REVISTA ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA TORÁCICA

ISSN: 1889-7347

Publicado por Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur. Volumen 28. Número 5. Año 2016

Originales

Relación entre las variables observadas en una prueba de marcha de 6 minutos y la desaturación nocturna en pacientes con EPOC

Adecuación de guías GOLD/GesEPOC en pacientes EPOC del ámbito Neumosur

Indicadores de calidad en los informes de alta por neumonía adquirida en la comunidad

Disfunción endotelial medida con flujimetría láser-doppler en pacientes con Síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Efecto del tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea

Valoración de la posible transmisión intrafamiliar de bacterias que colonizan a los pacientes con fibrosis quística

Nota clínica

Aneurisma de la arteria pulmonar. A propósito de dos casos

Imagen

Telangiectasias Endobronquiales Aisladas

Carta al director

Embarazo en paciente con miopatía congénita y severa afectación respiratoria

Neumomediastino secundario a traumatismo torácico por balón de fútbol

Índice de autores

Índice de materias

Normas de publicación

INCLUIDA EN IBECS

http://www.neumosur.net

OXIMESA
GRUPO PRAXAIR

50 Aniversario

Enfermo Crónico

Medio Ambiente

Respeto

Espirometría

CPAP

Pacientes

Oxigenoterapia

Adherencia

Trabajo en Equipo

ELA

Aerosolterapia

Grupo Praxair

Oximesa

DUF

Apnea del Sueño

Integridad

Ventilación Mecánica

EPOC

Calidad

BiPAP

Profesionalidad

Responsabilidad

Pulsioximetría

Compromiso

DUE

Calidad de Vida

Eficiencia

Tecnología

Educación sanitaria

Aspiracion de Secreciones

24h / 365 Días

Oxigeno medicinal

Seguridad

Terapias Respiratorias Domiciliarias

Innovación

Cuidadores

902 212 333
www.oximesa.es

50 años de experiencia nos han hecho líderes en prestación de Servicios de Terapias Respiratorias Domiciliarias por profesionalidad y dedicación

En 2016 OXIMESA cumple 50 años atendiendo a domicilio a pacientes con patología respiratoria.

OXIMESA, empresa proveedora de Terapias Respiratorias Domiciliarias, presta sus servicios de atención sanitaria en el domicilio del paciente desde 1966 con un único objetivo: el bienestar de todos sus pacientes.

La compañía es una de las referencias dentro del campo de las terapias respiratorias, que se esfuerza día tras día en ofrecer todos sus servicios de una manera responsable y profesional.

En 1993, OXIMESA pasó a formar parte de la multinacional PRAXAIR, una de las empresas más innovadoras y líder del suministro de gases para el sector sanitario en todo el mundo.

Todo ello incide y refuerza el compromiso de calidad de OXIMESA con sus pacientes y clientes, que goza además de las más importantes certificaciones de Calidad y Seguridad, tanto laboral como medioambiental.El compromiso de calidad de OXIMESA garantiza a sus pacientes tiempos de respuesta reducidos, cuidado individualizado con visitas periódicas de seguimiento y atención permanente gracias a su servicio de atención telefónica de las 24 horas del día, los 365 días al año.

OXIMESA, desde su nacimiento ha atendido aproximadamente a 2.500.000 de pacientes, si bien a lo largo de un año se realizan más de 1.000.000 intervenciones, siendo estas el número de actuaciones sanitarias necesarias para atender actualmente a los más de 200.000 pacientes, tanto en el domicilio como en los diferentes hospitales en los que la compañía presta servicio en la actualidad.

Para mantener los estándares de calidad y reducir los plazos de atención al paciente, OXIMESA cuenta con 17 delegaciones repartidas por toda España, 33 almacenes de distribución autorizados y 12 Laboratorios de fabricación y llenado de especialidades farmacéuticas certificados por la Agencia Española del Medicamento y producto sanitario

Además, dispone de cuatro centros de atención telefónica especializada para los pacientes, dos de ellos con servicio de 24 horas,correos electrónicos de contacto exclusivo por área y un servicio de solicitud de asistencia mediante el envío de Mensajes de Texto entre otros.

OXIMESA cuenta con una extensa plantilla multidisciplinar formada por los mejores profesionales en su campo, destinando gran cantidad de recursos en el desarrollo de programas personalizados de formación continuada (on line y presenciales) que permiten aumentar sus conocimientos, mejorando el servicio prestado a los pacientes.

REVISTA ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA TORÁCICA

Publicado por la Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur

Junta Directiva de Neumosur

Presidente
Aurelio Arnedillo Muñoz

Vicepresidente
Juan Fco. Medina Gallardo

Presidente saliente
Francisco Casas Maldonado

Tesorero
Jesús Fdo. Sánchez Gómez

Vocal por Cirugía de Tórax
Florencio Quero Valenzuela

Vocal por Andalucía Occidental
Eva Vázquez Gandullo

Vocal por Andalucía Oriental
Mercedes Martín Romero

Vocal por Extremadura
José Antonio Gutiérrez Lara

Vocal por Médicos Jóvenes
Marta Entrenas Castillo

Relaciones Institucionales y Profesionales
Francisco Casas Maldonado

Director de la Revista
Aurelio Arnedillo Muñoz (Cádiz)

Adjunto a la Dirección
Carmen Calero Acuña (Sevilla)

Jefe de Redacción
Antonio Álvarez Kindelán (Córdoba)

Secretaria de Redacción
Rut Ayerbe García. (Huelva)

Comité de Redacción
Bernardino Alcázar Navarrete (Granada)
Virginia Almadana Pacheco (Sevilla)
Ricardo Arrabal Sánchez (Málaga)
Candelaria Caballero Eraso (Sevilla)
José Calvo Bonachera (Almería)
Adolfo Domenech del Río (Málaga)
Dionisio Espinosa Jiménez (Cádiz)
Nuria Feu Collado (Córdoba)
German García de Vinuesa Calvo (Mérida)
Bernabé Jurado Gámez (Córdoba)
Paula Moreno Casado (Cordoba)
Alicia Padilla Galo (Marbella)
Gerardo Pérez Chica (Jaén)

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)
Daniel del Castillo Otero (Jerez de la Frontera, Cádiz)
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)
José Fernández Guerra (Málaga)
Enrique García Martínez (Granada)
Rafael García Montesinos (Málaga)
Cayo J. García Polo (Cádiz)
Marcos García Rueda (Málaga)
Lourdes Gómez Izquierdo (Sevilla)
Jesús Grávalos Guzmán (Huelva)
Jacinto Hernández Borge (Badajoz)
Fernando Hernández Utrera (Huelva)
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)
José Antonio Rodríguez Portal (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 2016 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 28. Número 5. Diciembre, 2016

SUMARIO

Originales

Relación entre las variables observadas en una prueba de marcha de 6 minutos y la desaturación nocturna en pacientes con EPOC
N. Feu Collado, A. Aranda Bravo, A. Palomares Muriana, J.C. Jurado García, L. Mebchal Gracia, M.J. Cobos Ceballos, B. Jurado Gámez 242

Adecuación de guías GOLD/GesEPOC en pacientes EPOC del ámbito Neumosur
E. Márquez-Martín, B. Alcázar, A. Domenech, JL Velasco, A. Arnedillo, FL Garcia Gil, FL Márquez, A. Soto, A. Valido, JL Rojas, F. Ortega, JL López-Campos, C. Calero, M. Arroyo, C. Rueda, JD García, en nombre de los investigadores del estudio EPOCONSUL 248

Indicadores de calidad en los informes de alta por neumonía adquirida en la comunidad
L. Martínez Antequera, M. Entrenas Castillo, C. Esteban Amarilla, F. Montoro Ballesteros, AM. Palomares Muriana, LM. Entrenas Costa 255

Disfunción endotelial medida con flujimetría láser-doppler en pacientes con Síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Efecto del tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea
C. Caballero Eraso, A. Sánchez Armengol, R. Muñoz-Hernández, A. Vallejo-Vaz, María I. Asensio Cruz, R. Moreno-Luna, C. Carmona Bernal, P. Stiefel 265

Valoración de la posible transmisión intrafamiliar de bacterias que colonizan a los pacientes con fibrosis quística
E. Quintana-Gallego, L. Carrasco Hernández, I. Delgado Pecellín, C. Calero Acuña, E. Calderón Sandubete, C. de la Horra Padilla 274

Nota Clínica

Aneurisma de la arteria pulmonar. A propósito de dos casos
A.M. Tierra Rodríguez, E. Juárez Moreno, E. Castro Rodríguez, R. Fernández Mellado, A. Jiménez Romero, J. Ortiz de Saracho y Bobo 280

Imagen

Telangiectasias Endobronquiales Aisladas
O. Santos-Rosales, I. Padilla-Navas 283

Cartas al director

Embarazo en paciente con miopatía congénita y severa afectación respiratoria
C. Vergara Ciordia, F. Linde de Luna, J. Torres Jiménez, F. Páez Codeso 285

Neumomediastino secundario a traumatismo torácico por balón de fútbol
E. Moya-Sánchez, J. García-Espinosa, A. Martínez-Martínez 287

Índice de autores 289

Índice de materias 294

Normas de publicación 301

REVISTA ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA TORÁCICA
Volumen 28. Número 5. Diciembre, 2016

CONTENTS

Originals

Relationship regarding the variables observed in a 6-minute walking test and desaturation at night in COPD patients
N. Feu Collado, A. Aranda Bravo, A. Palomares Muriana, J.C. Jurado García, L. Mebchal Gracia, M.J. Cobos Ceballos, B. Jurado Gámez 242

Adapting the GOLD/GesEPOC guidelines in patients with COPD within the scope of Neumosur
E. Márquez-Martín, B. Alcázar, A. Domenech, JL Velasco, A. Arnedillo, FL Garcia Gil, FL Márquez, A. Soto, A. Valido, JL Rojas, F. Ortega, JL López-Campos, C. Calero, M. Arroyo, C. Rueda, JD García, en nombre de los investigadores del estudio EPOCONSUL 248

Quality indicators in release reports due to community acquired pneumonia
L. Martínez Antequera, M. Entrenas Castillo, C. Esteban Amarilla, F. Montoro Ballesteros, AM. Palomares Muriana, LM. Entrenas Costa 255

Endothelial dysfunction measured with a Laser-Doppler flowmetry in patients with sleep apnea-hypopnea syndrome. The effect of treatment with continuous positive airway pressure.
C. Caballero Eraso, A. Sánchez Armengol, R. Muñoz-Hernández, A. Vallejo-Vaz, María I. Asensio Cruz, R. Moreno-Luna, C. Carmona Bernal, P. Stiefel 265

Assessment of possible intra-family transmission of bacteria that colonize patients with cystic fibrosis
E. Quintana-Gallego, L. Carrasco Hernández, I. Delgado Pecellín, C. Calero Acuña, E. Calderón Sandubete, C. de la Horra Padilla 274

Clinical Note

Aneurysm of the pulmonary artery. Report of two cases
A.M. Tierra Rodríguez, E. Juárez Moreno, E. Castro Rodríguez, R. Fernández Mellado, A. Jiménez Romero, J. Ortiz de Saracho y Bobo 280

Image

Isolated endobronchial telangiectasias
O. Santos-Rosales, I. Padilla-Navas 283

Letter to the Editor

Pregnancy in a patient with congenital myopathy and severe respiratory impairment
C. Vergara Ciordia, F. Linde de Luna, J. Torres Jiménez, F. Páez Codeso 285

Pneumomediastinum secondary to thoracic trauma caused by a soccer ball
E. Moya-Sánchez, J. García-Espinosa, A. Martínez-Martínez 287

Index of authors 289

Index of subjects 294

Standards Publication 301

Volumen 28. Número 5. Diciembre 2016

RESÚMENES DE LOS ARTÍCULOS

RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES OBSERVADAS EN UNA PRUEBA DE MARCHA DE 6 MINUTOS Y LA DESATURACIÓN NOCTURNA EN PACIENTES CON EPOC

Feu Collado N., et al. En pacientes con EPOC sin criterios de oxigenoterapia crónica, la prueba de 6 minutos marcha aporta información relevante sobre el grado de desaturación nocturna. Hallazgo que es clínicamente importante, ya que puede indicar al clínico la necesidad de ampliar el estudio y realizar una oximetría nocturna.

Rev Esp Patol Torac 2016; 28 (4): 242-247

ADECUACIÓN DE GUÍAS GOLD/GESEPOC EN PACIENTES EPOC DEL ÁMBITO NEUMOSUR

Márquez-Martín E., et al. El análisis de los datos del estudio EPOCONSUL del ámbito de Neumosur indica que existen deficiencias en el uso de las guías GOLD y GesEPOC, siendo los grados más frecuentes A y D y el fenotipo más frecuente el no agudizador.

Rev Esp Patol Torac 2016; 28 (4): 248-254

INDICADORES DE CALIDAD EN LOS INFORMES DE ALTA POR NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

Martínez Antequer L., et al. Como fase inicial de un proyecto para elaborar una guía clínica, se plantea conocer la situación de partida en nuestro centro, evaluando el abordaje diagnóstico y terapéutico en pacientes hospitalizados con diagnóstico de neumonía, analizando los indicadores de calidad que figuran en el informe de alta.

Rev Esp Patol Torac 2016; 28 (4): 255-261

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL MEDIDA CON FLUJIMETRÍA LÁSER-DOPPLER EN PACIENTES CON SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DEL SUEÑO. EFECTO DEL TRATAMIENTO CON PRESIÓN POSITIVA CONTINUA EN LA VÍA AÉREA

Caballero Eraso C., et al. En la afectación cardiovascular de los pacientes con Síndrome de apneas hipopneas del sueño, cada día se reconoce como más importante la disfunción endotelial. Hemos realizado este estudio para valorar la función endotelial en pacientes con SAHS y el papel de la CPAP en la mejoría de la disfunción endotelial.

Rev Esp Patol Torac 2016; 28 (4): 265-273

VALORACIÓN DE LA POSIBLE TRANSMISIÓN INTRAFAMILIAR DE BACTERIAS QUE COLONIZAN A LOS PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA

Quintana-Gallego E., et al. En la Fibrosis Quística (FQ), la patología broncopulmonar es la más representativa y grave en todo el espectro de la enfermedad, causada principalmente por la colonización persistente de la vía aérea por bacterias con capacidad patogénica. Su control es fundamental para mejorar el pronóstico de estos pacientes. Conocer las fuentes de infección en estos casos permitiría diseñar mejores estrategias para su prevención

Rev Esp Patol Torac 2016; 28 (4): 274-279

RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES OBSERVADAS EN UNA PRUEBA DE MARCHA DE 6 MINUTOS Y LA DESATURACIÓN NOCTURNA EN PACIENTES CON EPOC

N. Feu Collado[1, 2], A. Aranda Bravo[3], A. Palomares Muriana[1], J.C. Jurado García[2], L. Mebchal Gracia[4], M.J. Cobos Ceballos[1, 2], B. Jurado Gámez[1, 2].

[1] UGC Neumología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. [2] GA3-Neumología. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). [3] Facultad de Medicina. Universidad de Córdoba. [4] Unidad de Neumología. Área Sanitaria Norte de Córdoba.

Proyecto financiado con Beca Fundación Neumosur 2/2013

Resumen

Objetivo: Determinar, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) las variables que en la prueba de 6 minutos marcha (P6MM) aportan información sobre el grado de desaturación nocturna.

Metodología: Estudio prospectivo, transversal con muestreo consecutivo. Se incluyeron sujetos ambulatorios, en estabilidad clínica, con una saturación periférica de oxígeno ($SapO_2$ ≥92%) y sin contraindicación para realizar una P6MM. A todos los sujetos se les realizaron dos determinaciones con el mismo pulsioxímetro (Pulsox-300i) durante la P6MM y sueño. Se realizó correlación entre las variables de la P6MM y el porcentaje del tiempo nocturno con $SapO_2$ <90% (T90) y se construyó un modelo de regresión para evaluar la variabilidad del T90.

Resultados: Fueron incluidos 47 enfermos, 37 hombres (79%), edad = 61,6 ± 7,5 años, y un FEV_1 post-BD = 50 ± 18,3 %. Respecto al T90 nocturno, las variables que mostraron correlación significativa en la P6MM fueron la $SapO_2$, basal, media y mínima, y el T90 y T88 ($SapO_2$ <88%). El modelo de regresión lineal mostró una R2 ajustada de 0,644; (p <0,001) siendo las variables que se asociaron de forma independiente al T90 nocturno: el IMC (p = 0,049), $SapO_2$ basal (p = 0,001), $SapO_2$ media-P6MM (p = 0,006) y el T88-P6MM (p = 0,048).

Conclusiones: La P6MM aporta información relevante sobre el grado de desaturación nocturna. La $SapO_2$ basal, y la $SapO_2$ media y el valor del T88 fueron las variables que en la P6MM mostraron mayor influencia sobre la variabilidad del T90 nocturno.

Palabras clave: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, desaturación de oxígeno inducido por ejercicio, hipoxemia nocturna, oximetría, prueba de 6 minutos marcha.

RELATIONSHIP REGARDING THE VARIABLES OBSERVED IN A 6-MINUTE WALKING TEST AND DESATURATION AT NIGHT IN COPD PATIENTS

Abstract

Objective: Determine in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) those variables that provide information about degree of nocturnal desaturation in the 6-minute walk test (6MWT).

Methods: Prospective, transversal study with consecutive sampling. Outpatients were included in clinical stability, with peripheral oxygen saturation ($SapO_2$ ≥92%) and without contraindication for a 6MWT. In all subjects were performed two determinations with the same pulse oximeter (Pulsox-300i) during the 6MWT and sleep. Was performed correlation between variables 6MWT and percentage nigh time with $SapO_2$ <90% (T90) and a regression model were constructed to evaluate the variability of the T90.

Results: We included 47 patients, 37 men (79%), age = 61.6 ± 7.5 years, and post-BD FEV_1 = 50 ± 18.3%. Regard to T90 nocturnal, the variables that showed significant correlation in 6MWT were $SapO_2$ basal, mean and minimum, and T90 and T88 ($SapO_2$ <88%). The linear regression model showed an adjusted R2 of 0.644 (p <0.001), and BMI (p = 0.049), baseline $SapO_2$ 6MWT (p = 0.001), mean $SapO_2$ (p = 0.006) and T88-6MWT (p = 0.048) were the only variables independently associated to nocturnal T90.

Conclusions: The 6MWT provides relevant information on the level of nocturnal desaturation. The basal $SapO_2$ and mean and the value of T88 were the 6MWT variables that showed the greatest influence on variability nocturnal T90.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease, exercise-induced oxygen desaturation, nocturnal hypoxemia, oximetry, 6 minute walk test.

Recibido: 30 de diciembre de 2015. Aceptado: 19 de junio de 2016.

Bernabé Jurado Gámez
bjgamez@uco.es

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por la presencia de obstrucción crónica al flujo aéreo, parcialmente reversible, asociada a una reacción inflamatoria anómala, principalmente frente al humo del tabaco. Es una de las principales causas de mortalidad, con un importante consumo de recursos sanitarios[1], y se prevé que en año 2020 será la cuarta causa mundial de muerte[2].

Desde el punto de vista funcional, la gravedad de la EPOC se clasifica por el valor pos-broncodilatador del FEV_1 (volumen espiratorio forzado durante el primer segundo). No obstante, el carácter heterogéneo y sistémico de la EPOC aconseja tener en cuenta otras variables[3-5]. Así, en práctica clínica es importante evaluar el intercambio gaseoso, la percepción de disnea, la capacidad de ejercicio, la frecuencia de las exacerbaciones, existencia de comorbilidad o índices combinados como el índice BODE (índice de masa corporal, obstrucción, disnea y ejercicio) o el cuestionario CAT.

En fases avanzadas de la enfermedad puede aparecer hipoxemia, que disminuye la tolerancia al ejercicio, empeora la calidad de vida y contribuye a aumentar el riesgo de muerte[6]. El deterioro del intercambio gaseoso con el ejercicio es considerado un factor de mal pronóstico[7, 8].

En la práctica clínica, la prueba de marcha de 6 minutos (PM6M) es utilizada habitualmente para este fin, ya que es una prueba sensible para la detección de la desaturación de oxigeno, es segura, reproducible, de bajo coste y evalúa la respuesta global de la función pulmonar, cardiovascular y del sistema muscular[9, 10]. Durante el sueño, la $SapO_2$ se puede afectar por alteraciones en la distribución de la ventilación-perfusión, una menor contribución de la musculatura respiratoria secundaria y descenso de la capacidad residual funcional[11]. Varios trabajos han estudiado la relación entre la desaturación al ejercicio y durante el sueño[12, 13], aunque fueron realizados en pacientes con edad avanzada y en situación funcional grave o muy grave (FEV_1 media del 36%)12 y el objetivo fue determinar el valor de la desaturación precoz o tardía si se relacionaba con la probabilidad de descensos significativos en la $SapO_2$ durante el día o la noche[13].

En la EPOC, la hipoxemia nocturna aumenta el riesgo para la hospitalización y muerte debido a enfermedad cardiovascular[14, 15]. No obstante, a pesar de su importancia clínica, la evaluación de la desaturación durante el sueño es una cuestión escasamente estudiada[11]. La P6MM se realiza habitualmente en la evaluación de los pacientes con EPOC[3, 4], se postula que el análisis de los resultados de esta prueba aportará información adicional sobre las cifras de la $SapO_2$ nocturna.

En el presente estudio, el objetivo fue determinar si en pacientes con EPOC estable la saturación durante la P6MM puede explicar la potencial desaturación durante el sueño y que parámetros serán los de mayor utilidad para este fin.

METODOLOGÍA

Diseño. Estudio prospectivo, con muestreo consecutivo, en pacientes diagnosticados de EPOC en la consulta monográfica de EPOC y que cumplieron los criterio que se describen más abajo. El estudio fue realizado en el laboratorio de exploración funcional y unidad de trastornos respiratorios de un hospital de tercer nivel. A todos los sujetos se les realizó una historia clínica, exploración física y se recopilaron los datos clínicos que permitieron valorar la selección de pacientes. El protocolo del estudio y los documentos de información para el paciente y el consentimiento informado fueron aprobados por el Comité Ético y de Investigación de Córdoba. Todos los enfermos dieron su consentimiento por escrito para participar en el estudio.

Criterios de selección. Fueron incluidos los pacientes con edad >40 años y <70 años, diagnosticados de EPOC y con PaO_2 ≥60 mmHg o $SapO_2$ ≥92% (respirando aire ambiente), sin exacerbación en las últimas 6 semanas, y baja sospecha clínica de trastornos respiratorios durante el sueño, definida esta por la ausencia de ronquido intenso, puntuación en la escala de Epworth <12 y una clasificación en el cuestionario de Berlín de no riesgo para SAHS. Fueron excluidos los pacientes con un IMC >35 y la existencia de una $PaCO_2$ >45 mm Hg, contraindicación para la realización de la P6MM por enfermedad del sistema locomotor o angor inestable.

Medidas. Pulsioximetría. Se utilizó un pulsioxímetro (Pulsiox-300 de Konica *Minolta Sensing, Osaka, Japan*), con un monitor de pulso de doble onda y un sensor de pinza digital (SR-5C). que promedia los valores de saturación de oxígeno y de la frecuencia cardíaca obtenidos cada 2 seg. Los datos quedaron almacenados y el tratamiento de los mismos se realizó mediante el programa informático DS-3. En el mismo día y con el pulsioxímetro descrito se determinaron 2 mediciones independientes, durante la P6MM y durante el sueño, para realizar un análisis independiente de cada prueba y comparar los resultados entre ellas.

La P6MM se realizó en un pasillo del hospital con una longitud de 30 m, siguiendo las recomendaciones habituales[16] y su resultado quedó registrado en la memoria del pulsioxímetro. Antes de iniciar la prueba se midió, en reposo y en condiciones basales, la $SapO_2$ y el grado de disnea percibida según la escala de Börg. Al finalizar la P6MM se registro de nuevo el grado de disnea, la aparición o no de síntomas, la distancia total recorrida en metros y las variables relacionadas con la $SapO_2$, tales como $SapO_2$ inicial, media y mínima, porcentaje de tiempo con SapO2 <90% (T90) y con $SapO_2$ <88% (T88). Para la monitorización de la $SapO_2$ nocturna se realizó una nueva determinación durante el tiempo de sueño (registro de 6 horas) y se registraron las mismas variables que en la P6MM.

Análisis de Datos. Los resultados se describieron en medias y desviación estándar para variables continuas, y frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. Para determinar las relaciones entre las variables de la P6MM y las obtenidas en la prueba de sueño se realizarán correlaciones bivariadas (r de Pearson), considerándose valores estadísticamente significativos una p <0,05. Para evaluar los resultados de la $SapO_2$ en la P6MM (variables predictoras) y la influencia en la desaturación nocturna se efectuó un análisis multivariante mediante un modelo de regresión lineal múltiple. Se incluyeron en el modelo final las variables predictoras cuya probabilidad de F fuera <0,05 y se excluyeron aquellas no relevantes (F >0,10).

RESULTADOS

La muestra la componen 49 sujetos que cumplieron los criterios de inclusión, siendo excluidos 2 por pérdida de señal en la $SapO_2$ nocturna. Por tanto se incluyeron 47 sujetos cuyas características clínicas se muestran en la tabla 1. Los datos de la P6MM se muestran en la tabla 2 y los datos registrados durante el sueño en la tabla 3.

Para evaluar si los resultados de las variables registradas durante la P6MM mostraban correlación con la potencial desaturación nocturna, valorada por el valor del T90, se empleó el test de correlación de Pearson que mostró correlación estadísticamente significativa con la $SapO_2$ media P6MM (r = -0,372; p = 0,011), SapO2 inicial (r = -0,771; p = 0,001), T90 P6MM (r = 0,410; p = 0,005) T88 P6MM (r = 0,347; p = 0,018). El resultado gráfico con la línea de ajuste total se expone en la figura 1.

La edad y el IMC se consideraron variables clínicas que se deben tener en cuenta. Estas variables, junto con las que en la P6MM mostraron correlación significativa con el T90 nocturno, se incluyeron en un modelo de regresión lineal múltiple. En este se obtuvo una R^2 = 0,644, F = 10,959 (p <0,001) y las variables que en la P6MM se asociaron de forma independiente al valor del T90 nocturno fueron el IMC (p = 0,049), $SapO_2$ inicial en la P6MM (p <0001), $SapO_2$ media (p = 0,006) y T88 (p = 0,048).

Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio. Datos expresados por la media y desviación estándar

Variables basales	Valor
Edad, años	61,6 ± 7,5
Género, (mujer/hombre)	10/37
IMC, kg/m^2	27 ± 5,3
Epworth, puntuación	5 ± 2,6
Índice de tabaquismo, paquetes/año	41 ± 20,7
Disnea (mMRC), puntuación	1,2 ± 0,76
FEV_1-postBD, %	50 ± 18,3
PaO_2, mm Hg	71 ±10,1
$PaCO_2$, mm Hg	39 ± 3,9

IMC: índice de masa corporal; mMRC: disnea de esfuerzo valorada por la escala modificada de *Medical Research Council*; FEV_1-postBD: volumen espiratorio forzado en el primer segundo post-broncodilatador.

Tabla 2. Resultados de las variables determinadas durante la prueba de 6 minutos marcha. Datos expresados en media ± desviación estándar

Variables P6MM	Valor
$SapO_2$ basal; %	94,5 ± 2
$SapO_2$ mínima;%	84 ± 4,6
$SapO_2$ media;%	91 ± 2,7
T90; %	21 ± 29,2
T88; %	21 ± 29,9
Metros recorridos,	448 ± 72,4
Disnea de esfuerzo, Börg final	4 ± 2,4
Esfuerzo percibido, Börg final	13 ± 2,9

Tabla 3. Datos observados de las variables estudiadas durante el sueño, expresadas en media ± desviación estándar

Variables Sueño	Valor
$SapO_2$ basal, decúbito; %	93,7 ± 2
SapO2 mínima;%	84 ± 4,6
SapO2 media;%	91 ± 2,7
T90; %	21 ± 29
ID3, eventos/hora	7,4 ± 3,5

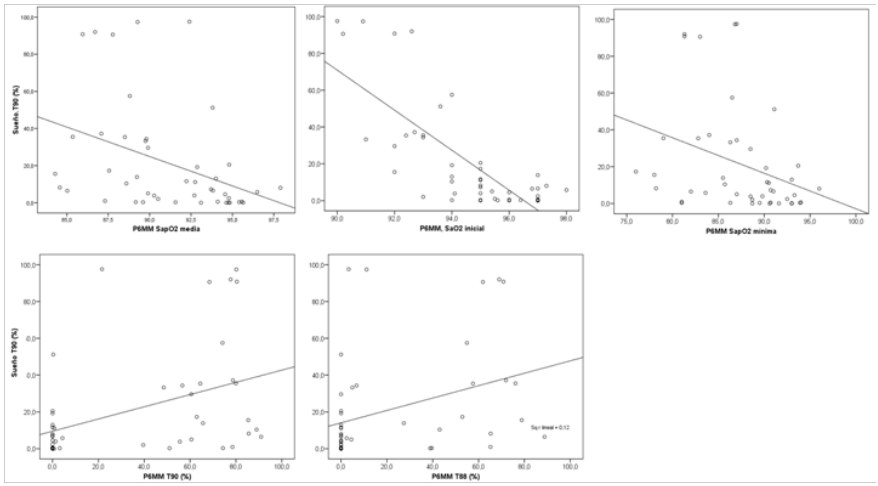


Figura 1. Variables registradas durante la prueba de 6 minutos marcha que muestran correlación (prueba de Pearson) con el porcentaje de tiempo con $SapO_2$ <90 superior al 15%. Resultado gráfico de la correlación con la línea de ajuste total.

DISCUSIÓN

La P6MM presenta datos de interés para evaluar el grado de desaturación nocturna en una muestra de pacientes con EPOC y limitación al flujo aéreo. Como era previsible, la $SapO_2$ basal influye en la $SapO_2$ nocturna, si bien los valores de la $SapO_2$ media y T88 en la P6MM influyen en la variabilidad del T90 nocturno. Estos hallazgos obtenidos del análisis exhaustivo de la P6MM y de la oximetría nocturna son novedosos y aportan nuevo conocimiento en esta cuestión.

En la evolución del paciente con EPOC, la aparición de desaturación al esfuerzo es un factor de mal pronóstico[6-8]. Para la clasificación y valoración funcional de la EPOC se realiza una prueba de esfuerzo estandarizada, habitualmente la PM6M y, como se ha expuesto, la información obtenida en esta prueba es útil para evaluar la existencia de desaturación durante el sueño.

En nuestro estudio, aunque se excluyeron a los sujetos con obesidad grave (IMC >35), el IMC fue una variable clínica asociada al grado de hipoxemia nocturna, resultado que coincide con el conocimiento de que la obesidad afecta al intercambio gaseoso durante el sueño[17] y puede producir desaturación nocturna[12]. Sin embargo, nuestro trabajo fue dirigido a valorar aquellos parámetros susceptibles de analizar durante la P6MM y que aportasen información sobre la $SapO_2$ nocturna. En esta línea, no sorprende la asociación entre $SapO_2$ al inicio de la P6MM y $SapO_2$ nocturna, ya que la hipoxemia en vigilia condiciona un empeoramiento del T90 durante el sueño, hallazgo que ha sido observado en otros estudios[12]. De hecho, para la indicación de oxígeno suplementario se estableció como punto de corte una $SapO_2$ <90%, equivalente a una PaO_2 de 60 mmHg, y desde los estudios clásicos se aconseja la administración nocturna[18, 19]. La corrección de la insuficiencia respiratoria mediante oxigenoterapia aumenta la supervivencia y, por tanto, es recomendable detectar precozmente cualquier grado de hipoxemia[20].

En nuestro estudio, se comprobó que la gravedad de la desaturación durante la P6MM explica la variabilidad del T90 nocturno. Recientemente, se ha descrito que en pacientes con EPOC los valores de $SapO_2$ media y mínima nocturna fueron menores en el grupo que mostró desaturación en la P6MM[21], aunque en este trabajo la diferencia entre ambas determinaciones fue de sólo 1 mm Hg entre el grupo con desaturación al esfuerzo. Además, la determinación de la $SapO_2$ se realizó con dos modelos de pulsioxímetros distintos y la P6MM fue suspendida si durante la prueba la $SapO_2$ disminuía por debajo del 90% o si se acompañaba de disnea, lo que no permitió medir en todos los casos la $SapO_2$ ni el T88 durante la P6MM, que fueron variables claves en nuestro estudio. En esta línea el T88, definido por el porcentaje de tiempo durante la P6MM $SapO_2$ <88%, aporta información novedosa ya que explica la variabilidad de la gravedad de la desaturación nocturna y, en nuestro conocimiento, no ha sido previamente descrito. Recientemente, en pacientes con EPOC con una edad media de 70 años y en situación funcional grave o muy grave (FEV_1 medio del 36%) se observó que una $SapO_2$ <88% al finalizar la PM6M mostró correlación con el T90 nocturno y un valor en la $SapO_2$ ≤88%

fue el mejor predictor de la desaturación nocturna[12]. Hay que subrayar que en nuestro estudio se midieron con el mismo pulsioxímetro y se analizaron los valores de la $SapO_2$ en dos determinaciones diferentes, durante la P6MM y el sueño. Esta metodología permitió la comparación en ambas circunstancias de los valores de la $SapO_2$ media, T90 y T88, que hasta ahora han sido escasamente estudiadas y, por tanto, aportan nuevos hallazgos de gran aplicabilidad clínica.

Tradicionalmente se ha considerado una desaturación nocturna grave un 30% del tiempo de sueño con $SapO_2$ <90%, a partir del cual puede establecerse selectivamente la indicación de oxigenoterapia nocturna[3]. No obstante, nuestro objetivo fue detectar una desaturación que alerte al clínico la posibilidad de una desaturación nocturna no sospechada y que requiera un seguimiento clínico más estrecho del paciente, incluyendo un registro de oximetría nocturno. En esta línea, Casanova *et al.*[22], enfatizan que la $SapO_2$ media obtenida en la P6MM se debe tener en cuenta, ya que puede explicar la desaturación nocturna en pacientes con EPOC. Igualmente, García Talavera *et al.*[13] evaluaron en la P6MM la distancia y el tiempo para alcanzar una $SapO_2$ <90% e identificaron que aquellos sujetos que desaturaban en el primer minuto tenían mayor probabilidad para hacerlo también durante el sueño. Nuestro estudio aporta conocimiento sobre el papel que tiene la $SapO_2$ media y T88 en la P6MM, ya que se asocian a mayor hipoxemia durante el sueño. En este sentido, se ha descrito que la desaturación precoz durante la P6MM predice la necesidad de oxigenoterapia crónica en el futuro[23], aspecto que puede tener una gran importancia en el seguimiento clínico del paciente para prever la aparición de hipoxemia crónica y el peor pronóstico que conlleva. Las causas son multifactoriales, si bien se hace frecuentemente mención a la hipertensión pulmonar como una de ellas, probablemente debido a la vasoconstricción hipóxica de las arteriolas pulmonares y a cambios estructurales que reducen su elasticidad y diámetro[24]. La hipertensión pulmonar asociada a EPOC es leve y se puede desarrollar lentamente en el curso natural de la EPOC, aunque su prevalencia y gravedad aumenta en pacientes con EPOC grave y se asocia a un incremento de mortalidad[25]. En relación con el objeto de nuestro estudio, se ha reportado que la desaturación nocturna aumenta las arritmias cardiacas, la hipertensión arterial y la mortalidad nocturna, sobre todo en las fases de agudización de la EPOC[14], lo que contribuye a que los pacientes tengan un mayor riesgo para hospitalización y muerte por enfermedad cardiovascular[15]. Por tanto, es importante la detección precoz de la hipoxemia nocturna, que puede contribuir a empeorar el pronóstico del enfermo con EPOC.

El estudio presenta algunas limitaciones. Los resultados son aplicables a pacientes EPOC con un grado funcional grave-muy grave y, por tanto, nuestros resultados no son generalizables a EPOC con grado funcional leve. Por otra parte, el número de participantes fue limitado, aunque la metodología aplicada y los resultados obtenidos fueron concluyentes. Los pacientes con síndrome de apnea del sueño fueron excluidos del estudio mediante la valoración de síntomas y el test de Berlin, en lugar de una prueba estándar de sueño. No obstante, el registro de la pulsioximetría nocturno mostró un ID3 medio de 7,3 que, en un contexto de ausencia de síntomas, descarta razonablemente la existencia de un SAHS.

En resumen, se aportan los resultados que muestra la importancia de valorar adecuadamente los datos de la P6MM. Esta es una prueba que se realiza habitualmente en la evaluación de los enfermos con EPOC y que aporta información sobre la desaturación nocturna. Lógicamente, además de la situación basal del paciente, durante la P6MM existen dos parámetros relacionados con la gravedad de la desaturación nocturna, tales como la $SapO_2$ media y la $SapO_2$ <88%. Estos hallazgos tienen aplicabilidad clínica, ya que se asocian independientemente al T90 nocturno e indican al clínico la conveniencia de ampliar el estudio mediante pulsioximetría nocturna.

BIBLIOGRAFIA

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global burden of disease study 2010. Lancet. 2012; 380 (9859): 2095–2128.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med 2006; 3: e442
3. Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur. Guía clínica de oxigenoterapia domiciliaria. Rev Esp Patol Torac 2014; 26 (3) Supl. 2: 1-93.
4. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2015. Available from www.goldcopd.org Date last accessed: May 17, 2015.
5. Miravitlles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M et al. A new approach to grading and treating COPD based on clinical phenotypes: summary of the Spanish COPD guidelines (GesEPOC). Prim Care Respir J. 2013; 22: 117-21.
6. Kent BD, Mitchell PD, McNicholas WT. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2011; 6: 199-208.
7. Casanova C, Cote C, Marin JM et al. Distance and oxygen desaturation during the 6-min Walk Test as predictors of long-term mortality in patients with COPD. Chest 2008; 134: 746-52.

8. Kim C, Seo JB, Lee SM et al. Exertional desaturation as a predictor of rapid lung function decline in COPD. Respiration 2013; 86: 109-16.
9. Rabinovich RA, Vilaró J, Roca J. Evaluación de la tolerancia al ejercicio en pacientes con EPOC. Prueba de marcha de 6 minutos. Arch Bronconeumol 2004; 40: 80-5.
10. Casas A, Vilaró J, Rabinovich R et al. Encouraged 6-min walking test indicates maximum sustainable exercise in COPD patients. Chest. 2005; 128: 55-61.
11. McNicholas WT, Verbraecken J, Marin JM. Sleep disorders in COPD: the forgotten dimension. Eur Respir Rev 2013; 22: 365–75.
12. Scott AS, Baltzman MA, Chan R et al. Oxygen desaturation during a 6 MWT is a sign of nocturnal hypoxemia. Can Respir J. 2011; 18: 333-7.
13. García-Talavera I, Hernández García C, Casanova Macario C et al. Time to desaturation in the 6-min walking distance test predicts 24-hour oximetry in COPD patients with a PO2 between 60 and 70 mmHg. Respir Med 2008; 102: 1026–32
14. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ et al. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 182: 325-31.
15. De Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-González Moro JM et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a cardiovascular risk factor. Results of a case-control study (CONSISTE study). Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012; 7: 679-86.
16. American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 111–7.
17. Böing S, Randerath WJ. Chronic hypoventilation syndromes and sleep-related hypoventilation. J Thorac Dis 2015; 7: 1273-1285.
18. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Ann Intern Med 1980; 93: 391–398.
19. Report of the Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Lancet 1981; 1: 681–686.
20. Stoller JK, Panos RJ, Krachman S et al. Long-term oxygen treatment trial research group. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial. Chest 2010; 138: 179–187.
21. Illiaz S, Cagatay T, Bingol Z et al. Does the 6-minute walk test predict nocturnal oxygen desaturation in patients with moderate to severe COPD? Chron Respir Dis 2015; 12: 61–68.
22. Casanova C, Hernández MC, Sánchez A et al. Twenty-four-hour ambulatory oximetry monitoring in COPD patients with moderate hypoxemia. Respir Care 2006; 51: 1416 –1423.
23. Garcia-Talavera I, Tauroni A, Trujillo JL et al. Time to desaturation less than one minute predicts the need for long-term home oxygen therapy. Respir Care 2011; 56: 1812–1817.
24. Boerrigter BG, Bogaard HJ, Trip P et al. Ventilatory and cardiocirculatory exercise profiles in COPD: the role of pulmonary hypertension. Chest 2012; 142: 1166-74.
25. Hayes D, Black SM, Tobias JD et al. Prevalence of pulmonary hypertension and its influence on survival in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease prior to lung transplantation. COPD. 2015; 14: 1-7.

ADECUACIÓN DE GUÍAS GOLD/GesEPOC EN PACIENTES EPOC DEL ÁMBITO NEUMOSUR

E. Márquez-Martín[1], B. Alcázar[2], A. Domenech[3], JL Velasco[4], A. Arnedillo[5], FL Garcia Gil[6], FL Márquez[7], A. Soto[8], A. Valido[9], JL Rojas[10], F. Ortega[1], JL López-Campos[1], C. Calero[1], M. Arroyo[3], C. Rueda[4], JD García[10], en nombre de los investigadores del estudio EPOCONSUL.

[1]UMQER. HU Virgen del Rocío. Sevilla. [2] Neumología. AIG de Medicina. Hospital de Alta resolución de Loja. Granada. [3] UGC de Neumología. HU Carlos haya. Málaga. [4] UGC de Neumología. HU Virgen de la Victoria. Málaga. [5] UGC de Neumología y Alergia. HU Puerta del Mar. Cádiz. [6] UGC de Neumología. HU Reina Sofía. Córdoba. [7] UGC de Neumología. H. Infanta Cristina. Badajoz. [8] Neumología. H. S. Juan de la Cruz. Úbeda. [9] UGC de Neumología. HU Virgen de la Macarena. Sevilla. [10] Neumología. Hospital de Alta Resolución de Utrera. Sevilla.

2º Premio a la mejor Comunicación. 42º Congreso de Neumosur

Resumen

Introducción: El objetivo de nuestro estudio es conocer la implantación de las guías GOLD y GesEPOC en pacientes EPOC en las consultas de Neumología de Andalucía y Extremadura, para evaluar su variabilidad y los posibles factores determinantes.

Métodos: EPOCONSUL es un estudio en el que se realiza una auditoría de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de EPOC. Se hace un estudio observacional en 62 centros de España. Se han extraído los datos de los centros del ámbito de NEUMOSUR para su análisis. Se analiza el grado de implantación de las guías GOLD y GesEPOC, así como la variabilidad en los distintos grados de enfermedad y fenotipos clínicos.

Resultados: Se ha analizado la historia clínica de 926 pacientes. El 32,8% estaban clasificados siguiendo la guía GOLD. De estos pacientes, el 36,2% estaban clasificados como grado A, 9,9% grado B, 22,3% grado C y el 31,6% como grado D. El 49,5% estaban clasificados siguiendo los criterios de GesEPOC. El 44,5% eran clasificados como fenotipo no agudizador, 14,9% fenotipo mixto EPOC-asma, 15,7% fenotipo agudizador con predomino de enfisema y 24,9% fenotipo agudizador con predominio de bronquitis crónica.

Conclusiones: En las consultas de neumología del ámbito de NEUMOSUR hay un mayor uso de los criterios de la guía GesEPOC que de la guía GOLD. Los grados más frecuentes son los de bajo riesgo y poco sintomáticos (A) seguidos de los de alto riesgo y muy sintomáticos (D). El fenotipo que con mayor frecuencia se atiende en la consulta es el no agudizador.

Palabras clave: EPOC, auditoría, fenotipo.

ADAPTING THE GOLD/GESEPOC GUIDELINES IN PATIENTS WITH COPD WITHIN THE SCOPE OF NEUMOSUR

Abstract:

Introduction: The objective of our study is to learn the implementation of the GOLD and Ges EPOC guidelines among patients with COPD at Pneumology departments in the regions of Andalusia and Extremadura (Spain) to assess variability and possible determining factors.

Method: EPOCONSUL is a study that audits the clinical histories of patients who have been diagnosed with COPD. An observational study in 62 centers in Spain is carried out. Data has been extracted from centers within the scope of NEUMOSUR (Pneumology Departments in Andalusia and Extremadura) for analysis. The degree to which the GOLD and GesEPOC guidelines are implemented were analyzed, as well as variability in the various degrees of the disease and clinical phenotypes.

Results: The clinical histories of 926 patients were analyzed. 32.8% were classified according to GOLD guidelines. Of these patients, 36.2% were classified as grade A, 9.9% as grade B, 22.3% as grade C and 31.6% as grade D. 49.5% of the cases were classified following GesEPOC criteria. 44.5% were classified as non-acute phenotype, 14.9% as mixed phenotype COPD-asthma, 15.7% as acute phenotype with a predominance of emphysema and 24.9% as acute phenotype with a predominance of chronic bronchitis.

Conclusions: Within the scope of NEUMOSUR medical practices, there is a majority use of GesEPOC guidelines over GOLD guidelines. The most frequent degrees are those of low risk and barely symptomatic (A) followed by high risk and very symptomatic (D). The phenotype seen most frequently at practices is the non-acute type.

Key words: COPD, audit, phenotype.

Recibido: 23 de diciembre de 2015. Aceptado: 7 de agosto de 2016.

Eduardo Márquez Martín
eduardomarquezmartin@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Actualmente disponemos de distintas guías de práctica clínica dirigidas a sistematizar la atención clínica de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)[1-4] y se han desarrollado estándares de calidad[5, 6] en la atención del paciente con EPOC que han permitido mejorar la calidad asistencial al sintetizar la evidencia científica y ofrecer consistencia en las actuaciones clínicas. No obstante, la adherencia a este tipo de normativas está lejos del escenario ideal. Diversos estudios detectan un cumplimiento insuficiente y fuertes variaciones entre profesionales lo que, en última instancia, redunda en una asistencia de calidad muy dispar.

Pese a que la EPOC constituye uno de los motivos de consulta más frecuentes, por su elevada prevalencia y su carácter crónico, tanto en la asistencia primaria, donde supone aproximadamente el 10% del total de las visitas, como en la atención especializada de neumología, donde puede superar el 30% del total de las consultas, existe poca información sobre la atención o gestión clínica en la consulta médica de estos pacientes, motivo por el que desde la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) se plantea impulsar esta auditoría en consultas de Neumología, con el objetivo de analizar la atención médica prestada a los pacientes con un diagnóstico de EPOC.

En 2011, la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD) cambió el sistema de evaluación de la gravedad de la EPOC y añadió síntomas crónicos y el historial de exacerbaciones al sistema tradicional de calificación del grado de obstrucción al flujo aéreo por espirometría. En esta nueva guía, se recomienda un sistema de evaluación de la EPOC que combina las pruebas de espirometría con medidas de síntomas respiratorios crónicos, medidos por el cuestionario de evaluación de la EPOC (CAT)[7] o la escala modificada de la *Medical Research Council* (MRC)[8], junto con una estimación del riesgo futuro, según lo determinado por la historia reciente de exacerbaciones o el porcentaje del FEV_1 predicho. El objetivo de estos cambios era mejorar la evaluación clínica y tratamiento de la EPOC[9].

La publicación de la guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) ha supuesto un cambio en el enfoque del tratamiento de esta enfermedad. El reconocimiento de los fenotipos clínicos y la clasificación de gravedad basada en las escalas multidimensionales BODE/BODEx precisan de una mayor implicación de los clínicos en el día a día del cuidado de los pacientes con EPOC pero, a cambio, ayudan a personalizar el tratamiento de acuerdo a las características de cada paciente en particular[2].

El objetivo de nuestro estudio es conocer el grado de implantación de las guías GOLD y GesEPOC en pacientes con EPOC en las consultas especializadas de neumología de distintos hospitales de Andalucía y Extremadura, para evaluar su variabilidad y los posibles factores determinantes.

MATERIAL Y MÉTODOS

EPOCONSUL es un estudio en el que se realiza una auditoría retrospectiva y observacional de historias clínicas, no intervencionista, sobre la historia clínica de una serie consecutiva de pacientes con diagnostico de EPOC que son atendidos en consulta programada de revisión de Neumología (centros de especialidades y hospitales). Se realizó un estudio observacional transversal, con reclutamiento prospectivo de casos a lo largo de 12 meses (junio 2014 - junio 2015) en 62 centros de España. En el presente trabajo se han extraído los datos de los del ámbito de NEUMOSUR para su análisis.

Los pacientes se incluyeron de forma consecutiva hasta completar la cifra exigida por trimestre en cada centro. La auditoría se realizó por un neumólogo del centro participante, no siendo, no obstante, responsable de la consulta ni del paciente incluido. Los criterios de inclusión y de exclusión se recogen en la tabla 1.

Para garantizar que el proceso era consecutivo y, por tanto, no sometido a sesgos de selección, se procedió al reclutamiento de pacientes a partir de los listados asistenciales de los distintos centros implicados en el estudio (listado de consultas de neumología). Para ello se fijó una fecha de inicio común para todos los centros (1 de abril del 2014) y se incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión, hasta completar las necesidades de muestra de cada uno de los escenarios posibles.

En el presente estudio, se analiza el grado de implantación de las guías GOLD y GesEPOC, así como la variabilidad de esta adherencia en los distintos grados de enfermedad y fenotipos clínicos. Se utiliza la estadística descriptiva habitual, empleando medias y desviación estándar para las variables cuantitativas y proporciones para las cualitativas.

El estudio fue clasificado como Estudio Observacional No Postautorización (No-EPA) por la Agencia Española del Medicamento y productos sanitarios y fue aprobado por los Comités de Ética de las Comunidades participantes. Debido a la naturaleza observacional y no intervencionista, no se requirió consentimiento informado por parte de los pacientes ni de los médicos auditados.

Tabla 1. Criterios de inclusión y de exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
- Hombres y mujeres con edad igual o superior a 40 años.	- Pacientes que no tuviesen un diagnostico de EPOC, según los criterios espirométricos establecidos.
- Diagnostico de EPOC recogido en la historia clínica, por una espirometría forzada con una relación FEV_1/FVC<0,7 post-broncodilatador o un FEV_1<80% y FEV_1/FVC<0,7 prebroncodilatador cuando no esté disponible un test broncodilatador en el último año.	- Pacientes con diagnostico de EPOC que hubiesen sido atendidos en consulta de neumología, pero en los que no se dispusiese de información relacionada con la EPOC del año previo.
- Paciente fumador o exfumador, al menos 10 paquetes-año.	- Participantes en algún ensayo clínico o estudio de investigación relacionado con la EPOC.
- Paciente del que se dispusiera de un seguimiento clínico de al menos 1 año previo, y que hubiese realizado una consulta de neumología en el momento de su inclusión.	

Tabla 2. Características basales de la población de estudio

	Valor (n=926)
Edad, años	70,0 ± 9,33
Sexo, varón/mujer (%)	847/79 (91,5%/8,5%)
Tiempo de seguimiento (años)	4.9 ± 5.3
Tabaquismo activo, n (%)	205 (22,1%)
Consumo de tabaco (cigarrillos diarios)	30.6 ± 15.8
Consulta de visita, n (%)	
Consulta general	528 (57,0%)
Consulta monográfica	398 (43,0%)
Niveles de Alfa-1-antitripsina (%)	194 (21%)
Cultivo bacteriológico	391 (42.2%)
Test de ejercicio cardioplumonar	42 (4.5%)
Test 6 minutos marcha	287 (31%)
metros	355.3 ± 106
Función pulmonar	
FEV1 postBD, % pred	50,7 ± 17,8
FVC postBD, %pred	73,5 ± 20,1
FEV1/FVC post BD	51,6 ± 10,9
Exacerbaciones moderadas-graves, año previo	1,03 ±1,24
Puntuación CAT	13,6 ± 6,9
Disnea basal mMRC, n (%)	753 (81%)
0-1 mmRC	282 (37,4%)
2 mMRC	275 (36,5%)
3 mMRC	160 (21,2%)
4 mMRC	36 (4,7%)
Comorbilidades asociadas, n (%)	
Enfermedad cardiovascular	262 (28,2%)
Diabetes mellitus	198 (21,4%)
SAHS	167 (18,0%)
Depresión	100 (10,8%)
Ansiedad	77 (8,3%)
Enfermedad renal crónica	42 (4,5%)
Neoplasias	116 (12,5%)
Uso de guía GOLD, n(%)	304 (32.8%)
Grado A	110 (36.2%)
Grado B	30 (9.9%)
Grado C	68 (22.3%)
Grado D	96 (31.6%)
Fenotipo clínico, n (%)	458 (49,5%)
No agudizador	204 (44,5%)
FMEA	68 (14,8%)
Agudizador con enfisema	72 (15,7%)
Agudizador con bronquitis crónica	114 (24,8%)

FEV_1postBD %pred: valor del FEV_1 postbroncodilatador expresado como porcentaje del teórico. FVCpostBD %pred: valor de la FVC_1 postbroncodilatador expresado como porcentaje del teórico. FEV_1/FVC postBD: valor del cociente FEV_1/FVC postbroncodilatador. mMRC: escala modificada del *Medical Research Council*. CAT: COPD Assesment test. SAHS: síndrome de apneas e hipopneas durante el sueño. FMEA: fenotipo mixto EPOC-Asma

RESULTADOS

Se ha analizado la historia clínica de 926 pacientes atendidos en consultas externas de neumología de 13 centros de Andalucía y Extremadura. Las características generales de la muestra se recogen en la tabla 2. En resumen, los pacientes eran varones en un 91,5% de los casos, de los que el 57% fueron atendidos en consultas de neumología general, con una edad media 70 ± 9,33 años. El tiempo medio de seguimiento que tenían estos pacientes era de 4,9 ± 5,3 años. Todos tenían antecedentes de tabaquismo, siendo el 22,1% fumadores y el resto exfumadores, con un consumo medio de 30,6 ± 15,8 cigarrillos diarios y un periodo de tabaquismo activo durante una mediade 39,1 ± 10,7 años. El 21% de los pacientes tenían determinación de niveles de alfa-1-antitripsina. El 42,2% tenían realizado alguna vez un cultivo bacteriológico, el 4,5% un test de ejercicio cardiopulmonar, el 31% un test de camina de 6 minutos marcha (355,3 ± 106 metros de media) y el 52,4% una tomografía torácica. Los valores medios espirométricos fueron: FVC 2.602,9 ± 837,6 ml, 73,5 ± 20,1% y un FEV_1 medio de 1.356,8 ± 556,9 ml, 50,7 ± 17,8%.

El 85% de los pacientes padecía alguna comorbilidad, siendo las más frecuentes la hipertensión arterial, las cardiopatías (arritmias cardiacas, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardiaca), la diabetes y la apnea del sueño.

La guía GOLD fue utilizada para clasificar a 304 pacientes, 32, 8% (figura 1). De estos, el el 36,2% estaban clasificados como grado A, el 9,9% de grado B, el 22,3% de grado C y el 31,6% como grado D (figura 2).

Para la valoración de los síntomas, se ha utilizado el CAT en un 20,8% de los pacientes (media 13,6 ± 6,9) y la disnea se ha medido con la escala modificada de la MRC en un 81,3% de los pacientes: 2,7% disnea 0, 34,7% disnea 1, 36,6% disnea 2, 21,3% disnea 3 y 4,7% disnea 4.

El 81,3% de los pacientes tenían recogido el historial de agudizaciones moderadas o graves en el año previo, siendo la media 1,03 ± 1,2 agudizaciones anuales.

La guía GesEPOC se utilizó en 458 pacientes, 49,5% (figura 3). El 44.5% eran clasificados como fenotipo no agudizador, el 14,9% como fenotipo mixto EPOC-asma, un 15,7% fenotipo agudizador con predomino de enfisema y el 24,9% fenotipo agudizador con predominio de bronquitis crónica (figura 4).

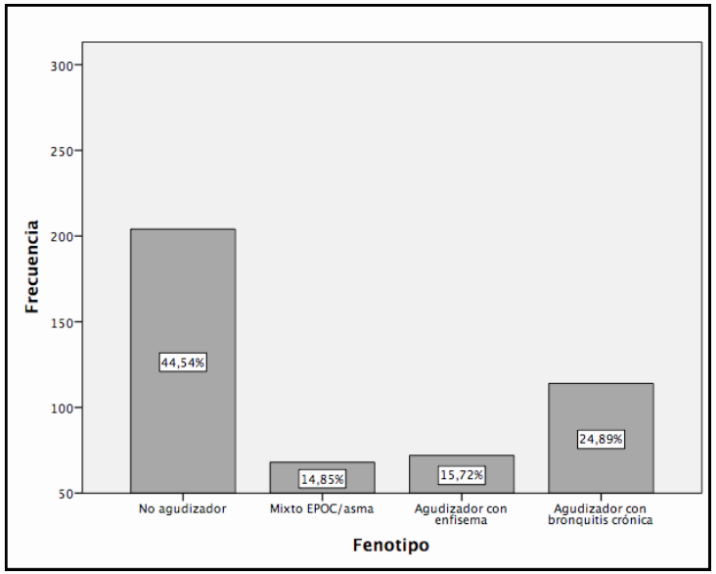


Figura 1. Nivel de utilización de guía GOLD.

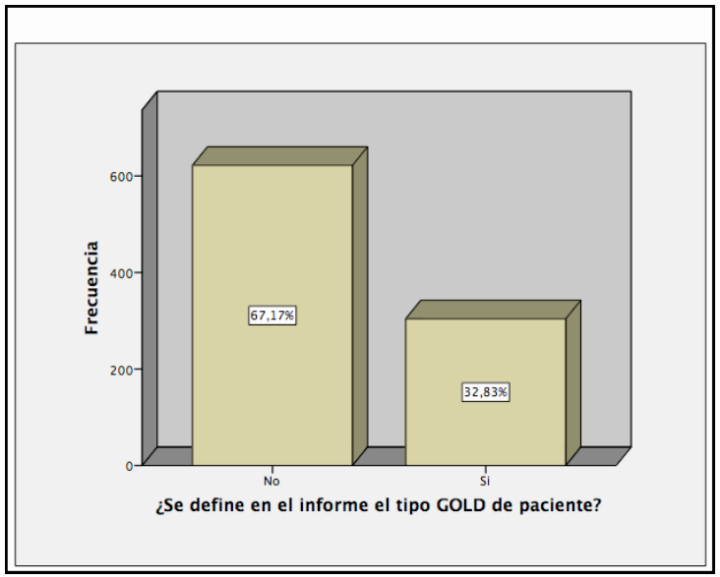


Figura 2. Clasificación según grados GOLD.

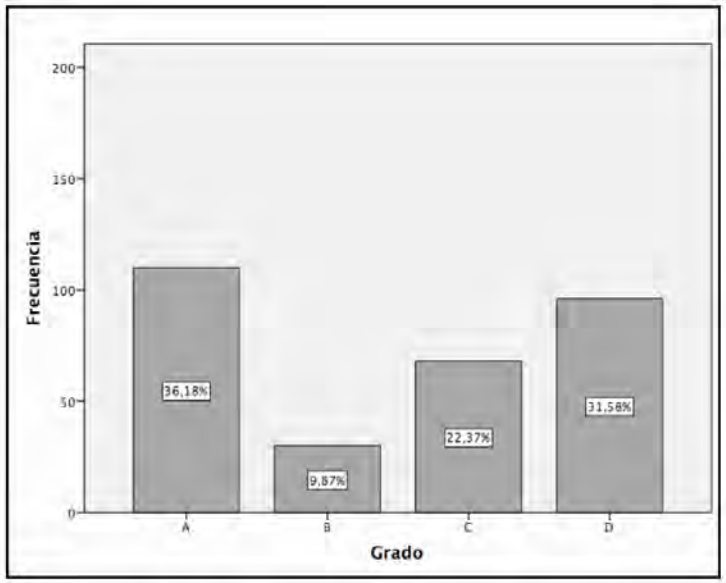


Figura 3. Nivel de utilización de guía GesEPOC.

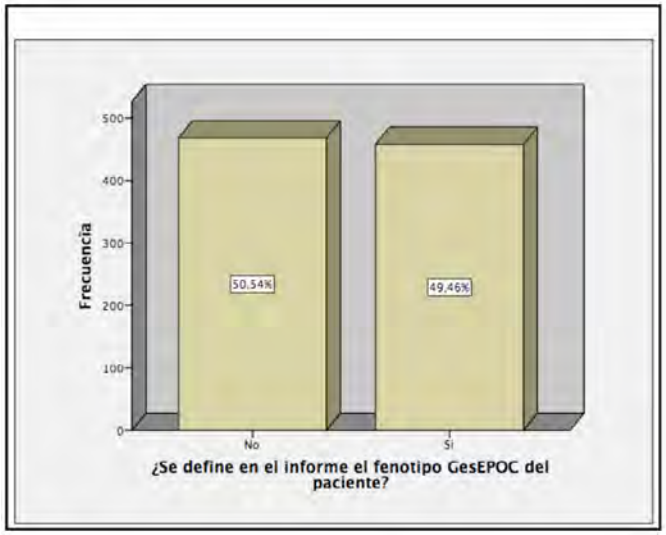


Figura 4. Clasificación según fenotipos GesEPOC.

DISCUSIÓN

En las consultas de neumología del ámbito de NEUMOSUR hay un mayor uso de los criterios de la guía GesEPOC que de la guía GOLD. Los grados más frecuentes son los de bajo riesgo y poco sintomáticos (A), seguidos de los de alto riesgo y muy sintomáticos (D).El fenotipo que con mayor frecuencia se atiende en la consulta es el no agudizador.

La actualización de la guía GOLD 2013 propuso cambios importantes en la estratificación de la gravedad en los pacientes con EPOC. Estas recomendaciones se basan en la evidencia de que el FEV1 es un descriptor parcial del estado de la enfermedad. Así, la adición de la medición de la disnea (mediante la escala modificada de la MRC), el estado de salud (mediante los cuestionarios CAT o CCQ) y las exacerbaciones pueden lograr una evaluación más integral de los pacientes con EPOC[4]. Como resultado, los pacientes con EPOC ahora se pueden clasificar y ser tratados de acuerdo con cuatro grupos: A, B, C y D.

Distintos estudios han utilizado cohortes existentes de los pacientes con EPOC para explorar diferentes aspectos de esta nueva propuesta de evaluación GOLD. Así, por ejemplo, Han *et al.*[10] utiliza la cohorte COPD-gene para analizar la influencia del instrumento utilizado para evaluar el nivel de los síntomas (MRC frente Cuestionario Respiratorio de St. George, como sustituto del CAT) en la asignación de grupos y el riesgo de exacerbaciones durante el seguimiento. Lange *et al.*[11] investigó la capacidad de la propuesta GOLD 2011 para predecir el curso clínico de la enfermedad en dos cohortes danesas de población combinada. Soriano *et al.*[12] determinó la distribución y validez de los cuatro grupos GOLD 2011 como predictores de mortalidad en once pequeñas cohortes españolas, fusionadas para el análisis. Tanto en estas cohortes como en la cohorte ECLIPSE[13], los pacientes se distribuyeron en frecuencias similares a las encontradas en nuestro estudio, siendo los grupos A y D los que más tenían. Los resultados son reproducibles con el estudio de Soriano *et al.*, con diferencias con las cohortes del COPD-gene[10] en la frecuencia de pacientes del grupo B, mucho más numerosa en esta cohorte que en la del nuestro estudio. Las diferencias encontradas es posible que sean debidas a que tanto nuestra muestra como las cohortes de Soriano y ECLIPSE son muestras de pacientes reclutados en consultas hospitalarias, donde hay una clara prevalencia de pacientes más sintomáticos.

Algo diferentes son también los resultados comparados con la cohorte española CHAIN[14]. En esta, hay una clara prevalencia de pacientes en los grados más sintomáticos, los B y D, con una prevalencia del 37 y 39%, respectiva-

mente. Esta distribución probablemente sea debida a que en esta cohorte se utilizan las 3 medidas de síntomas propuestas: la escala modificada de la MRC, el CAT y el CCQ, mientras que en nuestro estudio la medida para evaluar los síntomas fue de forma mayoritaria la disnea, medida con la escala de la MRC.

Dada la heterogeneidad de la EPOC, en 2012 la Sociedad Española de Neumología y Cirugía, SEPAR, junto con las sociedades científicas involucradas en el cuidado de la salud de los pacientes con EPOC, propusieron la guía GesEPOC, que clasifica a los pacientes EPOC según fenotipos. Existen múltiples estudios que intentan identificar y cuantificar la prevalencia de los diferentes fenotipos de la EPOC[15], utilizando poblaciones de origen, gravedad y características diversas. No existe consenso en el número y en la definición de los diversos fenotipos, pero debe existir un punto intermedio entre la simplificación excesiva del término EPOC, como definición que engloba a todo el espectro de pacientes con obstrucción no completamente reversible al flujo aéreo y la complejidad de considerar a cada paciente de modo individual como una enfermedad huérfana[16]. Este punto intermedio pasa por la identificación y descripción de algunos fenotipos que tengan interés, no sólo biológico o epidemiológico, sino también pronóstico y, sobre todo, terapéutico.

Un grupo de expertos ha definido "fenotipo" como aquellos atributos de la enfermedad que, solos o combinados, describen las diferencias entre individuos con EPOC en relación con parámetros que tienen significado clínico (síntomas, agudizaciones, respuesta al tratamiento, velocidad de progresión de la enfermedad, o muerte)[17]. Por tanto, el fenotipo debería ser capaz de clasificar a los pacientes en subgrupos con valor pronóstico que permitan determinar el tratamiento más adecuado para lograr mejores resultados clínicos.

Existen escasos trabajos que centren la prevalencia de los distintos fenotipos en grupos de pacientes EPOC. Un estudio de Miravitlles *et al.*[18] reunió a 346 pacientes, siendo la distribución de la muestra, según fenotipos, similar a la de la nuestra, aunque es destacable la mayor presencia de fenotipo mixto EPOC-asma en nuestro caso. Dado que nuestra muestra es una auditoría de historias clínicas, es posible que estas cifras estén sobreestimadas y habría que comprobar que estos pacientes cumplen exactamente los criterios diagnósticos sugeridos[19].

GesEPOC es o debería ser la guía de referencia en España, pero es cierto que su aceptación no es unánime en nuestro país[20]. Según los datos de nuestro estudio, su aceptación en el ámbito de NEUMOSUR ha sido mayor que el de la guía GOLD.

GesEPOC ha tenido un gran impacto a nivel internacional y prueba de ello es que ha servido de inspiración para otras guías clínicas nacionales, como las de la República Checa[21] o Finlandia[22]. Sin embargo, hay determinados puntos de la guía que tienen que ser mejorados, algunos de los cuales tienen relación con las diferencias de prevalencia de fenotipos encontradas en nuestro estudio. Es necesaria una mejor definición del fenotipo mixto EPOC-asma. Con los criterios de la guía, tan solo un 5% de los pacientes con EPOC por tabaco fueron diagnosticadosde ACOS[23]. Este es un punto no exclusivo de GesEPOC, ya que el reciente documento GINA-GOLD tampoco ofrece una definición precisa[24]. Es un tema sobre el que se está trabajando intensamente y seguro que en un futuro cercano se alcanzarán resultados aplicablesa la práctica clínica[25].

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. La principal es que la auditoría se realizó sobre historias de pacientes que acuden a las consultas de neumología y no de una práctica médica general o estudio poblacional. Por este motivo, los datos podrían no representar la verdadera distribución de gravedad de la EPOC en la población general.

En conclusión, los datos de nuestro estudio revelan que en las consultas de neumología del ámbito de NEUMOSUR hay un mayor uso de los criterios de la guía GesEPOC que de la guía GOLD. Los grados más frecuentes son los de bajo riesgo y poco sintomáticos (A), seguidos de los de alto riesgo y muy sintomáticos (D). En cuanto a fenotipos según GesEPOC, el que con mayor frecuencia se atiende en la consulta es el no agudizador.

Nota: el estudio EPOCONSUL es una iniciativa del área EPOC de SEPAR patrocinada por BoehringerIngelheim.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Sanidad y Política Social. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud. Sanidad 2009. Ministerio de Sanidad y Política Social. Disponible en: http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EstrategiaEPOCSNS.pdf. 2009.
2. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) - Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Arch Bronconeumol . 2012; 48 Supl 1: 2-58.
3. Miravitlles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M et al. Spanish COPD guidelines (GesEPOC). Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. Arch Bronconeumol. 2012; 48: 247-57.

4. Vestbo J, Hurd SS, Agusti 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.
5. Soler-Cataluña JJ, Calle M, Cosio BG et al. Estándares de Calidad Asistencial en la EPOC Arch Bronconeumol 2009; 45: 196-20.
6. Mularski RA, Asch SM, Shrank WH et al. The quality of obstructive lung disease care for adults in the United States as measured by adherence to recommended processes. Chest 2006; 130: 1844-50.
7. Jones PW, Harding G, Berry P el al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. Eur Respir J. 2009; 34 (3): 648–654.
8. Bestall JC, Paul EA, Garrod R et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 1999; 54 (7): 581–586.
9. Vestbo J, Hurd SS, Rodriguez-Roisin R. The 2011 revision of the global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD (GOLD) – why and what? Clin Respir J. 2012; 6 (4): 208–214.
10. Han MK, Mullerova H, Curran-Everett D et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPDGene: a prospective cohort study. Lancet Respir Med 2012; 1: 1–8.
11. Lange P, Marott JL, Vestbo J et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification. Am J Respir Crit Care Med 2012; 186: 975–981.
12. Soriano JB, Alfajame I, Almagro P et al. Distribution and prognostic validity of the new global initiative for chronic obstructive lung disease grading classification. Chest 2013; 143: 694–702.
13. Agusti A, Edwards LD, Celli B et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. Eur Respir J 2013; 42: 636–646.
14. Casanova C, Marin JM, Martinez C et al. New GOLD classification: longitudinal data on group assignment. Respir Res. 2014; 15: 3.
15. Miravitlles M. Tratamiento individualizado de la EPOC: una propuesta de cambio. Arch Bronconeumol . 2009; 45 Suppl 5:27–34.
16. Rennard SI, Vestbo J. The many "small COPDs": COPD should be an orphan disease. Chest. 2008; 134: 623–7.
17. Han MK, Agustí A, Calverley PM et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. The future of COPD. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 182: 598-604.
18. Miravitlles M, Huerta A, Fernández-Villar JA et al. Health and Quality of Life Outcomes 2014, 12: 120.
19. Soler-Cataluña JJ, Cosío B, Izquierdo JL et al. ArchBronconeumol. 2012; 48 (9):331–337.
20. Miravitlles M. ¿Qué ha supuesto la Guía Española de la EPOC (GesEPOC) y cómo puede mejorar? Arch Bronconeumol. 2015. En prensa.
21. Koblizek V, CHlumsky J, Zindr V et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumonogical and Phithisiological Society: A novel phenotypic approach to COPD with patient oriented care. Pap Med FacUnivPalacky Olomouc Czech Repub. 2013;157: 189–201.
22. Kankaanranta H, Harju T, Kilpeläinen M et al. Diagnosis and pharmacotherapy of stable chronic obstructive pulmonarydisease: The Finnish Guidelines. Guidelines of the Finnish Medical Society Duodecim and the Finnish respiratory Society. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2015; 116: 291–307.
23. Golpe R, Sanjuán López P, Cano Jiménez E el al.Distribution of clinical phenotypes in patients with chronic obstructive pulmonary disease caused by biomass and tobacco smoke. Arch Bronconeumol. 2014; 50: 318–24.
24. GINA-GOLD Diagnosis of disease of chronic airflow limitation: Asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). Disponible en: http://www.goldcopd.org/asthma-copd-overlap.html.
25. Barrecheguren M, Esquinas C, Miravitlles M. Theasthma COPD overlapsyndrome (ACOS). Opportunities and challenges. Curr Opin Pulm Med. 2015; 21: 74–9.

INDICADORES DE CALIDAD EN LOS INFORMES DE ALTA POR NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

L. Martínez Antequera[1], M. Entrenas Castillo[2], C. Esteban Amarilla[2], F. Montoro Ballesteros[2], AM. Palomares Muriana[2], LM. Entrenas Costa[2].

[1]Departamento Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Córdoba. [2]UGC de Neumología, Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Resumen

Introducción: Como fase inicial de un proyecto para elaborar una guía clínica sobre neumonía adquirida en la comunidad, se plantea conocer la situación de partida en nuestro centro.

Objetivo: Evaluar el abordaje diagnóstico y terapéutico en pacientes hospitalizados por neumonía, analizando en los informes clínicos de alta parámetros de calidad previamente publicados.

Pacientes y métodos: Estudio observacional, retrospectivo de pacientes ingresados por neumonía en el Hospital Universitario Reina Sofía, de Córdoba, en los últimos 5 años (2010 - 2014). La fuente de información han sido los informes de alta hospitalaria y su correspondiente episodio de urgencias. Se estudiaron variables generales, clínicas e indicadores de calidad, medidos mediante proporciones.

Resultados: El total de pacientes ingresados por neumonía fue de 884, seleccionándose aleatoriamente 196 de ellos, 131 hombres (66,8 %) y 65 mujeres (33,2 %), con una edad media de 58 años y una estancia media de 11,56 días.

Cumplimiento de los indicadores de calidad: Cualquier tipo de cultivo 70,4%; hemocultivos antes del tratamiento antibiótico 32,7%; determinación antígeno de Legionella y S. Pneumoniae 60,2%; cultivo de esputo 40,8%; broncoaspirado 8,7%; realización de radiografía de tórax al 99%; realización de gasometría arterial 82,1%; tratamiento empírico de acuerdo a las guías 94,9%; pruebas complementarias (hemograma y bioquímica) 99,5%; índices de gravedad PSI/CURB65 0%.

Conclusiones: Se reflejan de manera adecuada en un alto porcentaje de pacientes los criterios de calidad indicados en las guías, aunque un claro punto a mejorar es hacer referencia a los índices de gravedad (PSI y CURB65) como criterios de hospitalización.

Palabras clave: Neumonía, indicadores de calidad, Guía de Práctica Clínica.

QUALITY INDICATORS IN MEDICAL HISTORY BY COMMUNITY-ADQUIRED PNEUMONIA

Abstract:

Introduction: As a project initial stage to draw up a practical guide about Community-Adquired Pneumonia, to know the initial situation in our centre it is approached. Objective: To evaluate the diagnostic and therapeutic approach between hospital patients due to pneumonia by analysing quality indicators previously published.

Methods and materials: Retrospective observational study of hospitalized patients with pneumonia in University Hospital Reina Sofía, located in Córdoba in the last 5 years (2010-2014). The source of information was the medical history. General and clinical variable were studied just like quality parameters both measures in proportion.

Results: The total amount of hospitalized patients due to pneumonia was 884, chosen at random 196, 131 men (66,8%) and 65 women (33,2%) an average age of 58 and an hospitalized period of 11,56 days. Fulfilment of the quality parameters: any kind of culture 70,4%; blood culture before antibiotic treatment 32,7%; determining Legionella antigen and S. Pneumoniae antigem 60,2%; sputum culture 40,8%; bronchial suction 8,7%; chest X-Ray 99%; arterial blood gas analysis 82,1%; empirical treatment according to regulations 94,9%; additional evidences (blood count and biochemistry) 99,5%; severity rates PSI/CURB65 0%.

Conclusions: It is showed a high rate of patient's percentage quality parameters reordered in regulations, however it is necessary to improve severity rates (PSI and CURB65) such as medical criteria for hospitalization.

Key words: Pneumonia, quality indicators, Guide of Clinical practice.

Recibido: 23 de enero de 2016. Aceptado: 9 de septiembre de 2016.

Luis Martínez Antequera
siul208@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La neumonía bacteriana adquirida en la comunidad (NAC) supone un importante problema de salud mundial, ya que se asocia a un incremento de la morbilidad, mortalidad y gasto sanitario, siendo el germen causante más común el *Streptococcus pneumoniae*, aunque en la práctica clínica el agente causal no se suele identificar, siendo necesario iniciar un tratamiento antibiótico empírico[1].

La mortalidad debida a neumonía se estima entre el 5 y el 15% para los hospitalizados, que aumenta a 15 - 25% para la neumonía neumocócica con bacteriemia, 20 - 45% para la que requiere ingreso en UCI y alrededor del 40% para pacientes mayores de 80 años[2]. Estas cifras resaltan la importancia de la identificación precoz de aquellos pacientes que ya estén en riesgo o que ya estén gravemente enfermos[3].

Es conocida la gran variabilidad existente entre distintos clínicos de un mismo centro en el abordaje y manejo de cualquier patología y la neumonía no es una excepción. Por ello, surgen las Guías de Práctica Clínica (GPC) que sirven como fuentes de información para actividades de formación continuada, como herramientas para contestar a problemas clínicos del día a día en pacientes concretos y como sistemas de referencia en actividades de control de la calidad asistencial[3]. La implantación de una GPC ha demostrado una disminución del uso de los recursos, no aumentando el número de reingresos ni efectos adversos[4, 5], disminuyen los ingresos inadecuados, el número de días de estancia y mejoran la adecuación del tratamiento [6-8].

El objetivo del presente estudio es evaluar el grado de adecuación a los estándares internacionales de calidad de los informes de alta de los pacientes ingresados por NAC.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio observacional y retrospectivo, revisando los informes clínicos de alta de los pacientes ingresados por neumonía en la Unidad de Gestión Clínica (UGC) de Neumología del Hospital Universitario Reina Sofía, de Córdoba, en los últimos 5 años (2010 - 2014) y que cumplían los siguientes criterios de inclusión: diagnóstico de NAC en el informe de alta como principal o secundario o diagnóstico de neumonía en los informes de exitus. Como único criterio de exclusión se consideró la imposibilidad de recuperar los datos.

El estudio y el uso de los datos fue aprobado en la reunión en Comisión Permanente del Comité de Ética de Investigación del Centro.

Tamaño de la muestra: desde el 1 de enero de 2010 hasta el 31 de diciembre de 2014, 884 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Asumiendo que en el 80% de los casos se cumplen las guías, con un error del 5%, un nivel de confianza del 95% y un 5% de posibles casos con datos irrecuperables, se estimó un tamaño muestral de 203, que fue seleccionado de la población utilizando un programa de generación de números aleatorios. La figura 1 resume el reclutamiento de los 196 pacientes válidos en formato CONSORT[7].

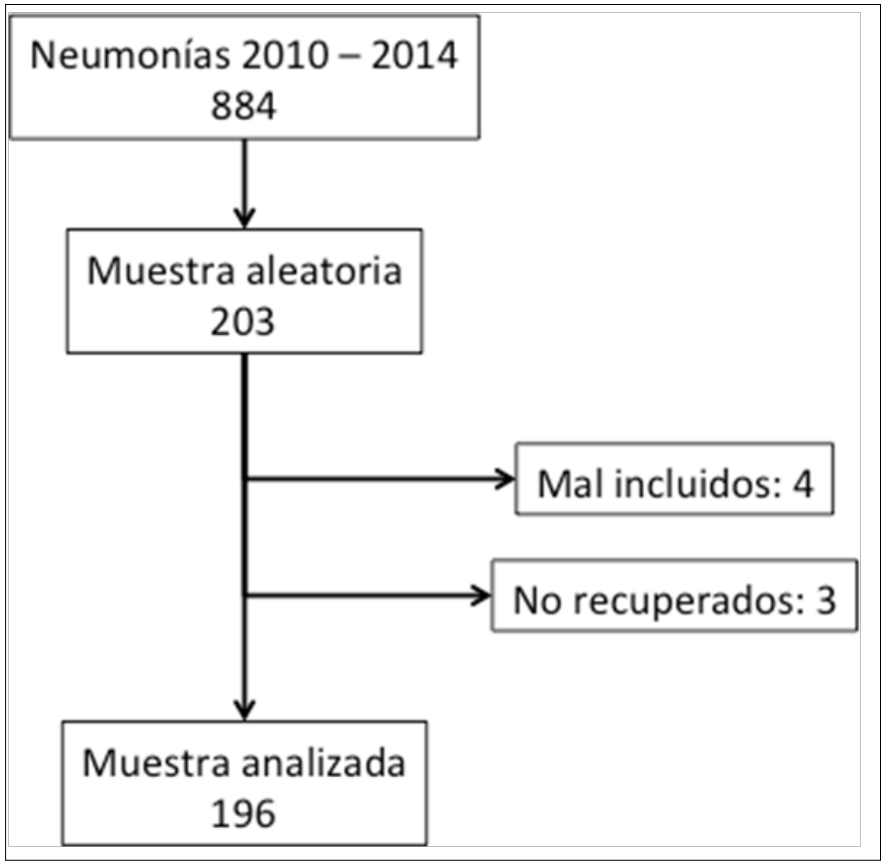


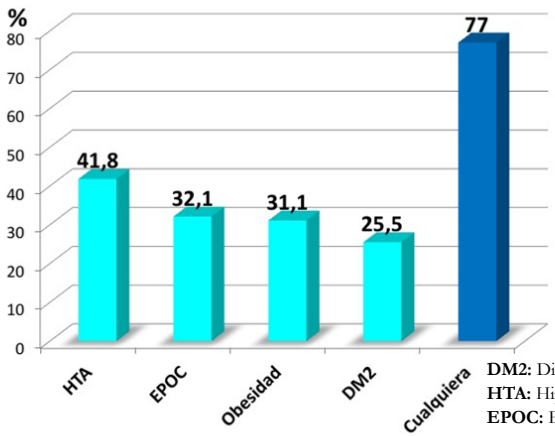
Figura 1. Diagrama de reclutamiento.

Se construyó una base de datos electrónica que recogía para cada paciente las variables indicadas, como criterios de calidad en la guía de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA)[8,9] (realización de hemocultivos antes del tratamiento antibiótico; inicio de la terapia antibiótica en las primeras 8 horas de hospitalización; determinación del antígeno de *Legionella*; realización de cultivo de esputo; realización de radiografía de tórax y gasometría arterial u oximetría en las 8 horas siguientes al ingreso) junto con otras[10] como fueron la realización de determinadas pruebas complementarias (hemograma y bioquímica) y recomendaciones en el informe de alta (vacuna antigripal y antineumocócica, abstención del hábito tabáquico y control radiológico a las 4 - 6 semanas). Se recogieron también las variables edad, sexo, estancia (días), presencia de comorbilidades, criterios PSI/CURB65, realización de Gram y cultivo 72 horas post-admisión, así como antecedentes de tabaquismo.

Los resultados se expresan calculando frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas.

RESULTADOS

La edad media fue de 58 ± 16,84 años y la estancia media de 12 ± 10,18 días. De los 196 pacientes, 131 (66,8%) eran varones y 65 (32,2%) mujeres. La Figura 2 muestra la presencia de comorbilidades, que estaban presentes en 151 (77%) pacientes.



DM2: Diabetes Mellitus tipo 2
HTA: Hipertensión arterial
EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Figura 2. Comorbilidades.

La Tabla 1 describe los indicadores de calidad recogidos.

Tabla 1. Frecuencia de cumplimiento de los indicadores de calidad

P. complementarias (hemograma, bioquímica)	195 (99,5%)
Radiografía de tórax al ingreso	194 (99%)
Tratamiento antibiótico adecuado según guías	186 (94,9%)
Gasometría arterial al ingreso	161 (82,1%)
Control radiológico a las 4-6 semanas	160 (81,6%)
Más de un factor de riesgo para curso complicado	151 (77%)
Cualquier tipo de cultivo	138 (70,4%)
Determinación del antígeno de Legionella en orina	118 (60,2%)
Abstención del hábito tabáquico	55 de 57 fumadores (99%)
Cultivo esputo	80 (40,8%)
Hemocultivos antes del tratamiento antibiótico	64 (32,7%)
Gram y cultivo a las 72 horas postingreso	32 (16,3%)
Broncoaspirado	17 (8,7%)
Vacuna antigripal y antineumocócia	1 (0,5%)
Criterios PSI/CURB-65	0
Cambio vía intravenosa a oral	No existen datos

Los resultados de estudios microbiológicos constan en los informes de 138 pacientes (70,4%) a los que se realizó algún tipo de cultivo (hemocultivo en 64 pacientes, esputo en 80 pacientes, broncoaspirado en 17 pacientes, detección de antígenos de legionella y neumococo en orina en 118 pacientes). En 66 pacientes (47,83%) se consiguió algún aislamiento, siendo los más comunes *Streptococcus pneumoniae* en primer lugar y *Candida sp.* en segundo. En cuanto a la toma de Gram y cultivo a las 72 horas del ingreso, se realizó en 32 (16,3%) pacientes. La Tabla 2 resume los aislamientos obtenidos.

Los datos de hemograma y bioquímica, como pruebas complementarias, constan en el informe de 195 pacientes (99,5%).

En nuestra muestra, el tratamiento acorde a las guías y que cubre microorganismos típicos y atípicos se realizó en 186 (94,9%) casos.

En ningún informe figura información sobre los índices de gravedad de la neumonía (PSI y CURB-65).

En solo un caso se recoge el consejo de administración de la vacuna antineumocócica y vacuna antigripal en el informe de alta (0,5%). Con respecto al consejo antitabaco, de los 57 fumadores activos de nuestra muestra, a 55 se les recomendó por escrito dejar de fumar (99% casos).

En 160 pacientes (81,6%) se programó una cita a las 4 - 6 semanas en consulta externa para control radiológico.

La Figura 3 representa de forma gráfica los distintos niveles[11]: óptimo (cuando el cumplimiento es mayor del 90%, por lo que no requiere mejora); intermedio (entre 60-90%, que sí requerirían una mejor práctica) y bajo (menor del 60%, en los que se necesitan intervenciones para mejorar ese indicador) que alcanza cada variable estudiada.

Tabla 2. Aislamientos bacterianos

Cualquier cultivo	138 casos (70,4%)
Cultivos positivos	66 casos (47,83%)
Por orden de frecuencia:	
Pneumococo	17 casos (25,75%)
Candida sp.	12 casos (18,18%)
S. Epidermidis	6 casos 6 (9,09%)
P. aeruginosa	6 casos (9,09%)
Legionella	5 casos (7,57%)
S. aureus	5 casos (7,57%)
S. hominis-hominis	4 casos (6,06%)
E. coli	3 casos (4,54%)
Acinetobacter baumannii	3 casos (4,54%)
Pseudomona sp.	2 casos (3,03%)
Alcaligenes sp.	1 casos (1,5%)
S. xylosus	1 casos (1,5%)
Klebsiella pneumoniae	1 casos (1,5%)
M. tuberculosis	1 casos (1,5%)
Serratia marcescens	1 casos (1,5%)
S. Agalactiae	1 casos (1,5%)
Rinovirus	1 casos (1,5%)
Virus Influenza A	1 casos (1,5%)
Cultivos negativos	72 casos (52,17%)

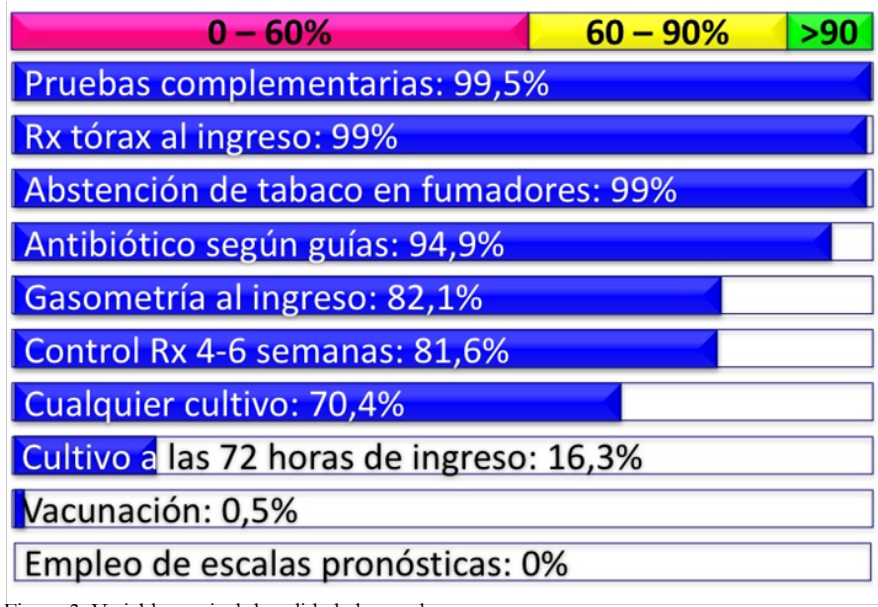


Figura 3. Variables y nivel de calidad alcanzado.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo, no se evalúa el manejo global de la neumonía durante el ingreso hospitalario, sino en qué proporción se transcriben en los informes de alta por NAC los criterios de calidad de las GPC.

En un estudio internacional de cohortes de la Organización de Neumonía adquirida en la Comunidad (CAPO)[12], que incluía a 1.649 pacientes mayores de 65 años ingresados por NAC, 975 casos siguieron las guías de práctica clínica para administrar el antibiótico y en 660 no se siguieron, mientras que en 465 hubo errores por infratratamiento y en 195 por sobretratamiento. Se demostró que seguir las GPC produjo una reducción del tiempo de enfermedad (71% de los pacientes a los 7 días tenían criterios de estabilidad frente a un 57% de pacientes que no siguieron las GPC), de la estancia hospitalaria (mediana de 8 frente a 10 días) y de la mortalidad hospitalaria (8% frente a 17%)[13], concluyendo que la adecuación en ámbitos locales de las GPC sobre NAC mejora los resultados clínicos y reduce tanto el tiempo de estancia hospitalaria, comorbilidades y mortalidad[14, 15]. En nuestros pacien-

tes, llama la atención que la estancia media es aún mayor, posiblemente por la superior complejidad clínica (comorbilidades en un 77%), lo que motiva su ingreso en un hospital de tercer nivel.

Después de haber establecido el diagnóstico de NAC en urgencias, una de las primeras decisiones a considerar es la necesidad de ingreso. La normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)[14] destaca la utilización de escalas de gravedad para valorar de forma objetiva la hospitalización, siendo el PSI[18] y el CURB65[15] las escalas de gravedad más validadas y recomendadas, mejorando de forma significativa el proceso asistencial del manejo de la neumonía[16] al demostrar una excelente capacidad para agrupar a los pacientes en grupos de riesgo, en función de la mortalidad[17]. En ningún informe de alta de nuestros pacientes se hace referencia a la utilización de una escala pronóstica (PSI o CURB65) porque los criterios para ingreso de nuestro centro, previamente publicados[17], se basan en una combinación de datos clínicos (taquipnea >30/min, enfermedad subyacente, fracaso del tratamiento ambulatorio, leucopenia e insuficiencia respiratoria como principales) y la presencia de datos compatibles en la radiografía de tórax. En este sentido, cabe destacar que en dos informes de nuestros pacientes no figuran datos radiológicos, posiblemente por olvido, ya que no cabe el diagnóstico por neumonía en ausencia de una radiografía compatible.

El uso del juicio clínico para evaluar la gravedad de la neumonía tiene el inconveniente de estar supeditado a la experiencia del médico y resultar infra o sobreestimada, por lo que la aplicación de una escala de gravedad validada permite la aplicación de un tratamiento correcto, de unos cuidados proporcionales a la gravedad y, por tanto, descender la mortalidad[18]. Por ello debería de reconsiderarse su uso en nuestro caso.

Hay que recordar que este estudio no recopila la información de los registros de la historia clínica, sino de la que figura en los informes de alta de forma retrospectiva, lo que supone una limitación, ya que no aparecer en el informe no significa necesariamente que no se haya realizado, aunque, sin duda, la información obtenida ha sido de utilidad para mejorar la calidad de los informes.

Identificar el germen causante permite utilizar la terapia que inicialmente se prescribe de forma empírica de forma más racional. En nuestro estudio, hay una buena, aunque mejorable, proporción de pacientes a los se les realiza cualquier tipo de cultivo (70,4%), aunque debería aumentarse esta práctica. De las técnicas empleadas, la más frecuente fue la determinación de antigenuria para legionella y neumococo (60,2% de los casos). El hemocultivo, pese a ser menos rentable porque no existe bacteriemia en la mayoría de las neumonías, es el procedimiento más recomendado por las guías[19], al ser una técnica barata que proporciona una buena orientación diagnóstica, aunque en nuestro caso solo figura en el 33% de los casos, estando comprendido por tanto dentro de los indicadores que requieren una clara mejora. Como era de esperar por la procedencia de la muestra, el *pneumococo*, con 17 aislamientos, fue el germen más frecuente, seguido por la *candida sp.* Sin embargo, en el caso de esta última, todos los aislamientos fueron en cultivo de esputo y dudosamente podría considerarse como la causa de la neumonía.

Con el informe de alta no fue posible recuperar la información sobre la instauración del tratamiento antibiótico dentro de las primeras ocho horas de ingreso.

La gasometría arterial es fundamental a la hora de determinar de forma objetiva la gravedad del proceso. En nuestra muestra, figura la información en 161 pacientes (82,1%), alcanzando casi el nivel óptimo. Sin embargo, en lo que más se hace hincapié en nuestro medio es en la taquipnea por encima de 30 respiraciones por minuto, que es el signo clínico más útil para valorar la gravedad de una neumonía[22].

El tratamiento inicial es empírico[20], debiendo cubrir neumococo por ser la causa más frecuente[21]. En este estudio, el abordaje acorde a las guías[22] se realizó en 186 pacientes (94,9%).

En las recomendaciones en el informe de alta, destaca la ausencia del consejo de administración de la vacuna antineumocócica. La enfermedad neumocócica, según la OMS, es la primera causa evitable de muerte en el mundo en niños y adultos[23]. Entre las estrategias para su prevención, figura la vacunación, por lo que la OMS considera que su introducción y aplicación universal contra el neumococo es esencial y una prioridad en todos los países[24,25]. Según el estudio CAPO[14], es una práctica muy poco frecuente y en nuestro estudio sólo se recomendó en 1 paciente (0,5%).

Con respecto a la recomendación de abstención del hábito tabáquico, prácticamente a la totalidad de los fumadores (55 de 57) se les recomendó en el informe de alta por escrito, como medida terapéutica, el dejar de fumar.

En el informe de 160 pacientes (81,6%), una proporción casi óptima, figura una cita para un control radiológico posterior, aunque hay que tener en cuenta que no todos los pacientes pueden requerir un seguimiento después

del alta hospitalaria.

No existen publicaciones sobre la adecuación de los informes de alta hospitalaria a las guías de práctica clínica, pero sí del manejo clínico. Además del CAPO ya citado[14], los de Levy *et al.*[13], Christensen *et al.*[26] y Báez-Saldaña *et al.* [27]

El estudio de Levy *et al.*[13] fue retrospectivo observacional, realizado en 2013, evaluando el grado de cumplimiento de las guías nacionales para ver en qué áreas se puede mejorar la atención del paciente hospitalizado por NAC. El único indicador que logró ser óptimo fue el inicio del tratamiento empírico en las primeras 8 horas de la admisión. El resto de los indicadores mostraron un bajo nivel de cumplimiento. En nuestro estudio no pudo determinarse el momento de inicio del tratamiento, al ser una información que habitualmente no se transcribe al informe de alta, pero sí mostramos indicadores con mejor nivel de cumplimiento.

El realizado por Christensen *et al.*[29] en 2003, utilizando también la base de datos de CAPO en el cual el paso de la terapia antibiótica de la vía endovenosa a la vía oral, la administración de la vacunación antineumocóccica y el ofrecimiento para dejar de fumar arrojaron como resultado un bajo nivel de cumplimiento, existiendo diferencia del mismo con los demás índices de calidad. En nuestro trabajo, no disponemos de información sobre la terapia secuencial (paso de vía parenteral a oral) y compartimos la baja recomendación de la vacuna antineumocócica. Sin embargo, la aparición por escrito del consejo antitabaco puede considerarse dentro del intervalo óptimo (55 de 57, 96,5%) (Figura 3).

Por último, la publicación de Báez-Saldaña *et al.*[30] de junio de 2014, demuestra una gran variabilidad de los indicadores, incidiendo en la oportunidad de mejora la calidad de la atención a estos pacientes.

El informe clínico de alta puede ser considerado como un reflejo de la atención recibida durante el ingreso hospitalario y, como tal, deja intuir qué pasa con nuestros pacientes, aunque este no haya sido el objetivo del trabajo. A la vista de nuestros resultados, resumidos en la Figura 3, hay variables dentro del nivel óptimo y un alto porcentaje con un valor intermedio-alto, debiendo introducir en los criterios de ingreso los índices de gravedad, así como incrementar la recomendación por escrito de la vacunación antigripal y antineumocócica. Aunque estos resultados son superponibles a los de series amplias, como la de McCabe *et al.*[28], que con 54.617 pacientes ingresados por NAC comprueban una adherencia a las guías del 65%, existiendo una relación inversa entre el cumplimiento de los indicadores de calidad y la mortalidad[29].

BIBLIOGRAFÍA

1. Amin AN, Cerceo EA, Deitelzweig SB. The hospitalist perspective on treatment of community-acquired bacterial pneumonia. Postgrad Med. 2014; 126: 18-29.
2. Bonafede MM, Suaya JA, Wilson KL et al. Incidence and cost of CAP in a large working-age population. Am J. Managed Care. 2012; 18: 380-7.
3. Alfageme M, Reyes Núñez N, Merino Sanchez M et al. Discusión de Guías de Práctica Clínica: Neumonía Adquirida en la comunidad. Neumosur. 2006; 18: 20-3.
4. Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL et al. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. CAPITAL Study Investigators. Community-Acquired Pneumonia Intervention Trial Assessing Levofloxacin. JAMA. 2000; 283: 749-55.
5. Gottlieb LD, Roer D, Jega K et al. Clinical pathway for pneumonia: development, implementation, and initial experience. Best Pract Benchmarking Healthcare. 1996; 1: 262-5.
6. Feagan BG. A controlled trial of a critical pathway for treating community-acquired pneumonia: the CAPITAL study. Community- Acquired Pneumonia Intervention Trial Assessing Levofloxacin. Pharmacotherapy. 2001; 21: 89-94.
7. Cobos-Carbó A, Augustovski F. Declaración CONSORT 2010: actualización de la lista de comprobación para informar ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos. Med Clin (Barc). 2011;137: 213-215.
8. Hinojosa Mena-Bernal J, Hinojosa Mena-Bernal C, González Sarmiento E et al. Adecuación de los ingresos y de la asistencia facilitada a los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. Rev Clin Esp. 2011; 211: 179-86.
9. Mandell L, Wunderink R, Anzueto A et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. 2007; 44: 27-72
10. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A et al. For the American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163: 1730-54.
11. Levy G, Perez M, Rodríguez B et al. Cumplimiento con las guías nacionales en pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad: resultados del Estudio CAPO en Venezuela. Arch Bronconeumol. 2015; 51: 163-8.
12. Ramírez JA. Community-Acquired Pneumonia Organization Investigators. Worldwide perspective of the ity of care provided to hospitalized patients with community-acquired pneumonia: results from the CAPO international cohort study. Semin Respir Crit Care Med 2005; 26: 543-52.
13. Arnold FW, LaJoie AS, Brock GN et al. Improving outcomes in elderly patients with community-acquired pneumonia by adhering to national guidelines: Community-Acquired Pneumonia Organization International cohort study results. Arch Intern Med. 2009; 169: 1515-24.
14. Menéndez R, Torres A, Aspa J et al. Neumonía adquirida en la comunidad. Normativa de la

Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) Arch Bronconeumol. 2010; 46: 543-58.
15. Carratalà J, Mykietiuk A, Fernández-Sabé N et al. Health care-associated pneumonia requiring hospital admission: epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes. Arch Intern Med. 2007; 167: 1393-9.
16. Julián-Jiménez A, Parejo Miguez R, Cuena Boy R et al. Intervenciones para mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad desde el servicio de urgencias. Emergencias 2013; 25: 379-92.
17. Jurado-Gámez B, Benítez-Laguna AM, Jiménez-Murillo L et al. Neumonía adquirida en la comunidad. En: Jiménez-Murillo L, Montero-Pérez FJ. Medicina de Urgencias y Emergencias. Guía diagnóstica y protocolo de actuación. Quinta edición. Barcelona: Elsevier España; 2015. p. 261-5.
18. Aujesky D, Auble TE, Yealy DM et al. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. Am J Med. 2005; 118: 384-92.
19. Donowitz GR. Neumonía aguda. En: Dolin R, Bennett JE, Mandell GL. Mandell, Douglas y Bennet: Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. Séptima edición. Barcelona: Elsevier España; 2012. p. 899-905.
20. Álvarez-Rocha L, Alos JI, Blanquer J et al. Grupo de estudio de la neumonía comunitaria grave. Guías para el manejo de la neumonía comunitaria del adulto que precisa ingreso en el hospital. Med Intensiva. 2005; 29: 21-62.
21. Palencia Herrejon E, Bueno Garcia B. New clinical practice guidelines of the surviving sepsis campaign: A critical appraisal. Med Intensiva. 2013; 37: 600-4.
22. Amin AN, Cerrceo EA, Deitelzweig SB et al. The Hospitalist Perspective on Treatment of Community-Acquired Bacterial Pneumonia. Postgrad Med. 2014; 126: 18-29.
23. Ludwig E. Reasons for adult immunization: prevention of most frequent respiratory infections. Orv Hetil. 2014; 155: 17-9.
24. Boccalini S, Bechini A, Levi M et al. Cost-effectiveness of new adult pneumococcal vaccination strategies in Italy. Vaccine. 2013; 21: 685-91.
25. Casas Maldonado F, Alfageme Michavila I, Barchilón Cohen VS et al. Recomendación de la vacuna antineumocócica en las enfermedades respiratorias crónicas. Semergen. 2014; 40: 313-25
26. Christensen D, Luna CM, Martinez J et al. Adherence with national guidelines in hospitalized patients with community-adquired pneumonia. Results of CAPO study in Argentina. Medicina (Buenos Aires). 2007; 67: 709-13.
27. Báez-Saldaña R, Gómez-Zamora C, López-Elizondo C et al. Calidad de la atención médica en neumonía bacteriana adquirida en la comunidad. Neumol Cir Torax. 2014; 73: 106-13.
28. McCabe C, Kirchner C, Zhang H et al. Guideline-concordant therapy and reduced mortality and length of stay in adults with community-acquired pneumonia: playing by the rules. Arch Intern Med. 2009; 169: 1525-31.
29. Jha AK, Orav EJ, Li Z et al. The inverse relationship between mortality rates and performance in the Hospital Quality Alliance measures. Health Aff (Millwood) 2007; 26: 1104-10.

SPIOLTO® RESPIMAT®

TIOTROPIO & OLODATEROL

EL AVANCE EN EL TRATAMIENTO DE LA EPOC BASADO EN SÓLIDAS RAÍCES

- El tratamiento con evidencia desde el inicio[1]
- Mejora en eficacia: función pulmonar, calidad de vida y disnea vs. tiotropio[1,2]
- En dispositivo RESPIMAT®[3]

WWW.AVANCESENRESPIRATORIO.COM

1. Fergusson GT, Flezar M, Korn S et al. Efficacy of tiotropium+olodaterol in patients with chronic obstructive disease by initial disease severity and treatment intensity: a post hoc analysis. Adv Ther. 2015 Jun;32(6):523-36. 2. Buhl R, et al. Tiotropium plus olodaterol fixed-dose combination vs monocomponents in COPD (GOLD 2-4). Eur Respir J 201; 45: 969-979. 3. Ficha técnica Spiolto Respimat. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/79967/FichaTecnica_79967.html.

Boehringer Ingelheim

Ficha técnica

Inhalador Spiolto Respimat y cartucho Spiolto Respimat

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Spiolto Respimat 2,5 microgramos/2,5 microgramos, solución para inhalación. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** La dosis liberada es de 2,5 microgramos de tiotropio (como bromuro monohidrato) y 2,5 microgramos de olodaterol (como hidrocloruro) por pulsación. 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** Spiolto Respimat está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en pacientes adultos 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. Una dosis son dos pulsaciones del inhalador Respimat. Adultos La dosis recomendada es de 5 microgramos de tiotropio y 5 microgramos de olodaterol administrados en dos pulsaciones mediante el inhalador Respimat una vez al día y a la misma hora. No debe superarse la dosis recomendada. Población de edad avanzada Los pacientes de edad avanzada pueden utilizar Spiolto Respimat a la dosis recomendada. Insuficiencia hepática e insuficiencia renal Spiolto Respimat contiene tiotropio que se excreta predominantemente por vía renal y olodaterol que se metaboliza predominantemente en el hígado. Insuficiencia hepática Los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada pueden utilizar Spiolto Respimat a la dosis recomendada. No se dispone de datos sobre el uso de olodaterol en pacientes con insuficiencia hepática grave. Insuficiencia renal Los pacientes con insuficiencia renal pueden utilizar Spiolto Respimat a la dosis recomendada. En pacientes con insuficiencia moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min) ver 4.4 y 5.2. Spiolto Respimat contiene olodaterol. La experiencia con el uso de olodaterol en pacientes con insuficiencia renal grave es limitada. Población pediátrica No existe una recomendación de uso específica para Spiolto Respimat en la población pediátrica (menores de 18 años). Forma de administración Para asegurar la correcta administración del medicamento, el paciente debe ser instruido por un médico u otros profesionales sanitarios sobre cómo usar el inhalador. ***INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN PARA EL PACIENTE*** **1) Introducción del cartucho** Antes de la primera utilización debe seguir los pasos del 1 al 6: **1** Con la tapa verde claro (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 Spiolto Respimat para la primera utilización** **4** Sujetar el inhalador Spiolto Respimat en posición vertical, con la tapa verde claro (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 claro (A). **6** Dirigir el inhalador Spiolto Respimat hacia el suelo. Presionar el botón de liberación de dosis (D). Cerrar la tapa verde claro (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 Spiolto Respimat está listo para ser utilizado.** Estos pasos no afectan al número de dosis disponibles. Después de la preparación, su inhalador Spiolto Respimat podrá liberar 60 pulsaciones (30 dosis). **Utilización diaria de su inhalador Spiolto Respimat** **Necesitará usar este inhalador SÓLO UNA VEZ AL DÍA. Cada vez que lo use, inhale DOS PULSACIONES. I** Sujetar el inhalador Spiolto Respimat en posición vertical, con la tapa verde claro (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 claro (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 Spiolto 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 claro hasta que vuelva a utilizar su inhalador Spiolto Respimat.** Si no ha utilizado el inhalador Spiolto Respimat durante más de 7 días, libere una pulsación hacia el suelo. Si no ha utilizado el inhalador Spiolto 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 Spiolto Respimat** El inhalador Spiolto 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 Spiolto 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 Spiolto 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 Spiolto 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 al funcionamiento del inhalador Spiolto Respimat. Si es necesario, limpiar con un trapo húmedo la parte exterior del inhalador Spiolto Respimat. **4.3 Contraindicaciones** Hipersensibilidad a tiotropio u olodaterol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Antecedentes de hipersensibilidad a atropina o sus derivados, p. ej. ipratropio u oxitropio. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** Asma Spiolto Respimat no debe ser utilizado para asma. La eficacia y seguridad de Spiolto Respimat en asma no han sido estudiadas. No para uso agudo Spiolto Respimat no está indicado en el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate. Broncoespasmo paradójico Al igual que con otros fármacos administrados por vía inhalatoria, Spiolto Respimat puede causar broncoespasmos paradójicos que pueden ser potencialmente mortales. En caso de producirse un broncoespasmo paradójico, se debe interrumpir el tratamiento con Spiolto Respimat de inmediato y sustituir por un tratamiento alternativo. Efectos anticolinérgicos relacionados con tiotropio *Glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga* Dada la actividad anticolinérgica de tiotropio, Spiolto Respimat debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga. *Síntomas oculares* Debe advertirse a los pacientes que eviten la introducción del spray 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 Spiolto Respimat y consultar inmediatamente un especialista. *Caries dental* La sequedad de boca, observada con el tratamiento anticolinérgico, a largo plazo puede asociarse con caries dental. Pacientes con insuficiencia renal En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min), Spiolto Respimat sólo debe utilizarse si el beneficio esperado supera el riesgo potencial, ya que la concentración plasmática de tiotropio aumenta cuando la función renal está disminuida. No existe experiencia a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal grave. Efectos cardiovasculares Se excluyeron de los ensayos clínicos los pacientes con historia de infarto de miocardio durante el año anterior, arritmia cardíaca inestable o potencialmente mortal, hospitalizados debido a insuficiencia cardíaca durante al año anterior o con diagnóstico de taquicardia paroxística (> 100 latidos por minuto). Por lo tanto, la experiencia en estos grupos de pacientes es limitada. Spiolto Respimat debe utilizarse con precaución en estos grupos de pacientes. Como con otros agonistas $beta_2$-adrenérgicos, olodaterol puede producir un efecto cardiovascular clínicamente significativo en algunos pacientes medido por aumentos de la frecuencia del pulso, de la presión arterial y/u otros síntomas. En caso de producirse estos efectos, puede ser necesario interrumpir el tratamiento. Además, se ha notificado que los agonistas beta-adrenérgicos producen cambios en el electrocardiograma (ECG), como aplanamiento de la onda T y depresión del segmento ST, aunque se desconoce la relevancia clínica de estas observaciones. Los agonistas $beta_2$-adrenérgicos de acción prolongada deben administrarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares, particularmente enfermedad coronaria isquémica, descompensación cardíaca grave, arritmias cardíacas, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva, hipertensión y aneurisma; en pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis; en pacientes con prolongación del intervalo QT o sospecha de prolongación del intervalo QT (p.ej. QT> 0,44 s) y en pacientes especialmente sensibles a los efectos de las aminas simpaticomiméticas. Hipopotasemia Los agonistas $beta_2$-adrenérgicos pueden producir hipopotasemia significativa en algunos pacientes, lo cual puede aumentar el riesgo de que se produzcan efectos adversos cardiovasculares. El descenso de los niveles de potasio en sangre suele ser transitorio y no requiere suplementos. En pacientes con EPOC grave, la hipopotasemia se puede ver potenciada por la hipoxia y por el tratamiento concomitante (ver sección 4.5), lo que puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas. Hiperglucemia La inhalación de dosis elevadas de agonistas $beta_2$-adrenérgicos puede producir aumentos de la glucosa en sangre. Anestesia Se requiere precaución en el caso de intervención quirúrgica planificada con anestésicos de hidrocarburos halogenados debido al aumento de la susceptibilidad a los efectos cardíacos adversos de los agonistas beta broncodilatadores. Spiolto Respimat no debe utilizarse en combinación con otras medicaciones que contengan agonistas $beta_2$-adrenérgicos de acción prolongada. A los pacientes que hayan estado tomando agonistas $beta_2$-adrenérgicos de acción corta por vía inhalatoria de forma regular (p.ej. cuatro veces al día) se les debe indicar que sólo deben usarlos para el alivio de los síntomas respiratorios

agudos. Spiolto Respimat no debe usarse con una frecuencia superior a una vez al día. Hipersensibilidad Como con todos los medicamentos, pueden producirse reacciones de hipersensibilidad inmediata después de la administración de Spiolto Respimat. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** Aunque no se han realizado estudios formales de interacción entre fármacos *in vivo* con Spiolto Respimat y otros medicamentos, Spiolto Respimat inhalado se ha usado de manera simultánea con otros medicamentos para la EPOC, incluyendo broncodilatadores simpaticomiméticos de acción corta y corticosteroides inhalados sin evidencia clínica de interacciones entre fármacos. Agentes anticolinérgicos La administración conjunta de bromuro de tiotropio, un componente de Spiolto Respimat, con otros medicamentos anticolinérgicos no se ha estudiado por lo tanto no se recomienda. Agentes adrenérgicos La administración simultánea de otros agentes adrenérgicos (administrados solos o como parte de una terapia combinada) puede incrementar las reacciones adversas de Spiolto Respimat. Derivados de la xantina, esteroides o diuréticos La administración simultánea de derivados de la xantina, esteroides o diuréticos no ahorradores de potasio pueden incrementar los efectos hipopotasémicos de los agonistas adrenérgicos (ver sección 4.4). Betabloqueantes Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden atenuar o antagonizar el efecto de olodaterol. Se podría considerar la administración de betabloqueantes cardioselectivos, aunque éstos deben ser administrados con precaución. Inhibidores de la MAO y antidepresivos tricíclicos, fármacos prolongadores del intervalo QTc Los inhibidores de la monoaminooxidasa o los antidepresivos tricíclicos u otros fármacos que causan una prolongación del intervalo QTc pueden potenciar el efecto de Spiolto Respimat en el sistema cardiovascular. Interacciones farmacocinéticas entre fármacos No se ha observado un efecto relevante en la exposición sistémica a olodaterol en los estudios de interacciones entre fármacos con administración conjunta de fluconazol, utilizado como modelo de inhibición del CYP2C9. La administración conjunta de ketoconazol como inhibidor potente de la gp-P y del CYP3A4 aumentó la exposición sistémica a olodaterol un 70%, aproximadamente. No es necesario un ajuste de dosis de Spiolto Respimat. Las investigaciones in vitro han mostrado que olodaterol no inhibe las enzimas CYP o los transportadores de fármacos a las concentraciones plasmáticas alcanzadas en la práctica clínica. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia** Embarazo *Tiotropio* Hay datos muy limitados relativos al uso de Spiolto Respimat en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción a niveles de exposición clínicamente relevante. *Olodaterol* No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de olodaterol durante el embarazo. Los datos no clínicos con olodaterol revelaron efectos típicos de otros agonistas beta$_2$-adrenérgicos a dosis mayores a las terapéuticas. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Spiolto Respimat durante el embarazo. Como otros agonistas beta$_2$-adrenérgicos, olodaterol, un componente de Spiolto Respimat, puede inhibir el parto debido a un efecto relajante sobre el músculo liso uterino. Lactancia No hay datos clínicos disponibles de mujeres lactantes expuestas a tiotropio y/o olodaterol. En estudios en animales con tiotropio y olodaterol, se han detectado las sustancias y/o sus metabolitos en la leche de ratas lactantes pero se desconoce si tiotropio y/o olodaterol se excretan en la leche materna. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Spiolto Respimat tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Spiolto Respimat para la madre. Fertilidad No hay datos clínicos disponibles sobre el efecto en la fertilidad de tiotropio y olodaterol o la combinación de ambos componentes. Los estudios preclínicos realizados con los componentes individuales tiotropio y olodaterol no mostraron efectos adversos sobre la fertilidad. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. De todos modos, se debe informar a los pacientes de que se han notificado mareos y visión borrosa con el uso de Spiolto Respimat. Por ello, se recomienda tener precaución al conducir un coche o utilizar máquinas. Si los pacientes experimentan dichos síntomas, deben evitar realizar tareas potencialmente peligrosas como conducir o utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas** a. Resumen del perfil de seguridad Muchas de las reacciones adversas listadas pueden asignarse a las propiedades anticolinérgicas de bromuro de tiotropio o a las propiedades ß$_2$-adrenérgicas de olodaterol, los componentes de Spiolto Respimat. b. Resumen tabulado de reacciones adversas Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas listadas a continuación se basan en porcentajes de tasas de incidencia bruta de reacciones adversas al fármaco (es decir, acontecimientos atribuidos a Spiolto Respimat) observadas en el grupo de tiotropio 5 microgramos/olodaterol 5 microgramos (1.302 pacientes), recopiladas de 5 ensayos clínicos activos o controlados con placebo, con grupos paralelos, en pacientes con EPOC, con periodos de tratamiento en un rango de 4 a 52 semanas. Las reacciones adversas notificadas en todos los ensayos clínicos con Spiolto Respimat se muestran a continuación siguiendo la clasificación por órganos y sistemas. También se incluyen todas las reacciones adversas previamente notificadas con uno de los componentes individuales. La frecuencia se define según 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).* **Clasificación por órganos y sistemas** Infecciones e infestaciones **Reacción adversa** Nasofaringitis Rara **Clasificación por órganos y sistemas** Trastornos del metabolismo y de la nutrición **Reacción adversa** Deshidratación No conocida **Clasificación por órganos y sistemas** Trastornos del sistema nervioso **Reacción adversa** Mareos Poco frecuente **Reacción adversa** Insomnio Poco frecuente **Reacción adversa** Cefalea Poco frecuente **Clasificación por órganos y sistemas** Trastornos oculares **Reacción adversa** Visión borrosa Rara **Reacción adversa** Glaucoma No conocida **Reacción adversa** Aumento de la presión intraocular No conocida **Clasificación por órganos y sistemas** Trastornos cardíacos **Reacción adversa** Fibrilación auricular Poco frecuente **Reacción adversa** Palpitaciones Poco frecuente **Reacción adversa** Taquicardia Poco frecuente **Reacción adversa** Taquicardia supraventricular Rara **Clasificación por órganos y sistemas** Trastornos vasculares **Reacción adversa** Hipertensión Poco frecuente **Clasificación por órganos y sistemas** Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos **Reacción adversa** Tos Poco frecuente **Reacción adversa** Disfonía Rara **Reacción adversa** Epistaxis Rara **Reacción adversa** Laringitis Rara **Reacción adversa** Faringitis Rara **Reacción adversa** Broncoespasmo No conocida **Reacción adversa** Sinusitis No conocida **Clasificación por órganos y sistemas** Trastornos gastrointestinales **Reacción adversa** Sequedad de boca Frecuente **Reacción adversa** Estreñimiento Poco frecuente **Reacción adversa** Gingivitis Rara **Reacción adversa** Náuseas Rara **Reacción adversa** Candidiasis orofaríngea Rara **Reacción adversa** Obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico No conocida **Reacción adversa** Caries dental No conocida **Reacción adversa** Disfagia No conocida **Reacción adversa** Reflujo gastroesofágico No conocida **Reacción adversa** Glositis No conocida **Reacción adversa** Estomatitis No conocida **Clasificación por órganos y sistemas** Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos del sistema inmunológico **Reacción adversa** Angioedema Rara **Reacción adversa** Urticaria Rara **Reacción adversa** Hipersensibilidad Rara **Reacción adversa** Prurito Rara **Reacción adversa** Reacción anafiláctica No conocida **Reacción adversa** Erupción No conocida **Reacción adversa** Piel seca No conocida **Reacción adversa** Infección de la piel/úlcera en la piel No conocida **Clasificación por órganos y sistemas** Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo **Reacción adversa** Dolor de espalda[1] Rara **Reacción adversa** Artralgia Rara **Reacción adversa** Tumefacción en articulación No conocida **Clasificación por órganos y sistemas** Trastornos renales y urinarios **Reacción adversa** Retención urinaria Rara **Reacción adversa** Disuria Rara **Reacción adversa** Infección del tracto urinario No conocida .[1] reacciones adversas notificadas con Spiolto Respimat pero no con los componentes individuales. c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas Spiolto Respimat combina propiedades anticolinérgicas y β-adrenérgicas debido a sus componentes tiotropio y olodaterol. *Perfil de reacciones adversas anticolinérgicas* En los ensayos clínicos a largo plazo de 52 semanas de duración con Spiolto Respimat, la reacción adversa anticolinérgica observada más frecuentemente fue la sequedad de boca que ocurrió en aproximadamente el 1,7% de los pacientes tratados con Spiolto Respimat y en 2,7% y 1% en los brazos de tiotropio 5 microgramos y olodaterol 5 microgramos, respectivamente. La sequedad de boca provocó el abandono en 1 de 1.029 pacientes tratados con Spiolto Respimat (0,1%). Reacciones adversas graves relacionadas con efectos anticolinérgicos incluyen glaucoma, estreñimiento, obstrucción intestinal incluyendo íleo paralítico y retención urinaria. *Perfil de reacciones adversas β-adrenérgicas* En los ensayos clínicos a largo plazo de 52 semanas de duración con Spiolto Respimat, las reacciones adversas β-adrenérgicas observadas más frecuentemente fueron palpitaciones, taquicardia e hipertensión. Olodaterol, un componente de Spiolto Respimat forma parte del grupo farmacoterapéutico de los agonistas beta$_2$-adrenérgicos de acción prolongada. Por ello, debe considerarse la aparición de otros efectos adversos no listados arriba, relacionados con la familia de los agonistas beta-adrenérgicos tales como arritmia, isquemia miocárdica, angina de pecho, hipotensión, temblores, nerviosismo, espasmos musculares, fatiga, malestar, hipopotasemia, hiperglucemia y acidosis metabólica. d. Otras poblaciones especiales Puede ocurrir un aumento en el efecto anticolinérgico con el aumento de la edad. Notificación de sospechas de reacciones adversas Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es **4.9 Sobredosis** Hay información limitada sobre la sobredosis con Spiolto Respimat. Spiolto Respimat se ha estudiado a dosis de hasta 5 microgramos/10 microgramos (tiotropio/olodaterol) en pacientes con EPOC y a dosis de hasta 10 microgramos/40 microgramos (tiotropio/olodaterol) en sujetos sanos; no se observaron efectos clínicamente relevantes. Una sobredosis podría provocar efectos antimuscarínicos exagerados de tiotropio y/o efectos β$_2$agonistas exagerados de olodaterol. Síntomas *Sobredosis de tiotropio anticolinérgico* Dosis elevadas 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 hubo reacciones adversas anticolinérgicas sistémicas. Adicionalmente, no se observaron reacciones adversas relevantes más allá de sequedad de boca/garganta y sequedad de la mucosa nasal, tras la administración durante 14 días de una dosis de hasta 40 microgramos de tiotropio solución para inhalación en voluntarios sanos con la excepción de una reducción pronunciada en el flujo salival a partir del séptimo día. *Sobredosis de olodaterol β-agonista* Una sobredosis de olodaterol probablemente provoque efectos exagerados típicos de los agonistas beta$_2$-adrenérgicos, p.ej. isquemia miocárdica, hipertensión o hipotensión, taquicardia, arritmias, palpitaciones, mareo, nerviosismo, insomnio, ansiedad, cefalea, temblor, boca seca, espasmos musculares, náuseas, fatiga, malestar, hipopotasemia, hiperglucemia y acidosis metabólica. Tratamiento en caso de sobredosis El tratamiento con Spiolto Respimat debe ser interrumpido. Aplicar tratamiento de apoyo y sintomático. En casos graves se requiere hospitalización. Se puede considerar el uso de betabloqueantes cardioselectivos, pero sólo bajo vigilancia extrema ya que el uso de betabloqueantes adrenérgicos puede provocar broncoespasmo. **6. Datos farmacéuticos 6.1 Lista de excipientes** Cloruro de benzalconio; Edetato disódico; Agua purificada; Ácido clorhídrico 1M (para ajustar el 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. Cada cartucho contiene 4 ml de solución para inhalación. Tamaños de los 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 los envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** La eliminación del medicamento no utilizado y de 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 173, D-55216 Ingelheim am Rhein. Alemania. **8. Número(s) de autorización de comercialización** 79.967 **9. fecha de la primera autorización/renovación de la autorización** Junio 2015. **10. Fecha de la revisión del texto** Mayo 2015. **11. Presentación y PVP** Envase con un inhalador Respimat y un cartucho que contiene 60 pulsaciones (30 dosis). PVP IVA 81,49 € **12. Condiciones de prescripción y dispensación** Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Medicamento de aportación reducida.

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL MEDIDA CON FLUJIMETRÍA LÁSER-DOPPLER EN PACIENTES CON SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DEL SUEÑO. EFECTO DEL TRATAMIENTO CON PRESIÓN POSITIVA CONTINUA EN LA VÍA AÉREA

C. Caballero Eraso[1], A. Sánchez Armengol[1], R. Muñoz-Hernández[2], A. Vallejo-Vaz[2], María I. Asensio Cruz[1], R. Moreno-Luna[3], C. Carmona Bernal[1], P. Stiefel[2].

[1]Unidad del Sueño, U.M.Q.de Enfermedades Respiratorias, H.U. Virgen del Rocío/Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS)/CSIC/U. de Sevilla. [2]Laboratorio de Hipertensión Arterial e Hipercolesterolemia, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), H.U. Virgen del Rocío/CSIC/U. de Sevilla. [3]Grupo de neuroinflamación del H. Nacional de Parapléjicos, SESCAM, Toledo.

Premio mejor Tesis Doctoral. Premio Dr. Antona. 42º Congreso de Neumosur

Resumen

Introducción: El SAHS se relaciona con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, con un aumento de la mortalidad de los pacientes que lo padecen. Dentro del espectro de la afectación cardiovascular, cada día se reconoce como más importante la disfunción endotelial.

Material y métodos: Estudio prospectivo de pacientes diagnosticados de SAHS mediante poligrafía respiratoria con indicación de CPAP. La función endotelial se ha valorado mediante la técnica no invasiva de flujimetría láser-doppler, realizada de manera basal y tras 3 meses de tratamiento con CPAP.

Resultados: Hemos observado una correlación significativa entre los parámetros oximétricos de la poligrafía respiratoria y algunos parámetros de la flujimetría basal. Además, hemos encontrado un aumento significativo en el valor del área bajo la curva y una disminución del valor de la pendiente de la flujimetría láser doppler (que indica mejoría de la función endotelial) tras la realización del tratamiento con CPAP durante 3 meses.

Palabras clave: Síndrome de apneas hipopneas del sueño, flujimetría láser-doppler, disfunción endotelial, CPAP.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION MEASURED WITH A LASER-DOPPLER FLOWMETRY IN PATIENTS WITH SLEEP APNEA-HYPOPNEA SYNDROME. THE EFFECT OF TREATMENT WITH CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE.

Abstract

Introduction: Sleep apnea-hypopnea syndrome (SAHS) is linked to the development of cardiovascular diseases, with increased mortality among these patients. Within the range of cardiovascular affections, the importance of endothelial dysfunction is evermore recognized.

Material and methods: Prospective studies in patients with SAHS using respiratory polygraph with continuous positive airway pressure (CPAP). Endothelial function has been assessed using non-invasive Laser-Doppler Flowmetry, both basal and after 3 months of treatment with CPAP.

Results: A significant correlation was observed between the respiratory polygraph oximetry parameters and certain basal flowmeter parameters. Moreover, a significant increase in the value of the area under the curve(AUC) and a decrease in the slope of the Laser-Doppler flowmetry was seen (thus indicating an improvement of endothelial function) after a 3-month treatment with CPAP.

Key words: Sleep apnea-hypopnea syndrome, Laser-Doppler flowmetry,Endothelial dysfunction, CPAP

Recibido: 27 de diciembre de 2015. Aceptado: 13 de septiembre de 2016.

Candelaria Caballero Eraso
ccaballero-ibis@us.es

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de apneas hipopneas del sueño (SAHS) se relaciona con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares[1-3], cerebrovasculares[4] y con un aumento de la mortalidad de los pacientes que lo padecen. Estudios observacionales en series clínicas han evidenciado que los pacientes con SAHS severo no tratado con un índice de apneas-hipopneas (IAH) >30 tienen un número mayor de eventos cardiovasculares (ictus e infarto de miocardio) y mayor mortalidad de causa cardiovascular que los pacientes sin SAHS y que aquellos pacientes con SAHS tratados con presión continua en la vía aérea (CPAP)[5-7], datos que se han confirmado en estudios prospectivos longitudinales llevados a cabo en la población general[8, 9].

La patogénesis del daño vascular en el SAHS es aún poco conocida, pero parece tratarse de un proceso muy complejo y multifactorial. Como consecuencia de las apneas, se produce un incremento del esfuerzo respiratorio que lleva a un aumento de la presión negativa intratorácica y aparición de microdespertares que permiten restablecer la ventilación. Los ciclos de hipoxia intermitente e hipercapnia secundarias a las pausas respiratorias activan una serie de mecanismos metabólicos, inflamatorios y vasculares, que facilitan el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Dentro del espectro de la afectación cardiovascular, cada día se reconoce como más importante la disfunción endotelial, proceso sistémico que favorece que el endotelio pierda su capacidad de mantener el equilibrio vascular, provocando un desequilibrio en la homeostasis, con vasoconstricción, aumento en la permeabilidad vascular y un estado inflamatorio y protrombótico, pudiendo desarrollarse ateroesclerosis, agregación plaquetaria y trombosis[10-12]. En la actualidad, la disfunción endotelial se considera una de las primeras y más precoces manifestaciones de la enfermedad vascular y puede ser reconocible mediante técnicas diagnósticas antes de que se desarrolle un daño clínicamente reconocible. En los últimos años, han surgido múltiples métodos para valorar la función endotelial, existiendo actualmente métodos invasivos, no invasivos y marcadores bioquímicos. Dentro de los métodos no invasivos, destaca el test de hiperemia reactiva a la isquemia, realizado mediante técnica de flujimetría láser-doppler, basada en la manera fisiológica de regulación del flujo de los vasos sanguíneos, medida por el óxido nítrico (ON). Esta técnica ha sido utilizada en varios estudios para la medición de la función endotelial, tanto en adultos[13] como en niños[14,15], ya que es una técnica con un fundamento sencillo, está validada para la medición de la función endotelial y es reproducible.

Diversos estudios han descrito que los pacientes con SAHS presentan un deterioro de la función endotelial[16-18], habiéndose descrito que cuanto más grave es la hipoxia intermitente producida en los pacientes con SAHS, mayor es el grado inducido de disfunción endotelial[19]. En los últimos años, algunos estudios han analizado el papel de la CPAP en la mejoría de la función endotelial en pacientes con SAHS y aunque algunos estudios no han descrito resultados claros[20], en otros sí se ha observado una mejoría relevante de la función endotelial en estos pacientes[21]. En esta línea, un estudio que ha analizado la disfunción endotelial, medida por el flujo arterial en 29 pacientes con SAHS, que todavía eran clínicamente normotensos, ha descrito que estos pacientes presentaban un menor flujo arterial, que dicho flujo se relacionaba de manera negativa con el índice de apnea-hipopneas (IAH) y que, tras 6 meses de tratamiento correcto con CPAP, existía una mejoría en la función endotelial[22].

Así mismo, un artículo publicado recientemente por nuestro grupo ha analizado 30 pacientes con SAHS grave, que realizaron tratamiento con CPAP durante 3 meses, encontrando que este tratamiento mejora los parámetros de la flujimetría láser-doppler y que esta mejoría puede estar relacionada con el incremento de la restauración del endotelio y la disminución del daño endotelial[16].

Hemos realizado este estudio con el objetivo de analizar las repercusiones que tienen las alteraciones respiratorias y oximétricas de un grupo de pacientes con SAHS sobre el estado vascular a nivel subclínico, mediante el estudio del grado de disfunción endotelial, con la realización de una flujimetría láser-doppler en situación basal. Así mismo, hemos evaluado la capacidad de la CPAP para mejorar dicha disfunción endotelial

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos realizado un estudio prospectivo de intervención en una población formada por 61 pacientes de ambos géneros, diagnosticados de SAHS en la Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño (UTRS). Para el diagnóstico se ha exigido la combinación de síntomas de SAHS y un IAH en la poligrafía respiratoria ≥15. Se han incluido pacientes con criterios de SAHS que tuvieran indicación de tratamiento con CPAP, según las normativas actualmente vigentes[23-25]. Se ha excluido a aquellos pacientes hipertensos tratados que no estuvieran bien controlados en el momento de la inclusión o que hubieran

sufrido un cambio en el tratamiento farmacológico durante los 3 meses anteriores.

En la primera valoración realizada a cada sujeto en la Consulta externa de la UTRS se ha completado un protocolo estandarizado, específicamente diseñado para el estudio de los trastornos respiratorios del sueño. El cuestionario estaba dividido en los siguientes apartados: datos demográficos, profesión y situación laboral, hábitos tóxicos, antecedentes de intervenciones quirúrgicas y enfermedades previamente diagnosticadas, tratamiento realizado en el momento de la consulta, sintomatología sugestiva de SAHS (síntomas nocturnos y diurnos) y escala de somnolencia de Epworth.

En la exploración física, se han determinado la circunferencia del cuello (con el paciente de pie, a la altura de la membrana cricotiroidea), de la cintura (en el punto medio entre la espina ilíaca anterior y el reborde costal inferior) y de la cadera (a la altura de los dos trocánteres mayores), expresadas en centímetros. Se ha calculado el índice de masa corporal (IMC = peso en kilogramos / talla en metros^2) y el índice cintura-cadera (ICC = circunferencia de la cintura / circunferencia de la cadera).

A) Poligrafía respiratoria nocturna vigilada: se ha llevado a cabo en el Laboratorio de Sueño con un polígrafo respiratorio *"SibelhomePlus"* (Sibelmed, SIBEL S.A, Barcelona) con monitorización de las siguientes variables:

1.- Flujo oronasal: mediante una sonda conectada a un transductor de presión (flujo nasal) y un termistor (flujo oronasal).
2.- Esfuerzo torácico-abdominal: mediante dos bandas con sensores de esfuerzo colocadas a nivel de tórax y abdomen.
3.- Saturación arterial de oxígeno (SaO_2): mediante pulsioxímetro digital flexible.
4.- Sensor de posición corporal.
5.- Ronquido: mediante micrófono laringotraqueal.

Los registros se han almacenado en una base de datos específica y el análisis se ha llevado a cabo, de forma manual en su totalidad, por personal especializado en patología respiratoria del sueño. Se han definido los siguientes eventos:

1.- Apnea: ausencia de flujo aéreo durante ≥10 segundos.
2.- Hipopnea: reducción discernible de la señal respiratoria (>30% y <90%) durante ≥10 segundos de duración, acompañada de una desaturación.
3.- Desaturación: descenso de la Saturación arterial de O_2 ≥4%. Se han calculado los siguientes parámetros:
   1.- Índice de apneas-hipopneas (IAH): número total de apneas + hipopnea / hora de registro. Un IAH <5 se ha considerado negativo para SAHS y un IAH ≥ 15 diagnóstico de SAHS.
   2.- Índice de desaturaciones (ID): número total de desaturaciones/ hora de registro.
   3.- SaO_2 basal: obtenida del análisis automático del equipo durante los primeros minutos de registro.
   4.- SaO_2 mínima: valor más bajo de la SaO_2 obtenido durante todo el registro.
   5.- SaO_2 media: obtenida del análisis automático de la oximetría a lo largo de todo el registro.
   6.- Porcentaje del tiempo de registro con una SaO_2<90% (CT90): obtenido del análisis automático de la oximetría a lo largo de todo el registro.

Una vez diagnosticados de SAHS, se ha llevado a cabo una titulación de la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) mediante registro nocturno en el domicilio del paciente con un equipo de autoCPAP *"REMstar auto"* (Respironics, Pennsylvania, USA).

B) Test de hiperemia reactivo a la isquemia por técnica de flujimetría láser-doppler: esta prueba ha sido realizada siempre por el mismo investigador, para evitar variabilidad en el desarrollo y resultados de la técnica. Se ha utilizado un flujímetro láser-doppler Perifluxsystem 5000 (Perimed, Järfalla, Suecia). El sujeto se tumbaba en la cama, se descubría el antebrazo y se mantenía en reposo durante 15 - 20 minutos. Mientras tanto, se conectaba un manguito de medida de la presión arterial en el brazo (sin inflar) y el dispositivo láser-doppler en el antebrazo, a una distancia de unos 15 cms de la muñeca. Durante los 3 primeros minutos se activaba el sistema de medición de temperatura cutánea del equipo, para asegurar que la temperatura cutánea del paciente era normal y estable. Posteriormente, y hasta completar los 15 - 20 minutos, se mantenía activado el sistema de medida de perfusión basal. Una vez realizado el registro de situación basal, el manguito de presión se inflaba rápidamente 40 mmHg por encima de la presión arterial sistólica y permanecía así durante 5 minutos. Al terminar este periodo, el manguito se

desinflaba, igualmente de forma súbita para conseguir la hiperemia reactiva en el vaso, observándose en el monitor un incremento de las unidades de perfusión por encima del valor preisquemia. De esta forma, la técnica láser-doppler determina la magnitud de perfusión en reposo, durante la oclusión y en el pico alcanzado tras la misma.

El software del equipo registra los parámetros que evalúan la perfusión, desde el punto previo a la isquemia hasta el de finalización del estudio, realizando dos tipos de análisis:

(a) análisis general: informa del valor inicial, valor máximo recogido, valor al final del estudio, porcentaje de cambio del primer valor al último o al máximo, pendiente de la curva y área bajo la curva.

(b) análisis ajustado (*"smothering"*) del anterior: calcula el cero biológico, así como el pico de flujo, el área de hiperemia, el tiempo hasta la máxima hiperemia, el tiempo hasta alcanzar la mitad de la máxima hiperemia y el tiempo de latencia. Los parámetros obtenidos en dicho análisis indican la rapidez, la intensidad y la duración de la respuesta, de tal forma que cuanto más rápida, intensa y duradera es la respuesta, mejor función endotelial presenta el sujeto (tabla 1).

Tabla 1. Parámetros analizados en la flujimetría láser-doppler. Interpretación de los distintos parámetros utilizados para valorar la función endotelial mediante flujimetría láser-doppler, tanto en el análisis general como en el análisis ajustado

PARÁMETROS	Mide la función endotelial en términos de:	Mejor función endotelial si el parámetro es:
Área hiperemia (%) Área bajo la curva *(UP/s)*	Rapidez Intensidad Duración } de la respuesta	MAYOR
Pendiente *(UP/s)*	Rapidez de la respuesta	MENOR
Tiempo de latencia (s) Tiempo de recuperación (s) Tiempo hasta mitad de hiperemia (s)	Rapidez de la respuesta	MENOR
Pico flujo *(UP)* Valor máximo *(UP)*	Intensidad de la respuesta	MAYOR

UP: unidades de perfusión. UP/s: unidades de perfusión dividido por segundos.

Los pacientes diagnosticados de SAHS han sido revisados periódicamente en las Consultas Externas de la UTRS, para comprobar la evolución clínica, la adaptación y el cumplimiento del tratamiento con CPAP. Se ha considerado correcto el cumplimiento del tratamiento cuando el paciente lo ha llevado a cabo un promedio de ≥4 horas/noche. Dicho dato se ha extraído mediante la lectura del contador horario incluido en el compresor de la CPAP. Después de 3 meses de tratamiento con CPAP se ha repetido el test de hiperemia post-oclusiva por técnica de flujimetría láser-doppler.

C) Análisis estadístico: hemos empleado un procesador estadístico SSPS, versión 15.0, para Windows XP (SSPS, Inc, Chicago, IL, USA). Los resultados se han expresado como media ± desviación estándar (DS) o como porcentajes, según el caso. Para comparar variables cuantitativas continuas hemos empleado el test de T de Student para muestras independientes o para muestras relacionadas, según el caso. Hemos empleado previamente el test de Levene para calcular la igualdad de las varianzas, ajustando el valor de p si estas resultaban desiguales. Hemos empleado el Test de correlación bivariada de Pearson para analizar la asociación entre variables cuantitativas. Se ha considerado significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Hemos estudiado una población de 61 pacientes con SAHS, compuesta por 40 (65,5%) hombres y 21 (34,4%) mujeres, con una edad media de 54,67 ± 11,55 años. Los parámetros antropométricos y de la poligrafía respiratoria se muestran en la tabla 2.

En la tabla 3 se observa que existe una correlación significativa entre los parámetros oximétricos de la poligrafía respiratoria (IAH, ID, CT_{90} y la saturación de oxígeno mínima nocturna) y algunos parámetros de la flujimetría basal (pendiente de la respuesta) de forma que, cuanto más elevado es el IAH y peor es el patrón oximétrico durante el sueño, mayor es el valor de la pendiente en la flujimetría, lo que implica una capacidad de respuesta de la arteria más lenta y, por consiguiente, mayor rigidez arterial.

De los 61 pacientes diagnosticados de SAHS, 51 empezaron a realizar tratamiento con CPAP, mientras que los 10 restantes no aceptaron dicho tratamiento. De los 51 pacientes tratados, 42 llevaron a cabo correctamente el tratamiento (≥4 horas/día).

Los 42 pacientes que realizaban correctamente el tratamiento ("pacientes cum-

plidores") utilizaban la CPAP un promedio de 6,02 ± 0,97 horas/noche, mientras que los 9 pacientes no cumplidores la usaban un promedio de 2,44 ± 0,88 horas/noche. Al comparar el grupo de pacientes cumplidores con el grupo de no cumplidores, no hemos observado diferencias en cuanto a la distribución por géneros, edad, parámetros antropométricos, ni parámetros oximétricos (tabla 4).

Después del tratamiento con CPAP, hemos encontrado un aumento significativo en el valor del área bajo la curva, así como una disminución del valor de la pendiente en la flujimetría láser-doppler (tabla 5). Estos resultados indican una mejoría en la función endotelial, ya que la pendiente indica el tiempo que tarda en responder la arteria a la isquemia (cuanto menor es su valor, más rápida y mejor es la respuesta endotelial) y el área bajo la curva indica tanto la intensidad como la duración de la respuesta (cuanto más elevado es este parámetro, mejor es la función endotelial).

Tabla 2. Características antropométricas y de la poligrafía respiratoria nocturna de la población de estudio

PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS		
Población de estudio	Media ± DS	Mínimo – Máximo
IMC *(kg/m2)*	35,05 ± 5,62	25,61 - 53,84
Perímetro cintura (cm)	113,2 ± 11,18	92,00 - 142,00
ICC	0,96 ± 0,07	0,75 - 1,15
Población masculina	Media ± DS	Mínimo – Máximo
IMC (kg/m2)	33,46 ± 4,44	25,61 - 43,54
Perímetro cintura (cm)	113,2 ± 9,79	93,00 - 139,00
ICC	1,00 ± 0,05	0,90 - 1,15
Población femenina	Media ± DS	Mínimo – Máximo
IMC *(kg/m2)*	38,08 ± 6,45	25,7 - 53,84
Perímetro cintura (cm)	113,1 ± 13,71	92,00 - 142,00
ICC	0,89 ± 0,67	0,75 – 1,01
POLIGRAFÍA RESPIRATORIA	Media ± DS	Mínimo – Máximo
IAH*(nº eventos/hora)*	56,06 ± 24,80	15,80 - 116,70
ID	53,96 ± 24,33	15,70 - 117,20
CT90 (%)	27,66 ± 24,06	0,20 - 91,70
SaO_2 basal (%)	96,52 ± 1,65	90,00 - 99,00
SaO_2 media (%)	90,16 ± 4,93	69,10 - 96,10
SaO_2 mínima (%)	57,27 ± 20,87	25,00 - 86,00

IMC: índice de masa corporal. ICC:circunferencia de la cintura / circunferencia de la cadera. IAH: número total de apneas + hipopnea por horas de registro. ID: Índice de desaturación; número total de desaturaciones por hora de registro. CT90 Porcentaje del tiempo de registro con una SaO_2<90% obtenido del análisis automático de la oximetría a lo largo de todo el registro. SaO_2 basal (%): Saturación de oxígeno obtenida del análisis automático del equipo durante los primeros minutos de registro. SaO_2 media (%): Saturación de oxígeno obtenida del análisis automático de la oximetría a lo largo de todo el registro. SaO_2 mínima: valor más bajo de la SaO_2 obtenido durante todo el registro. DS: desviación estándar.

Tabla 3. Correlación entra la poligrafía respiratoria y la flujimetría láser-doppler en el grupo SAHS

Flujimetría \ Poligrafía	IAH	ID	CT 90(%)	SaO_2 mínima(%)
Área bajo curva *(UP/s)*	r = - 0,017 p = 0,900	r = - 0,009 p = 0,948	r = 0,159 p = 0,224	r = - 0,095 p = 0,072
Área de hiperemia (%)	r = - 0,156 p = 0,235	r = - 0,153 p = 0,243	r = - 0,082 p = 0,636	r = - 0,214 p = 0,100
Pendiente *(UP/s)*	r = 0,236 p = 0,007	r = 0,251 p = 0,005	r = 0,384 p = 0,003	r = - 0,438 p = 0,001
Tiempo de latencia *(s)*	r = -0,288 p = 0,096	r = 0,282 p = 0,101	r = - 0,023 p = 0,896	r = -0,034 p = 0,826
Tiempo de recuperación *(s)*	r = 0,194 p = 0,151	r = 0,169 p = 0,214	r = 0,207 p = 0,126	r = - 0,209 p = 0,122
Pico flujo *(UP)*	r = - 0,089 p = 0,501	r = 0,093 p = 0,480	r = 0,154 p = 0,242	r = - 0,095 p = 0,47

IAH: número total de apneas + hipopneas por horas de registro. ID: Índice de desaturación; número total de desaturaciones por hora de registro. CT_{90} Porcentaje del tiempo de registro con una SaO2<90% obtenido del análisis automático de la oximetría a lo largo de todo el registro. SaO2 mínima: valor más bajo de la SaO2 obtenido durante todo el registro. UP: unidades de perfusión. s: segundos

Tabla 4. Características del género, edad, antropometría y datos de poligrafía entre pacientes cumplidores y no cumplidores

	CUMPLIDORES	**NO CUMPLIDORES**	**p**
Género: **Hombre** **Mujer**	 27 15	 6 3	p = 0,89
Edad *(años)*	52,62 ± 10,59	54,64 ± 14,91	p = 0,62
IMC *(kg/m²)*	35,06 ± 6,33	35,58 ± 3,79	p = 0,81
Epworth	11,04 ± 2,87	11,55 ± 3,78	p = 0,65
IAH *(nº eventos/hora)*	61,38 ± 25,79	50,54 ± 21,51	p = 0,24
ID	59,17 ± 25,37	48,30 ± 21,33	p = 0,23

IMC: Índice de masa corporal: kg/m².IAH: número total de apneas + hipopneas por horas de registro. ID: Índice de desaturación; número total de desaturaciones por hora de registro.

Tabla 5. Valores de la flujimetría en pacientes SAHS tras 3 meses de tratamiento con CPAP y de manera basal

FLUJIMETRÍA láser-doppler	BASAL (MEDIA ± DS)	TRAS CPAP (MEDIA ± DS)	p
Área bajo curva *(UP/s)*	**2.506,04 ± 2.543,43**	**3.441,25 ± 2.618,20**	**p = 0,01**
Área de hiperemia (%)	1.302,06 ± 604,24	1.606,33 ± 921,31	p = 0,12
Pendiente *(UP/s)*	**0,19 ± 0,21**	**0,13 ± 0,18**	**p = 0,03**
Tiempo de latencia *(s)*	4,71 ± 11,34	1,00 ± 0,93	p = 0,15
Tiempo de recuperación *(s)*	2,88 ± 9,49	1,43 ± 1,08	p = 0,36
Tiempo hasta mitad hiperemia *(s)*	2,82 ± 1,32	3,26 ± 1,69	p = 0,95
Pico flujo *(UP)*	42,30 ± 16,17	46,73 ± 14,08	p = 0,18
Valor máximo *(UP)*	50,88 ± 19,60	54,02 ± 17,42	p = 0,39

UP: unidades de perfusión. s: segundos.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio hemos incluido una población de 61 pacientes diagnosticados de SAHS, con una edad media edad media de 54,6, lo que sitúa a nuestra serie en el grupo donde es más frecuente este síndrome, que tiene un pico de mayor incidencia entre los 50 y 55 años[23].Además, hemos incluido pacientes de ambos géneros, lo cual es importante porque los resultados de estudios llevados a cabo sobre las repercusiones cardiovasculares del SAHS que incluyen una población formada exclusivamente por pacientes de género masculino pueden no ser aplicables a la población general, ya que hay que tener en cuenta el diferente perfil clínico con el que hombres y mujeres desarrollan enfermedades cardiovasculares a partir de los mismos factores de riesgo.

Se ha descrito que el deterioro de la función endotelial se retrasa unos 10 años en las mujeres respecto de los hombres[26], pero dado que la mayoría de estudios sobre los riesgos y consecuencias cardiovasculares del SAHS y su tratamiento, ya sea a nivel clínico, subclínico o estudios de investigación básica, se han llevado a cabo exclusivamente en la población masculina, actualmente existe un importante desconocimiento sobre las consecuencias del impacto cardiovascular del SAHS en las mujeres[23]. También cabe destacar que un estudio publicado recientemente ha descrito que la relación entre SAHS e HTA, y la respuesta al tratamiento con CPAP, es distinta según el género, observando que los mecanismos que relacionaban dichas patologías pueden ser fisiopatológicamente diferentes en hombres y mujeres[27]. En este sentido, la población de nuestro estudio está formada por pacientes diagnosticados con SAHS a los que hemos tratado con CPAP e incluye tanto hombres como mujeres, por lo que estas diferencias entre géneros seguramente han contribuido a enriquecer nuestro estudio y sus resultados.En nuestra serie, hemos incluido 40 (65,5%) hombres y 21 (34,4%) mujeres, con una proporción entre hombres y mujeres de 1,9, que reproduce la encontrada en otros estudios previos llevados a cabo por nuestro grupo[28], y que están en consonancia con el hecho de que las mujeres son derivadas en una menor proporción que los hombres a las Unidades de Sueño, probablemente debido a diversos factores socioculturales y a que las mujeres suelen expresar clínicamente la enfermedad de forma distinta a los hombres[29].

Otro punto relevante de nuestro estudio tiene que ver con los parámetros antropométricos, ya que un factor estrechamente relacionado con el SAHS es la obesidad, estando aceptado actualmente que la obesidad central es un factor predisponente de estrés oxidativo y el tejido adiposo se considera un órgano endocrino muy activo, productor de múltiples sustancias con acciones proinflamatorias, procoagulantes, antifibrinolíticas y vasoactivas, capaces de provocar y mantener una situación de estrés oxidativo sistémico, así como alteraciones en la función endotelial[30, 31].Pero más que la obesidad en sí, se considera más importante el tipo de patrón de disposición de la grasa corporal y ciertos parámetros antropométricos, como la circunferencia del cuello o el índice cintura/cadera, que se relacionan mejor con el valor del IAH que el propio IMC[32]. Según los criterios del consenso publicado en el año 2009 para la población de nuestro medio[33], la circunferencia de la cintura que marca el punto de obesidad abdominal es de ≥102 cm hombres y ≥88 cm en las mujeres, por lo que los valores obtenidos en nuestra serie, tanto de este parámetro como del ICC, definen a nuestros pacientes como obesos con un patrón central del depósito de la grasa corporal, con las implicaciones sistémicas que ello supone. En este sentido, en un estudio recientemente publicado por nuestro grupo en una población de 1.744 pacientes sobre el papel de la GGT como marcador de estrés oxidativo en el SAHS, hemos encontrado que los niveles de GGT se relacionan de forma significativa con la gravedad del SAHS, pero esta relación parece ser debida, fundamentalmente, a la coexistencia de factores asociados, sobre todo a la obesidad central, más que a las alteraciones respiratorias durante el sueño del SAHS[28].

En lo que se refiere a los criterios que hemos usado para definir el SAHS,

hemos evitado incluir pacientes con IAH entre 5 - 15, que pueden ser diagnosticados de SAHS en grado leve, para no infraestimar la importancia de las alteraciones oximétricas durante el sueño, que son fundamentales en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares asociadas al SAHS.

Respecto a la correlación entre los parámetros de la poligrafía respiratoria y los de la flujimetría láser-doppler realizada en situación basal, hemos encontrado que las alteraciones oximétricas durante el sueño se asocian a daño endotelial, ya que peores valores oximétricos se correlacionan con peores parámetros de función endotelial, con una respuesta más lenta del endotelio a la hiperemia provocada en la flujimetría (tabla 4), donde se observa una correlación de signo negativo entre la SaO_2 mínima y la pendiente de la flujimetría (que mide la rapidez de respuesta del endotelio) de forma que, cuanto más baja es la saturación arterial, más elevado es este parámetro, lo cual significa que la respuesta endotelial arterial es más lenta. Este mismo concepto se sostiene en la correlación de signo positivo existente entre la pendiente y el CT90 o el ID. Además, también hemos encontrado una correlación entre la gravedad del SAHS, definida por el IAH, con valores más elevados de la pendiente, lo que también se traduce en una respuesta arterial más lenta a la hiperemia en los pacientes con más eventos respiratorios durante el sueño. Estos resultados concuerdan con los de otros autores[34], que compararon la función endotelial en pacientes con SAHS y sujetos obesos sin SAHS y encontraron que los primeros presentaban una peor función endotelial y, además, observaron que el grado de disfunción endotelial se correlacionaba con el grado de severidad del SAHS.

En la misma línea, un estudio que analizó pacientes adultos con SAHS, que todavía no habían desarrollado HTA clínicamente manifiesta, describió que presentaban ya una disfunción endotelial que podía ser puesta de manifiesto y que la severidad del patrón oximétrico se relacionaba con el desarrollo de disfunción endotelial en los pacientes con SAHS[22]. En una publicación muy reciente de nuestro grupo[16], hemos evaluado la función endotelial mediante diferentes técnicas (flujimetría láser-doppler, DNA circulante o cf-DNA y cuantificación de micropartículas circulantes) en 30 pacientes con SAHS y hemos analizado si existen cambios después de 3 meses de tratamiento con CPAP, aspecto sobre el que existen muy pocos estudios previos[35]. Hemos encontrado que con la CPAP se produce una mejoría en la función endotelial, así como una disminución de los marcadores de daño endotelial (cf-DNA y micropartículas), siendo estos cambios más marcados en pacientes con SAHS más severo (IAH ≥30).

De los 61 sujetos con SAHS, 51 (84%) empezaron a realizar tratamiento con CPAP, mientras que los restantes 10 (16%) no aceptaron dicho tratamiento. Es conocido desde hace muchos años que no hay forma precisa de establecer a priori qué pacientes cumplirán adecuadamente el tratamiento con CPAP y en esta línea, en nuestra serie, no hemos observado diferencias entre los sujetos cumplidores y no cumplidores. En nuestro estudio, hemos definido un uso correcto como aquel con ≥4 horas diarias, porque los consensos sobre el SAHS, publicados a nivel nacional y en nuestro medio, definen que el uso mínimo para disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares, accidentes y mejorar la calidad de vida de los pacientes con SAHS es de 4 horas/noche[23-25]. De los 51 pacientes tratados con CPAP, 42 (82%) llevaron a cabo correctamente el tratamiento, con un uso promedio de 6,02 ± 0,97 horas/noche. Este porcentaje tan alto de pacientes cumplidores esta relacionado, en gran parte, por los protocolos de seguimiento establecidos en nuestra UTRS, donde se realiza un seguimiento muy estrecho de los pacientes en las consultas monográficas por parte de los facultativos y personal de enfermería especializado en este tipo de pacientes y terapias.

Hemos analizado la función endotelial mediante la flujimetría láser-doppler de manera basal y después de 3 meses de tratamiento correcto con CPAP. Como se expone en la tabla 5, hemos encontrado una mejoría de la función endotelial de los pacientes tras 3 meses de tratamiento con CPAP. Esto se refleja en el aumento significativo de parámetros como el área bajo la curva (parámetro que refleja la intensidad y la duración de la respuesta endotelial, siendo mejor el estado del endotelio vascular cuanto más elevado es su valor). Esta misma mejoría se refleja en el descenso que hemos encontrado en la pendiente, que es un parámetro que indica el tiempo que tarda en responder la arteria a la isquemia, siendo más favorable cuanto más bajo es su valor.

A diferencia de lo que sucede con la relación entre el SAHS y la HTA, que ha sido motivo de un número muy elevado de estudios de diversa índole, el análisis de la disfunción endotelial en el SAHS ha sido un área de trabajo mucho más restringida hasta hace unos años, aunque ya hay diversos estudios que se han centrado en este aspecto y que han encontrado, en conjunto, resultados similares a los nuestros, aunque la mayoría de estos estudios cuentan con una población inferior de pacientes con SAHS[36] o no incluyen una población formada por ambos géneros. Dentro de este contexto pueden englobarse los resultados de un estudio publicado recientemente por nuestro grupo y la

unidad clínico-experimental de riesgo vascular[18], en el que hemos incluido 30 pacientes con SAHS grave (IAH = 56,28 ± 25,53) sometidos también a tratamiento con CPAP durante 3 meses, con un cumplimiento medio de CPAP de 5,26 ± 1,61 horas/noche. A los pacientes se les realizó una flujimetría láser-doppler y, además, se analizaron otros marcadores de daño endotelial, como el ADN de células circulantes, micropartículas y factor de crecimiento endotelial, obteniendo resultados que sugieren que el tratamiento con CPAP produce una restauración del endotelio y una disminución del daño endotelial en estos pacientes.

En resumen, en nuestra población de sujetos con SAHS existe una correlación entre la gravedad del SAHS y un peor perfil oximétrico durante el sueño y la alteración de la función endotelial, medida mediante flujimetría láser doppler. Además, esta alteración de la función endotelial mejora tras 3 meses de tratamiento correcto con CPAP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nieto FK, Young TB, Lind BK et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. JAMA 2000; 283: 1829-36.
2. Peppard PE, Young T, Palta M et al. Prospective study of the association between sleep disordered breathing and hypertension. New Eng J Med 2000; 342: 1378-84.
3. Newman AB, Nieto J, Guirdry U et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular risk factors. The Sleep Hearth Healt Study. Am J Epidemiol 2001; 154: 50-9.
4. Parra O, Arboix A, Bechich S et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. Am J RespirCrit Care Med 2000; 161: 375-80.
5. Marín JM, Carrizo SJ, Vicente E et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet 2005; 365: 1046-105.
6. Marín JM, Agusti A, Villar I et al. association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. JAMA. 2012; 307: 2169-76.
7. Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-GarcíaMA et al. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño ArchBronconeumol. 2011; 47: 143–56.
8. Young T, Finn L, Peppard PE et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. Sleep 2008; 31: 1071-8.
9. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. PLoS Med. 2009 Aug;6(8): e1000132.
10. Otto ME, Svatikova A, BarrettoRB et al. Early morning attenuation of endothelial function in healthy humans. Circulation. 2004; 109: 2507-10.
11. Badimon L, Martínez-González J, Llorente-Cortés V et al. Cellbiology and lipoproteins in atherosclerosis. Curr Mol Med. 2006; 6: 439-56.
12. Badimon L, Martínez-Gonzalez J. Disfunción endotelial. Rev Esp Cardiol (Supl). 2006; 6: 21A-30A.
13. S, Minson C. Human cutaneous reactive hyperaemia: role of BKCa channels and sensory nerves. J Physiol. 2007; 585: 295–303.
14. Kheirandish-Gozal L, Wang Y, DugganRC et al. Nitric oxide production by monocytes in children with OSA and endothelial dysfunction. ClinSci (Lond). 2014; 127: 323-30.
15. Bhattacharjee R, Alotaibi W, Kheirandish-Gozal L et al. Endothelial dysfunction in obese non-hypertensive children without evidence of sleep disordered breathing. BMC Pediatrics 2010, 10: 8.
16. Muñoz-Hernandez R, Vallejo-VazAJ, Sanchez Armengol A et al. Obstructive sleep apnoea syndrome, endothelial function and markers of endothelialization. Changes after CPAP. PLoS One. 2015 Mar 27; 10 (3): e0122091.
17. Budhiraja R; Parthasarathy S, Quan SF. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med. 2007; 3: 409-15.
18. Stiefel P, Sánchez-Armengol MA, Villar J et al.Obstructive sleep apnea syndrome, vascular pathology, endothelial function and endothelial cells and circulating microparticles. Arch Med Res. 2013; 44: 409-14.
19. Seif F, Patel S, WaliaH,et al. Association between obstructive sleep apnea severity and endothelial dysfunction. J Sleep Res. 2013; 22: 443–51.
20. SeethoIW, Asher R, Parker RJ et al. Effect of CPAP on arterial stiffness in severely obese patients with obstructive sleep apnoea. Sleep Breath. 2015; 19: 1155-65
21. Ip MS, TseHF, Lam B et al. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 169: 348–53.
22. Bayram NA, Ciftci B, Keles T et al. Endothelial function in normotensive men with obstructive sleep apnea before and 6 months after CPAP treatment. Sleep. 2009; 32: 1257-63.
23. Alcázar Ramírez J. D, Bujalance Zafra J, F. Campos Rodríguez et al. Documento de consenso sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño en Andalucía. Rev Esp Patol Torac. 2012; 24: 214-254.
24. Grupo Español de Sueño (GES). Consenso Nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Arch Bronconeumol.2005; 41 (Supl 4): 3-110.
25. Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MA et al. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño Arch Bronconeumol. 2011; 47: 143–56.
26. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ et al. aging is associated with endohtelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 471-76.
27. QiangYu, Guizhi Yin, Peng Zhang et al. Distinct associations between hypertension and obstructive sleep apnea in male and female patients.PLoSOne. 2014; 9 (11): e113076.
28. Sánchez-Armengol A, Villalobos-López P, Caballero-Eraso C et al. Gamma glutamyl transferase and oxidative stress in obstructive sleep apnea: a study in 1744 patients.Sleep Breath. 2015; 19: 883-90.
29. Quintana-Gallego E, Carmona-Bernal C, Capote F et al. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: a clinical study of 1.166 patients. Respir Med. 2004; 98: 984-9.
30. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. J Clin Invest.2004; 114: 1752–61.
31. Rodríguez-Rodríguez E, Perea J.M, López-Sobaler AM et al. Obesidad, resistencia a la in-

sulina y aumento de los niveles de adipoquinas: importancia de la dieta y el ejercicio físico. Nutr Hosp. 2009; 24: 415-42.
32. Coutinho T, Goel K, Corrêa de Sá D et al. combining body mass index with measures of central obesity in the assessment of mortality in subjects with coronary disease: role of "normal weight central obesity". J Am Coll Cardiol. 2013; 61: 553–60.
33. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation 2009. 120: 1640–5.
34. SeethoIW, Parker RJ, Craig S et al. Obstructive sleep apnea isassociated with increased arterial stiffness in severe obesity. J Sleep Res. 2014; 23: 700-8.
35. Yim-Yeh S, Rahangdale S, Nguyen AT et al. Obstrutive sleep apnea and aging effects on macrovascular and microcirculatory function. Sleep. 2010; 33: 1177–83.
36. Nguyen PK, Katikireddy CK, McConnell MV,et al.Nasal continuous positive airway pressure impruves myocardial perfusion reserve and endothelial-dependent vasodilatation in patients with obstructive sleep apnea. J Cardiovasc Magn Reson. 2010 Sep 3; 12: 50.

VALORACIÓN DE LA POSIBLE TRANSMISIÓN INTRAFAMILIAR DE BACTERIAS QUE COLONIZAN A LOS PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA

E. Quintana-Gallego[1, 2], L. Carrasco Hernández[1, 2], I. Delgado Pecellín[3], C. Calero Acuña[1, 2], E. Calderón Sandubete[4], C. de la Horra Padilla[5].

[1]Unidad Médico- Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla. [2]CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Instituto de Salud Carlos III, Madrid. [3]Servicio de Pediatría, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla. [4]Servicio de Medicina Interna, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla. [5]Instituto de Biomedicina de Sevilla. IBIS.

Proyecto financiado con Beca Fundación Neumosur 12/2009

Resumen

Introducción: En la Fibrosis Quística (FQ), la patología broncopulmonar es la más representativa y grave en todo el espectro de la enfermedad, causada principalmente por la colonización persistente de la vía aérea por bacterias con capacidad patogénica. Su control es fundamental para mejorar el pronóstico de estos pacientes. Conocer las fuentes de infección en estos casos permitiría diseñar mejores estrategias para su prevención.

Objetivos: Evaluar, en el entorno familiar de pacientes con FQ, la posible transmisión de bacterias que frecuentemente colonizan las vías respiratorias, como *Pseudomonas aeruginosa y Streptococcus pneumoniae.*

Material y método: Se incluyeron un total de 10 pacientes con FQ y 15 familiares convivientes, de los que se tomaron muestras de esputo y frotis orofaríngeo respectivamente. En ellos se trataron de identificar bacterias mediante técnicas de metagenómica (PCR- DGGE del gen 16S-rRNA para bacterias) y de ampliación de ácidos nucleicos.

Resultados: Los resultados del estudio de metagenómica mostraron la presencia de diferentes bacterias en todos los pacientes evaluados, siendo las más frecuentes *Pseudomonas spp.* (n=9), *Streptococcus spp.* (n=4), *Staphylococcus spp.* (n=2) y *Haemophilus influenzae* (n=2). En los familiares se identificó por PCR *Pseudomona aeruginosa* en el 46,5% de los casos y S. *pneumoniae* en el 66,7%. La concordancia entre familiares y pacientes fue del 40% para *P. aeruginosa*, con coincidencia de genotipos del 100% y una concordancia del 20% para *S. pneumoniae.*

Conclusiones: La presencia de bacterias que frecuentemente colonizan el tracto respiratorio de los pacientes con fibrosis quística es frecuente entre los familiares que cohabitan con ellos, lo que podría facilitar la transmisión de unos sujetos a otros y la persistencia de éstas en el entorno familiar.

Palabras clave: Fibrosis Quística, transmisión, infección cruzada.

ASSESSMENT OF POSSIBLE INTRA-FAMILY TRANSMISSION OF BACTERIA THAT COLONIZE PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

Abstract

Introduction: In Cystic Fibrosis (CF), bronchial-pulmonary pathology is the most representative and serious within the scope of this disease, and generally caused by the persistent colonization of the airways by pathogenic bacteria. Control is essential to improve the prognosis of these patients. In these cases, understanding the source of infection would facilitate the design of improved prevention strategies.

Objectives: Assess, within the familyenvironment of patients with CF, the possible transmission of bacteria that frequently colonize airways, such as Pseudomonas aeruginosaandStreptococcus pneumoniae.

Material and methods: Ten patients with CF were included in this study, as well as 15 cohabiting relatives, from whom sputum samples and oropharyngeal smears were taken respectively. Using metagenomics, the bacteria were identified (PCR- DGGE of the gene16S-rRNAfor bacteria) and the expanding of nucleic acids.

Results: The results of the metagenomic study proved the presence of various bacteria in all patients assessed, with the most frequent being Pseudomonas spp. (n=9), Streptococcus spp. (n=4), Staphylococcus spp. (n=2) and Haemophilusinfluenzae (n=2). Using PCR in the relatives, P. aeruginosawas identified in 46.5% of the cases, and S. pneumoniaein 66.7%. Consistency between relative and patient was 40% for P. aeruginosa, with a 100% genotype coincidence and a 20% consistency for S. pneumoniae.

Conclusions: The presence of bacteria that frequently colonize the respiratory tract in patients with cystic fibrosis is recurrent among relatives cohabiting with them, which could facilitate the transmission of bacteria from one person to another and the persistence of said bacteria within the family environment.

Key words: Cystic Fibrosis, transmission, cross-infection.

Recibido: 15 de octubre de 2015. Aceptado: 22 de septiembre de 2016.

Esther Quintana-Gallego
mariae.quintana.sspa@juntadeandalucia.es

INTRODUCCIÓN

La FQ es la enfermedad hereditaria autosómica recesiva más frecuente de la raza caucásica, causada por mutaciones en el gen que codifica la proteína RTFQ (regulador de la conductancia transmembrana de la FQ) y tiene como consecuencia la alteración en el transporte de iones, fundamentalmente de cloro, en las células epiteliales. Esto conlleva a una producción de secreciones anormalmente espesas y viscosas en los diferentes órganos afectados[1], provocando el deterioro de la función pulmonar, infecciones de repetición (pulmonares y de vías respiratorias altas), mala absorción por insuficiencia pancreática exocrina, pérdida de sal en el sudor, afectación hepatobiliar obstructiva e infertilidad masculina, entre otras manifestaciones clínicas.

En el aparato respiratorio, estas secreciones espesas y deshidratadas alteran el aclaramiento mucociliar en la superficie de las células epiteliales[2] y, como consecuencia, predisponen a la colonización bronquial por microorganismos potencialmente patógenos que incrementan la inflamación. De esta manera, la utilización de antiinflamatorios y antibióticos en los pacientes con FQ ha contribuido decisivamente a mejorar la calidad de vida y el pronóstico vital, alcanzando hoy día los 40 años[3, 4], al romper el círculo vicioso de la inflamación-infección bronquial crónica. Pese a ello, más del 95% de los pacientes fallecen de complicaciones respiratorias.

La colonización de la vía aérea tiene una secuencia temporal bien definida, asociada, entre otros factores, a la edad de los pacientes[5]. Durante los primeros años de vida, cobran especial importancia las infecciones virales. Tras este periodo inicial, la colonización más frecuente es por *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae* y, a medida que avanza la edad, aumenta el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa)* hasta convertirse en el patógeno más prevalente en la edad adulta[6]. Con el deterioro de la función pulmonar, la edad y la presión antibiótica, aparecen hongos y otros bacilos gram negativos no fermentadores.

Si bien las vías respiratorias de los pacientes con FQ son propicias para el crecimiento de *P. aeruginosa*, existe un claro beneficio en supervivencia en aquellos casos que se mantienen libres de esta colonización[7]. Por este motivo, se han desarrollado estrategias de vigilancia y erradicación de este patógeno con antibioterapia oral y nebulizada[8] que han permitido disminuir la prevalencia de la infección crónica, mejorar la salud de los pacientes y su función pulmonar, así como la disminución de costes[9].

Conocer todas las fuentes de infección y los mecanismos de transmisión de los diferentes patógenos respiratorios que colonizan a los pacientes con FQ permitiría diseñar mejores estrategias de prevención. En general, se desconoce la fuente de adquisición de *P. aeruginosa*. Existe un reservorio ambiental, especialmente en lugares húmedos y calientes[10, 11], pero también hay evidencias de infecciones cruzadas entre pacientes en campamentos, reuniones, consultas y hospitalización[12]. Sin embargo, no se ha estudiado la posibilidad de la transmisión de *P. aeruginosa* u otras bacterias a través del contacto cercano entre los pacientes y su familia.

En los últimos años, hemos asistido a una revolución en la identificación rápida y sencilla de patógenos por técnicas moleculares. Esto nos ha permitido complementar las técnicas microbiológicas clásicas, para el estudio cualitativo y cuantitativo de los diferentes nichos ecológicos, incluidos aquellos que presentan microbiota residente habitual y la identificación de microorganismos de difícil crecimiento en los cultivos clásicos. De todas las nuevas herramientas moleculares, la metagenómica, basada en la secuenciación masiva de todos los fragmentos de ADN de una muestra, es la que parece tener mayor proyección[13].

En el presente estudio, se plantea la utilización combinada de técnicas de metagenómica y de amplificación de ácidos nucleicos, muy sensibles para la detección específica de algunos patógenos, para evaluar, de forma preliminar, la posible transmisión de bacterias en el entorno familiar.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal de sujetos con FQ, atendidos en una revisión rutinaria en la Unidad de FQ de referencia de Andalucía Occidental. Los criterios de inclusión fueron:

1) Edad mayor de 10 años.
2) Diagnóstico confirmado de FQ (clínica compatible con 2 test de sudor positivos o un estudio genético confirmando las dos mutaciones del gen de la proteína RTFQ).
3) Posibilidad de obtener una muestra respiratoria de esputo convencional.
4) Encontrarse estable y libre de exacerbación aguda.
5) Firma del consentimiento informado por parte del paciente, padres o tutor legal en caso de menores de edad, previa explicación del estudio.

Se excluyeron a los pacientes con tratamientos inmunosupresores y/o trasplantes de órganos. De la misma forma, se invitaron a participar en el estudio a todos los familiares que acudieron acompañando a los pacientes a la revisión clínica y que compartían vivienda con los casos índice, pudiendo o no dormir en la misma habitación.

Los datos epidemiológicos, clínicos y microbiológicos de los pacientes se recogieron mediante un formulario estructurado, en donde se incluyeron todas las variables del estudio. Para asegurar la confidencialidad de la información, la identificación de los pacientes y muestras procesadas en el laboratorio se enmascararon bajo unos códigos.

De cada caso índice con FQ se tomaron dos muestras de esputo en condiciones de asepsia, para evitar contaminantes. Se dividieron en alícuotas de 500 µL, enviándose una muestra al Servicio de Microbiología y la otra al laboratorio de investigación, donde se mantuvo criopreservada a -20ºC hasta su procesamiento. De los familiares participantes en el estudio se tomó una muestra de frotis orofaríngeo mediante kit e-Swab® específico para bacterias, quedando almacenada en una nevera con hielo hasta su recepción en el laboratorio. Una vez allí, cada muestra se dividió en dos alícuotas y se mantuvieron almacenadas a -20ºC hasta su posterior procesamiento.

El aislamiento de ADN de muestras biológicas se realizó mediante modificación del protocolo que se emplea en el Kit comercial de Machenary-Nage®, puesto a punto en nuestro laboratorio para muestras de esputo. Para estudiar la composición cualitativa de cada muestra se empleó la técnica de PCR-DGGE, con cebadores de bacteria universales: F-968 y R-1378. Los diferentes alelos se visualizaron en geles de poliacrilamida, mediante la técnica de DGGE. Para la DGGE, el ADN amplificado se ajustó a una cantidad de 200 ng, que se añadió en cada carril para proceder a la electroforesis en gel de acrilamida con gradiente desnaturalizante 18 - 38%. La electroforesis se realizó en buffer 1X Tris-Acetato-EDTA a 60ºC, a un voltaje constante de 180 V durante 18 h. El revelado se realizó mediante tinción de bromuro de etidio y se escaneó para su posterior análisis de imagen. Con objeto de obtener un material más limpio, tras desteñir las bandas el ADN, se sometió a PCR específica. Cada una de las bandas se recortó, re-amplificó y secuenció para identificar a la bacteria correspondiente. Una vez finalizados todos los experimentos de DGGE, se analizaron la similitud de todos los patrones de bandas obtenidos mediante un software informático (Phoretrix 5.0®), que se basa en el índice de similitud de Dice. Todos los microorganismos identificados se incluyeron en las siguientes reacciones para establecer un patrón. En aquellos casos en los que el número de microorganismos presentes fuera pequeño y en cualquier caso para corroborar todos los datos obtenidos mediante PCR-DGGE, se planteó la secuenciación metagenómica de toda la muestra.

Para evitar falsos positivos debido a contaminación, en todas las etapas se utilizaron puntas de pipeta con filtro. La extracción de ADN, preparación de la mezcla de reacción, amplificación por PCR y detección se efectuaron en distintas áreas. Para detectar la posible contaminación cruzada, todas las reacciones de PCR llevaban como control negativo H_2O estéril y/o ADN control.

En este estudio se aplicaron los principios éticos recogidos en la última revisión de la declaración de Helsinki y el proyecto fue aprobado, antes de su realización, por el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Virgen del Rocío.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de diez pacientes, atendidos de forma consecutiva que, cumpliendo los criterios de inclusión, aceptaron voluntariamente participar en el estudio. De ellos, ocho (80%) eran mujeres y dos eran hombres, con una edad media de 19,7 ± 7,42 años (rango 13 - 30). Aceptaron participar en el estudio 15 familiares convivientes, ocho hombres y siete mujeres, todos ellos con un periodo de contacto con el caso índice mayor o igual a seis horas al día.

En la tabla 1 se muestran las características clínico-epidemiológicas más importantes de los pacientes.

Identificación de bacterias en pacientes con FQ: en la tabla 2 queda reflejado los resultados de la metagenómica, la PCR y el cultivo convencional.

Los resultados del estudio de metagenómica mostraron la presencia de diferentes bacterias en todos los pacientes evaluados, siendo las más frecuentemente identificadas *Pseudomonas* (nueve pacientes), *Streptococcus* (cuatro pacientes), *Staphylococcus* (dos pacientes) y *Haemophilus influenzae* (dos pacientes). Por otro lado, en el cultivo convencional de bacterias fue positivo para *P. aeruginosa* en el 60% de los casos, mientras que por técnicas

moleculares el microorganismo se identificó en el 90% de los sujetos. El cultivo fue negativo para *S. pneumoniae* en todos los pacientes y positivo por PCR en dos.

Identificación de bacterias en los familiares convivientes: en la tabla 3 quedan recogidos los resultados de las muestras del frotis orofaríngeo de los convivientes. El análisis mediante PCR mostró la presencia de *P. aeruginosa* en el 46,7% de los sujetos y *S. pneumoniae* en el 66,7%.

Concordancia de los resultados entre pacientes con fibrosis quística y convivientes: la concordancia entre pacientes y convivientes se refleja en la tabla 4.

Los resultados de la PCR para *P. aeruginosa* fueron concordantes entre pacientes y familiares (paciente+ /familiar+, o paciente- / familiar-) en el 40% de los casos y discrepantes (paciente+ / familiar– o paciente- /familiar+) en el restante 60%. Para *S. pneumoniae*, la concordancia fue del 5/15 - 31%. La concordancia entre los genotipos de *P. aeruginosa* observados en los pacientes con FQ y sus familiares convivientes fue del 100%.

Tabla 1. Características clínicas y epidemiológicas de los afectados de fibrosis quística

Sexo	**8 mujeres, 2 hombres**
Edad (años), media ± desviación estándar	19,7 ± 7,42
IMC (Kg/m^2), media ± desviación estándar	17,73 ± 3,03
FEV_1, media ± desviación estándar	60,77 ± 20,87
Diabetes Mellitus	10%
Intolerancia oral a la glucosa	60%
Insuficiencia pancreática exocrina	60%
Corticoides inhalados	50%
Colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*	60%
Antibioterapia en los seis meses previos*	90%

IMC: índice de masa corporal.
FEV_1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

Tabla 2. Identificación de microorganismos por distintos métodos en los pacientes con fibrosis quística

Código	*Pseudomonas aeruginosa*		*Streptococcus pneumoniae*		Bacterias
	PCR	Cultivo	PCR	Cultivo	Metagenómica (PCR 16S-DGGE)
FQ-1	+	+	–	–	2 Uncultured bacterium sp., *P. aeruginosa*
FQ-2	+	–	–	–	*Streptococcus 3 sp, Erysipelotrichaceae spp, Fusobacerium spp, P. aeruginosa*
FQ-3	+	–	–	–	Uncultured bacterium, *Streptococcus 3 sp*
FQ-4	+	+	–	–	Uncultured bacterium, *Staphylococcus spp, P. aeruginosa*
FQ-5	+	+	+	–	Uncultured bacterium sp, *Pseudomonas spp*
FQ-6	+	+	–	–	*Neisseria spp, Prevotella spp, P. sixantha*
FQ-7	+	+	–	–	Uncultured bacterium sp, *Streptococcus oralis, Actinomyces spp, P. aeruginosa*
FQ-8	+	–	–	–	2 uncultured bacterium sp, *Streptococcus spp, H. influenzae, P. aeruginosa*
FQ-9	–	+	+	–	*H. influenzae, Staphylococcus spp*
FQ-10	+	–	–	–	Uncultured bacterium, *B. cepacia, Pseudomonas sp*

Tabla 3. Microorganismos identificados en los familiares convivientes

Convivente (Código)	Caso índice (código)	Parentesco	*P. aeruginosa*	*S. pneumoniae*
C-301	FQ-1	Madre	–	+
C-302	FQ-2	Marido	+	–
C-303	FQ-3	Madre	+	+
C-304	FQ-4	Padre	–	+
C-305	FQ-4	Marido	–	+
C-306	FQ-5	Madre	+	+
C-307	FQ-6	Padre	+	–
C-308	FQ-7	Padre	–	+
C-309	FQ-7	Madre	–	+
C-310	FQ-8	Madre	+	+
C-311	FQ-8	Tía	–	–
C-312	FQ-8	Padre	+	+
C-313	FQ-9	Madre	+	–
C-314	FQ-10	Marido	–	–
C-315	FQ-1	Padre	–	+

Tabla 4. Concordancia de los resultados de PCR entre pacientes y familiares convivientes

Paciente	Familiar	Pseudomonas aeruginosa		Streptococcus pneumoniae	
		FQ	Familiar	FQ	Famliar
FQ-1	C-301 (Madre)	+	–	–	+
	C-315 (Padre)		–		+
FQ-2	C-302 (Marido)	+	+	–	–
FQ-3	C-303 (Madre)	+	+	–	–
FQ-4	C-304 (Padre)	+	–	–	+
	C-305 (Marido)		–		+
FQ-5	C-306 (Madre)	+	+	+	+
FQ-6	C-307 (Padre)	+	+	–	–
FQ-7	C-308 (Padre)	+	–	–	+
	C-309 (Madre)		–		+
FQ-8	C-310 (Madre)	+	+	–	+
	C-311 (Tía)		–		–
	C-312 (Padre)		+		+
FQ-9	C-313 (Madre)	–	+	+	–
FQ-10	C-314 (Marido)	+	–	–	–

DISCUSIÓN

En el presente estudio, se analiza por primera vez la posible transmisión intrafamiliar de bacterias en pacientes con FQ mediante técnicas de metagenómica. Sus resultados han permitido comprobar que la presencia de bacterias que normalmente colonizan el tracto respiratorio de estos pacientes, como *P. aeruginosa*, son también identificadas en los familiares convivientes, sugiriendo fuertemente la posible transmisión en el entorno familiar.

P. aeruginosa es el microorganismo que más frecuentemente coloniza a los pacientes adultos con FQ[8]. En nuestro estudio, se identifica en el 90 % de los pacientes y en el 46,7 % de los familiares convivientes. Su transmisión suele ocurrir por contacto directo, gotas y fómites. *P. aeruginosa* no mucoide sobrevive 24 h en superficies inertes y la mucoide de 48 h hasta 8 días en el esputo sobre una superficie seca. Son factores de riesgo para la aparición precoz de *P. aeruginosa*: el sexo femenino, la mutación Delta F508 en homocigosis y los aislamientos previos de *S. aureus*[10]. Se ha descrito la infección cruzada entre pacientes en campamentos de enfermos[14] y también en centros de FQ[15], aunque hasta la fecha no se había evaluado la posible transmisión hacia familiares convivientes que no padecen la enfermedad. Esta es una de las conclusiones que podrían deducirse de los resultados del presente estudio, dada la concordancia del genotipado de *P. aeruginosa* entre ambos. Esto puede tener gran relevancia clínica, porque se podría perpetuar el nicho ecológico en el entorno familiar, dado que las estrategias de tratamiento tras el aislamiento del patógeno están enfocadas exclusivamente en el paciente. En la última revisión de las guías para el control y la prevención de la infección cruzada, se insiste en que hay que proporcionar a las familias las recomendaciones para evitar la misma y que se las involucre en la resolución de problemas y el desarrollo de herramientas educativas[12].

S. pneumoniae es menos frecuente en la fibrosis quística que *P. aeruginosa* o *S. aureus*. Probablemente se deba, entre otros motivos, a que estos pacientes constituyen un grupo de alto riesgo de enfermedad invasiva por el patógeno y son regularmente vacunados[16]. *S. pneumoniae* forma parte de la flora habitual de la rinofaringe en humanos y se transmite de persona a persona por secreciones de la vía respiratoria tras un contacto estrecho y prolongado[17]. La transmisión intrafamiliar del *S. pneumoniae* se ha demostrado, no sólo entre hermanos, sino entre niños y adultos. Las cepas que colonizan a los ancianos son similares a las de los niños que conviven con ellos[17]. En personas sanas menores de 65 años no está indicada la vacunación para el neumococo. Este hecho podría justificar la escasa identificación en pacientes (2 / 10) y su alta prevalencia en convivientes (10 / 15).

La limitación más importante es el pequeño tamaño muestral, lo que impide garantizar que el resultado sea representativo del global de la población de pacientes y de sus familiares convivientes. Sin embargo, esta limitación es común en los estudios de metagenómica, en donde la complejidad de la técnica hace que en los análisis publicados se incluyan siempre un número limitado de casos. Por otra parte, en lo que respecta a la evaluación de la transmisión intrafamiliar, se trata de un estudio piloto donde, por motivos de eficiencia, es frecuente la inclusión de un bajo número de sujetos.

CONCLUSIONES

La presencia de bacterias que frecuentemente colonizan el tracto respira-

torio de los pacientes con FQ es frecuente entre los familiares que cohabitan con ellos. La transmisibilidad de los microorganismos entre pacientes y cohabitantes parece ser intermedia para *P. aeruginosa* y baja para *S. pneumoniae*. La colonización entre cohabitantes podría facilitar la transmisión de unos sujetos a otros y la persistencia de estos microorganismos en el entorno familiar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boyle MP. Adult cystic fibrosis. JAMA 2007; 298: 1787-1793.
2. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. N Engl J Med 2005; 352: 1992-2001.
3. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry. Annual Data Report 2012. Bethesda, Maryland.
4. McIntyre K. Gender and survival in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med 2013; 19: 692-697.
5. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. Lancet 2009; 373: 1891-1904.
6. Hauser AR, Jain M, Bar-Meir M et al. Clinical significance of microbial infection and adaptation in cystic fibrosis. Clin Microbiol Rev 2011; 24: 29-70.
7. Pressler T. Targeting airway inflammation in cystic fibrosis in children: past, present, and future. Paediatr Drugs 2011; 13: 141-147.
8. Cantón R, Máiz L, Escribano A et al. Spanish consensus on the prevention and treatment of Pseudomonas aeruginosa bronchial infections in cystic fibrosis patients. Arch Bronconeumol 2015; 51: 140-50.
9. Davidson AG, Chilvers MA, Lillquist YP. Effects of a Pseudomonasaeruginosa eradication policy in a cystic fibrosis clinic. Curr Opin Pulm Med 2012; 18: 615-621.
10. Maselli J, Sontag M, Norris J et al. Risk factors for initiala cquisition of Pseudomonas aeruginosa in children with cystic fibrosis identified by newborn screening. Pediatr Pulmonol 2003; 35: 257-62.
11. Goeminne PC, Nawrot TS, De Boeck K et al. Proximity to blue spaces and risk of infection with Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis: A case-control analysis. J Cyst Fibros. 2015; 14: 741-7.
12. Saiman L, Siegel JD, LiPuma JJ et al. Infection, prevention and control guideline forcystic fibrosis: 2013 update. Infect Control Hosp Epidemiol 2014; 35Suppl 1: S1–67.
13. Tamames J, Moya A. Estimating the extent of horizontal gene transfer in metagenómica sequences. BMC Genomics 2008; 9: 136.
14. Ojeniyi B, Frederiksen B, Høiby N. Pseudomonas aeruginosa cross- infection among patients with cystic fibrosis during a winter camp. Pediatr Pulmonol 2000; 29: 177-181.
15. Jones A, Govan J, Doherty C et al. Spread of a multiresistant strain of Pseudomonas aeruginosa in an adult cystic fibrosis clinic. Lancet 2001; 358: 557-58.
16. Picazo JJ, González-Romo F, García-Rojas A et al. Consensus document on pneumococcal vaccination in adults with risk underlying clinical conditions. Rev Esp Quimioter 2013; 26: 232-52.
17. Comité Asesor de Vacunas. Asociación Española de Pediatría. [Online]; 2012 cited2014. Available from: http://vacunasaep.org/printpdf/profesionales/enfermedades/neumococo

ANEURISMA DE LA ARTERIA PULMONAR. A PROPÓSITO DE DOS CASOS

A.M. Tierra Rodríguez[1], E. Juárez Moreno[2], E. Castro Rodríguez[2], R. Fernández Mellado[2], A. Jiménez Romero[2], J. Ortiz de Saracho y Bobo[2].

[1]*Servicio de Medicina Interna.* [2]*Servicio de Neumología.*

Resumen

La dilatación aneurismática de la arteria pulmonar es una patología rara y clínicamente inespecífica, por lo que el diagnóstico se basa en pruebas de imagen, como la TC o la angiorresonancia. Puede ser idiopática (menos frecuente) cuando la etiología es indeterminada o secundaria a diversas patologías, muchas de ellas identificables con técnicas de imagen complementarias, como el ecocardiograma.

Debido a que la mayoría de los pacientes se diagnostican como hallazgo casual, están asintomáticos o estables, o tienen bajo riesgo de rotura, son muy pocos los que precisan de tratamiento quirúrgico.

Palabras clave: Aneurisma de la arteria pulmonar, tromboembolismo pulmonar, ecocardiograma, tomografía computarizada.

ANEURYSM OF THE PULMONARY ARTERY. TWO CASES.

Abstract

Aneurysm dilation of pulmonary artery is a very rare disease and the clinic is non-specific. Final diagnosis relies on imaging tests as computed tomography and nuclear magnetic resonance. They can be idiopathic (less frequent, when an indeterminate etiology occurs) or secondary to several pathologies, most of which can be identified with other imaging tests like echocardiogram.

As in most patients the disease is a casual finding, are asymptomatic or with haemodynamic stability or have a low risk of rupture, only a few need surgery.

Key words: Pulmonary artery aneurysm, pulmonary thromboembolism, echocardiogram, computed tomography.

INTRODUCCIÓN

Los aneurismas de la arteria pulmonar son una entidad clínica poco frecuente (menos del 1% de los aneurismas torácicos) y suelen diagnosticarse como un hallazgo casual en pacientes asintomáticos o en autopsias (1 por cada 14.000)[1]. Pueden ser idiopáticos o secundarios a estenosis valvular pulmonar, *shunts,* hipertensión arterial pulmonar (HAP), enfermedad tromboembólica (TEP), vasculitis, neoplasias, infecciones[2] o conectivopatías[3]. El diagnóstico definitivo se basa en las pruebas de imagen que demuestren la dilatación aneurismática de la arteria pulmonar, con o sin afectación de sus ramas[4]. A pesar de que actualmente no hay consenso en su manejo, la mayor parte de ellos no precisan de tratamiento quirúrgico[5].

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Caso 1: mujer de 52 años, hipertensa y exfumadora de 10 paquetes/año. Refiere disnea progresiva de varios meses de evolución y tos con expectoración escasa, sin mejoría tras tratamiento broncodilatador. En la radiografía de tórax, se aprecia una dilatación a nivel de la ventana aortopulmonar. Se realiza una TC torácica (Figura 1), mediante la cual se confirma una dilatación

Recibido: 2 de febrero de 2016. Aceptado: 21 de junio de 2016.

Ana María Tierra Rodríguez
any-lind@hotmail.com

aneurismática de 47,6 mm de la arteria pulmonar, que se extiende hacia la pulmonar izquierda (27 mm). El ecocardiograma muestra una estenosis de la válvula pulmonar moderada y confirma, al igual que el cateterismo cardíaco izquierdo-derecho, el aneurisma de la arteria pulmonar principal.

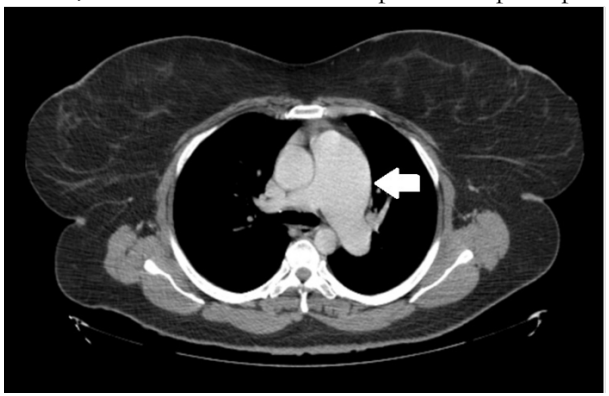


Figura 1. Dilatación aneurismática arteria pulmonar.

Caso 2: paciente varón, de 63 años, asintomático con antecedentes de Wolf Parkinson White e hipertensión arterial, en estudio de hipertensión arterial pulmonar. Presenta en la TC torácica con contraste (Figura 2) defectos de repleción en las arterias lobares de LII, LSD y LID, compatibles con un TEP, con aumento del calibre de la arteria pulmonar izquierda (34 mm). En la TC torácica de control tras tratamiento anticoagulante, se confirma la resolución del TEP, la persistencia de datos sugestivos de HAP y la dilatación aneurismática de la arteria pulmonar izquierda.

Figura 2. Defectos de repleción en las arterias lobares compatibles con TEP.

DISCUSIÓN

La mayor parte de los pacientes con aneurismas arteriales pulmonares son asintomáticos, aunque pueden presentar clínica inespecífica, como disnea, tos, dolor torácico, fiebre o hemoptisis[6]. Cada uno de nuestros pacientes ha sido ejemplo de dicha presentación. La radiografía de tórax es poco específica, por lo que el diagnóstico de certeza se basa en pruebas de imagen de alta resolución, como la TC torácica o la angiorresonancia. Estas pruebas, además de visualizar el árbol arterial pulmonar, pueden identificar la causa del aneurisma, como TBC, colagenopatías o TEP.

Nuestro segundo paciente mostró en el estudio la presencia de un TEP, al cual atribuimos la causa de la dilatación pulmonar. El ecocardiograma, además de confirmar las alteraciones del tronco de la arteria pulmonar, también es útil para descartar patologías asociadas a las dilataciones aneurismáticas, como valvulopatías pulmonares (en el primer caso, la presencia de estenosis pulmonar moderada), hipertensión pulmonar (como en el segundo paciente, que presenta HAP y TEP) y *shunt*.

Aunque no hay consenso en el manejo, la actitud a seguir la define la situación clínica del paciente y la etiología del aneurisma, así como su tamaño y progresión. En pacientes de bajo riesgo, se opta por una actitud conservadora, mientras que se reserva el tratamiento quirúrgico para los casos inestables, de mayor mortalidad[7] o con alto riesgo de rotura, basados en la ley de Laplace[8, 9]. Se han descrito diferentes técnicas quirúrgicas según la localización y la causa, como endarterectomía[10], embolización, aneurismorrafia, arterioplastia, reconstrucción con parche de pericardio[5] o incluso lobectomía para aquellos más periféricos[11, 12].

En nuestros dos pacientes, debido a su estabilidad clínica y bajo riesgo de rotura aneurismática, se optó por una actitud expectante y seguimiento en consulta con controles de imagen periódicos, manteniéndose ambos estables y sin complicaciones tras seis meses. En el caso asociado a la hipertensión pulmonar, se inició tratamiento específico con buena respuesta clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Deterling RA, Clagett T. Aneurysm of thepulmonary artery: review of the literature and report of a cas. Am Heart J. 1947; 34: 471-99.
2. Dransfield MT, Johnson JE. A Mycotic Pulmonary Artery Aneurysm Presenting as anEndobronchial Mass. Chest 2003; 124: 1610–1612.
3. Nguyen ET, Silva CI, Seely JM et al. Pulmonary artery aneurysms and pseudoaneurysms in

adults: findings at CT and radiography. AJR Am J Roentgenol. 2007; 188: W126-34.
4. Casillas JA, Mestres M, Martínez J et al. Aneurisma de la arteria pulmonar derecha. RevEspCardiol 1980; 33: 191-195.
5. García A, Byrne JG, Bueno R et al. Aneurysm of the main pulmonary artery. Ann ThoracCardiovascSurg. 2008; 14: 399-401.
6. Martínez E, Rodríguez F, Gómez JA et al. Idiopathic pulmonary artery aneurysm in a Young woman. Radiología 2010; 52 (3): 255-7.
7. Bartter T, Irwin RS, Nash G. Aneurysms of the pulmonary arteries. Chest 1988; 94: 1.065-1.075.
8. Senbaklavaci O, Kaneko Y, Bartunek A et al. Rupture and dissection in pulmonary artery aneurysms: incidence, cause, and treatment- review and case report. J ThoracCardiovascSurg. 2001; 121: 1006-8.
9. Butto F, Lucas Jr RV, Edwards JE. Pulmonary arterial aneurysm. A pathologic study of five cases. Chest. 1987; 91: 237–41.
10. Schmidt KI, Fries P, Feldner SK et al. Successful Thrombolysis After Pulmonary Endarterectomy. Ann Thorac Surg 2010; 90: 2051–3.
11. Palma JC, Sciaccaluga C, Antón J et al. Aneurisma de la arteria pulmonar. Presentación de un caso. Rev Esp Cardiol 1999; 52: 148-150.
12. Sakuma M, Demachi J, Suzuki J et al. Peripheral pulmonary artery aneurysms in patients with pulmonary artery hypertension. Intern Med. 2007; 46 (13): 979–984.

TELANGIECTASIAS ENDOBRONQUIALES AISLADAS

O. Santos-Rosales, I. Padilla-Navas.

Sección de Neumología. Hospital General Universitario de Elche. Alicante

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Un varón de 69 años afectado de linfoma del manto estadio IV-A, en tratamiento con rituximab, ciclofosfamida, clorhidrato de doxorubicina, sulfato de vincristina y prednisona, ingresó por neumonía bilateral. El paciente había sido fumador hasta 15 años antes, con un consumo acumulado de 65 paquetes/año, sin síntomas respiratorios crónicos y había sufrido un accidente vascular cerebeloso años antes, sin secuelas. Se realizó una broncoscopia para la obtención de muestras para estudio microbiológico (se aisló *Pseudomonas aeruginosa y Candida albicans*). En la exploración broncoscópica se observó, incidentalmente, la presencia de dos formaciones vasculares de color rojo brillante, planas, no pulsátiles y con forma de arañas vasculares (telangiectasias) en la cara posterior del bronquio principal izquierdo (Figuras 1 y 2).

El hallazgo de telangiectasias endobronquiales es muy infrecuente. Se ha descrito su presencia de forma ocasional en pacientes con síndrome de Rendu-Osler-Weber (aunque en estos pacientes es mucho más frecuente la malformación arterio-venosa), en la esclerodermia y en el síndrome de CREST[1, 2]. Sólo excepcionalmente no se encuentra asociada a estos procesos y entonces se denomina telangiectasia bronquial aislada[1, 3]. Este término fue propuesto por Masson *et al.*[3] en 1974, tras el hallazgo de varias lesiones telangiectásicas en un bronquio lobar y en bronquios segmentarios de un paciente, estudiado con broncofibrosscopia por hemoptisis recidivante y que no tenía asociado ningún proceso clínico que pudiera relacionarse con estas lesiones. No hemos encontrado la descripción previa de la asociación de esta alteración vascular con linfoma (búsqueda en Medline y en Google Scholar, términos: *"bronchial telangiectasia"* y *"endobronchial telangiectasia"*). Por lo tanto, este caso puede interpretarse como un hallazgo incidental de telangiectasias endobronquiales aisladas.

Durante la broncoscopia pueden hallarse alteraciones de la vasculatura endobronquial y es necesario conocer sus características para poder interpretar adecuadamente su significado clínico. El pulmón es el único órgano que recibe un aporte vascular doble: de la circulación pulmonar y de la circulación bronquial, por lo tanto las alteraciones vasculares puede provenir de uno u otro sistema o bien de procesos inflamatorios locales. Las lesiones vasculares endobronquiales pueden tener un origen en el drenaje venoso broncopulmonar (un ejemplo es la cardiopatía congénita), en las arterias bronquiales (como ocurre en las malformaciones arteriovenosas), en la arteria pulmonar (aneurismas), la vascularización neoplásica, los cambios inflamatorios por enfermedades de la vía aérea (bronquiectasias) o una miscelánea de causas, donde se incluyen las telangiectasias[1].

Las telangiectasias endobronquiales pueden ser asintomáticas o ser causa de hemoptisis. En las imágenes broncoscópicas pueden aparecer como una lesión de color azul débil o, como en el caso presentado aquí, de un rojo brillante con forma de araña. Se ha propuesto que para una mejor visualización puede emplearse el sistema de imagen de banda estrecha con luz blanca continua[4].

El tratamiento de las telangiectasias endobronquiales es, en general, conservador, aunque se ha descrito la aplicación de electrocoagulación de las lesiones

Recibido: 2 de enero de 2015. Aceptado: 5 de febrero de 2016.

Isabel Padilla Navas
ipn17@hotmail.com

con buen resultado en casos de hemoptisis recidivantes o graves[2]. Nuestro paciente no refería historia previa de hemoptisis ni la ha presentado en el seguimiento de varios meses tras la broncoscopia.

Figura 1. Bronquio principal izquierdo. Se observan dos lesiones de telangiectasias en la cara posterior.

Figura 2. Visión más próxima de la lesión vascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kumar A, Raju S, Das A, Mehta AC. Vessels of the central airways. A bronchoscopic perspective. Chest 2016; 149: 869-81.
2. Loewen AHS, Kelly MM, Tremblay A. Endobronchial telangiectasias. J Bronchol 2006; 13: 210-1.
3. Masson RG, Altose MD, Mayock RL. Isolated bronchial telangiectasia. Chest 1974; 65: 450-2.
4. Weisberg MD, Garza EG, Talbor MH et al. The use of narrow band imaging in patients with benign disease: hereditary hemorrhagic telangiectasia. J Bronchol Interv Pulmonol 2011; 18:352-4.

EMBARAZO EN PACIENTE CON MIOPATÍA CONGÉNITA Y SEVERA AFECTACIÓN RESPIRATORIA

C. Vergara Ciordia[1], F. Linde de Luna[2], J. Torres Jiménez[1], F. Páez Codeso[1].

[1]*Servicio de Neumología, Hospital Regional Universitario, Málaga.* [2]*Servicio de Neumología, Hospital Quirón, Málaga.*

Sr Director:

Presentamos el caso de una paciente con miopatía congénita y alteración ventilatoria restrictiva severa, en tratamiento con ventilación mecánica no invasiva (VMNI), que ha presentado un embarazo con evolución favorable, tanto para la madre como para el niño. Mujer de 31 años. Miopatía congénita y escoliosis, corregida quirúrgicamente, con alteración ventilatoria restrictiva severa: capacidad vital forzada (CVF) 690 ml (19%), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) 670 ml (23%), capacidad pulmonar total (CPT) 1.960 (42%), presión inspiratoria máxima (PIM) –30 cmH2O, presión espiratoria máxima (PEM) +11 cmH2O. Tratada desde hace años con VMNI (presión de soporte, presión inspiratoria 15, presión espiratoria 5) vía nasal, fundamentalmente nocturna. Conocedora de los riesgos, decide quedarse embarazada. Es seguida de forma mensual y a demanda.

En la semana 14 presentó cuadro de infección respiratoria con mal manejo de secreciones por lo que, además de tratamiento médico habitual, se indicó el uso de asistente mecánico de la tos (*Cough Assist*), con buen resultado.

La espirometría realizada en la semana 15 fue similar a la previa. En visitas posteriores, sólo se midió la saturación capilar de oxígeno (SpO2) y se realizaron gasometrías venosas, siendo siempre normales. El tiempo diario de uso de la VMNI fue aumentando según avanzaba la gestación, de forma que en los últimos meses su uso era casi continuo. Las presiones fueron las mismas. La presión de CO2 en gasometría venosa (PvCO2) previa a la cesárea fue de 36 mmHg.

El parto se produjo por cesárea programada a las 36 semanas, con anestesia epidural y con el apoyo de VMNI, dando a luz a un niño sano, sin complicaciones. El estado funcional de la paciente y las necesidades de VMNI retornaron a su punto de partida.

La miopatías congénitas son un grupo heterogéneo de enfermedades que cursan con debilidad muscular y, frecuentemente, con escoliosis. Su incidencia está en torno a los 3-5 casos/10.000 niños[1]. El 64% tienen afectación respiratoria y, de estos, casi la mitad precisan apoyo ventilatorio no invasivo, predominantemente nocturno[2, 3]. La presencia de escoliosis, lógicamente, suele asociarse a peor función pulmonar[4]. El mal manejo de secreciones con un pico flujo de tos inferior a 270 lpm puede ser indicación de la aplicación de técnicas de tos asistida[5].

El embarazo en estas pacientes supone un riesgo y no hay muchas series al respecto[6]. En una ellas, de 178 embarazos en pacientes con patologías neuromusculares diversas, 20 casos correspondían a miopatías congénitas y el curso fue, en general, favorable[7], aunque no constan los datos funcionales de las pacientes. En alguna publicación se hace referencia a que pacientes neuromusculares con CVF en torno al 50% han tenido embarazos con evolución favorable[8]. En nuestro caso, la función pulmonar de partida era francamente peor.

Por tanto, aunque el embarazo supone un riesgo para estas pacientes, con un seguimiento estrecho y con el apoyo de la VMNI, tanto durante la gestación como durante el parto, el curso y el desenlace del embarazo pueden ser favorables.

Recibido: 31 de enero de 2016. Aceptado: 5 de junio de 2016.

Julio Torres Jiménez
juliotorres18@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1.- Strober JB. Congenital myopathies. In: Swaiman´s Pediatric Neurology: principles and practice, Fifth Edition. Elsevier. 2012.
2.- Colombo I, Scoto M, Manzur AY et al. Congenital myopathies: natural history of a large pediatric cohort. Neurology 2015; 84 (1): 28-35.
3.- Wallgren-Petterson C, Bushby K, Mellies U et al. 117th ENMC Workshop: Ventilatory Support in Congenital Neuromuscular Disorders – Congenital Myopathies, Congenital Muscular Dytrophies, Congenital Myotonic Distrophy and SMA (II). 4-6 April 2003, Naarden, The Netherlands. Neuromuscular Disorders 2004; 14: 56-69.
4.- Inal-Ince D, Savci S, Arikan H et al. Effects of scoliosis on respiratory muscle strength in patients with neuromuscular disorders. Spine J 2009; 9 (12): 981-986.
5.- Farrero E, Antón A, Egea CJ et al. Normativa sobre el manejo de las complicaciones respiratorias de los pacientes con enfermedad neuromuscular. Arch Bronconeumol. 2013; 49 (7): 306–313.
6.- Norwood F, Rudnik-Schöneborn S. 179th ENMC International Workshop: Pregnancy in women with neuromuscular disorders. 5–7 November 2010, Naarden, The Netherlands. Neuromuscular Disorders. 2012; 22: 183–190.
7.- Awater C, Zerres K, Rudnik-Schöneborn S. Pregnancy course and outcome in women with hereditary neuromuscular disorders: comparison of obstetric risks in 178 patients. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2012; 162 (2): 153-159.
8.- Zohar Argov, Marianne de Visser. What we do not know about pregnancy in hereditary neuromuscular. Neuromuscular Disorders 2009; 19 (10): 675-679.

NEUMOMEDIASTINO SECUNDARIO A TRAUMATISMO TORÁCICO POR BALÓN DE FÚTBOL

E. Moya-Sánchez, J. García-Espinosa, A. Martínez-Martínez.

Unidad de Gestión Clínica de Radiodiagnóstico, Complejo Hospitalario Universitario de Granada, Granada.

Sr Director:

El neumomediastino puede presentar varios orígenes, siendo su causa más frecuente la ruptura alveolar por aumento de presión tras traumatismo torácico cerrado.

Presentamos el caso de un varón de 16 años, sin antecedentes personales de interés, que consultó por presentar dolor torácico, disnea y sensación de ocupación cervical tras traumatismo torácico por balón de fútbol.

A la exploración física destacó la presencia de crepitación subcutánea, principalmente en hemitórax superior y región cervical. Se realizó radiografía simple posteroanterior (Fig. 1A) y lateral (no presentada), que mostró signos de neumomediastino, manifestados por líneas radiolúcidas que bordean el mediastino[1] (flechas blancas Fig. 1A). Es frecuente encontrar una hiperlucencia paralela a la silueta cardíaca izquierda con una fina línea radiodensa, que traduce la pleura parietal desplegada por aire (flecha hueca Fig 1.A). La radiografía simple reveló otros signos de neumomediastino, como el del diafragma continuo[2], que consiste en la visualización de aire entre la silueta cardiaca y el diafragma, los cuales, en condiciones normales, presentan signo de la silueta (flecha amarilla Fig. 1A).

La tomografía computarizada de tórax (Fig. 1B), confirmó el neumomediastino (flecha amarilla en Fig. 1B), con enfisema de partes blandas (flecha hueca en Fig. 1B) y mínimo neumotórax (cabeza de flecha en Fig. 1B), sin evidencia de lesión directa de la vía aérea.

El mediastino se define como el espacio extrapleural localizado entre ambos pulmones, limitado anteriormente por el esternón y posteriormente por las vértebras dorsales. Su límite superior es el opérculo torácico y el inferior el diafragma.

El aire en el interior del mediastino puede tener diversos orígenes debido a esta situación anatómica, que puede ser intratorácico (tráquea y bronquios principales, esófago, pulmón y espacio pleural) y extratorácico (cabeza y cuello o peritoneo y retroperitoneo)[2].

La causa más frecuente de neumomediastino es la ruptura alveolar secundaria a aumento de presión intraalveolar (traumatismos cerrados) o lesión directa de la pared del alveolo[1, 3].

La TC de tórax es el método más sensible para su diagnóstico. Es de utilidad para definir su etiología y extensión, siendo la prueba de elección ante la sospecha de neumomediastino a tensión[4]. Es importante realizar un adecuado diagnóstico diferencial con otras patologías que presentan una semiología radiológica similar, como son el neumotórax y el neumopericardio[5].

En conclusión, podemos encontrar aire ectópico en el mediastino tras un traumatismo cerrado sin lesión evidente de vía aérea, debido al aumento de presión intraalveolar. La radiografía simple es importante para el diagnóstico, identificando signos radiológicos típicos mientras que la TC de tórax es de utilidad para confirmar el diagnóstico y filiar su etiología.

Recibido: 24 de julio de 2016. Aceptado: 24 de septiembre de 2016.

Alberto Martínez Martínez
alberto.martinez.martinez@outlook.es

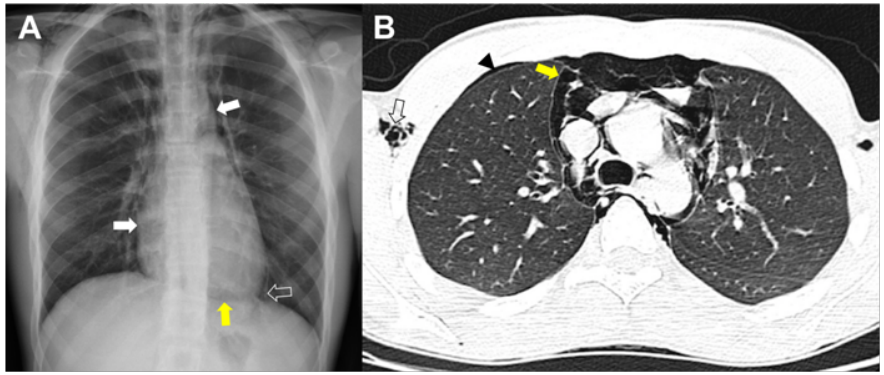


Figura 1. A. Radiografía de tórax con proyección PA, en donde se aprecian líneas radiolúcidas que ocasionan una mejor definición de las estructuras mediastínicas (flechas blancas), despegamiento de la pleura parietal (flecha hueca) y signo del diafragma continuo (flecha amarilla) secundarios a neumomediastino.

Figura 1.B. Imágenes de TC con ventana pulmonar, donde se aprecia gas disecando las estructuras mediastínicas (flecha amarilla), enfisema de partes blandas (flecha hueca) y mínimo neumotórax (punta de flecha negra).

BIBLIOGRAFÍA

1. Bejvan SM, Godwin JD. Pneumomediastinum: old signs and new signs. AJR Am J Roentgenol 1996; 166 (5): 1041-8.
2. Zylak CM, Standen JR, Barnes GR et al. Pneumomediastinum revisited. Radiographics 2000; 20 (4): 2043-57.
3. Murayama S, Gibo S. Spontaneous pneumomediastinum and Macklin effect: Overview and appearance on computed tomography. World J Radiol 2014; 6 (11): 850-4.
4. Katabathina VS, Restrepo CS, Martinez-Jimenez S et al. Nonvascular, nontraumatic mediastinal emergencies in adults: a comprenhensive review of imaging findings. Radiographics 2011; 31 (4): 1141-60.
5. Wicky S, Wintermark M, Schnyder P et al. Imaging of blunt chest trauma. Eur Radiol 2000; 10 (10): 1524-38.

ÍNDICE DE AUTORES, VOLUMEN 28, AÑO 2016

Abad Arranz, M. 61, 62, 74, 80, 104, 110, 208
Abello Giraldo, V.M. 106
Aguado Taberné, C. 90
Aguilar Pérez Grovas, R. 66, 111, 126
Alcázar Navarrete, B. 62, 63, 79, 248
Alfageme Michavila, I. 64, 108, 126
Alfonso Arias, J.D. 113
Algar Algar, F.J. 70
Almadana Pacheco, V. 75, 84, 96, 99, 109, 127, 157, 214
Almeida González, C. 115
Alonso Álvarez, M.L. 76, 95, 118
Alonso, M. 100
Alvarado Maldonado, D. 65, 100
Álvarez Gutiérrez, F.J. 60, 68, 87, 88, 91, 110, 150
Álvarez Kindelan, A. 70, 174
Álvaro de Castro, T.M. 120
Andrades Sardiña, D. 102, 104
Andrés Quezada, C. 29
Andreu Alcoba, J.R. 222
Antona Rodríguez, M.J. 67, 76, 78, 119, 129
Aranda Bravo, A. 115, 242
Arellano Orden, E. 61, 62, 110
Arenas de Larriva, M.S. 91, 164, 192
Arenas Gordillo, M. 9
Arnedillo Muñoz, A. 62, 64, 79, 81, 102, 111, 117, 118, 144, 248
Arrera Mancera, M. 60
Arroyo Díaz, N. 85, 98, 103, 121, 125
Arroyo Varela, M. 62, 63, 77, 79, 93, 95, 117, 131, 248
Asensio Cruz, M.I. 58, 59, 61, 128, 265
Asschert Agüero, I. 67, 76, 78, 107, 119, 129
Aumesquet Nosea, M. 113
Ayerbe García, R. 69, 94, 222, 226
Baamonde Laborda, C. 174
Barrera Mancera, M. 68, 88, 91, 110
Barrero Alor, F. 92
Barrios, D. 60
Barroso Peñalver, R.M. 104
Barrot Cortés, E. 16, 76
Bautista Galán, C. 51
Bedate Díaz, P. 29
Bellido Maldonado, A. 69, 78, 83, 97, 107, 108
Benavente Fernández, A. 131
Benítez Moya, J.M. 113
Benítez-Cano Gamonoso, M. 76, 78, 129
Benito Bernáldez, C. 109, 113
Berbel Ruíz, P. 114
Bermúdez, D. 120
Bioque Rivera, J.C. 9
Blasco Esquivias, I. 29, 58, 61
Blum Domínguez,. A. 59
Briones Pérez de la Blanca, E. 73
Caballero Ballesteros, L. 91, 192
Caballero Eraso, C. 16, 76, 95, 118, 265
Cabrera Cesar, E. 88, 89, 106, 120
Calderón Sandubete, E. 274
Calderón Santiago, M. 64
Calero Acuña, C. 61, 62, 74, 79, 80, 104, 110, 248, 274
Callejón Leblic, B. 38, 66, 101
Calvo Rodríguez, S. 85, 98, 103, 121, 125
Campos Rodríguez, F. 75, 115
Cano Gómez, S. 9
Cano Lucena, P. 69, 78, 83, 95, 97, 108
Canosa Ruiz, L. 96
Cañas García-Otero, E. 73
Capote Gil, F. 113, 208
Carmona Bernal, C. 75, 208, 265
Carmona García, R. 83, 105
Carrasco Fuentes, G. 70, 174, 229
Carrasco Hernández, L. 74, 80, 104, 274
Casado Miranda, E. 97
Casas Maldonado, F. 9, 64
Cassini Gómez de Cádiz, L. 98, 103, 121, 125

Castañar Jover, A. ... 67, 119
Castellón Rubio, V.E. ... 96
Castro Rodríguez, E. ... 280
Cejudo Ramos, P. ... 198, 208
Cerezo Hernández, A. ... 119
Chávez Roldán, H. ... 129
Chicano Gálvez, E. ... 164
Cobos Ceballos, M.J. ... 115, 242
Cordero Montero, P. ... 64, 67
Corral Peñafiel, J. ... 76, 95, 118
Corral, J. ... 100
Cosano Povedano, J. ... 164
Crespo Sedano, A. ... 120
Cruz Medina, A. ... 115
De la Cruz Castro, N.P. ... 83, 105
De la Cruz Ríos, J.L. ... 77, 93, 95, 97, 117, 125, 234
De la Horra Padilla, C. ... 274
De Torres Solís, I. ... 96
Del Campo Matías, F. ... 119
Del Castillo Otero, D. ... 105
Delgado Pecellín, I. ... 274
Delgado Povedano, M.M. ... 64
Díaz Chantar, F. ... 68
Doménech del Río, A. ... 62, 77, 79, 86, 97, 248
Domínguez Castellano, A. ... 73
Doña Díaz, E. ... 73
Dorado Galindo, A. ... 73, 125, 234
Elías Hernández, T. ... 58, 59, 61, 128
Entrenas Castillo, M. ... 90, 114, 129, 130, 255
Entrenas Costa, L.M. ... 90, 91, 129, 130, 192, 255
Esteban Amarilla, C. ... 64, 90, 91, 114, 129, 130, 255
Fandiño Márquez, M.A. ... 107
Fernández Aguirre, M.C. ... 88, 89
Fernández Capitán, C. ... 29
Fernández Criado, C. ... 115
Fernández Mellado, R. ... 280
Ferrer Galván, M. ... 60, 68, 88, 91, 110, 150
Feu Collado, N. ... 114, 115, 242
Florencio Bellido, C. ... 108, 126
Fontillón Alberdi, M. ... 65, 102
Fulgencio Delgado, A. ... 127
Gallardo Medina, M. ... 85, 103, 121, 125
Gálvez Lozano, J.M. ... 83, 105
García Barrera, T. ... 38, 66, 101
García Casares, N. ... 86
García Criado, R. ... 129
García Cuesta, A. ... 83, 105
García Fernández, M. ... 120
García Fernández, M.C. ... 106
García Flores, P.I. ... 127
García Fuika, S. ... 29
García García, M.C. ... 67, 76, 78, 119, 129
García Gil, F.L. ... 62, 79, 248
García Jiménez, J.D. ... 62, 79, 112, 113, 248
García Lozaga, A. ... 29
García Ortega, A. ... 29
García Polo, C.J. ... 102, 111
García Valdivieso, P. ... 86
García-Espinosa, J. ... 287
Garrido López-Cepero, D. ... 113
Gil Muñoz, F.L. ... 116
Giráldez Gallego, A. ... 128
Gómez Ariza, J.L. ... 38, 66, 101
Gómez Barrado, J.J. ... 106
Gómez García, T. ... 76, 95, 118
Gómez Izquierdo, L. ... 68, 100, 198
Gómez Martín, M.C. ... 110
Gómez Parras, B.O. ... 69, 78, 83, 97, 105, 106
Gómez Rodríguez, B. ... 68, 73, 88
Gómez Tabales, J. ... 104
Gómez Vizcaíno, M. ... 76
Gómez-Bastero Fernández, A.P. ... 75, 82, 84, 86, 96, 99, 109, 157, 214
González Angulo, G.E. ... 93, 125, 131
González Fernández, M. ... 38

González García, M.J. 113
González García, F.J. 70, 229
González Luque, M. 51
González Vergara, D. 112, 113
González-Moya Mondelo, E. 9
Grávalos Guzmán, J. 38, 66, 69, 101, 222, 226
Grutzmancher Saiz, S. 92
Guamán Arcos, H.D. 70, 174, 229
Guerrero Zamora, P. 82, 84
Gutiérrez Castaño, P. 77, 86, 97
Gutiérrez Lara, J.A. 67, 78
Hernández Borge, J. 67, 76, 78, 119, 129
Hernández Utrera, I. 112
Herrera Chilla, A. 127
Hidalgo Molina, A. 79, 81, 102, 111, 117, 118
Hidalgo Sánchez, M. 69, 78, 83, 97, 105, 106, 107, 108
Hidalgo Sanjuán, M.V. 88, 89, 106
Hilares Vera, J. 108, 115, 126
Ignacio Barrios, V.M. 69, 87, 92, 94, 222, 226
Ignacio García, J.M. 66, 69, 87, 92, 111, 126
Irene García, A. 91, 110
Jara Palomares, L. 16, 29, 58, 59, 61, 128
Jaureguizar, A. 60
Jiménez Arroyo, M. 105, 107, 108
Jiménez Fernández, D. 93
Jiménez Gálvez, G. 79, 81, 102, 111, 117, 118
Jiménez Lorente, C.P. 85
Jiménez Merchán, R. 127
Jiménez Romero, A. 280
Jiménez, D. 60
Jimeno Galván, R. 9
Jodra Sánchez, S. 49
Juárez Moreno, E. 280
Juez García, L. 49, 120
Jurado Gámez, B. 64, 75, 114, 115, 164, 242
Jurado García, J.C. 115, 242
Kounka, Z. 106
Lama Martínez, R. 129
Lazo Torres, A.M. 96
León Jiménez, A. 102, 111
Linde de Luna, F. 285
Llamas Reyes, J.C. 81
Lobo Beristain, J.L. 29, 60
López Ramírez, C. 61, 62, 74, 80, 100, 102, 104, 110
López López, L. 89, 106, 120
López Muñiz, G. 120
López Porras, M. 96
López Reyes, R. 29
López Rodríguez, D. 78
López Sánchez, A. 81
López Villalobos, J.L. 62, 104
López-Campos Bodineau, J.L. 9, 61, 62, 63, 64, 74, 79, 80, 104, 110, 198, 248
Luque Crespo, E. 84, 86, 96, 99, 127
Luque de Castro, M. 64
Luque Márquez, R. 73
Macías Guerrero, D. 108, 126
Maldonado Pérez, J.A. 38, 69, 87, 94, 226
Marín Barrera, L. 16, 29, 58, 59, 61, 128
Márquez Lagos, L.C. 79, 81, 102, 111, 117, 118
Márquez Peláez, S. 113
Márquez Pérez, F.L. 62, 78, 79, 248
Márquez Varela, F. 157
Márquez-Martín, E. 61, 62, 63, 74, 79, 80, 104, 110, 198, 208, 248
Martín Benavides, M. 66, 111, 126
Martín Bote, S. 90, 114, 129
Martín Juan, J. 65, 68, 100, 102
Martín Romero, M. 75
Martínez Antequera, L. 130, 255
Martínez-Martínez, A. 287
Masa Jiménez, F. 75, 76, 95, 118
Mata Palma, A. 51
Mechbal Gracia, L. 81, 115, 242
Medina Gallardo, J.F. 60, 68, 73, 88, 91, 110, 150
Mengíbar Vallejo, P. 131

Merinas López, C.M. 66, 111, 126
Merino Sánchez, M. 102, 111
Merlos Navarro, S. 9
Molina Ortíz, E. 119
Montemayor Rubio, T. 75, 82, 84, 86, 96, 99, 109, 113, 127, 157, 214
Montoro Ballesteros, F. 64, 90, 91, 114, 129, 130, 255
Montserrat García, S. 109
Morales Medina, G. 60, 88
Moreno Casado, P. 70, 174
Moreno Giraldez, C. 66, 111, 126
Moreno Mata, N. 62, 104
Moreno Ramírez, V. 66
Moreno-Luna, R. 265
Morillo Domínguez, M.C. 93, 95, 131
Morillo Guerrero, R. 16
Morillo, R. 60
Moscoso Jara, A. 90
Moya-Sánchez, E. 287
Muñoz Montiel, A. 77, 86, 97
Muñoz Zara, P. 66, 69, 87, 94, 101, 222, 226
Muñoz-Hernández, R. 265
Muñiz Rodríguez, A.M. 214
Murga Arizabaleta, I. 29
Murillo Brito, D.A. 70, 229
Navarro Navarro, S. 68
Navas Bueno, B. 9
Nieto, R. 60
Olveira Fuster, C. 73
Orta Caamaño, M. 78, 97, 108
Ortea, I. 164
Ortega Ruiz, F. 61, 62, 63, 74, 79, 80, 104, 110, 198, 208, 248
Ortiz de Saracho y Bobo, J. 280
Otero Candelera, R. 29, 58, 59, 61, 128
Padilla Galo, A. 9
Padilla-Navas, I. 283
Padrón Fraysse, L.A. 65, 100, 102
Páez Codeso, F. 125, 234, 285
Palenque Lobato, F.J. 73
Palomares Muriana, A. 64, 90, 114, 115, 129, 130, 242, 255
Panadero Paz, C. 86
Pardo Prieto, S.L. 104
Parra Pérez, M. 60, 91
Parrado Romero, C. 120
Pascual Martínez, N. 192
Pavón Masa, M. 84, 86, 96, 99, 127, 214
Peláez, A. 120
Peña, M.L. 58
Pereira Vega, A. 38, 66, 69, 87, 92, 94, 101, 226
Pereiro Brea, T. 78
Pérez Morales, M. 79, 81, 102, 111, 117, 118
Pérez Grimaldi, F. 83, 105
Pérez Morilla, P. 60, 68
Pérez Navarro, P. 110, 150
Pérez Serena, J.C. 88
Pérez Soriano, P. 97
Pimentel Viseu Roches Diniz, S. 85, 98, 103, 121, 125
Piñel Jiménez, L. 88, 89, 106
Pires Gonçalves, P. 67, 76, 78, 119, 129
Porras Pérez, N. 73
Portillo, A.K. 60
Prieto Capote, F. 64
Prunera Pardell, M.J. 86
Quintana-Gallego, E. 274
Reina Escalante, G. 112
Reina Marfil, N. 88, 89, 106
Reyes Nuñez, N. 75, 108, 126
Riesco Miranda, J.A. 83, 106, 107, 108
Rodríguez Ariza, A. 164
Rodríguez Dávila, M.A. 29
Rodríguez de la Borbolla, M. 58, 61
Rodríguez López, D.P. 69, 76, 83, 97, 105, 106, 108
Rodríguez Martorell, F.J. 59
Rodríguez Matute, C. 29
Rodríguez Portal, J.A. 68

Rodríguez Posadas, E. 66, 93, 111, 126, 131
Rodríguez Ruiz, E. 66, 111, 126
Rodríguez Téllez, M. 75
Rodríguez, M. 85, 121, 125
Rodríguez, M.C. 98, 103
Rojas Box, J.L. 62, 63, 79, 112, 113, 248
Rojas Herrera, S.M. 107
Rojo Martínez, G. 73
Romero Falcón, A. 60, 68, 88, 91, 92, 95, 110, 118, 150
Romero Muñoz, C. 82, 84, 86, 113, 214
Romero Ortíz, A.D. 127
Romero Romero, B. 65, 100, 102
Ruarte Naranjo, C.D. 117
Rueda Ríos, C. 63, 248
Rueda, C. 62, 79
Ruiz Albi, T. 120
Ruiz Bernal, A. 68
Ruiz Martín, A. 88
Ruiz Serrato, A. 51
Saiz Rodrigo, E. 69, 78, 83, 97, 105, 108, 118
Salvatierra Velázquez, A. 70, 174
Sánchez Armengol, A. 265
Sánchez Bommatty, M. 116
Sánchez Chaparro, M.A. 87
Sánchez de Cos Escuín, J. 69, 97, 105
Sánchez Fernández, A. 49
Sánchez Gómez, J.F. 75, 113
Sánchez López, V. 61, 62, 91, 150, 198
Sánchez Quiroga, M.A. 75
Sánchez Ramos, J.L. 38, 87, 92
Sánchez Rodríguez, I. 116
Sánchez-Oro Gómez, R. 16
Sánchez Osuna, L. 192
Sánchez-Palencia Ramos, A. 98
Santos Morano, J. 115
Santos-Rosales, O. 283
Sanz Cabrera, A. 76, 119, 129
Sañudo García, S. 120
Serrano Gotarredona, M.P. 68
Serrano, P. 198
Simó Polit, J. 125, 234
Solier López. A. 58, 59, 61, 128
Soto Campos, J.G. 105
Soto, A. 62, 79, 248
Stiefel, P. 265
Suarez Valdivia, L. 58, 59, 61, 128
Suarez Vergara, M. 111, 126
Terán Santos, J. 76, 95, 118
Terrones Gutiérrez, R. 73
Tierra Rodríguez, A. M. 280
Torres Jiménez, J. 77, 93, 95, 117, 285
Turégano Yedro, M. 83
Valencia, B. 198
Valencia Martín, R. 73
Valenzuela Membrives, M. 85, 98, 103, 121, 125
Valido Morales, A. 9, 62, 63, 75, 79, 157, 248
Vallejo-Vaz, A. 265
Vaquero Barrios, J.M. 9
Vargas Martínez, A.M. 87, 92
Vázquez Gandullo, E. 38, 66
Vázquez Rico, I. 38
Vegas Viñas, A. 85, 98, 103, 121, 125
Velardo Andrés, C. 107
Velasco Garrido, J.L. 62, 79, 88, 89, 106, 248
Vera Sánchez, M.C. 88, 89, 106
Verdesoto Cozzarelli, S. 59
Vergara Ciordia, C. 93, 95, 117, 285
Villuela Bayón, J. 131
Zuñiga Sánchez, L.G. 127

ÍNDICE DE MATERIAS, VOLUMEN 28, AÑO 2016

	Núm.	Pág.
Acelerómetro		
Cambios de la actividad física tras un programa de rehabilitación respiratoria en EPOC. (Original).	4	214
Actividad física		
Cambios de la actividad física tras un programa de rehabilitación respiratoria en EPOC. (Original).	4	214
Adenocarcinoma de pulmón		
Protocolo para el análisis proteómico de muestras de broncoaspirado de pacientes con adeno-carcinoma de pulmón. (Original).	3	164
Adherencia al tratamiento		
Monitorización del tratamiento antibiótico nebulizado en bronquiectasias no fibrosis quística colonizadas por Pseudomonas. (Original).	1	9
Agudización de la EPOC		
Calidad de la asistencia a pacientes con EPOC en un hospital de tercer nivel, en comparación con dos hospitales comarcales. (Original).	4	192
Aneurisma de la arteria pulmonar		
A propósito de dos casos. (Nota clínica).	5	280
Asma bronquial		
Fenotipos inflamatorios según la celularidad del esputo en asmáticos no tratados con corticoides. (Original).	3	150
Efecto de la obstrucción de la vía aérea en la medición de la fracción exhalada de óxido nítrico. (Original).	3	157
Auditoría		
Adecuación de las Guías Gold/GesEPOC en pacientes con EPOC en el ámbito de NEUMOSUR. (Original).	5	248
Biomarcadores		
Estudio de los perfiles metabolómicos de sujetos sanos, y de enfermos con cáncer de pulmón. (Original).	1	38
Biopsia muscular		
Relación entre la extensión del Enfisema y alteraciones morfológicas musculares periféricas en pacientes con EPOC. (Original).	4	198
Biopsias transtorácicas		
Guiadas con Ecografía.	2S	33
Broncoaspirado		
Protocolo para el análisis proteómico de muestras de broncoaspirado de pacientes con adeno-carcinoma de pulmón. (Original).	3	164
Bronquiectasias		
Monitorización del tratamiento antibiótico nebulizado en bronquiectasias no fibrosis quística colonizadas por Pseudomonas. (Original).	1	15
Calidad asistencial		
A pacientes con agudización grave de la EPOC en un hospital de tercer nivel, en comparación con dos hospitales comarcales. (Original).	4	192
Cáncer de pulmón		
Estudio de los prefiles metabolómicos de sujetos sanos, y de enfermos con cáncer de pulmón. (Original).	1	38

	Núm.	Pág.
La ecobroncoscopia en el estudio de lesiones pulmonares periféricas y en la estadificación mediastínica.	2S	69
Capacidad de ejercicio		
Función muscular periférica y capacidad de ejercicio en pacientes con SAOS. (Original).	4	208
Carcinoma de pulmón de células no pequeñas		
Resultados de la resección pulmonar infralobar, comparada con la lobectomía en el carcinoma broncogénico precoz. (Original).	3	174
Carga tabáquica		
Estudio de los prefiles metabolómicos de sujetos sanos, y de enfermos con cáncer de pulmón. (Original).	1	38
Carta al director		
Granulomas pulmonares y Linfoma, a propósito de un caso. Revisión de la bibliografía.	1	49
Angiosarcoma pulmonar primario, una patología infrecuente.	1	51
Embarazo en paciente con miopatía congénita y severa afectación respiratoria.	5	285
Neumomediastino secundario a traumatismo por balón de fútbol.	5	287
Colocación de un Stent traqueobronquial.	4	234
Cirugía torácica		
Resultados de la resección pulmonar infralobar, comparada con la lobectomía en el carcinoma broncogénico precoz. (Original).	3	174
Colapso dinámico vía aérea		
Tos crónica invalidante e infecciones de repetición. (Nota clínica).	4	226
Colistimetato de sodio		
Monitorización del tratamiento antibiótico nebulizado en bronquiectasias no fibrosis quística colonizadas por Pseudomonas. (Original).	1	9
Colonización bronquial crónica		
Monitorización del tratamiento antibiótico nebulizado en bronquiectasias no fibrosis quística colonizadas por Pseudomonas. (Original).	1	9
CPAP		
Disfunción endotelial en el SAOS medida con flujometría láser-doppler y su mejoría con CPAP. (Original).	5	265
Derrame pleural		
Aspectos técnicos básicos de la ecografía, sus aplicaciones en el tórax y patrones ecográficos.	2S	15
Derrame pleural bilateral recidivante como forma de presentación de un síndrome de Clarkson. (Nota clínica).	4	222
Desaturación de O2 inducida por el ejercicio		
Relación entre las variables de una prueba de marcha de 6 minutos y la desaturación nocturna en pacientes con EPOC. (Original).	5	242
Disfunción endotelial		
En el SAOS medida con flujimetría láser-doppler y su mejoría con CPAP. (Original).	5	265

	Núm.	Pág.
Disfunción muscular		
Relación entre la extensión del Enfisema y alteraciones morfológicas musculares periféricas en pacientes con EPOC. (Original).	4	198
EBUS (Endobronquial Ultrasound)		
Su utilidad en el estudio de lesiones pulmonares periféricas y en la exploración de la pared traqueobronquial y estadificación mediastínica.	2S	69
Ecobroncoscopio		
Su utilidad en el estudio de lesiones pulmonares periféricas y en la exploración de la pared traqueobronquial y estadificación mediastínica.	2S	69
Ecocardiografía		
En la valoración de la presión arterial pulmonar y su repercusión sobre las cavidades derechas.	2S	56
Aneurisma de la arteria pulmonar a propósito de dos casos. (Nota clínica).	5	280
Ecografía		
Bases físicas, imágenes esenciales y ecógrafos.	2S	4
Aspectos técnicos básicos, aplicaciones en el tórax y patrones ecográficos.	2S	15
En el diagnóstico de la trombosis venosa profunda.	2S	46
Ecografía pleural		
Aspectos técnicos básicos de la ecografía, sus aplicaciones en el tórax y patrones ecográficos.	2S	15
Ecografía pulmonar		
Aspectos técnicos básicos de la ecografía, sus aplicaciones en el tórax y patrones ecográficos.	2S	15
Ecografía torácica		
Aspectos técnicos básicos, aplicaciones en el tórax y patrones ecográficos.	2S	15
En el diagnóstico del tromboembolismo pulmonar.	2S	46
Ecografía transtorácica		
Punciones transtorácicas guiadas con ecografía.	2S	33
Ecógrafos		
Bases físicas e imágenes esenciales.	2S	4
Editorial		
Avanzando con NEUMOSUR.	3	144
Eficacia		
De los estudios prospectivos de enfermedad tromboembólica venosa para identificar a todos los pacientes de riesgo. (Original).	1	29
Embolia de pulmón		
Capacidad de los estudios prospectivos de enfermedad tromboembólica venosa para identificar a los pacientes de riesgo. (Original).	1	29
Enfermedad tromboembólica venosa		
Los estudios prospectivos de pacientes consecutivos no identifican a todos los pacientes en riesgo de. (Original).	1	29
La ecografía en su diagnóstico.	2S	46
Enfisema pulmonar		
Relación entre la extensión del Enfisema y alteraciones morfológicas musculares periféricas en pacientes con EPOC. (Original).	4	198

	Núm.	Pág.
Enfisema subcutáneo		
Monitorización del tratamiento antibiótico nebulizado en bronquiectasias no fibrosis quística colonizadas por Pseudomonas. (Original)	1	9
Eosinófilos		
Fenotipos inflamatorios según la celularidad del esputo en asmáticos no tratados con corticoides. (Original).	3	150
EPOC		
Adecuación de las Guías Gold/GesEPOC en pacientes con EPOC en el ámbito de NEUMOSUR. (Original).	5	248
Relación entre las variables de una prueba de marcha de 6 minutos y la desaturación nocturna en pacientes con EPOC. (Original).	5	242
Calidad asistencial a pacientes con agudización grave de la EPOC en un hospital de tercer nivel, en relación a dos hospitales comarcales. (Original).	4	192
Relación entre la extensión del Enfisema y alteraciones morfológicas musculares periféricas en pacientes con EPOC. (Original).	4	198
Cambios de la actividad física tras un programa de rehabilitación respiratoria en EPOC. (Original).	4	214
Esputo		
Fenotipos inflamatorios según la celularidad del esputo en asmáticos no tratados con corticoides. (Original).	3	150

	Núm.	Pág.
Estadificacion mediastínica		
Utilidad de la ecobroncoscopia.	2S	69
Fallo respiratorio agudo		
Factores de riesgo asociados a mortalidad hospitalaria en pacientes que requieren ventilación mecánica no invasiva. (Original).	1	16
Fascitis necrotizante		
De la pared torácica, a propósito de tres casos. (Nota clínica).	4	229
Fenotipo		
Adecuación de las Guías Gold/GesEPOC en pacientes con EPOC en el ámbito de NEUMOSUR.	5	248
Fibrobroncoscopia		
Tos crónica invalidante e infecciones de repetición. (Nota clínica).	4	226
Fibrosis quística		
Valoración de la posible transmisión intrafamiliar de bacterias que colonizan a los pacientes con Fibrosis quística. (Original).	5	274
Flujometría láser-doppler		
Disfunción endotelial en el SAOS medida con flujometría láser-doppler y su mejoría con CPAP.(Original).	5	265
Fracción exhalada de óxido nítrico		
Efecto de la obstrucción de la vía aérea en su medición. (Original).	3	157
Función muscular periférica		
Función muscular periférica y capacidad de ejercicio en pacientes con SAOS. (Original).	4	208

	Núm.	Pág.
Guía de práctica clínica		
Indicadores de calidad en los informes de alta por neumonía adquirida en la comunidad. (Original).	5	255
Hipertensión pulmonar		
La ecografía en la valoración de la presión arterial pulmonar y su repercusión sobre las cavidades derechas.	2S	56
Hipoxemia nocturna		
Relación entre las variables de una prueba de marcha de 6 minutos y la desaturación nocturna en pacientes con EPOC. (Original).	5	242
Hipoxia		
Función muscular periférica y capacidad de ejercicio en pacientes con SAOS. (Original).	4	208
Imagen		
Telangiectasias endobronquiales aisladas.	5	283
Indicadores de calidad		
En los informes de alta por neumonía adquirida en la comunidad. (Original).	5	255
Infección cruzada		
Valoración de la posible transmisión intrafamiliar de bacterias que colonizan a los pacientes con Fibrosis quística. (Original).	5	279
Inflamación		
Fenotipos inflamatorios según la celularidad del esputo en asmáticos no tratados con corticoides. (Original).	3	150
Insuficiencia respiratoria		
Factores de riesgo de mortalidad hospitalaria en pacientes con ventilación mecánica no invasiva. (Original).	1	16
Lobectomía		
Resultados de la resección pulmonar infralobar, comparada con la lobectomía en el carcinoma broncogénico precoz. (Original).	3	174
Metabolómica		
Estudio de los perfiles metabólómicos de sujetos sanos, y de enfermos con cáncer de pulmón. (Original).	1	38
Miopatía		
Relación entre la extensión del Enfisema y alteraciones morfológicas musculares periféricas en pacientes con EPOC. (Original).	4	198
Mortalidad intrahospitalaria		
Factores de riesgo asociados a mortalidad hospitalaria en pacientes que requieren ventilación mecánica no invasiva. (Original).	1	16
Neumonía		
Indicadores de calidad en los informes de alta por neumonía adquirida en la comunidad. (Original).	5	255
Neutrofilia		
Fenotipos inflamatorios según la celularidad del esputo en asmáticos no tratados con corticoides. (Original).	3	150

	Núm.	Pág.
Obstrucción bronquial		
Efecto de la obstrucción de la vía aérea en la medición de la fracción exhalada de óxido nítrico. (Original).	3	157
Oximetría		
Relación entre las variables de una prueba de marcha de 6 minutos y la desaturación nocturna en pacientes con EPOC. (Original).	5	242
Proteómica		
Protocolo para el análisis proteómico de muestras de broncoaspirado de pacientes con adeno-carcinoma de pulmón. (Original).	3	164
Punciones pulmonares		
Guiadas con Ecografía.	2S	33
Punciones transtorácicas		
Guiadas con Ecografía.	2S	33
Rehabilitación respiratoria		
Cambios de la actividad física tras un programa de rehabilitación respiratoria en EPOC. (Original).	4	214
Resección infralobar		
Resultados de la resección pulmonar infralobar, comparada con la lobectomía en el carcinoma broncogénico precoz. (Original).	3	174
SAOS		
Disfunción endotelial en el SAOS medida con flujometría láser-doppler y su mejoría con CPAP. (Original).	5	265
Función muscular periférica y capacidad de ejercicio en pacientes con SAOS. (Original).	4	208
Sedentarismo		
Cambios de la actividad física tras un programa de rehabilitación respiratoria en EPOC. (Original).	4	214
Shock		
Derrame pleural bilateral recidivante como forma de presentación de un síndrome de Clarkson. (Nota clínica).	4	222
Síndrome capilar sistémico		
Derrame pleural bilateral recidivante como forma de presentación de un síndrome de Clarkson. (Nota clínica).	4	222
Síndrome de Clarkson		
Derrame pleural bilateral recidivante como forma de presentación de un síndrome de Clarkson. (Nota clínica).	4	222
Stent		
Tos crónica invalidante e infecciones de repetición. (Nota clínica).	4	226
Colocación de un Stent traqueobronquial. (Carta al Director).	4	234
Supervivencia		
Resultados de la resección pulmonar infralobar, comparada con la lobectomía en el carcinoma broncogénico precoz. (Original).	3	174

	Núm.	Pág.
Test de marcha de 6 minutos		
Relación entre las variables de una prueba de marcha de 6 minutos y la desaturación nocturna en pacientes con EPOC. (Original).	5	242
Tomografía computerizada		
Aneurisma de la arteria pulmonar a propósito de dos casos. (Nota clínica).	5	280
Tos crónica		
Tos crónica invalidante e infecciones de repetición. (Nota clínica).	4	226
Transmisión de Bacterias		
Valoración de la posible transmisión intrafamiliar de bacterias que colonizan a los pacientes con Fibrosis quística. (Original).	5	279
Traqueomalacia		
Tos crónica invalidante e infecciones de repetición. (Nota clínica).	4	226
Tratamiento nebulizado		
Monitorización del tratamiento antibiótico nebulizado en bronquiectasias no fibrosis quística colonizadas por Pseudomonas. (Original).	1	9
Tromboembolismo pulmonar		
La ecografia en su diagnóstico.	2S	46
Valoración por ecocardiografía de la presión arterial pulmonar y las cavidades derechas en el tromboembolismo pulmonar.	2S	56
Aneurisma de la arteria pulmonar a propósito de dos casos. (Nota clínica).	5	280
Trombosis venosa profunda		
La ecografia en su diagnóstico.	2S	46
Ultrasonografía		
Bases físicas, imágenes esenciales y ecógrafos.	2S	4
Validez		
Estudios prospectivos de pacientes consecutivos para identificar a todos los pacientes en riesgo de enfermedad tromboembólica venosa. (Original).	1	29
Ventilación no invasiva		
Factores de riesgo asociados a mortalidad hospitalaria en pacientes que requieren ventilación mecánica no invasiva. (Original).	1	16

NORMAS DE PUBLICACIÓN 2017-2018

REVISTA ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA TORÁCICA es la revista de la Asociación de Neumlogía y Cirugía Torácica del Sur. Examinará para su posible publicación aquellos trabajos relacionados con la neumología, cirugía torácica u otras ciencias afines en todos sus aspectos. La Revista consta de las siguientes secciones:

SECCIONES

Originales: trabajos de investigación sobre etiología, fisiopatología, anatomía patológica, epidemiología, clínica, diagnóstico, pronóstico y tratamiento en patología respiratoria. Los diseños recomendados son de tipo analítico en forma de encuestas transversales, estudios de casos y controles, estudio de cohortes y ensayos controlados. Se aconseja que el número de firmantes no sea superior a seis, y que cada uno haya contribuido de forma sustancial a la realización del trabajo.

La extensión máxima recomendada del texto es de 12 páginas DIN A-4 de 35 líneas de 60-70 pulsaciones, a las que podrían añadirse hasta un máximo de 6 figuras y 6 tablas. Es recomendable que el número de citas bibliográficas aportadas esté en torno a las 30 referencias.

Notas clínicas: descripción de varios casos clínicos de interés excepcional y que aporten nuevos datos al conocimiento de algún aspecto de una patología concreta. Es aconsejable que el número de firmantes no sea superior a seis. No se admitirán casos únicos, salvo los premiados en el congreso anual de la Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur (NEUMOSUR).

La extensión máxima debiera ser de 5 páginas, a las que podrán añadirse hasta 2 figuras y 2 tablas. Es recomendable que el número de citas bibliográficas aportadas esté en torno a las 20 referencias.

Cartas al director: tienen preferencia en esta sección la discusión de trabajos publicados en los últimos tres meses y la aportación de opiniones, observaciones o experiencias que por sus características puedan ser resumidas en un breve texto. El número de firmantes no debe exceder de cuatro.

La extensión máxima será de 65 líneas con posibilidad de añadir hasta 1 figura y 1 tabla. Es recomendable que el número de citas bibliográficas aportadas esté en torno a las 10 referencias.

Artículos del curso de residentes: en esta sección se publicarán las ponencias del curso de residentes, enviadas por cada residente responsable de la ponencia en concreto y que sean aceptadas por el Comité de la Revista, siguiendo el proceso editorial habitual. El número de firmantes no será superior a dos (un médico residente y un médico adjunto que supervisará el trabajo).

La extensión total del trabajo oscilará entre un mínimo de 8 y un máximo de 10 páginas (incluyendo el texto y la bibliografía). Constará de tres secciones: 1) página del título; 2) texto; y 3) bibliografía. La primera página contendrá los apartados descritos en la sección de "Presentación y estructura de los trabajos". A partir de la 2ª página se incluirá la parte principal del artículo. Para facilitar la lectura se aconseja dividir en apartados con los subtítulos correspondientes. La redacción ha de permitir una asimilación óptima y fácil de sus contenidos e identificar los aspectos más relevantes del tema, que además debe ser abordado desde una perspectiva práctica. En la medida de lo posible los datos reflejados deberán estar basados en las mejores evidencias disponibles, sin olvidar los avances más recientes y significativos. En el caso de usar siglas definirlas al principio del texto. Se podrán emplear algoritmos, diagramas, cuadros sinópticos, tablas y figuras que faciliten la lectura. El número máximo de elementos gráficos será de 4. El número de referencias bibliográficas recomendadas es entre 15 y 20.

Para la elaboración de la bibliografía, tablas, ilustraciones y archivos de imágenes digitales se seguirá la normativa de la revista indicada en el texto.

Imagen: publicación de una o varias imágenes demostrativas de una determinada patología de interés (radiología, endoscopia, anatomía patológica). Se admitirá un máximo de cuatro imágenes, acompañadas de un breve comentario con una extensión máxima de 65 líneas. El número de firmantes no debe exceder de tres. Bibliografía de 5 citas como máximo. La extensión total del trabajo oscilará entre dos y tres páginas sin incluir la bibliografía. Constará de tres secciones: 1) página del título; 2) texto; y 3) bibliografía.

El contenido de la primera página se ajustará a las normas generales que se expresan en el apartado de "Presentación y estructura de los trabajos". A partir de la 2ª página se incluirá la parte principal del artículo. Para la elaboración de la bibliografía, tablas, ilustraciones y archivos de imágenes digitales se seguirá la normativa de la revista indicada en el texto.

Otras secciones: los siguientes apartados se realizan por encargo del Co-

mité de Redacción. En caso de que algún autor desee colaborar espontáneamente en alguna de estas secciones deberá remitir el texto acompañado de una carta de presentación al Secretario de Redacción de la Revista.

Editoriales: encargo a un experto. Comentario crítico sobre un original publicado en el mismo número.

- Extensión máxima de 4 páginas, sin dividir en subapartados ni incluir resumen, figuras ni tablas.
- Bibliografía según la normativa de la revista y sobre todo de los dos últimos años (se aconseja no sobrepasar las 20 referencias).
- Firmado por un solo autor.
- Se deberán tener en cuenta los siguientes aspectos:
  - Dar una visión personal del problema.
  - Efectuar un análisis de las publicaciones recientes sobre el tema.
  - Referirse al trabajo de Neumosur que es el motivo del editorial y citarlo en la bibliografía.
  - Valorar los aspectos positivos y negativos (errores o sesgos) de dicho trabajo.
  - Plantear su aplicación actual.
  - Citar las perspectivas futuras o las nuevas líneas de investigación que abre el trabajo comentado.

Guía de Procedimientos: descripción simple de los estudios mínimos y condiciones clínicas estándar, aplicados normalmente en el cuidado de los pacientes con patología torácica subsidiaria de diagnóstico invasivo o tratamiento quirúrgico. Extensión máxima de 6 páginas, pudiéndose añadir hasta 2 tablas.

Revisión y puesta al día: puesta al día de un determinado tema o aspecto concreto del contenido de nuestras especialidades. Extensión libre tanto en texto como en tablas y figuras.

¿Cómo se hace?: descripción práctica de una determinada técnica diagnóstica o terapéutica por parte de un experto, con una finalidad eminentemente práctica. Extensión máxima de 6 páginas, pudiéndose añadir 2 elementos gráficos (máximo 5 si son fundamentales).

Referencias bibliográficas claves: selección bibliográfica con breve comentario sobre un determinado tema hecha por un experto tras analizar detalladamente una base de datos. Se incluirán trabajos originalmente en castellano, inglés o francés y, excepcionalmente, otros idiomas con resumen en inglés, sin límite de años. El comentario será hasta 10 líneas. Extensión máxima del trabajo de 10 páginas.

Echar la vista atrás: se trata de un artículo de historia y se pretende que el contenido de los artículos incluidos en este epígrafe sirva de recordatorio a algunos de nuestros socios y acerque a nuestros nuevos especialistas los hechos más relevantes de nuestra historia reciente. Se aceptarán para su publicación manuscritos sobre: cualquier aspecto que refleje el impacto de distintas enfermedades respiratorias en nuestra sociedad en décadas previas, comienzo de la formación de residentes en los diferentes servicios, historia de la Asociación de Neumología y Patología Torácica del Sur, sus actividades y congresos, evolución de las diferentes técnicas actuales (broncoscopia, ventilación mecánica, pruebas funcionales, cirugía videoasistida, trasplante pulmonar, sistemas de inhalación, etc.) y terapias relacionadas con nuestras especialidades así como trabajos que den a conocer el devenir en la constitución de servicios tanto de neumología como de cirugía torácica y la evolución de éstos dentro de determinados hospitales de nuestro ámbito. La extensión total del trabajo oscilará entre un mínimo de 5 y un máximo de 7 páginas (incluyendo el texto y la bibliografía). El número de firmantes no será superior a dos. Constará de tres secciones: 1) página del título; 2) texto; y 3) bibliografía. En los artículos largos puede ser necesario agregar subtítulos dentro de estas divisiones.

El contenido de la primera página se ajustará a las normas generales que se expresan en el apartado de "Presentación y estructura de los trabajos". A partir de la 2ª página se incluirá la parte principal del artículo. Se podrán emplear fotografías, algoritmos, diagramas, cuadros sinópticos, tablas y figuras que faciliten la lectura. El número máximo de elementos gráficos será de 5. Para la elaboración de la bibliografía, tablas, ilustraciones y archivos de imágenes digitales se seguirá la normativa de la revista indicada en el texto.

Artículos especiales: la revista contará con documentos elaborados por los Grupos de Trabajo, Junta Directiva o Comité Editorial, los cuales pasarán el proceso editorial de forma individualizada.

PRESENTACIÓN Y ESTRUCTURA DE LOS TRABAJOS

Todos los trabajos aceptados quedarán como propiedad permanente de la Asociación de Neumología y Patología Torácica del Sur, y no podrán ser reproducidos en parte o en su totalidad sin el permiso escrito de la Editorial de la Revista. No se aceptarán trabajos publicados o presentados al mismo tiempo en otra revista. Las directrices y normas recomendadas para publicaciones en la revista siguen las propuestas por el Grupo de Vancouver (International

Comitee of Journal Editors; ICMJE). Para una información más amplia puede consultarse: http://www.icmje.org.

Todos los trabajos se enviarán en formato digital en archivo WORD de la siguiente manera: formato DIN A-4 (212x297 mm), con márgenes de por lo menos 25 mm. La fuente utilizada deberá ser Times New Roman a tamaño de 12pt, interlineado sencillo y los párrafos justificados. Se evitarán, si no son estrictamente necesarias, el uso de mayúsculas. Las páginas se numerarán en forma consecutiva, empezando por la del título sobre el ángulo superior o inferior derecho de cada página y no se insertarán saltos de páginas, se utilizarán intros para la subdivisión del trabajo.

El texto de los artículos de observación y experimentales se dividirá, generalmente, en secciones que llevan los siguientes encabezamientos: Introducción, Materiales, Pacientes o sujetos y Métodos, Resultados y Discusión. En los artículos largos puede ser necesario agregar subtítulos dentro de estas divisiones. Para los informes de ensayos aleatorizados controlados pueden consultarse las recomendaciones de la declaración CONSORTE (www.consort-statement.org).

Cada epígrafe del manuscrito debe seguir el siguiente orden:

1. Página del título

La primera página contendrá:

a) El título del artículo, que será conciso pero informativo.
b) Nombre y dos apellidos de cada autor, acompañados de su afiliación institucional.
c) Nombre del departamento o departamentos y la institución o instituciones a los que se debe atribuir el trabajo.
d) Declaraciones de descargo de responsabilidad, si las hay.
e) Nombre y dirección de contacto que se ocupará de la correspondencia relativa al manuscrito.
f) Nombre y dirección del autor a quien se dirigirán las separatas o nota informativa de que los autores no las proporcionarán.
g) Origen del apoyo recibido en forma de subvenciones, equipo o medicamentos, en caso de que las hubiera.
h) Título abreviado: en los artículos correspondientes a los apartados de originales, notas clínicas y artículos del curso de residentes, se incluirá un párrafo al inicio del documento de un máximo de 50 palabras, que resuma la esencia del trabajo remitido, para su inclusión en las primeras páginas de la revista.

Para concederle a alguien el crédito de autor, hay que basarse únicamente en su contribución esencial por lo que se refiere a: la concepción y el diseño del estudio, o el análisis y la interpretación de los datos; la redacción del artículo o la revisión crítica de una parte importante de su contenido intelectual y la aprobación final de la versión que será publicada. Cada autor debe haber participado en el trabajo en grado suficiente para asumir responsabilidad pública de su contenido. Todas las personas que no han colaborado de esta forma deben nombrarse en el apartado de agradecimientos.

2. Resumen y palabras clave

La segunda página de los artículos originales incluirá un resumen (que no excederá las 150 palabras de extensión si es un resumen ordinario o las 250 si es uno estructurado). En él se indicarán los propósitos del estudio o investigación; los procedimientos básicos que se han seguido; los resultados más importantes (datos específicos y, de ser posible, su significación estadística); y las conclusiones principales. Debe hacerse hincapié en los aspectos nuevos e importantes del estudio o las observaciones. A continuación del resumen se añadirán de 3 a 10 palabras o frases cortas clave que ayuden a los indicadores a clasificar el artículo. Se emplearán para este propósito los términos de la lista "Medical Subject Headings" (MeSH) del "Index Medicus". Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/meshbrowser.cgi

El contenido de los resúmenes estructurados para los originales se divide en: Fundamento u objetivo, finalidad del estudio o investigación; Métodos, metódica básica seguida; Resultados, principales hallazgos, con exposición de datos numéricos y su significación estadística.

No podrá incluir datos no escritos en el texto del artículo; Conclusiones, conclusiones principales que derivan de los resultados, destacando los aspectos nuevos o importantes de las observaciones.

Todos los trabajos serán publicados con un resumen en inglés. A tal efecto, se aconseja que los autores envíen originalmente el trabajo incluyendo dicho resumen en inglés. Si ello no fuese posible, la Redacción de la Revista se encargará de elaborarlo.

3. Texto

En las siguientes páginas (tercera en originales y segunda en el resto) y siguientes se incluirá el texto, recomendando su redacción en impersonal; la

redacción ha de permitir una asimilación óptima y fácil de sus contenidos e identificar los aspectos más relevantes del tema, que además debe ser abordado desde una perspectiva práctica. En la medida de lo posible los datos reflejados deberán estar basados en las mejores evidencias disponibles, sin olvidar los avances más recientes y significativos. En el caso de usar siglas definirlas al principio del texto.

Para facilitar la lectura se aconseja dividir en apartados con los subtítulos correspondientes. Sería deseable que el esquema general fuera el siguiente:

a) Originales: Introducción, Material – Pacientes o sujetos y Métodos, Resultados y Discusión.
b) Notas clínicas: Introducción, Observación clínica (agrupa métodos y resultados) y Discusión.
c) Imagen: descripción del caso y presentación de la imagen, diagnóstico, comentario.
d) Echar la vista atrás: texto.

3.1. INTRODUCCIÓN: exprese el propósito del artículo de forma breve, centrando el problema que se va a tratar. Resuma el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.

3.2. MATERIAL –PACIENTES O SUJETOS– Y MÉTODOS: Describa claramente la forma como se seleccionaron los sujetos observados o que participaron en los experimentos (población de estudio, métodos de randomización, asignación a grupos de tratamiento…). Identifique los métodos, aparatos y procedimientos, con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Proporcione referencias de los métodos acreditados, incluidos los de índole estadística. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, sin olvidar nombres genéricos, dosis y vías de administración.

Ética: presentar información de si los procedimientos seguidos estaban de acuerdo con las normas éticas del comité responsable de experimentación humana (institucional o regional) y con la Declaración de Helsinki de 1975, revisada en 1983. No use el nombre, las iniciales ni el número de historia clínica de los pacientes, especialmente en el material ilustrativo. Si los experimentos se hicieron con animales indicar si el procedimiento estaba de acuerdo con las leyes nacionales de protección de los mismos.

Estadística: describa los métodos estadísticos con detalle suficiente para que el lector, versado en el tema y que tenga acceso a los datos originales, pueda verificar los resultados informados. Siempre que sea posible, cuantifique los resultados y preséntelos con indicadores apropiados de error o incertidumbre de la medición (por ejemplo intervalos de confianza). No dependa exclusivamente de las pruebas de comprobación de hipótesis estadísticas, tales como el uso de los valores 'p' que no transmiten información cuantitativa importante. Proporcione los detalles del proceso de aleatorización de los sujetos. Describa los medios utilizados para enmascarar las observaciones (método ciego). Informe sobre las complicaciones del tratamiento. Especifique el número de las observaciones. Mencione las pérdidas de sujetos de observación. Siempre que sea posible, las referencias sobre diseño del estudio y métodos estadísticos serán de trabajos vigentes, más bien que de los artículos originales donde se describieron por vez primera. Especifique cualquier programa de ordenador de uso general que se haya empleado. Limite el número de cuadros y figuras al mínimo necesario para explicar el tema central del artículo. Use gráficas en vez de las tablas subdivididas en muchas partes. Defina los términos, las abreviaturas y la mayor parte de los símbolos estadísticos, haciendo referencia al programa estadístico utilizado.

3.3. RESULTADOS: presente los resultados siguiendo una secuencia lógica mediante texto, tablas y figuras. No repita en el texto los datos de los cuadros o las ilustraciones: destaque o resuma solo las observaciones importantes. Describa lo que ha obtenido sin incluir citas bibliográficas, sin interpretar los datos.
Se podrán emplear algoritmos, diagramas, cuadros sinópticos, tablas y figuras que faciliten la lectura.

3.4. DISCUSIÓN: haga hincapié en los aspectos nuevos e importantes del estudio y en las conclusiones que se derivan de ellos. No repita con pormenores los datos u otra información, ya presentados en las secciones de introducción y resultados. Explique en esta sección el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas las consecuencias para la investigación futura. Relacione las observaciones con otros estudios pertinentes. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio, pero absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que no estén completamente res-

paldadas por los datos. Proponga nuevas hipótesis cuando haya justificación para ello, pero identificándolas claramente como tales. Cuando sea apropiado, puede incluir recomendaciones.

3.5. AGRADECIMIENTOS: en un lugar adecuado del artículo (como apéndice del texto, aunque también puede figurar como nota al pie de la primera página) una o varias declaraciones especificarán: las colaboraciones que deben ser reconocidas pero que no justifican la autoría, tales como el apoyo general del jefe del departamento; la ayuda técnica recibida; el agradecimiento por el apoyo financiero y material, especificando la índole del mismo. Todas las personas deben de haber dado permiso por escrito para ser incluidos en agradecimientos.

4. Bibliografía

Para su elaboración se seguirán las recomendaciones del ICMJE, pueden consultarse publicaciones previas como: Medicina Clínica (Med Clin Barc) 1997, 109, 756-63 y números previos de NEUMOSUR 1992 Diciembre; 4 (2); 23-29.

Numere las referencias consecutivamente, siguiendo el orden en que se mencionan por primera vez en el texto. En éste, en las tablas y en las ilustraciones, las referencias se identificarán mediante números arábigos y superíndice. Emplee el estilo de los ejemplos que aparecen más adelante, basados en el formato que la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos usa en el "Index Medicus". Abrevie los títulos de las revistas de conformidad con el estilo utilizado en dicha publicación. Consulte la "List of Journals Indexed in Index Medicus" (Lista de revistas utilizadas en "Index Medicus"), que se publica anualmente como parte del número de enero y como separata.

Absténgase de utilizar los resúmenes como referencias. Tampoco cite como referencias las 'observaciones inéditas' y las 'comunicaciones personales'. Sí puede incluir en las referencias los artículos aceptados aunque todavía no estén publicados; en este caso indique el título de la revista y añada "En prensa". Las referencias deben ser contrastadas por el autor con los documentos originales.

ARTÍCULOS EN REVISTAS

1. Artículo ordinario (Inclúyase el nombre de todos los autores cuando sean tres o menos, si son más de tres anótese sólo el nombre de los tres primeros y agréguese "et al").

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. Ann Intern Med 1996 Jun 1; 124(11): 980-3.

Como una opción, si la revista mantiene una paginación consecutiva en volumen, se puede omitir el mes y el volumen del ejemplar.

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. Ann Intern Med 1996; 124: 980-3.

2. Autor colectivo

The Cardiac Society of Australia and New Zeland. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996; 164: 282-4.

3. No se menciona el autor

Cancer in South Africa [editorial]. S Afr Med J 1994; 84: 15.

4. Artículo no en inglés

(Nota: NLM traduce el título a inglés y agrega un designador del idioma abreviado).

Ryder TE, Haukeland EA, Solhaug JH. Bilateral infrapatellar seneruptur hostidligere firsk kvinne. Tidsskr

Nor Laegeforen 1996; 116: 41-2.

5. Volumen con suplemento

Shen HM, Zhang QF. Risk Assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. Environ Health Perpect 1994; 102 Suppl 1: 275-82.

6. Número con suplemento

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women´s psychological reactions to breast cancer. Semin Oncol 1996; 23(1 Suppl 2): 89-97.

7. Parte de un volumen

Ozben T, Nacitarhan S, Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabtes mellitus. Ann Clin Biochem 1995; 32(Pt 3): 303-6.

8. Parte de un número

Poole GH, Mills SM. One hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in ageing patients. N Z Med J 1994; 107(986 Pt 1): 377-8.

9. Número sin volumen

Turan I, Wredmark T, Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. Clin Orthop 1995; (320): 110-4.

10. Sin número ni volumen

Browell DA, Lenard TW. Immunologic status of the cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. Curr Opin Gen Surg

1993: 325-33.

11. Paginación en números romanos

Fisher GA, Sikic BI. Drug resistence in clinical oncology and hematology. Introduction. Hematol Oncol Clin North Am 1995 Apr; 9(2): xi-xii.

12. Indicación de tipo de artículo según sea preciso

Enzensberg W, Fischer PA. Metronome in Parkinson´s disease [letter]. Lancet 1996;347:1337.

Clement J, De Bock R. Hematological complications of hantavirus nephropathy(HVN)[abstract]. Kidney Int 1992; 42: 1285.

13. Artículo incluyendo retractación

Garey CE, Schwarzman AL, Rise ML, Seyfried TN. Ceruloplasmin gene defect associated with epilepsy in EL mice [retraction of Garey CE, Schwarzman Al, Rise ML, Seyfried TN. In Nat Genet 1994;6:426-31]. Nat Genet 1995; 11: 104.

14. Artículo con errata publicada

Hamlin JA, Kahn AM. Herniography in symptomatic patients following inguinal hernia repair[published erratum appears in West J Med 1995;162:278]. West J Med 1995; 162: 28-31.

LIBROS U OTRAS MONOGRAFÍAS

(Nota: el estilo Vancouver anterior tenía una coma incorrectamente en lugar de punto y coma entre la publicación y la fecha).

15. Autor(es) personal(es)

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany(NY): Dlemar Publishers; 1996.

16. Editor(es), recopilador como autor

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

17. Organización como autor

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute; 1992.

18. Capítulo de un libro

Phillips SJ, Whisntant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p 465-78.

19. Actas de conferencias

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophisiology. Proceedings of the 10th Iternational Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elseiver; 1996.

20. Informe científico o técnico

Emitido por la agencia promotora: Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Fal report. Dallas(TX): Dept. Of Health and Human Services(US), Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No: HHSIGOEI200860.

21. La disertación

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly´s access and utilization[dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

22. Patentes

Larsen CE, Trip R, Johnson CR, inventors; Novoste Corporation, assignee. Methods for procedures related to the electrophysiology of the heart. US patent 5, 529, 067 1995 Jun 25.

OTROS MATERIALES PUBLICADOS

23. Artículo de periódico

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. The Washington Post 1996 Jun 21; Sect. A:3 (col. 5).

24. Material audiovisual

HIV+/AIDS: the facts and the future[videocassette]. St Louis (MO):Mosby-Year Book; 1995.

25. Material legal

- Ley pública:

Preventive Health Amendments of 1993, Pub. L. No. 103-183, 107 Stat. 2226 (Dec. 14, 1993).

- Código de Regulaciones Federales:

Consentimiento Informado, 42 C.F.R. Sect 441.257 (1995).

26. Mapas

North Carolina. Tuberculosis rates per 100.000 population, 1990[demographic map]. Raleigh: North Caroline Dept. of Environment, Health, and Natural Resources, Div. Of Epidemiology; 1991.

27. Diccionario y referencias similares

Stedman´s medical dictionary. 26th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. Apraxia; p 119-20.

28. Material clásico

The Winter´s Tale: act 5, scene 1, lines 13-16. The complete works of William

Shakespeare. London; Rex, 1973.

EL MATERIAL NO PUBLICADO

29. En prensa

(Nota: NLM prefiere el término "venidero", porque no todos los artículos se publicarán).

Leshner Al. Molecular mechanisms of cocaine addiction. N Engl Med. In press 1996.

EL MATERIAL ELECTRÓNICO

30. Artículo de revista en formato electrónico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar[cited 1996 Jun 5]; 1(1): [24 screens]. Disponible de URL: http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm

31. Monografía en formato electrónico

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

32. Archivo de computadora

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program].Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

5. Tablas

Se presentarán en páginas aparte al final del artículo. Siempre mecanografiadas. Numerar con números arábigos consecutivamente en orden de su primera cita en el texto. Incluirán un título conciso, identificación de medidas estadísticas semejantes a desviación estándar o error estándar de la media y nota explicativa a pie de página de abreviaturas utilizadas. En esta nota se usará numeración arábiga por orden de aparición, o bien la siguiente secuencia simbólica:

*,†,§,‡,¶,**,††,‡‡, etc.

No usar divisiones interiores horizontales o verticales. No usar tabuladores ni espacios para la elaboración de las tablas. No usar demasiadas tablas en relación con la longitud del texto remitido. Cuando se haga referencia a ellas en el texto, se citarán con números arábigos entre paréntesis.

6. Ilustraciones

Las ilustraciones (radiografías, TAC, electrocardiogramas, microfotografías, gráficos, etc.) han de entregarse en calidad óptima y ser originales, en caso de ser copias se debe incluir autorización expresa del autor para su uso. Salvo excepciones, las ilustraciones en color serán publicadas previo acuerdo económico del autor con la editorial de la revista.

Las imágenes no se insertarán en el archivo de texto, sino que se enviarán aparte en formato JPG o TIFF con una resolución de 300 dpi., y si fuera posible en escala de grises. El archivo de la imagen debe enviarse aparte en el formato indicado con resolución óptima.

Todas las ilustraciones deben citarse por orden numérico consecutivo en el texto del manuscrito, y han de contar con una leyenda que se incluirá al pie de la página de cada ilustración. En caso de imágenes citohistológicas es importante identificar las tinciones y los aumentos en todas las microfotografías. Cuando exista la posibilidad de identificación de un sujeto en una fotografía, han de adjuntarse las declaraciones firmadas de consentimiento.

7. Normas de publicación de ponencias de Congresos Neumosur en la revista

Como cada año, en la Revista que se entrega en el Congreso, pueden aparecer los resúmenes de los trabajos que en él se exponen. En el caso de las ponencias se acuerda una extensión total del trabajo entre un mínimo de 5 y un máximo de 7 páginas (incluyendo el texto y la bibliografía). Corresponde la firma del trabajo a la persona designada para la ponencia a celebrar en el Congreso. Constará de tres secciones: 1) página del título; 2) texto; y 3) bibliografía.

La primera página contendrá los apartados descritos en la sección de "Presentación y estructura de los trabajos". A partir de la 2ª página se incluirá la parte principal del artículo.

El número máximo de elementos gráficos será de 8 (4 gráficos y 4 tablas). Para la elaboración de la bibliografía, tablas, ilustraciones y archivos de imágenes digitales se seguirá la normativa de la revista indicada en el texto.

8. Comité de Redacción

El Comité de Redacción acusará recibo de los trabajos que le sean remitidos e informará a los autores sobre su aceptación, enviándoles en cualquier caso los comentarios u objeciones que hagan los críticos que de forma anónima revisarán el manuscrito. El Consejo

de Redacción se reserva el derecho de rechazar los trabajos que no considere adecuados para su publicación, así como de proponer las modificaciones de los mismos cuando lo juzgue necesario.

9. Galeradas

El primer autor recibirá la primera prueba de maquetación o galerada para su corrección, debiendo devolverlas al Secretario de Redacción dentro de las 48 horas siguientes a la recepción. Las correcciones referentes al estilo y formato de la Revista no podrá ser modificado por los autores si no es estrictamente imprescindible para la comprensión del trabajo.

10. Separatas

El primer autor recibirá 25 separatas del trabajo después de su publicación en la Revista, a excepción de las Cartas al Director.

11. Dirección

Los trabajos se remitirán por correo electrónico a neumosur@neumosur.net, dirigidos al secretario de redacción de la Revista Española de Patología Torácica y acompañados de una carta de presentación en la que se solicite el examen de los mismos, indicando en qué sección deben incluirse y haciendo constar expresamente que se trata de un trabajo original. El autor que remite el trabajo firmará y se hará responsable, en nombre de todos los autores, de la cesión del copyright a la Revista Española de Patología Torácica, confirmando que no ha sido remitido a otra revista. La carta de cesión se remitirá por correo electrónico o fax.

12. Resumen

El resumen de requerimientos técnicos es el siguiente:

- Tipo de letra: Times New Roman de 12.
- Interlineado sencillo y párrafos justificados.
- Comienzo de cada sección o parte del artículo en una nueva página por una cara.
- Secuencia recomendada: Título de página, resumen abreviado, resumen, palabras clave, texto, agradecimientos, referencias bibliográficas, tablas y leyendas o pie de las mismas.
- Ilustraciones y fotografías en formato adecuado.
- Incluir permisos para reproducir material previamente publicado o ilustraciones.
- Adjuntar documento de cesión de los derechos de propiedad literaria.
- Remitir número adecuado de copias.

REDACCIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Asociación de Neumología y
Cirugía Torácica del Sur
C/Virgen de la Cinta, 21.
Edificio Presidente B-2, 11º-C. 41011 Sevilla.
Tel: 954282737. Fax: 954276080.
E-mail: neumosur@neumosur.net
http://www.neumosur.net

CHECK-LIST PARA AUTORES

	Original	Nota Clínica	Carta Director	Curso MIR	Imagen	Editorial
Nº máximo de autores	6*	6	4	2**	3	1
Resumen estructurado (máx. 250 palabras)	SÍ	NO	NO	NO	NO	NO
Resumen ordinario (máx. 150 palabras)	NO	SÍ	NO	SÍ	NO	NO
Resumen abreviado (máx. 50 palabras)	SÍ	NO	NO	SÍ	NO	NO
Título y resumen en inglés	SÍ	SÍ	NO	SÍ	NO	NO
Palabras clave (3-10)	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	NO
Extensión del texto (nº máx.palabras)	5.000	1.000	500	4.000	500	1.000
Nº máx. de referencias	30	20	10	20	5	20
Nº máx. de tablas	6	2	1	2	0	0
Nº. máx de figuras	6	2	1	2	4	0

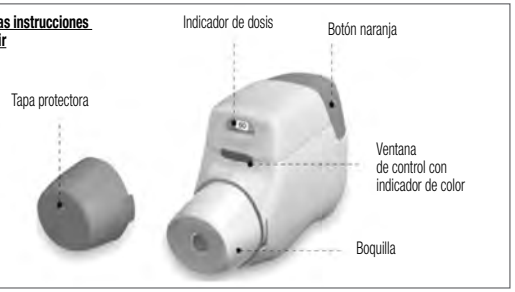
	Guía Procedimientos	Revisión y Puesta al Día	Cómo se hace	Referencias bibliográficas	Echar la vista atrás
Nº máximo de autores	6	1	1	1	2
Resumen estructurado (máx. 250 palabras)	NO	NO	NO	NO	NO
Resumen ordinario (máx. 150 palabras)	NO	NO	NO	NO	NO
Resumen abreviado (máx. 50 palabras)	NO	NO	NO	NO	NO
Título y resumen en inglés	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Palabras clave (3-10)	SÍ	SI	SÍ	NO	NO
Extensión del texto (nº máx.palabras)	2.000	Sin límite	2.000	4.000	2.000
Nº máx. de referencias	10	Sin límite	10	20	20
Nº máx. de tablas	1***	Sin límite	2	0	2
Nº. máx de figuras	1***	Sin límite	2	0	3

* Estudios multicéntricos permiten más de 6 autores.
** Un médico residente y un médico adjunto.
*** Máximo dos elementos gráficos.

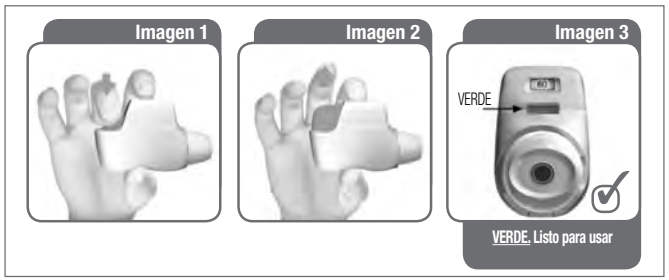
FICHA TÉCNICA DUAKLIR® GENUAIR®

▼ 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.** Duaklir Genuair 340 microgramos/12 microgramos polvo para inhalación. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada dosis liberada (la dosis que sale por la boquilla) contiene 396 microgramos de bromuro de aclidinio (equivalente a 340 microgramos de aclidinio) y 11,8 microgramos de formoterol fumarato dihidrato. Esto corresponde a una dosis medida de 400 microgramos de bromuro de aclidinio (equivalente a 343 microgramos de aclidinio) y una dosis medida de 12 microgramos de formoterol fumarato dihidrato. Excipientes con efecto conocido: Cada dosis administrada contiene aproximadamente 11 mg de lactosa (como monohidrato). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Polvo para inhalación. Polvo blanco o casi blanco en un inhalador de color blanco con un indicador de dosis integrado y un botón de dosificación de color naranja. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Duaklir Genuair está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en los pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. La dosis recomendada es una inhalación de Duaklir Genuair 340 microgramos/12 microgramos dos veces al día. Si se olvida una dosis, la siguiente se debe administrar lo antes posible y la dosis posterior a esta se debe administrar a la hora habitual. No se administre una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. ***Población de edad avanzada.*** No es necesario ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2 en Ficha Técnica completa). ***Insuficiencia renal.*** No es necesario ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2 en Ficha Técnica completa). ***Insuficiencia hepática.*** No es necesario ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2 en Ficha Técnica completa). ***Población pediátrica.*** No existe una recomendación de uso específica para Duaklir Genuair en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad) para la indicación de EPOC. Forma de administración. Vía inhalatoria. Los pacientes deben recibir instrucciones sobre la forma correcta de administrar el producto. Para conocer las instrucciones detalladas, ver el prospecto. Es preciso indicar a los pacientes que deben leerlas detenidamente.

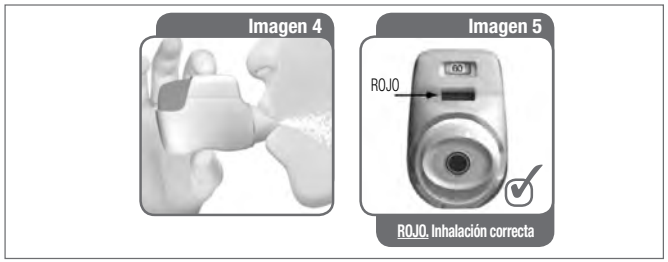
Descripción general de las instrucciones de uso de Duaklir Genuair



Para usar el inhalador Genuair, los pacientes deben seguir dos pasos después de retirar la tapa. Los pacientes deben sujetar el inhalador Genuair en posición horizontal, con la boquilla orientada hacia él y el botón naranja hacia arriba. **PASO 1:** Los pacientes deben **PULSAR** el botón naranja hasta el fondo (imagen 1) y, a continuación, **SOLTARLO** (imagen 2). **Recuerde a los pacientes que NO DEBEN MANTENER PULSADO EL BOTÓN NARANJA. Los pacientes deben comprobar que el color de la ventana de control es verde. Este color indica que el inhalador está listo para su uso (imagen 3).**



SI EL COLOR DE LA VENTANA DE CONTROL ES ROJO, LOS PACIENTES DEBEN REPETIR LAS ACCIONES DE PULSAR Y SOLTAR (VER PASO 1). PASO 2: Los pacientes deben inhalar **CON FUERZA** y **PROFUNDAMENTE** a través de la boquilla (imagen 4). Los pacientes deben seguir inspirando, incluso después de que hayan oído un "clic" del inhalador. • Los pacientes deben comprobar que el color de la ventana de control ha cambiado de verde a rojo, lo que indica que han realizado correctamente la inhalación (imagen 5).



SI EL COLOR DE LA VENTANA DE CONTROL SIGUE SIENDO VERDE, LOS PACIENTES DEBEN VOLVER A INHALAR CON FUERZA Y PROFUNDAMENTE A TRAVÉS DE LA BOQUILLA (VER PASO 2). Recuerde a los pacientes que, una vez retirado el inhalador Genuair de la boca, deben contener la respiración mientras se sientan cómodos y, a continuación, expulsar el aire lentamente por la nariz. Tras la inhalación, los pacientes deben recordar volver a poner la tapa protectora. Algunos pacientes pueden experimentar un gusto ligeramente dulce o amargo, dependiendo del paciente al inhalar el medicamento. Los pacientes no deben tomar una dosis adicional si no notan ningún gusto después de la inhalación. El inhalador Genuair cuenta con un indicador de dosis que le muestra aproximadamente cuántas dosis quedan en el inhalador. Cada inhalador Genuair administrará al menos 60 dosis. Cuando aparece una banda a rayas rojas en el indicador de dosis, significa que se acerca a la última dosis y debe obtener un nuevo inhalador Genuair. Cuando la última dosis esté lista para inhalar, el botón naranja no recuperará su posición superior, sino que se quedará bloqueado en una posición intermedia. Cuando el botón está bloqueado, es posible inhalar la última dosis pero, después de hacerlo, el inhalador Genuair no se podrá volver a utilizar y el paciente tendrá que empezar a usar un nuevo inhalador Genuair. El inhalador Genuair no precisa limpieza pero, en caso necesario, puede limpiar la superficie exterior de la boquilla con un pañuelo o una toalla de papel secos. Recuerde al paciente que NUNCA utilice agua para limpiar el inhalador Genuair ya que podría causar daños en el medicamento. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Asma. Duaklir Genuair no se debe utilizar para el tratamiento de asma; no se han realizado ensayos clínicos de Duaklir Genuair en pacientes con asma. Broncoespasmo paradójico. No se ha observado broncoespasmo paradójico en los ensayos clínicos de Duaklir Genuair a la dosis recomendada. No obstante, se ha observado broncoespasmo paradójico con otros tratamientos inhalados. En caso de producirse, se debe interrumpir el tratamiento con Duaklir Genuair y considerar otros tratamientos. No indicado para el uso en episodios agudos. Duaklir Genuair no está indicado para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo. Efectos cardiovasculares. Los pacientes con infarto de miocardio en los seis meses previos, angina inestable, arritmia de nuevo diagnóstico en los tres meses previos, intervalo QTc (método de Bazett) por encima de 470 ms u hospitalización en los 12 meses previos debido a insuficiencia cardiaca de las clases funcionales III y IV según la ***New York Heart Association*** fueron excluidos de los ensayos clínicos, por tanto, Duaklir Genuair se debe utilizar con precaución en este grupo de pacientes. En algunos pacientes, los agonistas β_2-adrenérgicos pueden causar un aumento de la frecuencia de pulso y la tensión arterial, así como cambios en el electrocardiograma (ECG), como el aplanamiento de la onda T, la depresión del segmento ST y la prolongación del intervalo QTc. En caso de producirse tales efectos, es posible que sea necesario interrumpir el tratamiento. Los agonistas β_2-adrenérgicos de acción prolongada se deben usar con precaución en pacientes con antecedentes o prolongación conocida del intervalo QTc o que hayan sido tratados con medicamentos que afecten al intervalo QTc (ver sección 4.5). Efectos sistémicos. Duaklir Genuair se debe utilizar con precaución en aquellos pacientes que presenten trastornos cardiovasculares graves, trastornos convulsivos, tirotoxicosis y feocromocitoma. Es posible observar trastornos metabólicos de hiperglucemia e hipopotasemia con dosis elevadas de agonistas β_2-adrenérgicos. En ensayos clínicos de fase III, la frecuencia de aumentos considerables de la glucemia con Duaklir Genuair fue baja (0,1%) y similar a la del placebo. La hipopotasemia normalmente es transitoria y no precisa suplemento de potasio. En pacientes con EPOC grave, la hipopotasemia se puede ver exacerbada por la hipoxia y el tratamiento concomitante (ver sección 4.5). La hipopotasemia aumenta la susceptibilidad a experimentar arritmias cardíacas. Debido a su actividad anticolinérgica, Duaklir Genuair se debe emplear con precaución en pacientes con hiperplasia prostática sintomática, retención urinaria o glaucoma de ángulo estrecho (aunque el contacto directo del producto con los ojos es muy improbable). La sequedad de boca, que se ha observado con el tratamiento anticolinérgico, se puede asociar a largo plazo con caries dentales. Excipientes. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la 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.** Medicamentos para la EPOC. No se ha estudiado la administración concomitante de Duaklir Genuair y otro medicamento anticolinérgico y/o agonista β_2-adrenérgico de acción prolongada y, por lo tanto, no se recomienda. Aunque no se han realizado estudios formales de interacción farmacológica ***in vivo***, Duaklir Genuair se ha utilizado de manera concomitante con otros medicamentos para la EPOC, incluidos broncodilatadores β_2-adrenérgicos de acción breve, metilxantinas y corticoesteroides orales e inhalados, sin evidencia clínica de interacciones farmacológicas. Interacciones metabólicas. Los estudios ***in vitro*** indican que, a dosis terapéuticas, no se prevé que el aclidinio ni sus metabolitos causen interacciones con los fármacos sustratos de la glicoproteína P (P-gp) o con los fármacos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 (CYP450) y esterasas. El formoterol, en concentraciones terapéuticas adecuadas, no inhibe las enzimas CYP450 (ver sección 5.2 en Ficha Técnica completa). Tratamientos que disminuyen el potasio. El tratamiento concomitante con derivados de la metilxantina, corticoesteroides o diuréticos no ahorradores de potasio puede exacerbar el posible efecto hipopotasémico de los agonistas β_2-adrenérgicos y, por lo tanto, es conveniente extremar la precaución en caso de uso concomitante de estos (ver sección 4.4). Bloqueantes ß-adrenérgicos. Los bloqueantes ß-adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas β_2-adrenérgicos. En caso de ser necesario el uso de bloqueantes ß-adrenérgicos (incluidos colirios), es preferible utilizar bloqueantes ß-adrenérgicos cardio-selectivos, si bien estos también se deben administrar con precaución. Otras interacciones farmacodinámicas. Duaklir Genuair se debe administrar con precaución a pacientes en tratamiento con medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QTc, como inhibidores de la monoaminooxidasa, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos o macrólidos. Estos medicamentos pueden potenciar la acción del formoterol, un componente de Duaklir Genuair, en el sistema cardiovascular. Los medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QTc están asociados a un riesgo mayor de arritmias ventriculares. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. No existen datos disponibles sobre la utilización de Duaklir Genuair en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado fetotoxicidad solo a niveles de dosis muy superiores a la dosis humana máxima de exposición al aclidinio y efectos adversos en estudios de reproducción con formoterol en niveles de exposición sistémica muy elevados (ver sección 5.3 en Ficha Técnica completa). Duaklir Genuair solo se debe utilizar durante el embarazo si los beneficios esperados superan los posibles riesgos. Lactancia. Se desconoce si aclidinio (y/o sus metabolitos) y formoterol se excretan en la leche materna. Dado que los estudios realizados en ratas han mostrado excreción de pequeñas cantidades de aclidinio (y/o sus metabolitos) y formoterol en la leche, el uso de Duaklir Genuair por parte de mujeres lactantes se debe considerar únicamente si el beneficio esperado para la madre es superior al riesgo posible para el niño. Fertilidad. Los estudios realizados en ratas han revelado una leve reducción de la fertilidad solo con niveles de dosis muy superiores a la dosis máxima de exposición para humanos al aclidinio y el formoterol (ver sección 5.3 en Ficha Técnica completa). No obstante, se considera poco probable que Duaklir Genuair administrado a la dosis recomendada afecte a la fertilidad de los humanos. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Duaklir Genuair sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. La aparición de visión borrosa o mareo puede afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas.** La presentación del perfil de seguridad está basada en la experiencia con Duaklir Genuair y de sus componentes individuales. Resumen del perfil de seguridad. La experiencia de seguridad de Duaklir Genuair comprende la exposición a la dosis terapéutica recomendada durante un periodo máximo de 12 meses. Las reacciones adversas asociadas con Duaklir Genuair fueron similares a las de sus componentes individuales. Debido a que Duaklir Genuair contiene aclidinio y formoterol, cabe esperar que el tipo y la gravedad de las reacciones adversas asociadas a Duaklir Genuair sean los mismos que los de cada uno de sus componentes. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con Duaklir Genuair fueron nasofaringitis (7,9%) y cefalea (6,8%). Tabla resumen de las reacciones adversas. El programa de desarrollo clínico de Duaklir Genuair se circunscribió a pacientes con EPOC moderada o grave. El número total de pacientes tratados con Duaklir Genuair 340 microgramos/12 microgramos fue 1.222. Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas que se incluyen a continuación se basan en la tasa de incidencia cruda de reacciones adversas con Duaklir Genuair 340 microgramos/12 microgramos, obtenida del análisis conjunto de diversos ensayos clínicos de fase III aleatorizados y controlados con placebo de al menos seis meses de duración. La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando el siguiente convenio: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis[3] Infección de las vías urinarias[1] Sinusitis[2] Absceso dental[1]	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad[4]	Rara
	Angioedema[4]	No conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia[3]	Poco frecuente
	Hiperglucemia[3]	Poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	Insomnio[2] Ansiedad[2]	Frecuente
	Agitación[3]	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea[3] Mareo[3] Temblor[2]	Frecuente
	Disgeusia[3]	Poco frecuente
Trastornos oculares	Visión borrosa[2]	Poco frecuente
Trastornos cardiacos	Taquicardia[2] QTc prolongado en el ECG[2] Palpitaciones[3]	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos[3]	Frecuente
	Disfonía[2] Irritación de garganta[3]	Poco frecuente
	Broncoespasmo, incluido paradójico[4]	Rara
Trastornos gastrointestinales	Diarrea[3] Náuseas[3] Sequedad bucal[2]	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema[3] Prurito[3]	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia[2] Espasmos musculares[2]	Frecuente
Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria[3]	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico[3]	Frecuente
Exploraciones complementarias	Elevación de creatina fosfocinasa (CPK) en sangre[1]	Frecuente
	Tensión arterial elevada[3]	Poco frecuente

[1] Reacciones adversas observadas con Duaklir Genuair pero no notificadas en la Ficha Técnica de los componentes individuales. [2] Reacciones adversas observadas con Duaklir Genuair y notificadas en la Ficha Técnica de al menos uno de los componentes individuales. [3] Reacciones adversas notificadas en la Ficha Técnica de al menos uno de los componentes individuales, pero notificadas para Duaklir Genuair 340 microgramos/12 microgramos con una incidencia inferior o comparable a la del placebo. [4] Reacciones adversas notificadas en la Ficha Técnica de al menos uno de los componentes individuales, pero no observadas con Duaklir Genuair 340 microgramos/12 microgramos; la categoría de frecuencia corresponde a la indicada en la sección 4.8 de la Ficha Técnica del componente correspondiente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V. **4.9 Sobredosis.** Los datos de sobredosis con Duaklir Genuair son limitados. Las dosis elevadas de Duaklir Genuair pueden provocar signos y síntomas anticolinérgicos y/o β_2-adrenérgicos exagerados; los más frecuentes son visión borrosa, sequedad bucal, náuseas, espasmos musculares, temblores, cefalea, palpitaciones e hipertensión. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con DUAKLIR Genuair y se recomienda tratamiento de soporte y sintomático. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS** (Ver en Ficha Técnica completa). **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Lactosa monohidrato. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Periodo de validez.** 3 años. Usar en los 60 días posteriores a la apertura de la bolsa. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. Mantener el inhalador Genuair protegido dentro de la bolsa cerrada hasta que se inicie el tratamiento. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** El inhalador Genuair es un dispositivo multicomponente compuesto de plástico (policarbonato, acrilonitrilo-butadieno-estireno, polioximetileno, poliéster-butileno-tereftalato, polipropileno y poliestireno) y acero inoxidable. Es de color blanco con un indicador de dosis integrado y un botón de dosificación de color naranja. La boquilla está cubierta por una tapa protectora desmontable de color naranja. El inhalador se proporciona cerrado en una bolsa protectora de aluminio laminado, que contiene una bolsita de material desecante, situada dentro de un envase de cartón. Envase que contiene 1 inhalador con 60 dosis. Envase que contiene 3 inhaladores con 60 dosis cada uno. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. Para consultar las instrucciones de uso, ver la sección 4.2. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** AstraZeneca AB. SE-151 85 Södertälje. Suecia. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/14/964/001. EU/1/14/964/002. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 19/noviembre/2014. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 04/2015. **11. REGIMEN DE PRESCRIPCION Y DISPENSACION.** Medicamento sujeto a prescripción médica. **12. CONDICIONES DE LA PRESTACION DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.** Aportación reducida (cicero). **13. PRESENTACION Y PRECIOS.** Duaklir Genuair 340 microgramos/12 microgramos polvo para inhalación: Envase con 60 dosis. PVP= 67,55 €; PVPiva = 70,25 €. **Para mayor información, consultar la Ficha Técnica completa y/o dirigirse a AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A., Tfno: 900 200 444.** La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu 30.05.2015 (Corrección QRD Mayo 2015)/QRD (corrigendum procedure)

Referencias: 1. D'Urzo A, Rennard S, Kerwin E, *et al.* Efficacy and safety of fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. Respir Res. 2014;14:123. **2.** Singh D, Jones P, Bateman E, *et al.* Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. BMC Pulm Med. 2014;14:178. **3.** Ficha Técnica Duaklir® Genuair®. **4.** Bateman ED, Chapman KR, Singh D, et al. Aclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). Respir Res. 2015;16(1):92.

NUEVO PARA EPOC

Duaklir® Genuair®
aclidinio/formoterol

PASEAR VUELVE A FORMAR PARTE DE SU VIDA

PRIMER Y ÚNICO LAMA/LABA
con eficacia desmostrada en el alivio de los **SÍNTOMAS MATUTINOS, DIURNOS** y **NOCTURNOS** de la **EPOC**[1-4]

Confianza en la **EXPERIENCIA CLÍNICA DE ACLIDINIO Y FORMOTEROL,** unidos en **DUAKLIR® GENUAIR®**[3]

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

AstraZeneca

ESRDJA0036 Noviembre 2015