Opin Pulm Med 2008; 14: 39-45.
8. Posrbjerg C, Brannan JD, Anderson SD et al. Relationship between airway responsiveness to mannitol and to methacholine and markers of airway inflammation, peak flow variability and quality of life in asthma patients. Clin Expe Allergy 2008; 38: 43-50.
9. Porsbjerg C, Rasmussen L, Thomsen SF et al. Response to mannitol in asymptomatic subjects with airway hyper-responsiveness to methacholine. Clin Exp Allergy 2007 Jan; 37 (1): 22-8.
10. Porsbjerg C, Brannan JD, Anderson SD et al. Relationship between airway responsiveness to mannitol and to methacholine and markers of airway inflammation, peak flow variability and quality of life in asthma patients. Clinical and Experimental Allergy 2007; 38: 43-50.
11. Daviskas E, Anderson SD, Young IH. Inhaled mannitol changes the sputum properties in asthmatics with mucus hypersecretion. Respirology 2007; 1440-1843.
12. Sverrild A, Porsberg C, Thomsen SF et al. Diagnostic properties of inhaled mannitol in the diagnosis of asthma: a population study. Allergy Clin Immunol 2009 Nov; 124: 928-32 [K3] Clinical Study.
13. Arie S. What can we learn from asthma in elite athletes? BMJ 2012; Apr 24; 344: e2556.

NOTAS CLÍNICAS

EMBOLIA PARADÓJICA SECUNDARIA A TROMBO EN AURÍCULA DERECHA ASOCIADA A CATÉTER VENOSO CENTRAL

R. Morillo Guerrero, R. Sánchez-Oro Gómez, L. Marín Barrera.

Servicio de Neumología. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. H. U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Primer caso clínico premiado en el Congreso 2015

INTRODUCCIÓN

La colocación de catéter venoso central (CVC) es una práctica común en el ámbito hospitalario. Ya sea para paso de fármacos, sueroterapia o nutrición parenteral, o hemodiálisis en pacientes que aun no cuentan con fístula arterio venosa para tal fin. Una de las principales complicaciones relacionadas con este uso es la formación de trombos sintomáticos o asintomáticos. Las trombosis en el interior de las cámaras cardiacas están asociadas con un mayor riesgo de mortalidad, debido a su capacidad de embolizar en los vasos pulmonares[1]. El trombo en aurícula derecha (AD) inducida por catéter (CRAT del inglés *catheter–induced right atrial thrombi)* es una complicación grave, que se asocia a la canulación de CVC, en especial con el catéter de tres luces[2-4]. El CRAT puede presentar complicaciones graves, como el tromboembolismo pulmonar (TEP), infección por émbolos sépticos, arritmias y riesgo de embolización sistémica, en el supuesto de que el paciente presente foramen oval permeable, en cuyo caso la mortalidad se eleva por encima del 45%. No hay en la literatura estudios controlados que definan el manejo óptimo de estas situaciones. Lo único que existen son casos aislados publicados donde se expone el tratamiento realizado, que puede ser: anticoagulación, trombolisis sistémica o trombectomía quirúrgica, con resultados diversos[5, 6].

CASO CLÍNICO

Mujer de 37 años con antecedente de enfermedad poliquística del adulto con afectación hepatorrenal, enfermedad renal crónica en estadio 5-D y en hemodiálisis a través de CVC insertado para este fin. Tres meses después de la colocación del catéter, presenta evento isquémico cerebral en territorio de la arteria cerebral media izquierda. En estudio ecocardiográfico, se descubre shunt derecha–izquierda, debido a la presencia de foramen oval permeable sin evidencia de trombo intracavitario cardiaco; además, se observa aneurisma móvil de 15 mm del septo interauricular. Se realiza estudio de hipercoagubilidad, por sospecha de que se trate de embolismo paradójico. Se determina estado de hiperhomocisteinemia leve con anticuerpos anticardiolipina positivos. Cinco meses después del evento cerebrovascular es ingresada en nefrología, debido a que en ecocardiografía transesofágica (ETE) de control, se evidencia trombo móvil de gran tamaño (1,4 x 1 cm) adherido a la punta del cáteter permanente tunelizado en AD (Figura 1).

A su ingreso, llama la atención la parálisis facial central derecha y hemiparesia derecha de predominio braquial residual. El resto del examen físico no muestra hallazgos reseñables. Dada la situación clínica, se consulta con el departamento de Neumología, y se realizan planteamientos a cada uno de los servicios que podrían estar implicados en el tratamiento:

1) Con el servicio de radiología vascular e intervencionista para valorar extracción del coágulo; pero esta actuación se desestima por la existencia de foramen oval permeable y el alto riesgo de desprendimiento durante su manipulación, pudiendo ocasionar nuevo ictus cerebral por embolia paradójica.
2) El servicio de cardiología para valorar el cierre del foramen oval, y se considera, igualmente no indicado el cierre, por alto riesgo de desprendimiento

Recibido: 0 de diciembre de 0000. Aceptado: 27 de mayo de 2015.

Luis Jara Palomares
luisoneumo@hotmail.com

del trombo durante el procedimiento.

3) Cirugía cardiaca para valoración quirúrgica (trombectomía), quienes desestiman la intervención.

Ante esta situación, se decide continuar con la anticoagulación con heparina sódica como único tratamiento. Se procede a la colocación de CVC femoral transitorio para tratamiento y diálisis, dejando inutilizado el primero. La paciente cursa asintomática desde este momento.

Un mes después, en control ecocardiográfico, ya no se objetivan las imágenes del trombo existente a nivel de la punta del catéter que se vio en estudio previo (Figura 2). Ante esta situación, se plantearon dos hipótesis: o el trombo se había disuelto, o bien, había migrado, provocando un TEP asintomático. Por este motivo, se realiza angio-TAC de tórax, con el que se documenta la presencia de TEP periférico en lóbulo inferior derecho y varios focos subpleurales en lóbulo inferior izquierdo. La paciente desde entonces continúa tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis de 1mg/kg/ cada 12 horas, sin complicaciones.

Se difiere tratamiento quirúrgico definitivo del foramen oval permeable, el cuál fue realizado dos meses después mediante cierre percutáneo con dispositivo Amplatzer de 25 mm. La paciente es dada de alta con tratamiento anticoagulante con warfarina y antiagregación con clopidogrel.

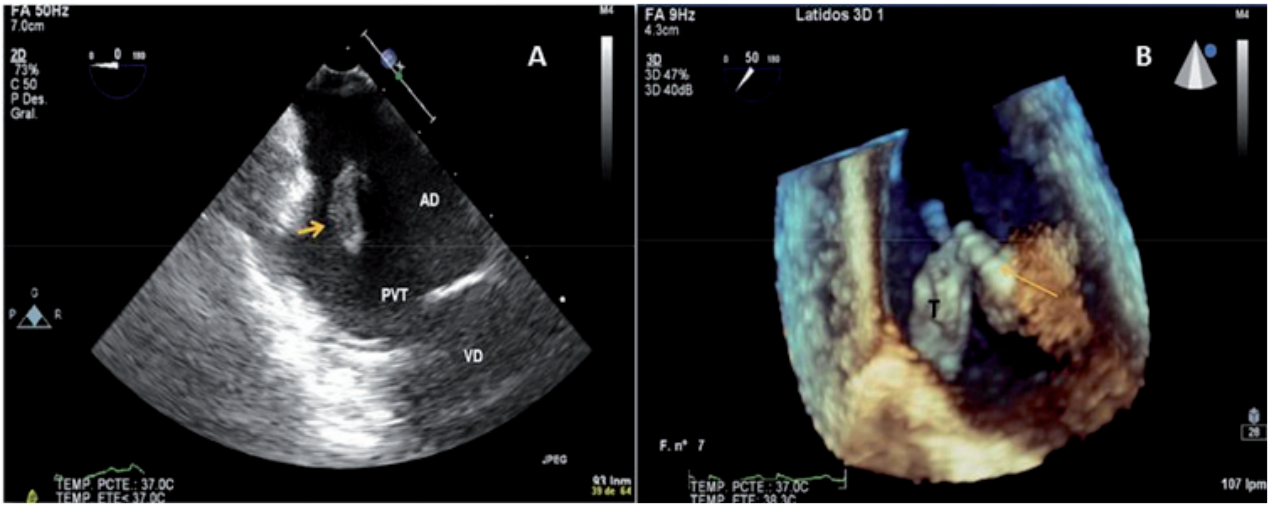

Figura 1. A. Ecocardiograma transesofágico (ETE) plano horizontal a 0º. Imagen de trombo adherido a la punta del catéter venoso central (flecha). PVT: plano de la válvula tricúspide. VD: ventrículo derecho. B. ETE plano horizontal a 50º con reconstrucción 3D. Visión caudal. Imagen del trombo (T) y del catéter (flecha).

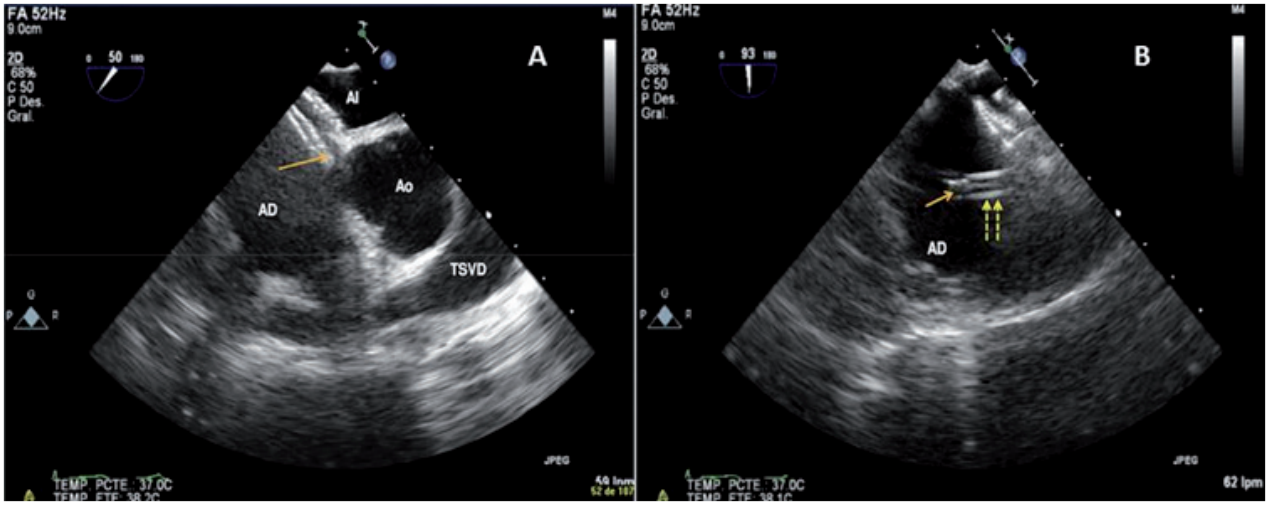

Figura 2. A. Ecocardiograma transesofágico (ETE) plano vertical a 50º para apreciar el recorrido del catéter en aurícula derecha (AD) con la punta libre del trombo (flecha)- AD: aurícula derecha. Ao: Válvula aórtica. TSVD: tracto de salida del ventrículo derecho. AI: aurícula izquierda. B. ETE plano horizontal a 93º para apreciar recorrido del catéter de doble luz en AD con la punta libre de trombo (flecha). Doble flecha: catéter.

DISCUSIÓN

La trombosis es una complicación relativamente frecuente, que se asocia con el uso de CVC. Varía en función del sitio de inserción y presenta una incidencia general entre un 2% a un 4%. El TEP se produce en aproximadamente el 15% de los individuos con trombosis venosa profunda (TVP) relacionada con CVC en extremidad superior. Se define como tromboembolia cardíaca derecha (CRAT) a una trombosis venosa profunda que emboliza a cavidades derechas del corazón, principalmente a la AD, o se forma en dicha ubicación de "novo", asociada a la presencia de CVC. La incidencia de CRAT se documenta en un 8 - 13% de pacientes oncológicos y en un 5,4% de pacientes en hemodiálisis[7, 8]. El mecanismo de formación parece ser debido al trauma y roce repetido en la pared auricular, causado por el movimiento del catéter y a los movimientos cardiacos. El daño endotelial desencadena la activación de la cascada de anticoagulación, agregación plaquetaria y formación del trombo en el punto de contacto con la pared auricular [9, 10].

La clasificación se basa en su morfología: tipo A, trombos con una gran movilidad y que pueden pasar a través de la válvula tricúspide y tipo B, aquellos que están unidos a la pared atrial derecha o ventricular y se pueden originar debido a cuerpos extraños o cámaras cardiacas estructuralmente anormales. El tipo A se relaciona con alta incidencia de TEP, mientras que el tipo B se asocia con una alta mortalidad[11].

La tromboembolia cardiaca derecha está asociada con el TEP en alrededor del 4 - 6% de los casos y aumenta la mortalidad a tres meses del 16% al 29% [12, 13]. Para un paciente con CRAT con sospecha de TEP se debería iniciar inmediatamente la anticoagulación de no existir contraindicaciones[1]. Stavroulopoulos *et al.*, documentaron una incidencia de TEP en un 14% y una mortalidad del 18% en paciente con CRAT tipo B[10].

En pacientes hemodinámicamente inestables y con CVC, debe realizarse ecocardiograma para valoración de la dilatación y disfunción del ventrículo derecho (VD) y descartar la existencia de CRAT. La ETE es preferible a la ecocardiografía transtorácica (ETT), debido a su mayor capacidad para detectar y caracterizar la morfología de coágulos intra-cavitarios cardiacos.

Sobre el manejo óptimo de estos pacientes, no hay nada establecido, pero según lo revisado en la literatura se podrían tomar las siguientes pautas: en primer lugar, retirar el CVC, de hemodiálisis en nuestro caso. En un estudio realizado con regresión logística, se determinó que la permanencia del catéter ante la presencia de CRAT es un factor independiente y se asocia con la mortalidad de forma significativa[10]. Otra razón para retirar el catéter es la presencia de bacteriemia, ya que la infección crea un entorno trombogénico, o la trombosis puede servir como nido para colonización y posterior bacteriemia, siendo bien conocida su asociación[14,15].

Uno de los principales riesgos de la retirada del catéter es el riesgo potencial de TEP debido al desprendimiento de trombos. Sin embargo, este puede minimizarse si diferimos la retirada hasta después de haber introducido la terapia anticoagulante, como en nuestro caso. En un estudio previo, se comparó la cirugía con el tratamiento anticoagulante en este tipo de pacientes, no encontrándose diferencias en cuanto a la mortalidad[16]. Debido a la eficacia similar entre la anticoagulación y la cirugía, y la conveniencia de la primera, se propone la anticoagulación como tratamiento de primera línea, si no está contraindicado.

Si se utiliza una HBPM, debe mantenerse una supervisión frecuente del factor anti-Xa, ya que el fármaco puede acumularse con el tiempo. Aunque una de las ventajas de la HBPM es que puede administrarse ambulatoriamente, se recomienda el ingreso de los pacientes con esta patología. La duración de la hospitalización se debe determinar por el estado clínico del paciente, complicaciones asociadas y la respuesta al tratamiento[13].

La trombectomía quirúrgica puede ser el tratamiento de elección en otras dos situaciones. La primera es cuando el CRAT es ≥ 60 mm, ya que no se ha encontrado ningún caso en el que el tratamiento anticoagulante haya demostrado eficacia[17]. La segunda es cuando hay anomalías cardíacas o complicaciones que pueden corregirse simultáneamente en la embolectomía quirúrgica. Van Laecke et al., presentaron el caso de un paciente con un foramen oval permeable que se reparó en el momento de la trombectomía, reduciendo el riesgo de una embolia paradójica subsiguiente[18].

La eliminación intravascular percutánea del CRAT puede representar una alternativa en pacientes de alto riesgo, en los que anticoagulación está contraindicada.

En conclusión, creemos que el manejo y tratamiento definitivo de la CRAT debe ser valorado estrechamente por un equipo multidisciplinar para tomar las decisiones que mejor se adecuen para cada caso en particular. Mostramos un caso excepcional, en el que se evidencia antecedente de embolismo paradójico previo secundario a foramen oval permeable, y CRAT manejado de forma adecuada con tratamiento anticoagulante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burns KE, McLaren A. Catheter-related right atrial thrombus and pulmonary embolism: a case report and systematic review of the literature. Can Respir J. 2009 Sep-Oct; 16(5): 163-5.
2. Roos P Jr, Ehrenkranz R, Kleinman CS et al. Thrombus associated with central venous catheters in infants and children. J Pediatr Surg 1989; 24: 253–6.
3. Korones DN, Buzzard CJ, Asselin BL et al. Right atrial thrombi in children with cancer and indwelling catheters. J Pediatr 1996; 128: 841–6.
4. Naidoo DP, Singh B, Haffejee A. Cardiovascular complications of parenteral nutrition. Postgrad Med J 1992; 68: 629–33.
5. Kinney EL, Wright RJ. Efficacy of treatment of patients with echocardiographically detected right–sided heart thrombi: a metaanalysis. Am Heart J 1898: 118: 569–73.
6. Rose PS, Punjabi NM, Pearse DB. Treatment of right heart thromboemboli. Chest 2002; 121: 806–14.
7. Gilon D, Schechter D, Rein AJ et al. Right atrial trombi are related to indwelling central venous catheter position: Insights into time course and possible mechanism of formation. Am Heart J 1998; 135: 457–62.
8. Shah A, Murray M, Nzerue C. Right atrial thrombi complicating use of central venous catheters in hemodialysis. J Vasc Access 2005; 6: 18–24.
9. Fuchs S, Pollak A, Gilon D. Central venous catheter mechanical irritation of the right atrial free Wall: a cause for thrombus formation. Cardiology 1999; 91: 169–72.
10. Forauer AR, Theoharis C. Histologic changes in the human vein wall adjacent to indwelling central venous catheters. J Vasc Interv Radiol 2003; 14: 1163-8.
11. European Working Group on Echocardiography. The European Cooperative Study on the clinical significance of right heart thrombi. Eur Heart J 1989; 10: 1046–59.
12. Torbicki A, Galie N, Covezzoli A et al.; on behalf of the ICOPER Study Group. Right heart thrombi in pulmonary embolism: Results from the International Coooperative Pulmonary Embolism Registry. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 2245-51.
13. Chakko S, Richards F III. Right-sided cardiac thrombi and pulmonary embolism. Am J Cardiol 1987; 59: 195-6.
14. Negulescu O, Coco M, Croll J et al. Large atrial thrombus formation associated with tunneled cuffed hemodialysis catheters. Clin Nephrol 2003; 59: 40–6
15. Timsit JF, Farkas JC, Boyer JM et al. Central vein catheter related thrombosis in intensive care patients: incidence, risks factors, and relationship with catheter-related sepsis. Chest 1998; 114: 207–13.
16. Aydogdu S, Celebi OO, Sahin D. Hemodialysis catheter: induced giant right atrial thrombus. Blood Coagul Fibrinolysis 2010; 21: 363–4.
17. Lin CJ, Chen HH, Chen YC et al. Catheter-related atrial thrombus resolved after catheter removal in a patient on hemodialysis. South Med J 2008; 101: 662–3.
18. Van Laecke S, Dhondt A, de Sutter J et al. Right atrial thrombus in an asymptomatic hemodialysis patient with malfunctioning catheter and patent foramen ovale. Hemodial Int 2005; 9: 236–40.

MUJER DE 58 AÑOS CON DOLOR CENTROTORÁCICO Y ALTERACIÓN EN LA RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

I.M. Ordóñez Dios, F. Montoro Ballesteros, M.T. Rueda Zafra, B. Roldán Reguera.

UGC Neumología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Segundo caso clínico premiado en el Congreso 2015

Resumen

La microlitiasis alveolar es una enfermedad pulmonar difusa infrecuente que se caracteriza por el depósito intraalveolar de formaciones esféricas de fosfato cálcico (microlitos). Se puede presentar a cualquier edad diagnosticándose, en gran parte de los casos, de forma incidental. Aunque la etiología no está del todo aclarada, un 30 - 50% de los pacientes presentan un componente familiar, heredándose de forma autosómica recesiva. Se conoce que dichas alteraciones se relacionan con un gen transportador del fosfato sódico en las células alveolares (SLC34A2), localizado en el cromosoma 4. Esta enfermedad suele ser asintomática hasta estadios finales, existiendo una clara disociación clínico-radiológica. No existe ningún tratamiento específico, siendo el trasplante pulmonar una alternativa posible en estados avanzados.

Se presenta el caso de una paciente de 58 años, diagnosticada de forma incidental de microlitiasis alveolar y su evaluación como potencial candidata a trasplante pulmonar.

Palabras clave: microlitiasis alveolar, calcificaciones pulmonares, trasplante pulmonar.

58 YEAR OLD WOMAN WITH CENTRAL-THORACIC PAIN AND ALTERATIONS IN THE THORAX X-RAY

Abstract

Pulmonary alveolar microlithiasis (PAM) is a rare disease of unknown cause, characterized by intra-alveolar spherical deposits of calcium phosphate (microlites). These may appear at any age, and for the most part, are diagnosed incidentally. Although the etiology is not fully understood, between 30 - 50% of the patients seem to have a genetic component, inheriting it in an autosomal recessive pattern. It is known that said alteration is linked to a gene transporting sodium phosphate in the alveolar cells (SLC34A2), located in chromosome 4. This disorder is usually asymptomatic until the final stages, with a clear clinical-radiological dissociation. There is no specific treatment, with lung transplant being the only possible alternative in advanced stages. The case of a 58 year old patient is presented. She was diagnosed with alveolar microlithiasis by chance and assessed as a potential candidate for lung transplant.

Key words: Pulmonary alveolar microlithiasis, pulmonary calcifications, lung transplant.

INTRODUCCIÓN

La microlitiasis alveolar es una enfermedad pulmonar difusa infrecuente. Fue descrita por primera vez en 1918 por Harbitz[1] y se caracteriza por el depósito de partículas esféricas de fosfato cálcico (microlitos) en estructuras alveolares. Aunque la etiología no está del todo aclarada, en los casos familiares de la enfermedad, de herencia autosómica recesiva, se identifica una mutación en el gen SLC34A2, localizado en el cromosoma 4, que codifica un cotransportador de sodio dependiente de fosfato. Lo más característico de la enfermedad es la disociación clínico-radiológica, diagnosticándose de forma incidental en la mayoría de las ocasiones. El único tratamiento reconocido es el trasplante pulmonar. No existen patrones claros en cuanto al momento de incluir en lista de espera a estos pacientes, pero se asume que debe realizarse antes de la aparición de hipertensión pulmonar secundaria y afectación de cavidades derechas[2].

Se presenta el caso de una paciente de 58 años, diagnosticada de microlitiasis alveolar y derivada a una unidad de trasplante como potencial candidata a su inclusión en lista activa.

CASO CLÍNICO

Paciente de 58 años, derivada para evaluación pretrasplante pulmonar. Trabajadora ocasional como temporera en la agricultura en Francia. Sin antecedentes familiares de interés. Entre sus antecedentes personales destaca que, en los controles previos a la entrada en Francia, ya le habían comen-

Recibido: 0 de diciembre de 0000. Aceptado: 17 de junio de 2015.

Isabel María Ordóñez Dios
isabelordonezdios@gmail.com

tado la presencia de alteraciones radiográficas no bien definidas. No refería enfermedades sistémicas. Sí refería hipercolesterolemia y síndrome ansioso-depresivo en tratamiento farmacológico (Simvastatina y Zolpidem). Diagnosticada en el año 2000 de un carcinoma ductal infiltrante en mama izquierda, tratado con resección parcial, seguida de quimio y radioterapia, sin tratamiento hormonal. En la evaluación preanestésica ya le comentaron la existencia de alteraciones radiológicas, sin completar estudio en ese momento. La paciente se había mantenido asintomática hasta hacía un año, cuando presentó un episodio de dolor centrotorácico de características opresivas, sin cortejo vegetativo ni irradiación. Fue valorada por Cardiología realizándose despistaje de cardiopatía isquémica. En ese momento, en la ecocardiografía sólo destacaba la presencia de valores en el límite alto de la normalidad de presión sistólica pulmonar (PsAP 49 mmHg). En la radiología simple del tórax se apreciaba una afectación parenquimatosa extensa, con presencia de un patrón de calcificación difusa y en la tomografía torácica (TC) múltiples condensaciones de densidad cálcica con pseudobroncograma aéreo, compatibles con el diagnóstico de microlitiasis alveolar. Una biopsia transbronquial identificó la presencia de microlitos en las muestras obtenidas. Ante la presencia de disnea a moderados-grandes esfuerzos y la ausencia de tratamiento adecuado, se derivó para su valoración como candidata a trasplante. La exploración física por sistemas y aparatos era anodina. Únicamente destacaba una saturación arterial de oxígeno (SatO2) respirando aire ambiente de 93% y la presencia de crepitantes secos bibasales, con preservación del murmullo vesicular en la auscultación pulmonar. No se identificaron acropaquias. Los resultados más reseñables de las pruebas complementarias fueron los siguientes:

- Hemograma, bioquímica rutinaria, coagulación, proteinograma, VSG y PCR normal.
- Metabolismo fosfo-cálcico: calcio 9,6 mg/dL (8,4 – 10,2), calcio corregido con proteínas 9,9 mg/dL (8,5 – 10,5), fosfato 3,3 mg/dL (2,3 – 4,7). Función renal e iones dentro de la normalidad.
- Radiografía de tórax (Imagen 1): patrón de calcificación difusa, con definición anatómica de las pleuras y silueta cardíaca y mayor afectación de los lóbulos inferiores.
- TAC torácico (Imagen 2): extensa calcificación de todas las estructuras parenquimatosas pulmonares, bilateral, simétrica, difusa y con predominio por campos inferiores. No se observaban adenopatías axilares, hiliares ni mediastínicas.
- Espirometría: FVC 1,96 (77,4%), FEV1 1,71 (89,5%), FEV1/FVC 87,3%. MMEF25-75: 2,09 (75,6%), ITGV 2,09 (90,7%), VR 1,51 (98%), TLC 3,53 (93,5%), DLCO 2,58 (41%), VA 3,04 (83,6%), DL/VA 0,85 (51%).
- Gasometría arterial sin oxígeno: pH 7,41; pCO2 36; pO2 72; HCO3 22,8.
- Test de 6 minutos marcha: se observó desaturación al 85% en el primer minuto, por lo que se detuvo la prueba y se completó con oxígeno suplementario. Precisó 2 lpm, recorriendo 307 metros sin paradas y con $SatO_2$ mínima de 91%.
- Electrocardiograma: ritmo sinusal, sin crecimiento de cavidades derechas. Eje QRS normal.
- Ecocardiografía: ventrículo izquierdo no hipertrófico, de tamaño y función sistólica global y segmentaria normal (Dd 42mm, Ds 23mm, FE 77%). Aurícula izquierda normal. Raíz aórtica normal. Cavidades derechas normales. Llenado ventricular izquierdo con ligero déficit de relajación. No anomalías valvulares ni pericárdicas.

Se le indicó oxígeno líquido al esfuerzo a flujo de 2 lpm. La paciente no consideró que su calidad de vida estuviera lo suficientemente afectada como para ser incluida en lista de trasplante pulmonar, por lo que se programó su seguimiento ambulatorio. Durante el año de seguimiento ambulatorio, la paciente continúa presentando el mismo grado de disnea e intolerancia al ejercicio (grado I de la MRC), con deterioro funcional progresivo hasta la insuficiencia respiratoria pero con irregular cumplimiento de la oxigenoterapia.

Figura 1. Rx de tórax con patrón de calcificación difusa bilateral

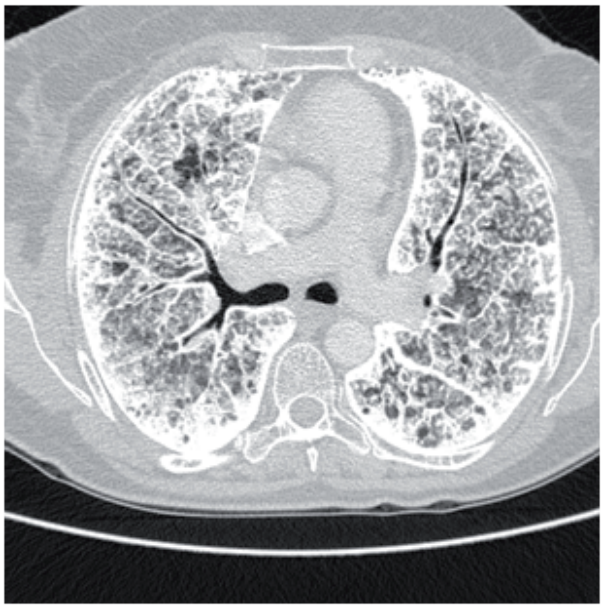

Figura 2. TAC torácico con extensa calcificación de todas las estructuras parenquimatosas

DISCUSIÓN

La microlitiasis alveolar es una enfermedad difusa pulmonar rara, con menos de 600 casos diagnosticados en el mundo3. No existen diferencias de género, pero si de localización geográfica. Predomina en países como Turquía, Italia o Estados Unidos. Están descritos tanto casos esporádicos como familiares en un 30 - 50%[4].

Aunque la etiología no está del todo aclarada, se postula que la mutación del gen SLC34A2 es la principal causa de esta enfermedad. Dicho gen codifica al cotransportador IIb de sodio, dependiente de fosfato (NaP-IIb) y se expresa, principalmente en el pulmón, en las células alveolares tipo 2, productoras de surfactante. La pérdida de función del gen puede producir una disminución de la captación celular de fosfato que, a su vez, puede conducir a la formación de microlitos intraalveolares[5]. Aunque el gen SLC34A2 está implicado en la homeostasis del fosfato en muchos órganos, incluido el pulmón, los niveles de calcio y fosfato en sangre son normales[5].

La enfermedad es frecuentemente diagnosticada entre la 3ª y 5ª décadas de la vida como un hallazgo casual en una radiografía de tórax. Lo más característico de la enfermedad es la disociación clínico-radiológica encontrándose, la mayoría de los pacientes, asintomáticos al diagnóstico y con nula o escasa afectación funcional respiratoria, en forma de alteración ventilatoria restrictiva muy leve. Los síntomas más frecuentes son disnea, tos seca, dolor torácico y astenia. Aunque el curso clínico puede ser muy variable, en la mayoría de las ocasiones existe una lenta progresión a lo largo de años. Con el paso del tiempo o, en los raros casos de rápida progresión, puede evolucionar a fibrosis, insuficiencia respiratoria y cor pulmonale[6-8]. Como el gen SLC34A2 se expresa a nivel de otros tejidos, pueden aparecer calcificaciones en otros órganos, como riñones, próstata, páncreas, intestino delgado, glándulas salivares, tráquea, hígado y placenta. Recientemente, se han identificado canales NaP-IIb en válvula aórtica. Sin embargo, la comorbilidad cardíaca se ha descrito en muy pocos casos[3].

Los hallazgos radiológicos son patognomónicos. La radiología simple muestra micronódulos bilaterales y difusos de densidad cálcica, junto con opacidades reticulares lineales de predominio en las bases (imagen en "tormenta de arena"). También puede visualizarse una línea radiolucente subpleural entre la pleura parietal y las costillas, que corresponde a una fina lámina de grasa extrapleural, situada entre las costillas y el parénquima calcificado. Se pueden observar pequeñas bullas y áreas de panalización. Las imágenes por TC demuestran áreas parcheadas en "vidrio deslustrado", con calcificaciones micronodulares o nódulos groseros, de predominio subpleural[9].

A pesar de estos hallazgos tan característicos, en algunas ocasiones no tan floridas, se requiere confirmación anatomopatológica mediante biopsia pulmonar. En el lavado broncoalveolar o la biopsia transbronquial, pueden aparecer microlitos. Estas partículas, generalmente, presentan un diámetro de entre 50 - 1000 μm y se componen, principalmente, de calcio, fósforo y, en menor medida, de cantidades variables de hierro, magnesio, potasio y cobre. Junto a este hallazgo, pueden aparecer grados variables de fibrosis intersticial[6].

No existe ningún tratamiento efectivo para esta enfermedad. Se han descrito múltiples abordajes terapéuticos, similares a los utilizados en otras enfermedades metabólicas alveolares, sin haberse demostrado aún su eficacia. Los corticoides sistémicos, quelantes del calcio y el lavado broncoalveolar terapéutico son soluciones paliativas que no han demostrado una eficacia clínica relevante. En casos evolucionados, el trasplante pulmonar se constituye como la única opción terapéutica en estos pacientes. En los pocos casos que se han publicado en la literatura, se demuestra una mejoría tanto en la calidad de vida como en su expectativa vital. La dificultad radica en sopesar el momento adecuado para incluir a los pacientes en lista activa y el procedimiento a realizar (unipulmonar versus bipulmo-

nar secuencial). Se aconseja su inclusión en lista de espera para trasplante pulmonar cuando la hipoxemia comienza a deteriorar la función del ventrículo derecho. Aunque existe riesgo de recurrencia sobre el injerto pulmonar, esto no debe ser un inconveniente para su inclusión en lista de espera[2].

BIBLIOGRAFÍA

1. Harbitz F. Extensive calcification of the lungs as a distinct disease. Arch Interrn Med 1918; 21(1): 139-46.
2. Gücyetmez B, Ogan A, Çimet A et al. Lung transplantation in an intensive care patient with pulmonary alveolar microlithiasis - a case report. F1000Research 2014, 3:118 Last updated.
3. Jönsson ALM, Simonsen ULF, Hilberg O et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: two case reports and review of the literatura. Eur Respir Rev 2012; 21(125): 249-56.
4. Mariotta S, Ricci A, Papale M et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: report on 576 cases published in the literature. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2004; 21: 173-81.
5. Corut A, Senyigit A, Ugur SA et al. Mutations in SLC34A2 cause pulmonary alveolar microlithiasis and are possibly associated with testicular microlithiasis. Am J Hum Genet 2006; 79: 650-6.
6. Castellana G, Lamorgese V. Pulmonary alveolar microlithiasis. World cases and review of the literature. Respiration 2003; 70: 549-55.
7. Prakash UB. Pulmonary alveolar microlithiasis. Semin Respir Crit Care Med 2002; 23: 103-13.
8. Terada T. Pulmonary alveolar microlithhiasis with cor pulmonale: an autopsy case demonstrating a marked decrease in pulmonary vascular beds. Respir Med 2009; 103: 1768-71.
9. Roca Y, Narváez JA, Pozuelo C et al. Microlitiasis alveolar: presentación infrecuente del "patrón en empedrado". Radiología 2008; 50 (1): 1932-5.

Unidos somos mejores

Formoterol + Budesónida + Turbuhaler®

Symbicort® Turbuhaler®
budesónida
formoterol

En los pacientes con Asma y EPOC

Symbicort®
la combinación de confianza:

- Reduce exacerbaciones[1-5]
- Mejora la función pulmonar[2,4,5]
- Controla los síntomas[2,5,6]

NO aumenta el riesgo de neumonías[7]

ESRSYM0880 Diciembre 2014

REFERENCIAS: 1. Bousquet J., Boulet L.P., Peters M.J., et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. High dose salmeterol/fluticasone. Respir Med 2007; 101(12): 2437-2446. (AHEAD) **2.** Rabe KF, Atienza T, Magyar P, et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomized controlled, double-blind study. Lancet 2006; 368(9537): 744-53. (SMILE) **3.** Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2003 Dec; 22(6): 912-9. **4.** Szafranski et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2003 May; 21:74-81. **5.** Welte T, Miravitlles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, Kessler R. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2009 Oct 15; 180(8): 741-50. (CLIMB) **6.** Partridge M.R, Schuermann W., Beckman O., Persson T. and Polanowski T. Effect on lung function and morning activities of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone in patients with COPD. Ther Adv Respir Dis August 2009; 3: 147-157. **7.** Ficha Técnica de Symbicort® Turbuhaler®.

AstraZeneca

NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Symbicort Turbuhaler 80 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación. Symbicort Turbuhaler 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación. Symbicort forte Turbuhaler 320 microgramos/9 microgramos/inhalación polvo para inhalación. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** ■ **Symbicort Turbuhaler 80 microgramos/4,5 microgramos/ inhalación polvo para inhalación.** Cada dosis liberada (dosis liberada por la boquilla) contiene: budesónida, 80 microgramos/inhalación y formoterol fumarato dihidrato, 4,5 microgramos/inhalación. Cada dosis medida contiene: budesónida 100 microgramos/inhalación y formoterol fumarato dihidrato 6 microgramos/inhalación. Excipiente con efecto conocido: lactosa monohidrato, 810 microgramos por dosis liberada. ■ **Symbicort Turbuhaler 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación.** Cada dosis liberada (dosis liberada por la boquilla) contiene: budesónida, 160 microgramos/inhalación y formoterol fumarato dihidrato, 4,5 microgramos/inhalación. Cada dosis medida contiene: budesónida 200 microgramos/inhalación y formoterol fumarato dihidrato 6 microgramos/inhalación. Excipientes con efecto conocido: lactosa monohidrato, 730 microgramos por dosis liberada. ■ **Symbicort forte Turbuhaler 320 microgramos/9 microgramos/inhalación polvo para inhalación.** Cada dosis liberada (dosis que sale por la boquilla) contiene: budesónida, 320 microgramos/inhalación y formoterol fumarato dihidrato, 9 microgramos/inhalación. Cada dosis medida contiene: budesónida, 400 microgramos/inhalación y formoterol fumarato dihidrato 12 microgramos/inhalación. Excipientes con efecto conocido: lactosa monohidrato, 491 microgramos por dosis liberada. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección "Lista de excipientes". **FORMA FARMACÉUTICA.** Polvo para inhalación. Polvo blanco. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Asma. ■ **Symbicort Turbuhaler 80 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación. Symbicort Turbuhaler 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación. Symbicort forte Turbuhaler 320 microgramos/9 microgramos/inhalación polvo para inhalación.** Symbicort Turbuhaler 80 microgramos/4,5 microgramos/inhalación está indicado en adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años. Symbicort Turbuhaler 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación y Symbicort forte Turbuhaler 320 microgramos/9 microgramos/inhalación están indicados en adultos y adolescentes de 12 a 17 años de edad. Symbicort está indicado en el tratamiento habitual del asma, cuando es adecuado el uso de una combinación (un corticoide inhalado y un agonista β_2-adrenérgico de acción larga): - pacientes que no estén controlados adecuadamente con corticoides inhalados y con agonistas β_2-adrenérgicos de acción corta inhalados "a demanda". o - pacientes que ya estén adecuadamente controlados con corticoides inhalados y con agonistas β_2-adrenérgicos de acción larga. **Nota:** El uso de Symbicort Turbuhaler 80 microgramos/4,5 microgramos/inhalación no está indicado en pacientes con asma grave. **EPOC.** ■ **Symbicort Turbuhaler 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación. Symbicort forte Turbuhaler 320 microgramos/9 microgramos/inhalación polvo para inhalación.** Symbicort Turbuhaler 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación y Symbicort forte Turbuhaler 320 microgramos/9 microgramos/inhalación están indicados en adultos, mayores de 18 años, para el tratamiento sintomático de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave (FEV1 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.** Vía de administración: Vía inhalatoria. **Posología.** Asma. ■ **Symbicort Turbuhaler 80 microgramos/4,5 microgramos/ inhalación polvo para inhalación.** Symbicort no está recomendado en el tratamiento inicial del asma. La dosis de los componentes de Symbicort debe ser individualizada y ajustarse a la gravedad de la enfermedad. Esto debe tenerse en cuenta no sólo cuando se inicie el tratamiento de combinación sino también cuando se ajuste la dosis de mantenimiento. Si un paciente precisa una combinación de dosis distintas a las contenidas en el inhalador de la combinación, se le deben prescribir dosis apropiadas de agonistas β_2-adrenérgicos 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 Symbicort administrada 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 Symbicort: **A. Symbicort como tratamiento de mantenimiento:** se utiliza Symbicort como tratamiento de mantenimiento habitual, y por separado un broncodilatador de acción rápida para su utilización a demanda. **B. Symbicort como tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas:** se utiliza Symbicort como tratamiento de mantenimiento habitual y a demanda en respuesta a los síntomas. ***A. Symbicort 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 (a partir de 6 años): 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 Symbicort. 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 menores de 6 años: Debido a que los datos disponibles son limitados, Symbicort no está recomendado en niños menores de 6 años de edad. ***B. Symbicort como tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas:*** Los pacientes utilizarán la dosis de mantenimiento diaria de Symbicort y además Symbicort a demanda en respuesta a los síntomas. Debe aconsejarse a los pacientes que tengan siempre disponible su inhalador de Symbicort para su uso a demanda. El tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con Symbicort 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 Symbicort, 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 período 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 Symbicort no está recomendado en niños y adolescentes. ■ **Symbicort Turbuhaler 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación.** Symbicort no está recomendado en el tratamiento inicial del asma. La dosis de los componentes de Symbicort debe ser individualizada y ajustarse a la gravedad de la enfermedad. Esto debe tenerse en cuenta no sólo cuando se inicie el tratamiento de combinación sino también cuando se ajuste la dosis de mantenimiento. Si un paciente precisa una combinación de dosis distintas a las contenidas en el inhalador de la combinación, se le deben prescribir dosis apropiadas de agonistas β_2-adrenérgicos 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 Symbicort administrada 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 Symbicort: **A. Symbicort como tratamiento de mantenimiento:** se utiliza Symbicort como tratamiento de mantenimiento habitual, y por separado un broncodilatador de acción rápida para su utilización a demanda. **B. Symbicort como tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas:** se utiliza Symbicort como tratamiento de mantenimiento habitual y a demanda en respuesta a los síntomas. ***A. Symbicort 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 Symbicort. 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 (a partir de 6 años): Existe una concentración menor (80 microgramos/4,5 microgramos /inhalación) disponible para niños de 6-11 años. – Niños menores de 6 años: Debido a que los datos disponibles son limitados, Symbicort no está recomendado en niños menores de 6 años de edad. ***B. Symbicort como tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas:*** Los pacientes utilizarán la dosis de mantenimiento diaria de Symbicort y además Symbicort a demanda en respuesta a los síntomas. Debe aconsejarse a los pacientes que tengan siempre disponible su inhalador de Symbicort para su uso a demanda. El tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con Symbicort 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 Symbicort, 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 algunos pacientes puede resultar adecuada una dosis de mantenimiento de 2 inhalaciones 2 veces al día. 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 período 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 Symbicort no está recomendado en niños y adolescentes. ■ **Symbicort forte Turbuhaler 320 microgramos/9 microgramos/inhalación polvo para inhalación.** Symbicort no está recomendado en el tratamiento inicial del asma. La dosis de los componentes de Symbicort debe ser individualizada y ajustarse a la gravedad de la enfermedad. Esto debe tenerse en cuenta no sólo cuando se inicie el tratamiento de combinación sino también cuando se ajuste la dosis de mantenimiento. Si un paciente precisa una combinación de dosis distintas a las contenidas en el inhalador de la combinación, se le deben prescribir dosis apropiadas de agonistas β_2-adrenérgicos 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 Symbicort administrada 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 Symbicort: **A. Symbicort como tratamiento de mantenimiento:** se utiliza Symbicort como tratamiento de mantenimiento habitual, y por separado un broncodilatador de acción rápida para su utilización a demanda. **B. Symbicort como tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas:** se utiliza Symbicort como tratamiento de mantenimiento habitual y a demanda en respuesta a los síntomas. ***A. Symbicort 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 2 inhalaciones dos veces al día. – Adolescentes (de 12 a 17 años de edad): 1 inhalación, dos veces al día. El médico o profesional sanitario deberá evaluar periódicamente a los pacientes de tal forma que la dosis de Symbicort administrada sea siempre la óptima. La dosis debería ajustarse hasta la mínima necesaria para mantener un control efectivo de los síntomas. Cuando se mantenga el control de los síntomas a largo plazo con la dosis mínima recomendada, el paso siguiente sería probar con un corticoide inhalado solo. En la práctica habitual, cuando se ha conseguido controlar los síntomas con dos inhalaciones al día, y cuando el médico considere que es necesario un broncodilatador de acción larga para mantener el control de los síntomas, se puede reducir la dosis hasta la mínima eficaz administrando una sola inhalación al día de Symbicort. 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 (a partir de 6 años): Existe una concentración menor (80 microgramos/4,5 microgramos /inhalación) disponible para niños de 6 a 11 años. – Niños menores de 6 años: Debido a que los datos disponibles son limitados, Symbicort no está recomendado en niños menores de 6 años de edad. Symbicort forte sólo debería utilizarse como tratamiento de mantenimiento, pero existen otras concentraciones menores para su utilización como tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas (160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación y 80 microgramos/4,5 microgramos/inhalación). **EPOC.** ■ **Symbicort Turbuhaler 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación. •Dosis recomendadas:** – Adultos: 2 inhalaciones, dos veces al día. ■ **Symbicort forte Turbuhaler 320 microgramos/9 microgramos/inhalación 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 Symbicort 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. **Forma de administración.** Instrucciones para el uso correcto de Symbicort Turbuhaler: El inhalador 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 de Symbicort Turbuhaler. • inspire fuerte y profundamente a través de la boquilla para asegurar que en los pulmones se alcance una dosis óptima liberada. • nunca espire a través de la boquilla. • vuelva a colocar la tapa del inhalador de Symbicort 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 orofaríngea. 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 inhalador de Symbicort Turbuhaler, los pacientes pueden no notar sabor a ningún medicamento. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección "Lista de excipientes" (lactosa, que contiene pequeñas cantidades de proteínas de la leche). **Advertencias y precauciones especiales de empleo** ■ **Symbicort Turbuhaler 80 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación. Symbicort Turbuhaler 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación.** Se recomienda reducir gradualmente la dosis cuando se interrumpa el tratamiento, no debiendo interrumpirse éste bruscamente. Los pacientes deben consultar con su médico si consideran que el tratamiento no es eficaz o sobrepasan la dosis máxima recomendada de Symbicort (ver sección "Posología y forma de administración"). Debe advertirse a los pacientes que el empeoramiento repentino y progresivo del control del asma o EPOC supone una amenaza potencial para la vida y que deben buscar atención médica urgente. En estos casos puede ser necesario aumentar la dosis de corticoides, por ejemplo, corticoides orales, o bien tratamiento antibiótico, si hay signos de infección. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan siempre disponible su inhalador de alivio de los síntomas. Se debe recordar a los pacientes que utilicen las dosis de mantenimiento de Symbicort que les hayan prescrito, incluso en periodos asintomáticos. Una vez controlados los síntomas del asma, se podrá considerar la reducción gradual de la dosis de Symbicort. Es importante revisar periódicamente a los pacientes mientras se está reduciendo la dosis. Deberá utilizarse la dosis mínima eficaz de Symbicort (ver sección "Posología y forma de administración"). El tratamiento con Symbicort no deberá iniciarse en los pacientes durante una exacerbación, o si presentan un empeoramiento significativo o un deterioro agudo del asma. Durante el tratamiento con Symbicort, pueden aparecer acontecimientos adversos y exacerbaciones graves relacionados con el asma. Se deberá indicar a los pacientes que continúen con el tratamiento y que consulten con su médico si los síntomas del asma permanecen no controlados o empeoran tras el inicio del tratamiento de Symbicort. Como sucede con otros tratamientos inhalados, después de la inhalación se puede producir un broncoespasmo paradójico con aumento de las sibilancias y dificultad para respirar. Si el paciente sufre un broncoespasmo paradójico, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Symbicort y el paciente debe ser evaluado y tratado con una terapia alternativa si fuese necesario. Un broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de acción rápida y debe tratarse inmediatamente (ver sección "Reacciones adversas"). 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 Síndrome de Cushing, características Cushingoides, inhibición de la función suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, descenso en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma, y más raramente, una serie de efectos psicológicos o de comportamiento como hiperactividad psicomotora, alteraciones del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños) (ver sección "Reacciones adversas"). Deberían considerarse los efectos potenciales sobre los huesos, especialmente en pacientes tratados con dosis altas durante largos periodos de tiempo que presenten factores de riesgo de osteoporosis. Los estudios a largo plazo llevados a cabo en niños con dosis diarias medias de 400 microgramos (cantidad dosificada) de budesónida inhalada o en adultos con dosis diarias de 800 microgramos (cantidad dosificada), no han mostrado ningún efecto significativo sobre la densidad mineral ósea. No existe información disponible de Symbicort a dosis más altas. Si se piensa que un paciente presenta una insuficiencia suprarrenal consecuencia de la administración previa de corticoides sistémicos, se debe tener cuidado cuando se le cambie a una pauta con Symbicort. 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. Después de la interrupción de la terapia con esteroides orales, la recuperación puede requerir una cantidad considerable de tiempo, por lo tanto, los pacientes que han estado recibiendo tratamiento con esteroides orales que cambian a tratamiento con budesónida inhalada pueden permanecer en riesgo de presentar una disminución de la función suprarrenal durante un tiempo considerable. En tales circunstancias el funcionamiento del eje HPA debe ser controlado regularmente. El tratamiento prolongado con altas dosis de corticoides inhalados, sobre todo dosis superiores a las recomendadas, también puede dar lugar a una insuficiencia adrenal clínicamente significativa. Por lo tanto, la administración adicional de corticoides sistémicos se debe considerar durante períodos de estrés, tales como infecciones graves o intervenciones quirúrgicas programadas. Una reducción rápida de la dosis de esteroides puede inducir una crisis suprarrenal aguda. Los síntomas y signos que podrían observarse en una crisis suprarrenal aguda podrían ser un poco imprecisos, aunque pueden incluir anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, disminución del nivel de conciencia, convulsiones, hipotensión e hipoglucemia. El tratamiento con esteroides sistémicos suplementarios o con budesónida inhalada no debe ser interrumpido bruscamente. Durante el paso de un tratamiento oral a un tratamiento con Symbicort, generalmente se produce una disminución de los efectos sistémicos de los esteroides, que puede provocar la aparición de síntomas alérgicos o artríticos, tales como rinitis, eczema y dolor en los músculos y articulaciones. Se debe iniciar un tratamiento específico para estas situaciones. Raramente puede sospecharse un efecto glucocorticoideo general insuficiente si aparecen síntomas tales como cansancio, cefaleas, náuseas y vómitos. En estos casos, en ocasiones es necesario un incremento temporal de la dosis de glucocorticoides orales. 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* (ver sección "Reacciones adversas"). 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 sección "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 Symbicort no está recomendado en pacientes en tratamiento con inhibidores potentes de CYP3A4. Symbicort 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 cardiaca 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 β_2-adrenérgicos puede producir hipocalemia potencialmente grave. La administración simultánea de agonistas β_2-adrenérgicos con otros medicamentos que reducen el potasio o potencian el efecto hipocalémico, por ej. derivados xantínicos, esteroides y diuréticos, puede agravar el efecto hipocalémico del agonista β_2-adrenérgico. Se debe tener especial precaución en asma inestable con un uso variable de broncodilatadores de acción rápida, en ataque agudo grave de asma, ya que la hipoxia puede aumentar el riesgo asociado, y en otras afecciones en las que aumente la probabilidad de aparición de hipocalemia. En estos casos se recomienda controlar los niveles séricos de potasio. Debido al efecto hiperglucémico de los agonistas β_2-adrenérgicos, se recomiendan controles adicionales de la glucemia en diabéticos. Symbicort Turbuhaler contiene lactosa monohidrato (<1 mg/inhalación). Normalmente esta cantidad no causa problemas a las personas con intolerancia a la lactosa. El excipiente lactosa contiene pequeñas cantidades de proteínas de la leche que pueden provocar reacciones alérgicas. **•Población pediátrica.** 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 a la dosis mínima en la que se mantiene el control eficaz del asma, si es posible. Deben sopesarse los beneficios del tratamiento con corticoides frente a los posibles riesgos de la disminución del crecimiento. Además, debe considerarse derivar 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). Esto ocurre generalmente durante el primer año de tratamiento. ■ **Symbicort forte Turbuhaler 320 microgramos/9 microgramos/inhalación polvo para inhalación.** Se recomienda reducir gradualmente la dosis cuando se interrumpa el tratamiento, no debiendo interrumpirse éste bruscamente. Los pacientes deben consultar con su médico si consideran que el tratamiento no es eficaz o sobrepasan la dosis máxima recomendada de Symbicort (ver sección "Posología y forma de administración"). El incremento del uso de broncodilatadores de acción rápida indica un empeoramiento de la enfermedad de base y obliga a reevaluar el tratamiento del asma. Debe advertirse a los pacientes que el empeoramiento repentino y progresivo del control del asma o EPOC supone una amenaza potencial para la vida y que deben buscar atención médica urgente. En estos casos puede ser necesario aumentar la dosis de corticoides, por ejemplo, corticoides orales, o bien tratamiento antibiótico, si hay signos de infección. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan siempre disponible su inhalador de alivio de los síntomas. Se debe recordar a los pacientes que utilicen las dosis de mantenimiento de Symbicort que les hayan prescrito, incluso en periodos asintomáticos. Una vez controlados los síntomas del asma, se podrá considerar la reducción gradual de la dosis de Symbicort. Es importante revisar periódicamente a los pacientes mientras se está reduciendo la dosis. Deberá utilizarse la dosis mínima eficaz de Symbicort (ver sección "Posología y forma de administración"). El tratamiento con Symbicort no deberá iniciarse en los pacientes durante una exacerbación, o si presentan un empeoramiento significativo o un deterioro agudo del asma. Durante el tratamiento con Symbicort, pueden aparecer acontecimientos adversos y exacerbaciones graves relacionados con el asma. Se deberá indicar a los pacientes que continúen con el tratamiento y que consulten con su médico si los síntomas del asma permanecen no controlados o empeoran tras el inicio del tratamiento de Symbicort. Como sucede con otros tratamientos inhalados, después de la inhalación se puede producir un broncoespasmo paradójico con aumento de las sibilancias y dificultad para respirar. Si el paciente sufre un broncoespasmo paradójico, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Symbicort y el paciente debe ser evaluado y tratado con una terapia alternativa si fuese necesario. Un broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de acción rápida y debe tratarse inmediatamente (ver sección "Reacciones adversas"). 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 Síndrome de Cushing, características Cushingoides, inhibición de la función suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, descenso en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma, y más raramente, una serie de efectos psicológicos o de comportamiento como hiperactividad psicomotora, alteraciones del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños) (ver sección "Reacciones adversas"). Deberían considerarse los efectos potenciales sobre los huesos, especialmente en pacientes tratados con dosis altas durante largos periodos de tiempo que presenten factores de riesgo de osteoporosis. Los estudios a largo plazo llevados a cabo en niños con dosis diarias medias de 400 microgramos (cantidad dosificada) de budesónida inhalada o en adultos con dosis diarias de 800 microgramos (cantidad dosificada), no han mostrado ningún efecto significativo sobre la densidad mineral ósea. No existe información disponible de Symbicort a dosis más altas. Si se piensa que un paciente presenta una insuficiencia suprarrenal consecuencia de la administración previa de corticoides sistémicos, se debe tener cuidado cuando se le cambie a una pauta con Symbicort. 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. Después de la interrupción de la terapia con esteroides orales, la recuperación puede requerir una cantidad considerable de tiempo, por lo tanto, los pacientes que han estado recibiendo tratamiento con esteroides orales que cambian a tratamiento con budesónida inhalada pueden permanecer en riesgo de presentar una disminución de la función suprarrenal durante un tiempo considerable. En tales circunstancias el funcionamiento del eje HPA debe ser controlado regularmente. El tratamiento prolongado con altas dosis de corticoides inhalados, sobre todo dosis superiores a las recomendadas, también puede dar lugar a una insuficiencia adrenal clínicamente significativa. Por lo tanto, la administración adicional de corticoides sistémicos se debe considerar durante períodos de estrés, tales como infecciones graves o intervenciones quirúrgicas programadas. Una reducción rápida de la dosis de esteroides puede inducir una crisis suprarrenal aguda. Los síntomas y signos que podrían observarse en una crisis suprarrenal aguda podrían ser un poco imprecisos, aunque pueden incluir anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, disminución del nivel de conciencia, convulsiones, hipotensión e hipoglucemia. El tratamiento con esteroides sistémicos suplementarios o con budesónida inhalada no debe ser interrumpido bruscamente. Durante el paso de un tratamiento oral a un tratamiento con Symbicort, generalmente se produce una disminución de los efectos sistémicos de los esteroides, que puede provocar la aparición de síntomas alérgicos o artríticos, tales como rinitis, eczema y dolor en los músculos y articulaciones. Se debe iniciar un tratamiento específico para estas situaciones. Raramente puede sospecharse un efecto glucocorticoideo general insuficiente si aparecen síntomas tales como cansancio, cefaleas, náuseas y vómitos. En estos casos, en ocasiones es necesario un incremento temporal de la dosis de glucocorticoides orales. 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* (ver sección "Reacciones adversas"). 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 sección "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 Symbicort no está recomendado en pacientes en tratamiento con inhibidores potentes de CYP3A4. Symbicort 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 cardiaca 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 β_2-adrenérgicos puede producir hipocalemia potencialmente grave. La administración simultánea de agonistas β_2-adrenérgicos con otros medicamentos que reducen el potasio o potencian el efecto hipocalémico, por ej. derivados xantínicos, esteroides y diuréticos, puede agravar el efecto hipocalémico del agonista β_2-adrenérgico. Se debe tener especial precaución en asma inestable con un uso variable de broncodilatadores de acción rápida, en ataque agudo grave de asma, ya que la hipoxia puede aumentar el riesgo asociado, y en otras afecciones en las que aumente la probabilidad de aparición de hipocalemia. En estos casos se recomienda controlar los niveles séricos de potasio. Debido al efecto hiperglucémico de los agonistas β_2-adrenérgicos, se recomiendan controles adicionales de la glucemia en diabéticos. Symbicort Turbuhaler contiene lactosa monohidrato (<1 mg/inhala-

ción). Normalmente esta cantidad no causa problemas a las personas con intolerancia a la lactosa. El excipiente lactosa contiene pequeñas cantidades de proteínas de la leche que pueden provocar reacciones alérgicas.
•**Población pediátrica.** 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 a la dosis mínima en la que se mantiene el control eficaz del asma, si es posible. Deben sopesarse los beneficios del tratamiento con corticoides frente a los posibles riesgos de la disminución del crecimiento. Además, debe considerarse derivar 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). Esto ocurre generalmente durante el primer año de tratamiento.
Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Interacciones farmacocinéticas. ■ **Symbicort Turbuhaler 80 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación. Symbicort Turbuhaler 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación.** Es probable que los inhibidores potentes del CYP3A4 (por ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona y los inhibidores de la proteasa del VIH) aumenten considerablemente los niveles plasmáticos de la budesónida, por lo que se debe evitar su uso concomitante. Si esto no es posible, el intervalo de tiempo entre la administración del inhibidor y la budesónida debe ser lo más largo posible (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). El tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con Symbicort no está recomendado en pacientes en tratamiento con inhibidores potentes de CYP3A4. La administración una vez al día de 200 mg de ketoconazol, potente inhibidor del CYP3A4, aumentó los niveles plasmáticos de budesónida administrada concomitantemente por vía oral (dosis única de 3 mg) un promedio de 6 veces. Cuando el ketoconazol se administró 12 horas después de la budesónida el promedio del aumento fue solamente de 3 veces, lo que demuestra que la separación de los tiempos de administración puede reducir el incremento de los niveles plasmáticos de budesónida. Existen datos limitados acerca de la interacción con dosis altas de budesónida inhalada que indican que si se administran simultáneamente 200 mg de itraconazol con budesónida inhalada (dosis única de 1000 µg), se puede producir un marcado aumento de los niveles plasmáticos (una media de 4 veces). ■ **Symbicort forte Turbuhaler 320 microgramos/9 microgramos/inhalación polvo para inhalación.** Es probable que los inhibidores potentes del CYP3A4 (por ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona y los inhibidores de la proteasa del VIH) aumenten considerablemente los niveles plasmáticos de la budesónida, por lo que se debe evitar su uso concomitante. Si esto no es posible, el intervalo de tiempo entre la administración del inhibidor y la budesónida debe ser lo más largo posible (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). La administración una vez al día de 200 mg de ketoconazol, potente inhibidor del CYP3A4, aumentó los niveles plasmáticos de budesónida administrada concomitantemente por vía oral (dosis única de 3 mg) un promedio de 6 veces. Cuando el ketoconazol se administró 12 horas después de la budesónida el promedio del aumento fue solamente de 3 veces, lo que demuestra que la separación de los tiempos de administración puede reducir el incremento de los niveles plasmáticos de budesónida. Existen datos limitados acerca de la interacción con dosis altas de budesónida inhalada que indican que si se administran simultáneamente 200 mg de itraconazol con budesónida inhalada (dosis única de 1000 µg), se puede producir un marcado aumento de los niveles plasmáticos (una media de 4 veces). Interacciones farmacodinámicas. Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden reducir o inhibir el efecto del formoterol. Por tanto, Symbicort 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), y antidepresivos tricíclicos pueden prolongar el intervalo QT_c y aumentar el riesgo de arritmias ventriculares. Asimismo, la L-dopa, L-tiroxina, oxitocina y el alcohol pueden reducir la tolerancia cardíaca a los fármacos β_2-simpaticomiméticos. La administración simultánea de inhibidores de la monoaminooxidasa, incluyendo los medicamentos con propiedades similares como la furazolidona y procarbazina, puede provocar reacciones de hipertensión. Existe un riesgo elevado de arritmias en pacientes que sean anestesiados con hidrocarburos halogenados. El uso concomitante de otros fármacos beta-adrenérgicos o anticolinérgicos puede tener un efecto broncodilatador potencialmente aditivo. La hipocalemia puede aumentar el riesgo de arritmias en pacientes tratados con glucósidos digitálicos. No se ha observado que la budesónida y el formoterol interaccionen con otros fármacos indicados en el tratamiento del asma. •**Población pediátrica.** Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos. **Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. No se dispone de datos clínicos sobre la administración de Symbicort o del tratamiento simultáneo de formoterol y budesónida durante el embarazo. Los datos obtenidos en un estudio del desarrollo embriofetal 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 (ver sección "Datos preclínicos sobre seguridad"). No se ha encontrado teratogenia asociada a la budesónida inhalada en los datos procedentes de aproximadamente 2000 embarazos expuestos. En estudios en animales, los glucocorticoides han producido malformaciones (ver sección "Datos preclínicos sobre seguridad"), 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 período prenatal se relaciona con un riesgo mayor de retraso del crecimiento intrauterino, enfermedad cardiovascular en el adulto y cambios permanentes en la densidad del receptor glucocorticoideo, en la producción de neurotransmisores y en el comportamiento, incluso con dosis por debajo de la teratogénica. Sólo se debería utilizar Symbicort durante el embarazo cuando los beneficios superen los riesgos potenciales. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz de budesónida necesaria para mantener controlado el asma. Lactancia. La budesónida 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. Symbicort sólo se debería administrar a mujeres en periodo de lactancia si el beneficio esperado para la madre supera cualquier posible riesgo para el niño. Fertilidad. *No hay datos disponibles sobre el efecto potencial de la budesónida sobre la fertilidad. Los estudios de reproducción en animales con formoterol han demostrado una cierta pérdida de la fertilidad en ratas macho cuando son sometidas a alta exposición sistémica* (ver sección "Datos preclínicos sobre seguridad"). **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Symbicort sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **Reacciones adversas.** Puesto que Symbicort contiene budesónida y formoterol, puede producir el mismo perfil de reacciones adversas que estos dos fármacos. No se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas tras la administración simultánea de los dos compuestos. Las reacciones adversas más frecuentes son una extensión del efecto farmacológico de los agonistas β_2-adrenérgicos, como temblor y palpitaciones, que suelen ser leves y habitualmente desaparecen a los pocos días de iniciar el tratamiento. Se ha notificado neumonía en pacientes con EPOC tras la administración de corticoides inhalados. Un estudio de casos control ha mostrado un aumento del riesgo de neumonía en pacientes con EPOC recién diagnosticados que inician tratamiento con corticoides inhalados. Sin embargo, una evaluación ponderada de 8 ensayos clínicos combinados, en los que han participado 4.643 pacientes con EPOC tratados con budesónida y 3.643 pacientes aleatorizados a tratamientos sin corticoides inhalados, no ha demostrado un aumento del riesgo de neumonía para la budesónida. Los resultados de los primeros 7 de estos 8 ensayos se han publicado en un meta-análisis. Las reacciones adversas que se han asociado a la budesónida y el formoterol se indican a continuación, clasificadas por sistemas orgánicos y frecuencias. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); y muy raras (<1/10.000).

Tabla 1:		
Sistema de clasificación de órganos	**Frecuencia**	**Reacción adversa**
Infecciones e Infestaciones	Frecuentes	Candidiasis orofaríngea
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones de hipersensibilidad inmediata y retardada, como exantema, urticaria, prurito, dermatitis, angioedema y reacción anafiláctica.
Trastornos Endocrinos	Muy raras	Síndrome de Cushing, supresión adrenal, retraso del crecimiento, disminución de la densidad mineral ósea
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Raras	Hipocalemia
	Muy raras	Hiperglucemia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Agresividad, hiperactividad psicomotora, ansiedad, alteraciones del sueño.
	Muy raras	Depresión, alteraciones del comportamiento (principalmente en niños).
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea, temblor
	Poco frecuentes	Mareo
	Muy raras	Alteraciones del gusto
Trastornos oculares	Muy raras	Cataratas y glaucoma
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Palpitaciones
	Poco frecuentes	Taquicardia
	Raras	Arritmias cardíacas, como fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, extrasístoles
	Muy raras	Angina de pecho, prolongación del intervalo QT_c
Trastornos vasculares	Muy raras	Variaciones en la presión arterial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Irritación leve de garganta, tos, ronquera
	Raras	Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Hematomas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Calambres musculares

Las infecciones orofaríngeas por *Candida* son debidas a la deposición del medicamento. Se debe instruir al paciente para que se enjuague la boca con agua después de cada dosis de mantenimiento con el fin de minimizar el riesgo de infección. Las infecciones orofaríngeas por *Candida*, generalmente responden a un tratamiento antifúngico de uso tópico sin necesidad de suspender el tratamiento con corticoide inhalado. Si se produce infección orofaríngea por *Candida*, los pacientes también deben enjuagarse la boca con agua después de las inhalaciones a demanda. En muy raras ocasiones, al igual que con otras terapias de inhalación, se puede producir broncoespasmo paradójico, afectando a menos de 1 de cada 10.000 personas, produciéndose un aumento inmediato de sibilancias y dificultad para respirar después de la administración. Un broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. Además, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Symbicort, el paciente debe ser evaluado y tratado con una terapia alternativa si fuera necesario (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Los corticoides inhalados pueden 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 Síndrome de Cushing, características Cushingoides, supresión adrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. También puede producirse un aumento en la susceptibilidad a las infecciones y un deterioro de la capacidad para adaptarse al estrés. Probablemente todos estos efectos dependen de la dosis, el tiempo de utilización, el uso concomitante o previo de otros esteroides y la sensibilidad individual. El tratamiento con agonistas β_2-adrenérgicos puede provocar un incremento en los niveles séricos de insulina, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos. **Población pediátrica.** Se recomienda llevar a cabo una monitorización regular de la estatura de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticoides inhalados (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es. **Sobredosis.** La sobredosis de formoterol probablemente producirá los efectos típicos de los agonistas β_2-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 budesónida, incluso con dosis muy elevadas, produzca problemas de carácter clínico. Cuando se utiliza crónicamente a dosis muy altas, pueden aparecer efectos propios de la administración sistémica de corticoides, como hipercorticismo y supresión adrenal. Si el tratamiento con Symbicort ha de ser interrumpido debido a una sobredosis de formoterol, debe considerarse instaurar un tratamiento apropiado con corticoides inhalados. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Adrenérgicos y otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias. Código ATC: R03AK07. **Mecanismos de acción y efectos farmacodinámicos. ■ Symbicort Turbuhaler 80 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación. Symbicort Turbuhaler 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación.** Symbicort contiene formoterol y budesónida; ambos componentes tienen diferentes mecanismos de acción y sus efectos son aditivos en la reducción de las exacerbaciones del asma. Las propiedades específicas de la budesónida y del formoterol hacen que la combinación de ambos pueda utilizarse tanto en el tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas, como en el tratamiento de mantenimiento del asma. ■ **Symbicort forte Turbuhaler 320 microgramos/9 microgramos/inhalación polvo para inhalación.** Symbicort contiene formoterol y budesónida; ambos componentes tienen diferentes mecanismos de acción y sus efectos son aditivos en la reducción de las exacerbaciones del asma. El mecanismo de acción de ambos se describe a continuación. ***Budesónida.*** La budesónida es un glucocorticoide que tras la inhalación presenta una acción antiinflamatoria en las vías respiratorias dependiente de la dosis, lo que produce una reducción de los síntomas y un menor número de exacerbaciones del asma. La budesónida inhalada presenta menos efectos adversos graves que los corticoides sistémicos. No se conoce el mecanismo exacto responsable del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides. ***Formoterol.*** El formoterol es un agonista selectivo β_2-adrenérgico que por vía inhalatoria produce una relajación rápida y duradera del músculo liso bronquial en pacientes con obstrucción reversible de las vías respiratorias. El efecto broncodilatador es dependiente de la dosis y se inicia a los 1-3 minutos tras la inhalación, manteniéndose hasta al menos 12 horas después de una dosis única. **Eficacia clínica y seguridad.** • **Asma.** ■ **Symbicort Turbuhaler 80 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación. Symbicort Turbuhaler 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación.** – Eficacia clínica del tratamiento de mantenimiento con budesónida/formoterol: Se ha demostrado en estudios clínicos con adultos que cuando se añade formoterol a budesónida mejoran los síntomas y la función pulmonar y se reducen las exacerbaciones del asma. El efecto de budesónida/formoterol sobre la función pulmonar fue el mismo que el de la combinación no fija de budesónida y formoterol y mayor que el de la budesónida sola en dos estudios de 12 semanas de duración. En todos los grupos de tratamiento se utilizó un agonista β_2-adrenérgico de acción corta a demanda. No se produjo ningún signo de que el efecto antiasmático se perdiera con el paso del tiempo. Se han llevado a cabo dos estudios pediátricos de 12 semanas de duración, en los que se administró una dosis de mantenimiento de budesónida/formoterol (2 inhalaciones de 80/4,5 microgramos dos veces al día) y un agonista β_2-adrenérgico de acción corta a demanda a 265 niños de 6-11 años de edad. En ambos estudios, se demostró una mejoría en la función pulmonar de los niños, junto con una buena tolerancia del tratamiento en comparación con la dosis correspondiente de budesónida sola. – Eficacia clínica del tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con budesónida/formoterol: En 5 estudios doble ciego de eficacia y seguridad de 6 o 12 meses de duración se incluyeron un total de 12.076 pacientes asmáticos (4.447 aleatorizados al tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con budesónida/formoterol). Como requisito, los pacientes debían presentar síntomas a pesar de utilizar glucocorticoides inhalados. En todas las comparaciones en los 5 estudios, el tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con budesónida/formoterol produjo una reducción estadística y clínicamente significativa de las exacerbaciones graves. Se incluyó una comparación de budesónida/formoterol a la dosis mayor de mantenimiento con terbutalina como tratamiento a demanda (estudio 735), y budesónida/formoterol a la misma dosis de mantenimiento con formoterol o con terbutalina como tratamiento a demanda (estudio 734) (Tabla 2). En el estudio 735, la función pulmonar, el control de los síntomas y el uso de medicación a demanda fueron similares en todos los grupos de tratamiento. En el estudio 734, se redujeron los síntomas y el uso de medicación a demanda, y mejoró la función pulmonar al comparar con los otros dos tratamientos. En los 5 estudios combinados, los pacientes con budesónida/formoterol como tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas, no usaron por término medio ninguna inhalación a demanda en el 57% de los días de tratamiento. No se produjeron signos de desarrollo de tolerancia con el tiempo.

Tabla 2: VISIÓN GLOBAL DE LAS EXACERBACIONES GRAVES EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS

Nº de estudio Duración	Grupos de tratamiento	n	Exacerbaciones graves[a]	
			Episodios	Episodios/ paciente-año
Estudio 735 6 meses	Budesónida/formoterol 160/4,5 µg 2 veces al día + a demanda	1.103	125	0,23[b]
	Budesónida/formoterol 320/9 µg 2 veces al día + terbutalina 0,4 mg a demanda	1.099	173	0,32
	Salmeterol/fluticasona 2 x 25/125 µg 2 veces al día + terbutalina 0,4 mg a demanda	1.119	208	0,38
Estudio 734 12 meses	Budesónida/formoterol 160/4,5 µg 2 veces al día + a demanda	1.107	194	0,19[b]
	Budesónida/formoterol 160/4,5 µg 2 veces al día + formoterol 4,5 µg a demanda	1.137	296	0,29
	Budesónida/formoterol 160/4,5 µg 2 veces al día + terbutalina 0,4 mg a demanda	1.138	377	0,37

[a] Hospitalización/tratamiento de urgencia o tratamiento con corticoides orales. [b] Disminución estadísticamente significativa en la tasa de exacerbaciones (P <0,01) para ambas comparaciones.

En otros 2 estudios con pacientes que acudieron al médico debido a síntomas agudos de asma, budesónida/formoterol proporcionó un alivio rápido y eficaz de la broncoconstricción, similar a salbutamol y a formoterol. ■ **Symbicort forte Turbuhaler 320 microgramos/9 microgramos/inhalación polvo para inhalación.** Se ha demostrado en estudios clínicos con adultos que cuando se añade formoterol a la budesónida mejoran los síntomas y la función pulmonar, y se reducen las exacerbaciones del asma. El efecto de budesónida/formoterol sobre la función pulmonar fue el mismo que el de la combinación no fija de budesónida y formoterol y mayor que el de la budesónida sola en dos estudios de 12 semanas de duración. En todos los grupos de tratamiento se utilizó un agonista β_2-adrenérgico de acción corta a demanda. No se produjo ningún signo de que el efecto antiasmático se perdiera con el paso del tiempo. Se han llevado a cabo dos estudios pediátricos de 12 semanas de duración, en los que se administró una dosis de mantenimiento de budesónida/formoterol (2 inhalaciones de 80/4,5 microgramos dos veces al día) y un agonista β_2-adrenérgico de acción corta a demanda a 265 niños de 6-11 años de edad. En ambos estudios, se demostró una mejoría en la función pulmonar de los niños, junto con una buena tolerancia del tratamiento en comparación con la dosis correspondiente de budesónida sola. • **EPOC:** ■ **Symbicort Turbuhaler 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación. Symbicort forte Turbuhaler 320 microgramos/9 microgramos/inhalación polvo para inhalación.** En dos estudios de doce meses en pacientes con EPOC grave, se evaluó el efecto sobre la función pulmonar y la tasa de exacerbaciones (definido como cursos de esteroides orales y/o cursos de antibióticos y/o hospitalizaciones). En el momento de inclusión en los ensayos, la mediana del FEV_1 era del 36% de los valores normales previstos. El número promedio de exacerbaciones por año (tal como se ha definido anteriormente), mostró una reducción significativa con budesónida/formoterol en comparación con el tratamiento con formoterol sólo o placebo (tasa media de 1,4 en comparación con 1,8-1,9 en el grupo placebo/formoterol). El número medio de días con tratamiento corticoide oral por paciente durante los 12 meses, se redujo ligeramente en el grupo tratado con budesónida/formoterol (7-8 días/paciente/año comparado con 11-12 y 9-12 días en los grupos placebo y formoterol respectivamente). En cuanto a los cambios en los parámetros de la función pulmonar, tales como FEV_1, el tratamiento con budesónida/formoterol no fue superior al tratamiento con formoterol sólo. **Propiedades farmacocinéticas.** Absorción. La combinación a dosis fija de budesónida y formoterol, y los correspondientes productos por separado han demostrado ser bioequivalentes con respecto a la exposición sistémica de budesónida y formoterol, respectivamente. A pesar de ello, se observó un pequeño aumento de la supresión de cortisol tras la administración de la combinación a dosis fija en comparación con los productos por separado, aunque se considera que la diferencia no afecta a la seguridad clínica del producto. No se evidenciaron interacciones farmacocinéticas entre la budesónida y el formoterol. Los parámetros farmacocinéticos de la budesónida y el formoterol por separado y los de la combinación a dosis fija, son comparables, aunque tras la administración de la combinación fija, el AUC de la budesónida es ligeramente mayor, su tasa de absorción más rápida y su C_{max} más alta que la de los componentes por separado; en el caso del formoterol, la C_{max} fue similar. La budesónida inhalada se absorbe rápidamente y la C_{max} se alcanza a los 30 minutos de la inhalación. En estudios clínicos se ha observado que después de la inhalación a través del inhalador de polvo, entre el 32% y el 44% de la dosis liberada se deposita en los pulmones. La biodisponibilidad sistémica es de aproximadamente el 49% de la dosis liberada. Cuando se administra una misma dosis, la deposición pulmonar en niños de 6 a 16 años de edad permanece dentro del mismo rango que en adultos. Aunque no se han determinado las concentraciones plasmáticas resultantes. El formoterol inhalado se absorbe rápidamente y la C_{max} se alcanza a los 10 minutos de la inhalación. En estudios clínicos se ha observado que después de la inhalación a través del inhalador de polvo entre el 28% y el 49% de la dosis liberada se deposita en los pulmones. La biodisponibilidad sistémica es de aproximadamente el 61% de la dosis liberada. **Distribución y biotransformación.** La unión a proteínas plasmáticas del formoterol es aproximadamente del 50%, y su volumen de distribución de 4 l/kg; la unión a proteínas plasmáticas de la budesónida es del 90%, y el volumen de distribución de aproximadamente 3 l/kg. El formoterol se inactiva a través de reacciones de conjugación (se forman los metabolitos activos O-desmetilado y desformilado, pero se presentan principalmente como conjugados inactivos). La budesónida sufre una extensa biotransformación de primer paso en el hígado (aproximadamente el 90%), obteniéndose metabolitos de baja actividad glucocorticoide. La actividad glucocorticoide de los metabolitos principales, 6-beta-hidroxi-budesónida y 16-alfa-hidroxi-prednisolona, es inferior a un 1% de la presentada por budesónida. No existen indicios de interacciones metabólicas ni de reacciones de desplazamiento entre el formoterol y la budesónida. **Eliminación.** La mayor parte de una dosis de formoterol se transforma por metabolismo hepático y se elimina vía renal. Tras la inhalación de formoterol, del 8% al 13% de la dosis liberada se excreta sin metabolizar en la orina. El formoterol posee un alto grado de aclaramiento sistémico (aproximadamente 1,4 l/minuto) y una vida media de 17 horas. La budesónida se elimina a través de un proceso metabólico catalizado principalmente por el enzima CYP3A4. Los metabolitos de la budesónida se eliminan como tales o en forma conjugada en la orina, habiéndose detectado solamente cantidades insignificantes de budesónida no modificada en la orina. La budesónida posee un alto grado de aclaramiento sistémico (aproximadamente 1,2 l/minuto) y una vida media tras la administración intravenosa de 4 horas. No se tienen datos de la farmacocinética de la budesónida o el formoterol en pacientes con insuficiencia renal. Los niveles plasmáticos de budesónida y formoterol pueden aumentar en pacientes con enfermedad hepática. **Linealidad/No linealidad.** La exposición sistémica de budesonida y formoterol se correlaciona de forma lineal con la dosis administrada. **Datos preclínicos sobre seguridad.** La toxicidad que se observó en animales tras la administración de budesónida y formoterol en combinación o por separado constituye una exacerbación de su actividad farmacológica. En estudios de reproducción en animales, los corticoides como la budesónida, inducen malformaciones, como paladar hendido o malformaciones esqueléticas, aunque estos resultados experimentales en animales no parecen ser relevantes para el hombre a las dosis habitualmente recomendadas. Los estudios con formoterol han demostrado una reducción de la fertilidad en ratas macho tras la administración sistémica de altas dosis de formoterol, así como pérdidas de implantación del óvulo, menor supervivencia post-natal temprana y menor peso al nacimiento con dosis de formoterol considerablemente más altas de las habitualmente utilizadas en la clínica. Sin embargo, estos resultados experimentales en animales no parecen ser relevantes para el hombre. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Lactosa monohidrato (que contiene proteínas de la leche). **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** 2 años. **Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 30 ºC. Mantener el envase perfectamente cerrado, para protegerlo de la humedad. **Naturaleza y contenido del envase.** Symbicort Turbuhaler es un inhalador multidosis de polvo seco que libera la dosis por simple inspiración del paciente. El inhalador es blanco con una rosca roja. El inhalador está formado por distintos materiales de plástico (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). En cada envase se incluyen 1, 2, 3, 10 ó 18 inhaladores que contienen 60 ó 120 dosis. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56. Edificio Roble - 28033 Madrid. **NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN. ■ Symbicort Turbuhaler 80 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación:** Nº Registro: 63.956. ■ **Symbicort Turbuhaler 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación:** Nº Registro: 63.958. ■ **Symbicort forte Turbuhaler 320 microgramos/9 microgramos/inhalación polvo para inhalación:** Nº Registro: 65.044. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** ■ **Symbicort Turbuhaler 80 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación. Symbicort Turbuhaler 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación.** Fecha de la primera autorización: 4 Junio 2001. Fecha de la última renovación: 1 Julio 2014. ■ **Symbicort forte Turbuhaler 320 microgramos/9 microgramos/inhalación polvo para inhalación.** Fecha de la primera autorización: 18 Octubre 2002. Fecha de la última renovación: 1 Julio 2014. **FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO.** Junio de 2014. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. **CONDICIONES DE PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.** Aportación reducida (cicero). **PRESENTACIÓN Y PRECIOS.** ■ **Symbicort Turbuhaler 80 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación.** Envase con 120 dosis. PVP: 49,41 €; PVPiva: 51,39 €. ■ **Symbicort Turbuhaler 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación.** Envase con 120 dosis. PVP: 62,23 €; PVPiva: 64,72 €. ■ **Symbicort forte Turbuhaler 320 microgramos/9 microgramos/inhalación 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.
FTP Conjunta Completa/FT 16.Jun.2014 (Renewal)/13.Jun.2014 (SmPC)

HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA

Raquel Morillo Guerrero, Luis Jara Palomares.

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

Resumen

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica es un estado fisiopatológico, resultante de la falta de resolución de un episodio de embolia pulmonar aguda (EP), único o recurrente, sea o no sintomático, después del tratamiento anticoagulante correcto. En esta revisión, se exponen sus factores de riesgo, se discute sobre la fisiopatología y se actualiza el protocolo diagnóstico y terapéutico actualmente en vigor.

CHRONIC PULMONARY THROMBOEMBOLIC HYPERTENSION

Abstract

Chronic pulmonary thromboembolic hypertension is a physiopathological state resulting from failing to resolve an episode of acute pulmonary embolism (PE), single or recurrent, whether symptomatic or not, after correct treatment with anti-coagulants. This review presents the risk factors, the pathophysiology is discussed and the diagnostic and therapeutic protocol currently used is updated.

DEFINICIÓN DE HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) es un estado fisiopatológico, definido por presión media en arteria pulmonar (PAPm) mayor de 25 mmHg en reposo, tras un episodio de embolia pulmonar aguda (EP)[1], único o recurrente, sea o no sintomático, que no se ha resuelto y que persiste 3 - 6 meses después del tratamiento anticoagulante correcto.

La historia natural de la HPTEC, típicamente, tiene un periodo de luna de miel después de la EP aguda, durante el cual los síntomas están ausentes, a pesar de la aparición de hipertensión pulmonar.

El riesgo de desarrollar HPTEC no se conoce totalmente, pero algunos pacientes pueden estar condicionados genéticamente (polimorfismos de antígenos leucocitarios humanos, determinados grupos sanguíneos, fibrinólisis endógena anormal…) o existir determinados factores trombóticos (aumento de los niveles del Factor VIII, mutaciones del fibrinógeno, anticuerpos antifosfolípidos…), condiciones médicas crónicas o determinados factores asociados con la EP idiopática, defectos de perfusión importante, EP masiva y recurrente o hipertensión pulmonar persistente a las 5 semanas del episodio agudo de EP, que predispongan al desarrollo de la hipertensión pulmonar (HP) (Tabla 1).

ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA

La HPTEC se caracteriza por la organización de material trombótico dentro de las arterias pulmonares. La consecuencia de la obstrucción y la falta de resolución de las trombosis arteriales conlleva una elevación de la resistencia vascular pulmonar (RVP), que puede evolucionar hacia la insuficiencia cardiaca derecha y muerte[1].

La vasculopatía distal que aparece en el lecho vascular pulmonar ocluido también puede ser un importante componente de la HP persistente. El embolismo pulmonar agudo podría ser el episodio inicial, pero la progresión de la enfermedad resultaría del remodelado vascular progresivo de los pequeños vasos[2-3].

Moser y Bloor[4] fueron los primeros en describir los cambios histopatológicos distales que incluían una arteriopatía de pequeño vaso, caracterizada por hipertrofía del músculo liso, proliferación de la íntima, trombosis microvascular y lesiones plexogénicas que, característicamente, se ven en la hipertensión arterial pulmonar(HAP) idiopática[5-7], y en la asociada a anomalías congénitas y adquiridas [8-9]. Esta vasculopatía de pequeño vaso explicaría, en primer lugar, la baja correlación entre la extensión de la obstrucción central, visible en la angiografía y el grado de HP. También explicaría la hipertensión progresiva en ausencia de EP

Recibido: 5 de noviembre de 2014. Aceptado: 10 de junio de 2015.

Raquel Morillo Guerrero
ake_1986@hotmail.com

recurrente y la HP persistente, a pesar de una exitosa tromboendarterectomía en un 10 - 30% de los pacientes intervenidos. Ningún estudio ha establecido una relación firme entre la extensión y el tipo de las lesiones de pequeños vasos y el curso de la enfermedad[10].

La falta de correlación entre la proporción de arterias pulmonares obliteradas y las cifras de HP sugiere que una teoría exclusivamente mecánica podría ser demasiado simple. Es posible que la trombosis arterial pulmonar no resuelta sea un factor decisivo para que células endoteliales vasculares inicien su transición mesenquimal.

Aún no se han identificado completamente los factores que influyen en la recanalización de la trombosis y la resolución incompleta del trombo. Supuestamente, la resolución trombótica implica una alta activación del sistema fibrinolítico, aunque no se han descubierto alteraciones en el mismo en todos los pacientes con HPTEC. En cuanto a los mecanismos que influyen en el remodelado vascular, sólo se conocen parcialmente, siendo un sistema complejo y relacionado con un amplio espectro de mecanismos moleculares y biológicos.

Por lo tanto, la combinación de la obstrucción macrovascular persistente, la arteriopatía de pequeño vaso y la vasoconstricción van a condicionar una elevación de la RVP, que conlleva a un remodelado vascular y finalmente a una HPTEC.

INCIDENCIA

La HPTEC está asociada con una considerable morbilidad y mortalidad. Su incidencia después de la embolia pulmonar aguda no está bien documentada. Inicialmente, se consideró una enfermedad poco común, pero cada vez se diagnostica con más frecuencia y podría afectar a más de 4.000 pacientes por año en los países europeos. La HPTEC, englobada en el grupo IV de la clasificación de Niza[11], fue la segunda causa de HP tras las del grupo 1 (HAP) y 1' (enfermedad venoclusiva y hemangiomatosis capilar pulmonar) en el reciente registro ASPIRE[12]. La incidencia de la HPTEC puede ser diferente según las perspectivas de los centros o consultas de referencia de HP con respecto a una consulta de seguimiento de enfermedad tromboembólica. La incidencia de HPTEC oscila, según las series, en 0,1- 3,8% tras 2 años de una EP[13].

Por ello, hay que tener un alto índice de sospecha e implementar estrategias diagnósticas y terapéuticas adecuadas para reducir al mínimo su impacto pronóstico.

CLÍNICA

La intolerancia al ejercicio y la disnea son los síntomas más comunes de la HP. Durante su evolución clínica, los pacientes pueden referir dolor torácico, síncopes, hemoptisis, mareos y edemas periféricos. El retraso diagnóstico suele ser frecuente, debido a que muchos pacientes no refieren un episodio previo de EP.

Los resultados de la exploración física, una vez instaurada la HPTEC, pueden incluir una reducción en la división del segundo ruido cardiaco (S2) y la acentuación del sonido del cierre de la válvula pulmonar. La presencia de ingurgitación venosa yugular, desdoblamiento fijo del S2, aparición de un tercer ruido en el lado derecho, regurgitación tricuspídea, hepatomegalia, ascitis y edemas periféricos responde al descenso de la función del ventrículo derecho. Además, pueden ser escuchados soplos muy sutiles en la auscultación en los campos periféricos, resultado del flujo turbulento a través de la arteria pulmonar, parcialmente obstruida.

El test de la marcha de los 6 minutos puede ser útil para evaluar la gravedad clínica de la enfermedad, aunque los valores de la distancia recorrida o el grado de desaturación no están estandarizados. Esta prueba se puede utilizar para evaluar el pronóstico y medir la respuesta del paciente al tratamiento.

DIAGNÓSTICO

La identificación de pacientes con HPTEC tiene gran trascendencia ya que es el único subtipo clínico, dentro del conjunto sindrómico de la HP, que puede ser tratado y curado quirúrgicamente mediante tromboendarterectomía pulmonar (TET).

El diagnóstico de cualquier tipo de HP es un proceso gradual, dirigido a su identificación, clasificación y evaluación pronóstica (Tabla 2). La herramienta fundamental para la detección de la HP es la ecocardiografía transtorácica (ETT). Debe practicarse siempre que sea sospechada, ya que nos permite definir una cardiopatía estructural o funcional, así como un diagnóstico precoz de dicha enfermedad, mejorando la gestión y los resultados de la misma. La ETT permite evaluar datos directos e indirectos de HP. Como datos directos tenemos la estimación de la presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) a partir de la velocidad de regurgitación triscupídea. Se considera posible la presencia de HP cuando la velocidad de regurgitación tricuspídea es mayor de 2,8 m•s–1, que equivale aproximadamente a una PAPs superior a 36 mmHg[1]. Hallazgos indirectos que sugieren HP son la dilatación, hipertrofia o hipocinesia del ventrículo derecho, dilatación de la aurícula derecha y la desviación del tabique interventricular hacia la

izquierda durante la sístole, entre otros. Si finalmente se demuestran datos de HP mediante ETT, se debe realizar una gammagrafía de ventilación/perfusión pulmonar. Aunque la tomografía computarizada con contraste, multicorte y de adquisición helicoidal (angio-TC) es la prueba de elección para el diagnóstico de EP aguda, la gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión (γ V/Q) sigue siendo la técnica de imagen de primera línea para la HPTEC. Posee una sensibilidad del 90 - 100% y 94 - 100% de especificidad para el diagnóstico. Una γ V/Q normal nos permite descartar la HPTEC como causa de la HP del paciente y será necesario buscar otras causas. Por el contrario, la persistencia de defectos segmentarios-subsegmentarios de perfusión en la gammagrafía sin defectos simétricos de ventilación, junto al desarrollo de HP, obliga a realizar un protocolo completo de estudio. El diagnóstico de sospecha debe ser confirmado mediante el estudio hemodinámico con cateterismo cardíaco derecho. La presencia de presiones pulmonares medias ≥ 25 mmHg, presiones capilares pulmonares ≤ 15 mmHg y RVP > 2 Unidades Wood, confirman el diagnóstico de HPTEC en pacientes con obstrucciones trombóticas en arterias pulmonares organizadas y crónicas.

Para determinar la severidad, localización anatómica y accesibilidad quirúrgica de las lesiones trombóticas, la técnica radiológica de referencia es la arteriografía pulmonar, por su mayor precisión a la hora de evaluar la afectación de vasos distales y la perfusión pulmonar. Otros centros utilizan también la información del angio-TC y la resonancia magnética. Esta última está adquiriendo cada vez más importancia, ya que no expone al paciente a radiaciones ionizantes, no utiliza contrastes nefrotóxicos y, al mismo tiempo, puede evaluar la morfología y función del ventrículo derecho. A día de hoy, no es una técnica disponible en todos los centros.

La evaluación del paciente se completa con la valoración de la gravedad del proceso, teniendo en cuenta la clase funcional, la tolerancia al esfuerzo, la determinación de biomarcadores como el péptido natriurético tipo B (BNP), los hallazgos ecocardiográficos (derrame pericárdico, descenso del TAPSE o TDI…) y los parámetros hemodinámicos obtenidos durante el cateterismo derecho.

Los pacientes con hallazgos compatibles con HPTEC deben ser evaluados en centros de referencia en HP y, en última instancia, referidos a centros con experiencia en TET, donde un equipo multidisciplinar debe establecer la indicación de esta intervención.

Tabla 1. Factores de riesgo para Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

Factores específicos del embolismo pulmonar
1. Embolismo pulmonar recurrente o idiopático.
2. Defecto de perfusión importante.
3. Edad (joven o anciano) en el momento del diagnóstico del TEP.
4. PAP sistólica > 50 mm Hg como manifestación inicial de la embolia de pulmón.
5. HP persistente en ecocardiografía realizada 6 meses después del TEP agudo.
Condiciones médicas crónicas.
1. Infecciones quirúrgicas (derivaciones cardiacas, marcapasos, desfibriladores).
2. Postesplenectomía.
3. Trastornos inflamatorios crónicos.
4. Tratamiento sustitutivo de la patología tiroidea.
5. Cáncer.
Factores trombóticos
1. Anticoagulantes lúpicos o Ac antifosfolípidos.
2. Aumento de los niveles del Factor VIII.
3. Disfibrinogenemia.
Factores genéticos
1. Grupos sanguíneos ABO.
2. Polimorfismos HLA.

TEP: Tromboembolismo pulmonar; PAP: presión arterial sistólica; HP: hipertensión pulmonar; Ac: anticuerpos; HLA: antígenos leucocitarios humanos.

Tabla 2. Proceso diagnóstico de Hipertensión pulmonar[1].

FASE	EXPLORACIONES
SOSPECHA	Síntomas, examen físico, radiografía de tórax, electrocardiograma.
DETECCIÓN	Ecocardiografía transtorácica (ETT).
IDENTIFICACIÓN DE CLASE Y TIPO	ETT (valvulopatía o cardiopatía izquierda, cardiopatías congénitas).
	ETT con suero salino agitado (cortocircuito intra o extracardíaco).
	Examen funcional respiratorio: espirometría forzada, volúmenes pulmonares estáticos, capacidad de difusión de monóxido de carbono y gasometría arterial.
	Gammagrafía pulmonar de ventilación y perfusión.
	Analítica general y determinación de:
	- Función tiroidea.
	- Función hepática.
	Cribado de autoinmunidad: anticuerpos antinucleares, anti-ADN, anticentrómero, anticardiolipina y anti-U1-RNP.
	Serología del VIH, virus de la hepatitis B y C.
	Opcionales:
	TC de tórax de alta resolución.
	Angio-TC helicoidal de tórax.
	Ecografía abdominal.
	Estudio del sueño.
	Arteriografía pulmonar selectiva si HPTEC.
	Ecocardiograma transesofágico.
EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO	Diagnóstico hemodinámico:
	- Estudio hemodinámico.
	- Prueba vasodilatadora aguda.
	Capacidad de ejercicio:
	- Prueba de la marcha de 6 min.
	- Prueba de esfuerzo cardiopulmonar (opcional).

TRATAMIENTO

El tratamiento podría subdividirse en medidas generales, que van encaminadas a disminuir el impacto nocivo de algunas circunstancias y agentes externos en los pacientes con HP, evaluación de las posibilidades reales de la tromboendarterectomía o las terapias vasodilatadoras específicas en pacientes inoperables o con HP residual tras la TET.

Dentro de las medidas generales son de destacar:

– El ejercicio físico. Debe evitarse aquel que produzca síntomas graves (como síncopes o presíncopes), siendo recomendable el ejercicio aeróbico suave y progresivo, con una frecuencia de 4-5 días a la semana.
– En los vuelos comerciales se aconseja el uso de oxígeno suplementario si se realiza un viaje prolongado (> 2 h) o si hay insuficiencia respiratoria.
– La gestación produce cambios hormonales y hemodinámicos, que suelen ser muy mal tolerados. La mortalidad materna en esta situación es elevada (30 - 50%), especialmente en el postparto inmediato. Por ello, es imprescindible la utilización de métodos anticonceptivos, desaconsejándose los anticonceptivos hormonales combinados por su posible efecto protrombótico[14].
- Se aconseja un protocolo de vacunación preventiva contra infecciones prevalentes, como la vacunación antigripal estacional y la antineumocócica.

La terapia más efectiva para la HPTEC, pudiendo ser curativa, es la TET, siendo el tratamiento de elección[15]. El procedimiento quirúrgico consiste en la extracción del material tromboembólico organizado junto a la íntima y parte de la capa media de la arteria pulmonar, a través de una esternotomía media con circulación extracorpórea y períodos de parada circulatoria bajo hipotermia.

La indicación de cirugía en la HPTEC debe tomarse tan pronto como se realice su diagnóstico, antes de que se desarrolle una arteriopatía en los territorios no obstruidos y una HP severa. La única contraindicación absoluta es la presencia de una enfermedad cardiopulmonar subyacente grave. No hay grado de obstrucción embólica inaccesible ni grado de fallo ventricular derecho o nivel de RVP que sean inoperables. Sin embargo, el grado de HP residual y su pronóstico empeorará a mayor presión pulmonar y RVP preoperatoria. La mortalidad de la TET es del 4 - 10%, y la principal causa de muerte postoperatoria es la persistencia de altas presiones pulmonares y RVP seguida, del edema de reperfusión[16]. A largo plazo, el 75% de los pacientes sometidos a TET presentan buenos resultados clínicos, funcionales y hemodinámicos, asociándose ellos con el pronóstico vital y la mejoría en calidad de vida[17]. Los pacientes no subsidiarios de cirugía o aquellos con persistencia de HP severa y datos de mal pronóstico, pese a tratamiento médico específico, deben ser valorados para trasplante pulmonar si cumplen criterios para ello. Otra opción sería la realización de técnicas alternativas en centros con experiencia de angioplastia con balón de las arterias pulmonares[18] o la septostomía atrial de descarga.

Terapias farmacológicas con vasodilatadores: está especialmente indicada en los pacientes con obstrucción arterial distal no removible y en aquellos con HP residual tras la cirugía. La similitud histológica de la vasculopatía de pequeño vaso, encontrada en la HPTEC con la de otras formas clínicas de HAP, sostiene el uso de fármacos habitualmente empleados en este grupo, aunque no se han logrado resultados clínicos similares[19]. La investigación farmacológica en esta área es muy intensa y con perspectivas muy prometedoras.

Estos pacientes deben estar perentoriamente anticoagulados para prevenir la recurrencia de la EP y la extensión-progresión local de los trombos.

Actualmente existen 3 vías de actuación diferentes de los fármacos aprobados para la HP:

1. Vía de la endotelina: antagonistas de los receptores de endotelina (ARE).
- Bosentán: antagonista dual de los receptores de endotelina A y de endotelina B, administrado por vía oral. La dosis inicial es de 62,5mg/12h, con ajuste ascendente hasta la dosis óptima de 125 mg/12 h.
- Ambrisentán: antagonista selectivo del receptor de endotelina A, administrado por vía oral. La dosis inicial es de 5 mg/24h, pudiéndose incrementar según tolerancia.
- Macicentán: antagonista dual de los receptores de endotelia A y de endotelina B, administrado por vía oral. Ha sido aprobado por la FDA, pero aún no comercializado en nuestro país.

2. Vía del óxido nítrico: inhibidores de fosfodiesterasa-5 (IPDE-5) y estimuladores de la guanilato ciclasa soluble (sGC).
- Sildenafilo: IPDE-5 de administración oral. La dosis aprobada es de 20 mg/8h, pero en la práctica clínica se precisa de un ajuste ascendente de la dosis hasta 40-80 mg/8h.
- Tadalafilo: IPDE-5 de administración oral. La dosis aprobada es de 40 mg/24h.
- Riociguat[20, 21]: estimulador de la sGC, de administración oral. Ha sido aprobado por la FDA para la HAP y la HPTEC no operable o la HP residual tras endarterectomía pulmonar. La dosis inicial es de 1 mg/8h, con ajuste ascendente hasta 2,5 mg/8h.

3. Vía de las prostaciclinas: prostanoides.
- Epoprostenol: prostanoide sintético con dos presentaciones clínicas, una de vida media corta (3 - 5 minutos), estable a temperatura ambiente por sólo 8 horas y otra termoestable más allá de 24 horas, ambas de administración intravenosa (i.v.) continua a través de una bomba de infusión y de un acceso venoso central, la mayor parte de las veces por un catéter tunelizado.
- Trepostinil: análogo de epoprostenol, que se puede administrar a temperatura ambiente, lo que permite la administración por vía i.v.o subcutánea (s.c.).
- Iloprost: análogo de prostaciclina, de administración inhalada o endovenosa.

La elección del tratamiento inicial se estratificará acorde a la clase funcional de la NYHA modificada y a la presencia de indicadores de mal pronóstico, de forma similar a los protocolos de tratamiento aceptados para la HAP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Otero R, Elías T, Jara L. Hipertensión Pulmonar Tromboembólica Crónica. Cardiocore. 2013: 48 (2): 60-4.
2. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation. 2006; 113: 2011-20.
3. Galiè N, Kim NHS. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Proc Am

Thorac Soc. 2006; 3: 571-6.
4. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. Chest. 1993; 103: 685-92.
5. Heath D, Smith P, Gosney J et al. The pathology of the early and late stages of primary pulmonary hypertension. Br Heart J. 1987; 58: 204 -13.
6. Smith P, Heath D, Yacoub M et al. The ultrastructure of plexogenic pulmonary arteriopathy. J Pathol.1990; 160: 111-21.
7. Pietra GG, Capron F, Stewart S et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004; 43: S25-32.
8. Wagenvoort CA. Lung biopsies and pulmonary vascular disease.En: Weir EK, Reeves JT, editors. Pulmonary hypertension. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Co; 1984. p. 393-438.
9. Reid LM. Structure and function in pulmonary hypertension: new perceptions. Chest. 1986; 89: 279-88.
10. Dorfmüller P, Günther S, Ghigna MR et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. Eur Respir J. 2014; 44 (5): 1275-88.
11. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. Journal of the American College of Cardiology, Vol. 62, No. 25, Suppl D, 2013.
12. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA et al. ASPIRE registry: Assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a Referral centre. Eur Respir J. 2012; 39: 945–55.
13. Pengo V, Lensing AW, Prins MH et al. Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Pulmonary Embolism. N Engl J Med. 2004; 350: 2257-64.
14. Barberà JA, Escribano P, Morales P et al. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. Documento de consenso elaborado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica y la Sociedad Española de Cardiología. Rev Esp Cardiol. 2008; 61: 170–84.
15. Morsolini M, Boffini M, Paciocco G et al. Pumonary endarterectomy: the lancet first, tears for pills. Minerva Med. 2014.
16. Sánchez-Lorente D, Machiarini P. Tratamiento quirúrgico en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Arch Bronconeumol. 2009; 45 (Supl 6): 30-4.
17. Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. Eur Respir J. 2014.
18. Roik M, Wretowski D, Rowiński O et al. Refined balloon pulmonary angioplasty in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension - A multi-modality approach to the treated lesion. Int J Cardiol. 2014: 5273 (14): 1753-7.
19. LeVarge BL, Channick RN. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evolution in management. Curr Opin Pulm Med. 2014; 20 (5):400-8.
20. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2013; 369: 319–29.
21. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). Eur Respir J. 2014.

ARTERIA SUBCLAVIA DERECHA ABERRANTE CON TRAYECTO RETRO-TRÁQUEO-ESOFÁGICO EN ESTUDIO DE DISNEA Y DISFAGIA

D. Fole-Vázquez, M. Ariza-Prota, A. Pando-Sandoval.

Instituto Nacional de Silicosis (INS). Área del pulmón. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Oviedo.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 83 años, sin hábitos tóxicos, con antecedentes de cardiopatía isquémica y *diabetes mellitus* tipo II, consultó por infecciones respiratorias de repetición en los últimos 3 años y aumento de su disnea habitual, hasta hacerse de mínimos esfuerzos en los últimos meses, acompañado de episodios de disfagia para sólidos. La exploración física fue anodina. La radiografía de tórax no mostró patología pulmonar evidente (figura 1A). La espirometría mostró un discreto aplanamiento de la curva espiratoria. La tomografía computarizada de tórax reveló arteria subclavia derecha aberrante con trayecto retro-tráqueo-esofágico, sin divertículos en su origen, y ateromatosis vascular en aorta descendente (figura 1B y 1C). El ecocardiograma no mostró alteraciones estructurales ni hipertensión pulmonar. La paciente rechazó tratamiento invasivo y se encuentra actualmente estable, en visitas de seguimiento.

Las arterias subclavias pueden variar en su origen, curso y longitud. La arteria subclavia retro-esofágica derecha (ASRD) es una malformación infrecuente. En grandes series de necropsias, la incidencia de arterias subclavias aberrantes derechas oscilan de un 0,2% hasta un 2,5%. La ASRD es la anomalía más común del arco aórtico, representando el 17% de las malformaciones de este grupo. Esta anomalía no provoca síntomas en la mayoría de los casos y se diagnostica como un hallazgo incidental en necropsias[1]. El término ¨disfagia lusoria¨ fue por primera vez utilizado por Bayford en el año 1794 para describir un tipo de disfagia secundaria a una arteria subclavia retroesofágica derecha (aberrante)[2]. La disfagia lusoria representa un trastorno de la deglución, causado por el posicionamiento de la arteria, la cual comprime el esófago, convirtiéndose en el síntoma más frecuente de esta condición[2, 3].

La arteria aberrante puede causar compresión esofágica y traqueal, provocando disfagia y problemas respiratorios. Estos síntomas, o su recurrencia a lo largo de la vida adulta, pueden ocasionar ateroesclerosis de la pared arterial, haciéndola cada vez más rígida, pudiendo posteriormente causar compresión del esófago[4]. El manejo de la ASRD se debe realizar en la presencia de complicaciones, usualmente debido a la compresión de estructuras adyacentes. Actualmente existen distintas técnicas quirúrgicas para tratar esta condición, como son la resección o embolización del vaso aberrante y su anastomosis a la arteria carótida común ipsilateral. La cirugía está indicada cuando esta malformación origina síntomas importantes e incapacitantes para el paciente, o cuando se confirma la presencia de un aneurisma[5]. En conclusión, creemos que no debemos olvidar las malformaciones vasculares como diagnóstico diferencial a la hora de realizar un estudio de disnea y disfagia.

Figura 1A. La radiografía de tórax no mostró patología pulmonar evidente.

Recibido: 8 de abril de 2015. Aceptado: 29 de mayo de 2015.

David Fole Vázquez
davidfolevazquez@gmail.com

Figura 2B y 2C. La tomografía computarizada de tórax reveló una arteria subclavia derecha aberrante con trayecto retro-tráqueo-esofágico, sin divertículos en su origen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Donadel MM, Lontra MB, Cavazzola LT et al. Retroesophageal right subclavian artery: a case report and a review of literature. European Journal of Anatomy 2006; 10: 57-60.
2. Levitt B, Richter JE. Dysphagia lusoria: a comprehensive review. Dis Esophagus 2007; 20(6): 455-60.
3. Myers PO, Fasel JH, Kalangos A et al. Arteria lusoria: developmental anatomy, clinical, radiological and surgical aspects. Ann Cardiol Angeiol (Paris). 2010 Jun; 59(3): 147-54.
4. Epstein DA, Debord JR. Abnormalities associated with aberrant right subclavian arteries-a case report. Vasc Endovascular Surg. 2002 Jul-Aug; 36(4): 297-303.
5. Atay Y, Engin C, Posacioglu H et al. Surgical approaches to the aberrant right subclavian artery. Tex Heart Inst J. 2006; 33(4): 477-81.

ENFISEMA SUBCUTÁNEO TRAS TRAUMATISMO TORÁCICO: SIGNO DE ALARMA DE POTENCIALES COMPLICACIONES GRAVES

L. García-Mayor Fernández[1], M Fernández González[2].

[1]Médico Adjunto, especialista en Cirugía General y del aparato Digestivo. Hospital do Salnés, Vilagarcía de Arousa. [2]Médico Adjunto, especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Servicio de Urgencias del Complejo Hospitalario Universitario de Ourense.

Sr. Director:

El enfisema subcutáneo tras traumatismo torácico (ESTT) es un signo clínico que hay que tener en cuenta, ya que existe un potencial riesgo de complicaciones asociadas. Además, la acumulación masiva de aire puede comprometer la vida del paciente, al interferir en la mecánica respiratoria.

El enfisema subcutáneo suele producirse por un desencadenante iatrógeno o traumático, aunque en ocasiones pueden ser secundarios a un aumento brusco de presión intraalveolar, fenómeno conocido como efecto Macklin[1]. En algún caso[2], el ESTT puede tratarse de forma conservadora. Sin embargo, en ocasiones, el ESTT puede asociarse a lesiones más graves (neumotórax, lesión de árbol bronquial, fracturas costales, etc.).

Presentamos el caso de un varón de 80 años, que acude a Urgencias de un Hospital Comarcal por dolor en hemitórax derecho, en el contexto de una caída estando el paciente sentado y hacia ese mismo lado. Entre los antecedentes médicos, cabe destacar obesidad mórbida, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión arterial y *diabetes mellitus* tipo 2.

El paciente está estable y eupneico. En la exploración física se aprecia discreto enfisema subcutáneo en región superior de hemitórax derecho, sin hematoma ni otras lesiones asociadas. Durante la exploración, el paciente comienza a presentar disfonía, así como progresión rápida del enfisema subcutáneo. Se le monitoriza y se realiza una tomografía computarizada craneocervicotorácica y de abdomen superior directamente, con contraste intravenoso, informando: fractura del 1º y 2º arcos costales derechos y del 1º izquierdo. Neumotórax anterior derecho, de moderada-gran cuantía. Extensos neumomediastino y enfisema subcutáneo. Se observa una amplia comunicación entre el neumotórax derecho y el enfisema subcutáneo, a nivel de la fractura del primer arco costal derecho, con probable rotura de la pleura parietal y la musculatura intercostal (figura 1).

El paciente presenta un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda, que requiere colocación de tubo de tórax e intubación orotraqueal y traslado a la Unidad de Cuidados intensivos del hospital de referencia.

Con este caso clínico, se pone de manifiesto que el enfisema subcutáneo, asociado a traumatismo torácico, así como la evolución del mismo, es útil como signo de alarma de potenciales complicaciones subyacentes, que pueden comprometer la vida del paciente y que es preciso tener en cuenta a la hora de valorar un traumatismo torácico.

Recibido: 10 de marzo de 2015. Aceptado: 19 de abril de 2015.

Lucas García-Mayor Fernández
lucasgarciamayor@gmail.com

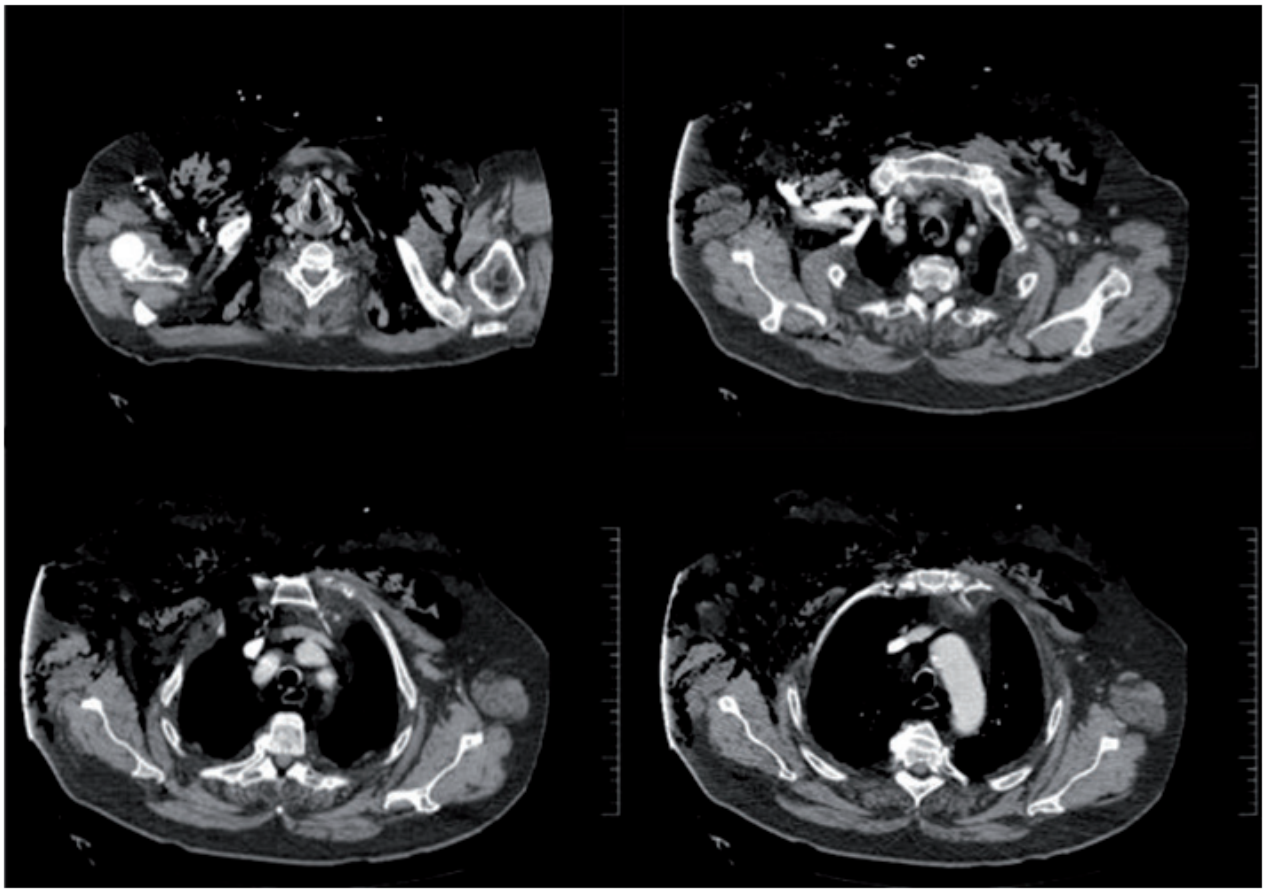

Figura 1. Imágenes de tomografía axial computarizada con contraste intravenoso (x4): Extenso enfisema subcutáneo. Fractura del 1º y 2º arcos costales derechos y del 1º izquierdo (imagen superior izquierda y derecha). Neumotórax anterior derecho de moderada-gran cuantía. Se observa una amplia comunicación entre el neumotórax derecho y el enfisema subcutáneo, a nivel de la fractura del primer arco costal derecho, con rotura de la pleura parietal y la musculatura intercostal (imagen inferior izquierda).

BIBLIOGRAFÍA

1- Romero KJ, Trujillo MH. Spontaneous pneumomediastinum and subcutaneous emphysema in asthma exacerbation: The Macklin effect. Heart Lung. 2010; 39: 444-7.
2- Alcaraz J, Legaz MA, González MA. Enfisema subcutáneo masivo secundario a un traumatismo torácico (imágenes). Emergencias 2011; 23: 244

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.

OXIMESA

GRUPO PRAXAIR

TERAPIAS RESPIRATORIAS DOMICILIARIAS

Atención multidisciplinar a todos nuestros pacientes

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

Servicio 24h. **902 212 333**

www.oximesa.com