

## Derrame pleural persistente

Ana Arévalo Gómez, Victoria Martínez Lago, Susana Rivera García, Luciano Doval Domínguez

Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

### Caso clínico

Varón de 68 años, exfumador. Como antecedentes presentaba hipertensión arterial que trataba con enalapril, obesidad e hiperuricemia y gota. Se había diagnosticado de un Síndrome de Apnea del Sueño en el 99, tratado con CPAP. Las pruebas de función respiratoria mostraban también un componente obstructivo (índice de 66, VEMS 41% (960) y FVC 1.430 (48%)), por lo que recibía tratamiento broncodilatador. En el 2002 sufrió un accidente de tráfico con fracturas costales múltiples y hemotórax que requirió drenaje bilateral. Tenía cervico y lumboartrosis, coxartrosis izquierda y gonartrosis derecha y síndrome del túnel carpiano. Un año antes, tuvo un ingreso por disnea y ortopnea, objetivándose engrosamiento pleural izquierdo que se atribuyó a insuficiencia cardíaca y paquipleuritis residual a hemotórax previo. Ingresó actualmente por disnea progresiva en los últimos años, que se ha agravado en los últimos días a raíz de un cuadro de infección respiratoria. Refiere además síndrome general desde hace un mes con astenia y anorexia, sin adelgazamiento, acompañado de un aumento progresivo del perímetro abdominal. En la exploración física se apreciaba un paciente obeso, con auscultación cardíaca normal e hipofonesis en base izquierda. Abdomen globuloso, sin visceromegalias ni semiología ascítica. Adenopatía de 2 cm en axila izquierda, no dolorosa, sin otras alteraciones relevantes. El hemograma, bioquímica con función renal, transaminasas, glucosa, triglicéridos y colesterol eran normales. El ácido úrico era de 9.2. En la radiografía de tórax se apreciaba

un patrón micronodular con derrame pleural izquierdo, en mayor cuantía que el observado en la radiografía del ingreso previo (fig1 y 2). La gasometría arterial basal mostraba un PH de 7.41, PCO2 45.7, pO2 54.3, HCO3- 27.5.

### Evolución

Con diagnóstico de infección respiratoria e insuficiencia cardíaca, se instaura tratamiento con oxígeno, antibiótico y broncodilatadores, sin mejoría significativa, por lo que se decide solicitar un TC toracoabdominal. En el se aprecian adenopatías paratraqueales bilaterales y subcarinales además del patrón reticulonodular y derrame pleural izquierdo de características crónicas. Las auraminas en esputo y cultivo Lowenstein fueron negativos.

Se realizó toracocentesis diagnóstica que mostró un exudado con ADA de 30, PH 7.43, cultivos negativos y citología sin evidencia de células malignas. Se solicitaron ANAS, ANCAS, Enzima convertidora de Angiotensina, Proteína C reactiva, Factor reumatoide, y precipitinas que fueron negativas. No presentaba hematuria, leucocituria ni proteinuria.

La broncoscopia, lavado bronquioalveolar y el broncoaspirado tampoco mostraron alteraciones. No fue posible realizar biopsia transbronquial por insuficiencia respiratoria.

Posteriormente se solicitó biopsia pleural que mostraba áreas de fibrosis y un discreto infiltrado inflamatorio crónico. No se identificaba malignidad ni granulomas. Se observaba un material acelular, eosinófilo que se teñía con rojo congo

Figuras 1 y 2: evolución de la radiografía de tórax







Indicado en  
**SERETIDE® EPOC\***  
Disfruta la vida

**Única** combinación fija  
aprobada para pacientes con  
EPOC **moderada/grave\***

**Ayude a sus pacientes a sentirse mejor todos los días, semanas, meses, años...**

Las últimas evidencias demuestran que Seretide mejora y mantiene la calidad de vida a largo plazo<sup>1,2</sup>.  
**Ayude a sus pacientes a sentirse mejor durante más tiempo vs control<sup>1,2</sup>.**



[www.centrodeinformación-gsk.com](http://www.centrodeinformación-gsk.com)

**902 202 700**  
[es-ci@gsk.com](mailto:es-ci@gsk.com)



GlaxoSmithKline

\* Tratamiento sintomático de pacientes con EPOC, con un VEMS < 60% del normal (pre-broncodilatador) y un historial de exacerbaciones repetidas, que continúan presentando síntomas significativos a pesar del uso regular de una terapia broncodilatadora.

Combinación fija: de  $\beta_2$  de larga duración y corticoide inhalados según fichas técnicas a 31 de enero de 2008.



**FICHA TÉCNICA REDUCIDA. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO.** Seretide 25/50 microgramos. Suspensión para inhalación en envase a presión. Seretide 25/125 microgramos. Suspensión para inhalación en envase a presión. Seretide 25/250 microgramos. Suspensión para inhalación en envase a presión. Seretide Acualher 50/100 microgramos. Polvo para inhalación. Seretide Acualher 50/250 microgramos. Polvo para inhalación. Seretide Acualher 50/500 microgramos. Polvo para inhalación. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Seretide Suspensión para inhalación en envase a presión. Cada aplicación de Seretide Suspensión para inhalación en envase a presión proporciona: 25 microgramos de salmeterol (como xinafolato de salmeterol) y 50, 125 o 250 microgramos de propionato de fluticasona (liberados de la válvula). Esto equivale a 21 microgramos de salmeterol y a 44, 110 o 220 microgramos de propionato de fluticasona (liberados del aplicador (dosis liberada). Excipientes: Nifedipina (HFA 134). Seretide Acualher. Cada dosis de Seretide Acualher contiene 50 microgramos de salmeterol (como xinafolato de salmeterol) y 100, 250 o 500 microgramos de propionato de fluticasona (liberados de la válvula). Excipientes: lactosa monohidrato. **FORMA FARMACÉUTICA.** Seretide Suspensión para inhalación en envase a presión. Suspensión para inhalación en envase a presión. El cartucho contiene una suspensión de color blanco a blanquecino. Seretide Acualher Polvo para inhalación, premedicado. **DATOS CLÍNICOS. • Indicaciones terapéuticas.** Asma. Seretide está indicado para el tratamiento regular del asma cuando la administración de una combinación (un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada y un corticosteroide por vía inhalatoria) sea apropiada: -pacientes insuficientemente controlados con corticosteroides inhalados y agonistas  $\beta_2$  de acción corta administrados "a demanda"; -pacientes adecuadamente controlados con un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada y con un corticosteroide por vía inhalatoria. Nota: Seretide 25/50  $\mu$ g. Inhalador no se considera adecuado en adultos y niños con asma grave. Seretide 50/100  $\mu$ g Acualher no se considera adecuado en niños y adultos con asma grave. **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.** Seretide Acualher está indicado en el tratamiento sintomático de pacientes con EPOC, con un VEMS < 80% del normal (pre-broncodilatador) y un historial de exacerbaciones repetidas, que continúan presentando síntomas significativos a pesar de su uso regular de una terapia broncodilatadora. • **Posología y forma de administración.** Seretide se administrará solamente por vía inhalatoria. Se hará saber a los pacientes que deben usar diariamente Seretide, a fin de obtener un beneficio óptimo, aun cuando estén asintomáticos. Los pacientes deberán ser reevaluados regularmente por un médico, de manera que la dosis de Seretide que rebolan según sea la óptima y sólo se modifique por consejo médico. **Debe ajustarse la dosis a fin de que se administre la más baja dosis que mantenga un control eficaz de los síntomas. Cuando el control de los síntomas se mantenga con la dosis más baja de la combinación administrada dos veces al día, entonces el siguiente paso podrá consistir en probar el tratamiento exclusivamente con un corticosteroide por vía inhalatoria.** Como alternativa, aquellos pacientes que precisen de un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada podrán recibir Seretide una vez al día si, en opinión de su médico, éste ve el beneficio de un tratamiento simplificado. En caso que la pauta posológica de Seretide sea adecuada a un paciente con antecedentes de síntomas nocturnos, la dosis deberá ser administrada por la noche, mientras que si el paciente presenta un historial de síntomas principalmente diurnos, la dosis deberá administrarse por la mañana. Los pacientes deberán recibir la dosis de Seretide que contenga la cantidad apropiada de propionato de fluticasona adecuada a la gravedad de su enfermedad. Los médicos deben conocer que, en pacientes con asma, el propionato de fluticasona es un esteroide inhalado a la mitad aproximadamente de la dosis diaria en microgramos. Por ejemplo, 100 microgramos de propionato de fluticasona equivalen aproximadamente a 20 microgramos de dexametasona (conteniendo CFC) o budesonida. Si un paciente individual necesitara una posología no incluida en el régimen recomendado, se deberán prescribir las dosis apropiadas de beta-agonista y/o corticosteroide. Dosis recomendadas: - **Asma. Adultos y adolescentes de 12 y más años de edad:** Dos inhalaciones (25 microgramos de salmeterol y 50 microgramos de propionato de fluticasona) de Seretide Suspensión para inhalación en envase a presión, o una inhalación (50 microgramos de salmeterol y 100 microgramos de propionato de fluticasona) de Seretide Acualher dos veces al día; o bien Dos inhalaciones (25 microgramos de salmeterol y 125 microgramos de propionato de fluticasona) de Seretide Suspensión para inhalación en envase a presión, o una inhalación (50 microgramos de salmeterol y 250 microgramos de propionato de fluticasona) de Seretide Acualher dos veces al día; o bien Dos inhalaciones (25 microgramos de salmeterol y 250 microgramos de propionato de fluticasona) de Seretide Suspensión para inhalación en envase a presión, o una inhalación (50 microgramos de salmeterol y 500 microgramos de propionato de fluticasona) de Seretide Acualher dos veces al día. Se puede probar, durante un período de tiempo limitado, la utilización de Seretide como terapia inicial de mantenimiento en adultos y adolescentes con asma persistente moderado (definidos como pacientes con síntomas diurnos, utilización de medicación de rescate diaria y obstrucción de las vías respiratorias de moderada a severa) para los que es esencial un control típico del asma. En estos casos, la dosis inicial recomendada es de dos inhalaciones (25 microgramos de salmeterol y 50 microgramos de propionato de fluticasona) o una inhalación (50 microgramos de salmeterol y 100 microgramos de propionato de fluticasona) dos veces al día. Una vez que se ha alcanzado el control del asma, se debe revisar el tratamiento y considerar si los pacientes deben ser trasladados con corticosteroides inhalados únicamente. Es importante controlar de forma regular a los pacientes a los que se les está disminuyendo el tratamiento. No se ha observado un beneficio claro cuando el compararlo con propionato de fluticasona inhalado solo, usado como terapia inicial de mantenimiento cuando no se cumple uno o dos de los criterios de gravedad. En general los corticosteroides inhalados continúan como primera línea de tratamiento para la mayoría de los pacientes. Seretide no está diseñado para el tratamiento inicial del asma leve. Seretide, en dosis de 50/100 microgramos, no es apropiado en adultos y niños con asma grave. No es necesario establecer la dosis apropiada de corticosteroides inhalados antes de utilizar cualquier combinación fija en pacientes con asma grave. **Niños de 4 y más años:** Dos inhalaciones (25 microgramos de salmeterol y 50 microgramos de propionato de fluticasona) de Seretide Suspensión para inhalación en envase a presión, o una inhalación (50 microgramos de salmeterol y 100 microgramos de propionato de fluticasona) de Seretide Acualher dos veces al día. La dosis máxima permitida en niños de 100 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día (2 inhalaciones de Seretide 25/50 microgramos). Suspensión para inhalación en envase a presión dos veces al día o una inhalación de Seretide Acualher 50/100 microgramos, dos veces al día). No se dispone de datos que apoyen el uso de Seretide en niños menores de 4 años. Se recomienda que los pacientes que experimenten dificultad para sincronizar la utilización del aerosol con la fase de inspiración, utilicen una cámara de inhalación con Seretide inhalador. Se pueden utilizar cámaras como Volumatic o AeroChamber Plus (dependiendo de las recomendaciones nacionales). Existen datos limitados que demuestran un aumento en la exposición sistémica cuando se utiliza la cámara AeroChamber Plus como cámara de inhalación en comparación con la utilización de la cámara Volumatic (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Los pacientes deben ser instruidos en el uso y el cuidado apropiado del inhalador y la cámara. Cualquier cosa se debe contrastar la forma de empleo para asegurar que la cantidad óptima del fármaco inhalado llega a los pulmones. **Los pacientes deben continuar utilizando la misma marca de cámara de inhalación, ya que cambiar de cámara puede tener como resultado que llegue distinta dosis de fármaco a los pulmones** (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). En caso de introducción o cambio de cámara de inhalación, la dosis deberá reducirse a la dosis efectiva más baja. - **EPOC. Adultos:** Una inhalación de 50 microgramos de salmeterol y 500 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día. - **Grupos especiales de pacientes:** No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos o en aquellos con insuficiencia renal. No se dispone de datos sobre el uso de Seretide en pacientes con insuficiencia hepática. **Instrucciones de uso del inhalador:** Se debe enseñar a los pacientes el manejo adecuado de su inhalador (ver prospecto para paciente). Durante la inhalación, es preferible que el paciente esté de pie o sentado. El paciente deberá estar bien hidratado y beber suficiente agua antes de utilizar el inhalador. Antes de usar por primera vez el inhalador quitar el protector del aplicador bucal o boquilla apretando suavemente por los lados, agitar bien el inhalador, coger el inhalador con el pulgar en la base del inhalador, debajo de la boquilla y liberar al aire activaciones hasta que el contador de dosis marque 120 para asegurar, por debajo de la boquilla. 4. Los pacientes deben expulsar tanto aire como les sea posible y volver a colocar la boquilla del inhalador entre los labios y cerrar los labios alrededor de la boquilla. Los pacientes no deben morder la boquilla. 5. Inmediatamente después de comenzar a tomar aire por la boca, los pacientes deben volver a pulsar el botón, colocando el inhalador para liberar Seretide, y continuar tomando aire profunda y constantemente. 6. Mientras continúan la respiración, los pacientes deben retirar el inhalador de la boca y quitar el dedo de la parte superior del inhalador. Los pacientes deben continuar agitando la respiración al tiempo que les sea posible. 7. Si los pacientes deben administrarse otra inhalación, deben mantener el inhalador en posición vertical y esperar medio minuto antes de repetir los pasos 2 a 6. 8. Los pacientes deben volver a colocar el protector de la boquilla inmediatamente en su posición correcta. Colocar la tapa no requiere una fuerza excesiva y se oirá un "click" al colocarla en su posición. **NO SUMERGIR EN AGUA EL ENVASE METÁLICO.** Utilización del Acualher. El dispositivo se abre y prepara desdoblándose la palanca. La boquilla se coloca entonces en la boca y se cierran los labios a su alrededor. La dosis puede inhalarse a continuación y cerrarse el dispositivo. • **Contraindicaciones.** La administración de Seretide está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los principios activos o al excipiente. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO.** El tratamiento del asma debe seguir normalmente un programa escalonado, debiéndose controlar únicamente la respuesta del paciente y mediante pruebas de función pulmonar. Seretide no debe utilizarse para el tratamiento de los síntomas agudos del asma para los que se requiere el uso de un broncodilatador de acción rápida y corta duración de acción. Se advertirá a los pacientes que dispongan en todo momento de su medicación para el alivio de sus síntomas en un ataque de asma agudo. Los pacientes no deben iniciar el tratamiento con Seretide durante una exacerbación aguda grave, o si están sufriendo un empeoramiento significativo o un deterioro agudo del asma. Durante el tratamiento con Seretide pueden producirse acontecimientos adversos graves relacionados con el asma y exacerbaciones. Se debe pedir a los pacientes que continúen el tratamiento pero a su médico si los síntomas del asma siguen sin estar controlados y empeoran tras comenzar el tratamiento con Seretide. La utilización oportuna de broncodilatadores de corta duración de acción para aliviar los síntomas del asma indica un empeoramiento en el control del asma y los pacientes deberán ser examinados por un médico. Un empeoramiento repentino y progresivo en el control del asma puede poner en peligro la vida del paciente, debiendo éste buscar atención médica inmediata. Deberá considerarse el hecho de aumentar la terapia corticosteroidea. Además, en caso de que con la posología actual de Seretide no se consiga controlar adecuadamente el asma, el paciente deberá ser examinado por un médico. Deberá considerarse la posibilidad de incluir terapias con esteroides adicionales. Una vez que se hayan controlado los síntomas del asma, se puede tener en cuenta la posibilidad de reducir gradualmente la dosis de Seretide. Es importante un control de forma regular de los pacientes a los que se les está disminuyendo la dosis de Seretide. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz de Seretide (ver "Posología y forma de administración"). El tratamiento con Seretide no debe suspenderse bruscamente en pacientes con asma debido al riesgo de aparición de exacerbaciones. Debe realizarse un ajuste descendente de la dosis bajo supervisión médica. Los pacientes con EPOC que suspendan el tratamiento pueden sufrir una descompensación de los síntomas y deben ser supervisados por un médico. Como en el caso de todos los medicamentos administrados por vía inhalatoria que contienen corticosteroides, Seretide se administrará con precaución a pacientes con alteraciones cardiovasculares. Ocasionalmente la combinación de salmeterol + propionato de fluticasona puede causar arritmias cardíacas, tales como taquicardia supraventricular, extrasístoles y fibrilación auricular, y un leve descenso transitorio de los niveles de potasio en sangre a niveles de glucosa sanguínea elevados. Por este motivo, Seretide debe emplearse con precaución en pacientes con alteraciones cardiovasculares graves, alteraciones del ritmo cardíaco, diabetes mellitus, hipertensión, hipopotasemia no corregida o en pacientes con predisposición a tener niveles bajos de potasio en sangre. Se ha informado de raras casos de incoherencia en los niveles de glucosa sanguínea (ver "Reacciones adversas"), lo cual debe ser tenido en cuenta cuando se prescribe a pacientes con diabetes mellitus. Al igual que con otra terapia para administración por vía inhalatoria, puede aparecer broncospasmo paradójico, aumentando de forma inmediata la silenciaza tras la administración. Deberá interrumpirse inmediatamente la administración de Seretide; examinar al paciente e instaurar una terapia alternativa si fuera necesario. Seretide Acualher contiene hasta 12.5 miligramos/dosis de lactosa. Esta cantidad no causa normalmente problemas en personas intolerantes a la lactosa. Deberá tenerse cuidado cuando los pacientes pasen a recibir tratamiento con Seretide, particularmente si hubiera alguna razón para suponer que la función corticosteroidea está alterada a causa de un tratamiento previo con esteroides por vía sistémica. Pueden aparecer efectos sistémicos con cualquier corticosteroide administrado por vía inhalatoria, especialmente a dosis elevadas prescritas durante largos períodos. La probabilidad de que estos efectos aparezcan es mucho menor que con corticosteroides administrados por vía oral. Los posibles efectos sistémicos incluyen Síndrome de Cushing, aspecto Cushingoide, supresión corticosteroidal, retraso en el crecimiento de niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral del hueso, cataratas y glaucoma. **Por lo tanto, es importante someter a los pacientes a controles periódicos y reducir la dosis de corticosteroide inhalado a la dosis mínima con la que se mantenga un control eficaz del asma.** Se recomienda controlar de forma regular la altura de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticosteroides inhalados. El tratamiento prolongado con altas dosis de corticosteroides inhalados puede causar supresión corticosteroidal y riesgo de osteoporosis aguda. Los niños y adolescentes < 16 años que reciben dosis más altas que las permitidas de fluticasona (actualmente 1000 microgramos) puede estar, en particular, en situación de riesgo. Se han descrito casos de raras formas de supresión corticosteroidal y riesgo de osteoporosis aguda con dosis de propionato de fluticasona revesadas a 500 microgramos y menores de 100 microgramos. Las situaciones que podrían potencialmente desencadenar una crisis corticosteroidal aguda, incluyen trauma, cirugía, infección o cualquier reducción rápida de la dosis. Los síntomas que aparecen son habitualmente vagos y pueden incluir anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, náuseas, vómitos, hipotensión, disminución del nivel de consciencia, hipoglucemia y convulsiones. Se debe considerar la administración adicional de corticosteroides por vía sistémica durante períodos de estrés o cirugía electiva. La absorción sistémica de propionato de fluticasona y salmeterol se realiza mayoritariamente a través de los pulmones. Como el uso de una cámara de inhalación con un inhalador presurizado puede aumentar la cantidad de fármaco que llega a los pulmones, se debe tener en cuenta que esto podría producir potencialmente un aumento en el riesgo de efectos adversos sistémicos. Los datos farmacocinéticos tras dosis únicas han demostrado que la exposición sistémica a propionato de fluticasona y salmeterol puede aumentar hasta duplicarse cuando se utiliza la cámara AeroChamber Plus como cámara de inhalación del Seretide inhalador en comparación a cuando se utiliza la cámara Volumatic. Los beneficios del tratamiento con propionato de fluticasona por vía inhalatoria deberían reducir la necesidad de administrar esteroides por vía oral, pero los pacientes transferidos que reciben terapia oral con esteroides por vía oral pueden seguir sufriendo un deterioro de la función corticosteroidal durante un tiempo considerable. Los pacientes que han recibido una terapia corticosteroidea de emergencia con dosis altas en el pasado, pueden también estar en situación de riesgo. Esta posibilidad de alteración residual deberá siempre tenerse en cuenta en situaciones de emergencia y electivas que puedan producir estrés, debiéndose considerar la instauración de un tratamiento corticosteroideo apropiado. El grado de insuficiencia corticosteroidal, debiéndose considerar la instauración de un tratamiento corticosteroideo apropiado. El grado de insuficiencia corticosteroidal, debiéndose considerar el riesgo de aparición de efectos secundarios sistémicos de tipo corticosteroideo. También hay un aumento del riesgo de que aparezcan efectos adversos sistémicos cuando se combina el propionato de fluticasona con otros inhibidores potentes del CYP3A4 (ver apartado "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Hubo un aumento de notificaciones de infecciones de las vías respiratorias bajas (especialmente neumonía y bronquitis) durante el estudio de TORCH en pacientes con EPOC que recibieron Seretide Acualher comparado con placebo (ver "Reacciones adversas"). Los pacientes de edad avanzada, pacientes con un índice de masa corporal bajo (< 25 kg/m<sup>2</sup>) y los pacientes disfuncionales como muy graves (VEMS-30 % del normal) tuvieron mayor riesgo de desarrollar neumonía con independencia del estudio. Los médicos deben permanecer alerta ante el posible desarrollo de neumonía y otras infecciones de las vías respiratorias bajas en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de tales infecciones se superponen con frecuencia con las de las exacerbaciones. Si un paciente con EPOC grave ha experimentado neumonía, se debe reevaluar el tratamiento con Seretide Acualher. Los datos de un ensayo clínico (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) sugieren que los pacientes afro-americanos presentaban un mayor riesgo de padecer acontecimientos graves relacionados con el sistema respiratorio de morir durante la utilización de salmeterol en comparación con placebo. No se sabe si era debido a factores farmacológicos u a otro tipo de factores. Por lo tanto, se debe pedir a los pacientes con ascendencia africana o afro-caribeña que continúen con el tratamiento pero a su médico si los síntomas del asma siguen sin estar controlados o empeoran durante el tratamiento con Seretide. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Deberá evitarse la utilización de beta-2 agonistas tanto selectivos como no selectivos en pacientes con asma, a menos que haya razones que obliguen a ello. El uso simultáneo de otros fármacos que contengan agonistas beta-2 adrenergicos puede tener un efecto potencialmente activo. En circunstancias normales, se obtienen bajas concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona después de la inhalación, debido a un intenso metabolismo de primer paso hepático y a un alto aclaramiento sistémico producido por el enzima P450 3A4 en el intestino e hígado. Por lo tanto, es improbable que se produzcan interacciones medicamentosas clínicamente significativas en las que interviene el propionato de fluticasona. En un estudio sobre interacción llevado a cabo con propionato de fluticasona en sujetos sanos, se ha demostrado que 100 mg de dinorvir (potente inhibidor del enzima P450 3A4) dos veces al día puede aumentar varios cientos de veces las concentraciones de propionato de fluticasona en plasma, originando unas concentraciones de cortisol sérico marcadamente reducidas. Se carece de información relativa a esta interacción para el propionato de fluticasona inhalado, pero se espera un importante aumento en los niveles plasmáticos de propionato de fluticasona. Se han notificado casos de Síndrome de Cushing y de supresión corticosteroidal. Deben evitarse el uso de la combinación, a menos que el beneficio potencial para el paciente sea mayor que el riesgo de aparición de efectos secundarios sistémicos de tipo corticosteroideo. En un pequeño estudio realizado en voluntarios sanos, el ketoconazol, inhibidor ligeramente menos potente del CYP3A, produjo un aumento de la exposición a propionato de fluticasona tras una única inhalación del 150%. Esto produjo una mayor reducción de los niveles de cortisol plasmático en comparación con el propionato de fluticasona solo. También se espera que el tratamiento concomitante con otros inhibidores potentes del CYP3A, como el itraconazol, aumente la exposición sistémica de propionato de fluticasona y el riesgo de efectos adversos sistémicos. Se recomienda tener precaución y evitar, en la medida de lo posible, el tratamiento a largo plazo con estos fármacos. **Embarazo y lactancia.** No existen datos suficientes sobre el uso de salmeterol y propionato de fluticasona durante el embarazo y lactancia en humanos para poder evaluar los posibles efectos adversos. En estudios realizados con animales, se produjeron anomalías fetales tras la administración de agonistas del receptor beta-2 adrenérgico y glucocorticosteroides. Sólo se debe considerar la administración de Seretide a mujeres embarazadas si el beneficio esperado para la madre supera cualquier posible riesgo para el feto. En mujeres embarazadas se debe utilizar la dosis mínima eficaz de propionato de fluticasona requerida para mantener un control adecuado del asma. No se dispone de datos relativos a la leche humana. En ratas, tanto salmeterol como propionato de fluticasona se excretan en la leche. Únicamente se deberá considerar la administración de Seretide a mujeres embarazadas si el beneficio esperado para la madre supera cualquier posible riesgo para el niño. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **Reacciones adversas.** Como Seretide contiene salmeterol y propionato de fluticasona, es de esperar que aparezcan reacciones adversas de naturaleza y gravedad similares a las atribuidas a cada uno de los compuestos. No aparecen reacciones adversas adicionales tras la administración conjunta de los dos compuestos. A continuación se indican los efectos adversos asociados a salmeterol/propionato de fluticasona, clasificados por órgano, sistemas y frecuencia. Las frecuencias se han definido de la siguiente forma: muy frecuentes (> 1/10), frecuentes (> 1/100 y < 1/10), poco frecuentes (> 1/1000 y < 1/100), raras (> 1/10000 y < 1/1000) y muy raras (< 1/10000), incluyendo notificaciones aisladas. Las reacciones muy frecuentes, frecuentes y poco frecuentes se han identificado generalmente a partir de los datos de ensayos clínicos. No se ha tenido en cuenta la incidencia en el caso del placebo. Los acontecimientos muy raras se refieren generalmente de datos notificados espontáneamente.

Clasificación de órganos	Efecto adverso	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Candidiasis en la boca y garganta Neumonía Bronquitis	Frecuentes *Frecuentes *Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones: Reacciones de hipersensibilidad cutánea Angioedema (principalmente edema facial y orofaríngeo), síntomas respiratorios (diseño y/o broncoespasmo) y reacciones anafilácticas, incluyendo shock anafiláctico.	Poco frecuentes Muy raras
Trastornos endocrinos	Síndrome de Cushing, aspecto Cushingoide, supresión corticosteroidal, retraso en el crecimiento de niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral del hueso, cataratas y glaucoma	Muy raras
Metabolismo & trastornos de la nutrición	Hipercalcemia Hiperglucemia	#Frecuentes Muy raras
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad, trastornos del sueño y cambios en el comportamiento, incluidos hiperactividad e inestabilidad (predominantemente en niños)	Muy raras
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Temblor	*Muy frecuente Frecuente
Trastornos cardíacos	Palpitaciones Taquicardia Arritmias cardíacas (incluyendo fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístoles)	Frecuentes Poco frecuente Muy raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Nasofaringitis Iritación de garganta Ronquera / disfonía Sinusitis Broncoespasmo paradójico	**Muy Frecuentes Frecuentes Frecuentes *Frecuentes Muy raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Contusiones	*Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares Fracturas traumáticas Atralgia Mialgia	Frecuentes *Frecuentes Muy raras Muy raras

\* Notificado frecuentemente con placebo. \*\* Notificado muy frecuentemente con placebo. # Notificado durante un estudio EPOC de 3 años

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B et al. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med 2007; 356: 775-88.  
2. Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA et al. The Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations by Salmeterol/Fluticasone Propionate or Tiotropium Bromide. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 17-26.

Se han comunicado efectos secundarios farmacológicos de un tratamiento con un agonista beta-2, tales como temblor, palpitaciones y cefalea, pero mejoran a ser transitorios y disminuyen con una terapia regular. Debido al componente propionato de fluticasona, algunos pacientes pueden padecer rinitis y candidiasis (alta) en boca y garganta. Tanto la rinitis como la candidiasis pueden aparecer haciendo gargantitos con agua fría utilizar este producto. La candidiasis sistémica puede tratarse mediante una terapia antifúngica típica mientras se continúa el tratamiento con Seretide. Se han notificado casos de neumonía en estudios de pacientes con EPOC. Los posibles efectos sistémicos incluyen Síndrome de Cushing, aspecto Cushingoide, supresión corticosteroidal, retraso en el crecimiento de niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral del hueso, cataratas y glaucoma (ver el apartado "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Se ha informado de raras casos de incoherencia en los niveles de glucosa sanguínea (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Como sucede con cualquier otra terapia administrada por vía inhalatoria, puede aparecer broncospasmo paradójico (ver el apartado "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Sobredosis.** No se dispone de datos procedentes de ensayos clínicos relativos a la sobredosis con Seretide, no obstante, a continuación se facilitan datos acerca de la sobredosis con ambos fármacos: Los signos y síntomas de una sobredosis con salmeterol son temblor, cefalea, y taquicardia. Los antídotos preferidos son fármacos beta-2 adrenergicos cardiosélectivos, los cuales deberán usarse con precaución en pacientes con antecedentes de broncoespasmo. Si el tratamiento con Seretide Acualher ha de interrumpirse debido a una sobredosis del componente agonista beta, deberá considerarse la administración de un tratamiento esteroideo de sustitución adecuado. También puede aparecer hipopotasemia y debe considerarse la reposición de potasio. **Aguda:** La inhalación de forma aguda de dosis de propionato de fluticasona, superiores a las recomendadas, puede conducir a un efecto temporal de la función corticosteroidal. Esto no hace necesario tomar ninguna acción de emergencia ya que la función corticosteroidal se recupera en algunos días, como se comprueba en las determinaciones de cortisol en plasma. **Sobredosis crónica de propionato de fluticasona:** Seretide Suspensión para inhalación en envase a presión. **PERIODO DE VALIDEZ Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN.** Seretide Suspensión para inhalación en envase a presión: 12 meses. No conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar. Conservar protegido de la luz solar directa. El envase contiene un líquido a presión. El envase no debe ser perforado, roto o quemado aun cuando aparentemente esté vacío. Como en el caso de la mayoría de los medicamentos administrados por vía inhalatoria en envases presurizados, puede disminuir el efecto terapéutico si el envase se enfría. Seretide Acualher: 18 meses. No conservar a temperatura superior a 30°C. **INSTRUCIONES Y CONTENIDO DEL ENVASE.** Seretide Suspensión para inhalación en envase a presión: La suspensión está contenida en un envase presurizado de 8 ml, de aleación de aluminio, lacado en su cara interna y sellado con una válvula dosificadora. Los envases se acoplan a aplicadores de plástico provistos de una boquilla y ajustados a un protector contra el polvo. El cartucho tiene un contador de dosis accionado, que indica en número de aplicaciones de fármaco que quedan. El número se ve por una ventana que hay en la parte superior del aplicador. Un envase presurizado libera 120 aplicaciones. Los envases presurizados se disponen en estuches de cartón que contienen 1 Acualher x 80 dosis. **INSTRUCCIONES DE USOMANIPULACIÓN.** Seretide Suspensión para inhalación en envase a presión: Se debe informar cuidadosamente a los pacientes acerca del uso correcto de su inhalador (véase prospecto para paciente). No se requieren instrucciones especiales de uso. Seretide Acualher El Acualher libera un polvo que se inhala en los pulmones. El dispositivo se abre y prepara desdoblándose la palanca. La boquilla se coloca entonces en la boca y se cierran los labios a su alrededor. La dosis puede inhalarse a continuación y cerrarse el dispositivo. Un indicador de dosis en el Acualher señala el número de dosis que quedan. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** GlaxoSmithKline, S.A. P.T.M. C/Severo Ochoa 2 28760 - Tres Cantos (Madrid) España. **RECOMENDACIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Especialidad de atención reducida. **PRESENTACIONES Y PRECIOS.** SERETIDE SUSPENSION PARA INHALACION EN ENVASE A PRESION. Seretide Inhalador 25/50 x 120 dosis. PVP: 39.89 €. PVP-IVA: 41.28 €. Seretide Inhalador 25/125 x 120 dosis. PVP: 57.67 €. PVP-IVA: 59.98 €. Seretide Inhalador 25/250 x 120 dosis. PVP: 78.25 €. PVP-IVA: 81.36 €. SERETIDE ACUALHER. Seretide Acualher 50/100 x 60 dosis. PVP: 44.10 €. PVP-IVA: 45.86 €. Seretide Acualher 50/250 x 60 dosis. PVP: 59.16 €. PVP-IVA: 61.92 €. Seretide Acualher 50/500 x 60 dosis. PVP: 79.84 €. PVP-IVA: 83.03 €. **FECHA DE LA ÚLTIMA ACTUALIZACIÓN:** Diciembre de 2007. **Para mayor información consultar la ficha técnica completa del producto.**

(fig 3) con birrefringencia verde manzana bajo la luz polarizada, que no desaparecía con la predigestión con permanganato potásico, sugestiva de amiloide tipo AL. Se realizó biopsia de la adenopatía axilar izquierda en la que presentaba también material amiloide, que no se identificó en la biopsia de grasa subcutánea abdominal realizada posteriormente. Con el fin de descartar asociación a mieloma se solicitó proteinograma, en el que presentaba una ganmapatía monoclonal IgM Kappa 2260mg/dl, sin proteinuria de Bence Jones ni lesiones líticas en la serie ósea.

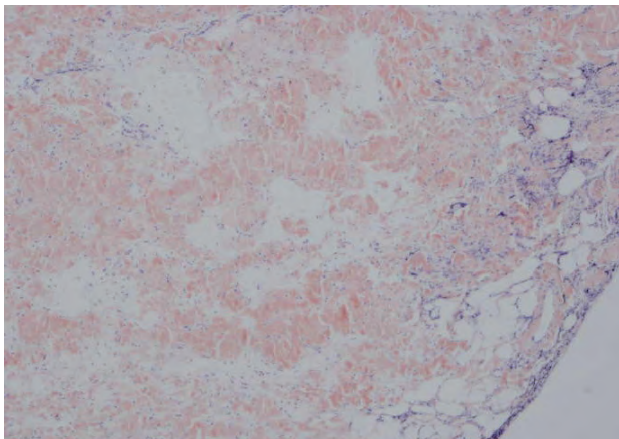
Se consultó con el Servicio de Medicina Nuclear la posibilidad de realizar ganmagrafía con amiloide sérico P (SAP, glicoproteína plasmática presente en los depósitos de amiloide) marcado radioactivamente, para demostrar la captación de amiloide en el intersticio pulmonar. No fue posible por la ausencia de reactivo.

Finalmente se realizó ganmagrafía con pirofosfatos que no sugería amiloidosis cardiaca aunque demostró depósito de los mismos a nivel pulmonar y región anterior abdominal (fig 4).

Con el diagnóstico de amiloidosis primaria AL se remitió al Servicio de Hematología, iniciándose tratamiento con melfalán y corticoides.

**Diagnóstico:** Amiloidosis sistémica AL con afectación predominantemente pulmonar.

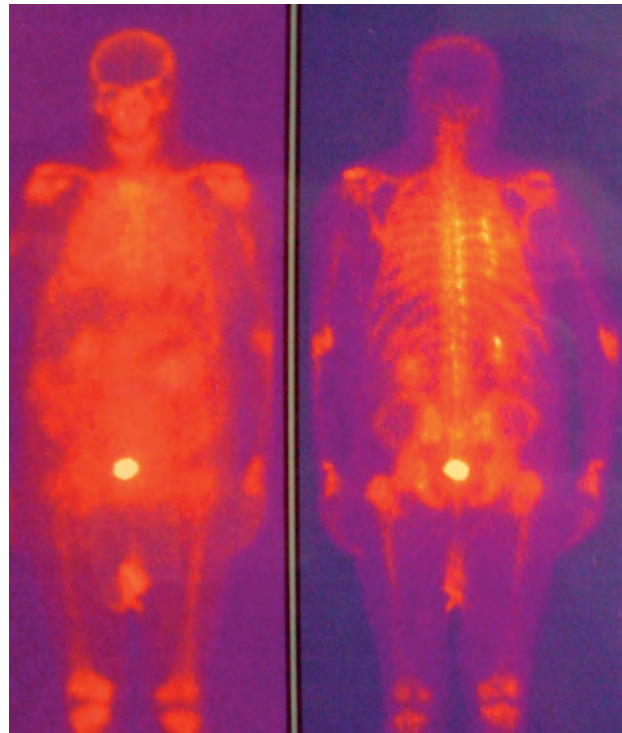
Figura 3: biopsia pleural; tinción rojo congo



## Comentario

La amiloidosis es una enfermedad poco frecuente originada por el depósito anormal de material amiloide en distintas partes del organismo. Puede ser primaria o idiopática, en la cual una población monoclonal de células plasmáticas fabrica cantidades elevadas de cadenas ligeras de inmunoglobulinas que se depositan en forma de depósitos extracelulares, y que puede ocurrir en asociación con cualquier forma de discrasia de células B<sup>(1,2)</sup> (fundamentalmente mieloma múltiple y ganmapatías monoclonales de significado incierto y en casos raros macroglobulinemia de Waldenström), o secundaria, asociada a procesos inflamatorios e infecciosos crónicos<sup>(3)</sup>. El material amiloide es AL en la amiloidosis primaria y AA en la secundaria. Puede ser localizada, es decir, circunscrita

Figura 4: gammagrafía con pirofosfatos



a un órgano, o sistémica, si compromete a varios órganos. Aunque el más frecuentemente dañado es el riñón, puede afectar a cualquier localización. La afectación pulmonar puede ser parenquimatosa o en el árbol traqueobronquial, con un patrón localizado o difuso<sup>(3,4)</sup>. Es poco frecuente en la amiloidosis secundaria y frecuente en la primaria, donde adopta la forma de acumulación septal alveolar difusa, que se manifiesta en la radiografía como infiltrados reticulares o reticulonodulares. Puede haber también derrame pleural secundario a afectación pleural o por insuficiencia cardiaca secundaria a depósito de amiloide en el corazón<sup>(3,4,5)</sup>. Para el diagnóstico de amiloidosis AL es necesaria la demostración histológica del material amiloide en grasa subcutánea<sup>(6)</sup>, recto, médula ósea o del órgano afecto<sup>(1-3,6)</sup>. Este material se tiñe con rojo congo, y tiene birrefringencia verde manzana con la luz polarizada. Tras realizar predigestión con permanganato potásico persiste la tinción en caso de amiloidosis tipo AL, y desaparece en la AA<sup>(1-3)</sup>. Así mismo es necesario demostrar la presencia de un desorden monoclonal de células plasmáticas. La ganmagrafía con componente P sérico del amiloide marcada con tecnecio identifica los depósitos de amiloide con una gran sensibilidad y especificidad, pero su disponibilidad es escasa<sup>(3,7,8)</sup>. El pronóstico es malo en los pacientes con amiloidosis sistémica que presentan afectación pulmonar, con una supervivencia de 16 meses en algunas series. El tratamiento de la amiloidosis AL consiste en melfalán y corticoides, y trasplante de células hematopoyéticas en casos seleccionados<sup>(9,10)</sup>.

La presencia de un derrame pleural persistente asociado a un patrón intersticial reticulonodular, hace necesario descartar una amiloidosis, fundamentalmente en el contexto de un desorden de células B.



## Bibliografía

1. Glenner, GG. Amyloid deposits and amyloidosis. The  $\beta$ -fibrilloses. *N Engl J Med* 1980; 302:1283.
2. Kyle, RA, Greipp, PR. Amyloidosis (AL). Clinical and laboratory features in 229 cases. *Mayo Clin Proc* 1983; 58:665.
3. HJ Lachman and PN Hawkins. Amyloidosis and the lung. *Chron Respir Dis* 2006; 3:203-214
4. Howard, ME, Ireton, J, Daniels, F, et al. Pulmonary presentations of amyloidosis. *Respirology* 2001; 6:61.
5. Berk, JL, Keane, J, Seldin, DC, et al. Persistent pleural effusions in primary systemic amyloidosis: etiology and prognosis. *Chest* 2003; 124:969.
6. Duston, MA Skinner, M, Shirahama, T, Cohen, AS. Diagnosis of amyloidosis by abdominal fat pad aspiration. Analysis of four years' experience. *Am J Med* 1987; 82:412.
7. Hawkins, PN, Serum amyloid P component scintigraphy for diagnosis and monitoring amyloidosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11:649.
8. Hawkins, PN, Pepys, MB. Imaging amyloidosis with radiolabelled SAP. *Eur J Nucl Med* 1995; 22:595.
9. Arnaud Jaccard, M.D et al. High-Dose Melphalan vs Melphalan plus Dexamethasone for AL Amyloidosis. *N. Engl J Med* 2007; 357; 11:1083-1093.
10. Dember, LM. Emerging treatment approaches for the systemic amyloidoses. *Kidney Int* 2005; 68:1377.

# Síndrome mielodisplásico secundario a tratamiento de tumores sólidos

María Jesús Blanco Sánchez, Vanessa Pachón Olmos, M<sup>a</sup> Pilar Garrido López

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal

## Resumen

Las neoplasias hematológicas secundarias representan una complicación infrecuente pero grave del tratamiento oncológico. El diagnóstico se basa en la sospecha clínica, las alteraciones morfológicas y el estudio citogenético. Su pronóstico es ominoso, siendo la única terapia curativa en la actualidad el trasplante alogénico de médula ósea, con tasas de curación a los 5 años del 25-30%.

Presentamos el caso de una paciente con antecedentes de carcinoma de cervix y adenocarcinoma de mama en respuesta completa que tres años después del diagnóstico desarrolla un síndrome mielodisplásico.

El interés del estudio de síndromes mielodisplásicos secundarios radica no sólo en el aumento de su incidencia, sino también en la dificultad de tratamiento y mal pronóstico a corto plazo.

**Palabras claves:** Síndrome mielodisplásico. Agentes alquilantes. Antraciclinas. Tratamiento.

## Abstract

Secondary hematological malignancies represent an infrequent but severe complication of cancer treatment. Diagnosis is based on clinical suspicion, morphological alterations and cytogenetic studies. Prognosis is uniformly dismal, and nowadays the only curative therapy is allogenic transplantation of bone marrow, with recovery rates between 25 and 30% within 5 years.

We describe the case report of a patient with a history of antecedent carcinoma of the uterin cervix and breast carcinoma in complete response who has developed a myelodysplastic syndrome three years after her diagnostic.

The interest on the study of myelodysplastic syndromes is based not only on the increase of their incidence, but also on the difficulty of their treatment and short-term bad prognosis.

**Keywords:** Myelodysplastic syndrome. Alkylating agents. Anthracyclines. Treatment

## Introducción

Las neoplasias hematológicas secundarias representan una complicación infrecuente pero grave del tratamiento en pacientes con cáncer. La incidencia real es desconocida dada la heterogeneidad de los tumores sólidos, su pronóstico y tratamiento.

La importancia de estas neoplasias secundarias ha ido en aumento en los últimos años debido al uso cada vez más frecuente de agentes dañinos para el ADN, el empleo de estos quimioterápicos en distintas combinaciones y en do-

sis cada vez mayores, y por el aumento de la supervivencia media de los pacientes oncológicos. Teniendo en cuenta las escasas perspectivas de curación con los tratamientos actuales, es necesario técnicas de prevención y de diagnóstico precoz de estas neoplasias así como optimizar e individualizar el tratamiento en los pacientes con tumores sólidos.

A continuación presentamos el caso de una mujer con antecedentes de cáncer de cervix y cáncer de mama en respuesta completa que padece tres años después de dichas patologías síndrome mielodisplásico secundario