

el desarrollo de insuficiencia cardiaca congestiva o muerte por obstrucción valvular aguda⁴. No hemos encontrado ningún caso publicado tratado solo con anticoagulación.

Como conclusión, podemos decir que aunque la cirugía se considera el tratamiento de elección de los trombos tumorales en VCI y/o intracardiacos, en caso de pacientes con enfermedad avanzada o irreseccable o en los que rechacen cirugía, la anticoagulación crónica también podría ser una opción terapéutica válida. Consideramos que probablemente en muchos casos coexiste trombo tumoral y no tumoral, ya que es lógico pensar que una ocupación tumoral de la luz favorece a su vez la trombosis no tumoral, lo que explicaría la resolución casi completa con el tratamiento anticoagulante en este caso.

Bibliografía

- Gadducci A, Sartori E, Landoni F, Zola P, Maggino T, Urgesi A, et al. Endometrial stromal sarcoma: Analysis of treatment failures and survival. *Gynecol Oncol*. 1996;63:247-53.
- Montag TW, Manart FD. Endolymphatic stromal myositis: Surgical and hormonal therapy for extensive venous recurrence. *Gynecol Oncol*. 1989;33:255-60.

- Renzulli P, Weimann R, Barras JP, Carrel TP, Candinas D. Low-grade endometrial stromal sarcoma with inferior vena cava tumor thrombus and intracardiac extension: Radical resection may improve recurrence free survival. *Surg Oncol*. 2009;18:57-64.
- Jibiki M, Inoue Y, Sugano N, Iwai T, Katou T. Tumor thrombectomy without bypass for low-grade malignant tumors extending into the inferior vena cava: Report of two cases. *Surg Today*. 2006;36:465-9.

Francisco Javier Garcipérez de Vargas^{a,*}, Gonzalo Marcos^a y Sergio Luis Moyano Calvente^b

^a Servicio de Cardiología, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

^b Servicio de Radiología, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fj.garci@hotmail.com (F.J. Garcipérez de Vargas).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2013.11.015>

Mutación S1455X del CFTR y colonización de vías aéreas altas por *Pseudomonas aeruginosa*



S1455X CFTR Mutation and Upper Airway Colonization With *Pseudomonas aeruginosa*

Sr. Director:

La fibrosis quística (FQ) es un ejemplo clásico de enfermedad genética con un patrón hereditario autosómico recesivo y múltiples alelos conocidos. Es producida por una disfunción del regulador de conductancia transmembrana de FQ (CFTR), como consecuencia de mutaciones del gen CFTR. No todas las mutaciones están asociadas a la expresión de la enfermedad. La mutación S1455X es una mutación muy poco frecuente del CFTR (prevalencia de 0,22% en la población de nuestra clínica). Se ha descrito que los individuos portadores de esta mutación, de haberlos, tienen síntomas tan solo leves. Describimos a 2 hermanos gemelos, portadores de la mutación S1455X, que han manifestado una colonización de las vías aéreas altas por *Pseudomonas aeruginosa*, una observación que no se había presentado con anterioridad¹⁻⁴.

Los pacientes A y B son hermanos gemelos monocigotos y tienen actualmente 2 años de edad. Tras el parto el paciente A fue ingresado en la unidad de cuidados intensivos neonatales durante 7 días a causa de una dificultad respiratoria leve. El examen de detección sistemática neonatal mediante tripsinógeno inmunorreactivo (IRT) dio un resultado próximo al límite superior de la normalidad (65 mcg/l; valor normal <77 mcg/l). A la edad de 7 meses al paciente A se le diagnosticó una bronquitis y se le administró tratamiento inhalatorio con albuterol y fluticasona. A la edad de 13 meses fue ingresado en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) con letargia debida a una deshidratación hiponatremia grave y alcalosis metabólica hipoclorémica e hipopotasémica. En ese momento se estableció el diagnóstico de FQ (concentraciones de cloruro en sudor de 101,6 mEq/l y 105,8 mEq/l; mutaciones: F508del y S1455X). El paciente presenta una suficiencia pancreática y tiene un crecimiento normal (peso: percentiles 75-90; altura: percentil 90). En cultivos de muestras faríngeas seriadas obtenidas con escobillón se ha aislado *Pseudomonas aeruginosa*.

El paciente B fue diagnosticado a la edad de 13 meses tras el diagnóstico de FQ en su hermano (concentraciones de cloruro en sudor:

80,7 mEq/l y 81,7 mEq/l, mutaciones: F508del, S1455X). El paciente muestra una suficiencia pancreática y crece bien (peso: percentil 50; altura: percentil 75). En los cultivos de muestras faríngeas obtenidas con escobillón se ha aislado repetidamente *Pseudomonas aeruginosa*.

Los 2 hermanos presentados aquí ilustran el concepto de que la mutación S1455X del gen CFTR en combinación con la mutación F508del puede asociarse a una colonización temprana de las vías aéreas superiores por *Pseudomonas aeruginosa*, observación esta que no se ha descrito anteriormente en la literatura. En casos descritos con anterioridad de mutación S1455X del gen CFTR la prueba de sudor había sido anormal, pero no se habían detectado anomalías en el sistema respiratorio^{1,2}. Tan solo se ha descrito el caso de un niño con una enfermedad pulmonar leve por infección por *Haemophilus influenzae* e hiponatremia persistente durante una ola de calor³.

La mutación S1455X es una mutación de falta de sentido, que da lugar a una interrupción transcripcional pretérmino del gen CFTR. Más concretamente, el codón correspondiente a la serina en el residuo aminoácido 1455 es sustituido por un codón de detención, y de ahí la designación de S1455X¹. En la descripción inicial de Mickle et al. la mutación S1455X se asoció únicamente a una elevación de la concentración de cloruro en el sudor¹. Los experimentos *in vitro* predijeron la preservación de la función del CFTR en las células pulmonares y pancreáticas¹. Posteriormente, Moyer et al. sugirieron que el defecto en la función del canal del cloro del CFTR-S1455X se debe a una polarización errónea del canal hacia la membrana lateral en vez de la apical⁴.

Los casos descritos anteriormente en la literatura que eran heterocigotos, compuestos para las mutaciones F508del y S1455X, presentaron un fenotipo leve, en el sentido de que el S1455X se asociaba a síntomas leves y a un pronóstico favorable, a pesar de que se acompaña de una mutación grave como la F508del^{2,3}. Aunque nuestros pacientes pediátricos son portadores del mismo genotipo, parecen tener una forma de presentación clínica más grave que la predicha por estudios anteriores, y ello nos lleva a especular con la posibilidad de que pueda predominar la mutación F508del. Los casos presentados reiteran el concepto de una correlación variable entre el genotipo y el fenotipo de la FQ.

Autoría

Efthimia Kalamouka y Argyri Petrocheilou han participado por igual en la elaboración de la Carta.

Bibliografía

- Mickle JE, Macek Jr M, Fulmer-Smentek SB, Egan MM, Schwiebert E, Guggino W, et al. A mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene associated with elevated sweat chloride concentrations in the absence of cystic fibrosis. *Hum Mol Genet.* 1998;7:729-35.
- Salvatore D, Tomaiuolo R, Vanacore B, Elce A, Castaldo G, Salvatore F. Isolated elevated sweat chloride concentrations in the presence of the rare mutation S1455X: An extremely mild form of CFTR dysfunction. *Am J Med Genet A.* 2005;133A:207-8.
- Epaud R, Girodon E, Corvol H, Niel F, Guignon V, Clement A, et al. Mild cystic fibrosis revealed by persistent hyponatremia during the French 2003

heat wave, associated with the S1455X C-terminus CFTR mutation. *Clin Genet.* 2005;68:552-3.

- Moyer BD, Denton J, Karlson KH, Reynolds D, Wang S, Mickle JE, et al. A PDZ-interacting domain in CFTR is an apical membrane polarization signal. *J Clin Invest.* 1999;104:1353-61.

Efthimia Kalamouka^a, Argyri Petrocheilou^{a,*}, Athanasios G. Kaditis^b y Stavros-Eleftherios Doudounakis^a

^a Cystic fibrosis Center, Agia Sophia Children's Hospital, Atenas, Grecia

^b First Department of Pediatrics, University of Athens Medical School, Agia Sophia Children's Hospital, Atenas, Grecia

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: apetroch@gmail.com (A. Petrocheilou).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2013.10.013>

Efecto de la nebulización dirigida de fármacos en la administración pulmonar



Effect of Drug-Targeting Nebulization on Lung Delivery

Sr. Director:

Resulta difícil encontrar un nebulizador más eficiente para mejorar la eficacia del aporte de fármacos directamente a los pulmones. Los nebulizadores adaptativos se diseñaron para administrar los fármacos durante un periodo específico de la inspiración, según el lugar diana al que se pretende llevarlos (*nebulización dirigida de fármacos*). Recientemente se ha añadido a los nebulizadores adaptativos el control del patrón de inhalación (por ejemplo: AKITA[®])¹. El objetivo de nuestro estudio fue medir la dosis inhalada y la biodisponibilidad pulmonar mediante la nebulización dirigida de fármacos, en comparación con la nebulización continua clásica.

Utilizamos el dispositivo AKITA[®] (Activaero; Alemania) que permite un flujo y un volumen de inhalación individualizados y controlados y varias inhalaciones. El fármaco aerosolizado se reguló de forma continua o mediante uso dirigido (*fig. 1*) durante cada inspiración controlada (4 seg). El número de inspiraciones fue de 43 u 86, respectivamente.

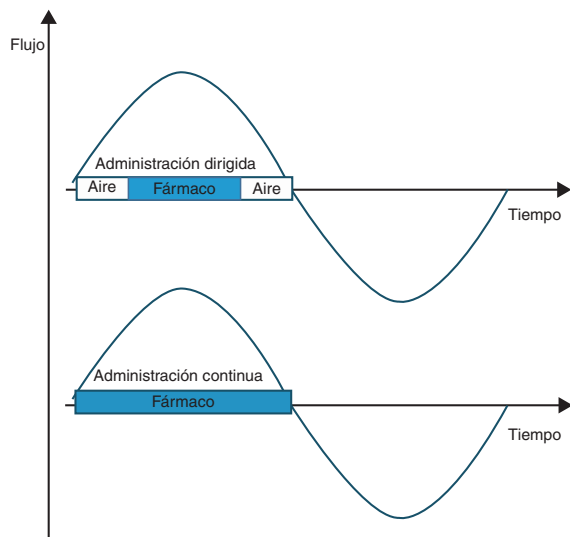


Figura 1. Diagrama de ambas modalidades de nebulización durante un ciclo inspiratorio.

Se midió la dosis inhalada de una solución de amikacina (125 mg/ml^{-1}) *in vitro* mediante una determinación gravimétrica residual². Se seleccionó a 5 voluntarios sanos varones no fumadores (media de edad $27,8 \pm 4,7$). Se obtuvo la aprobación del comité ético.

Se asignó aleatoriamente la administración de una solución de salbutamol (GlaxoSmithKline, Bélgica) (625 mg/ml^{-1}) mediante nebulización continua o dirigida.

Los sujetos deglutieron 100 ml de un carbón activado antes y después de la nebulización (Carbomix, Norit, Países Bajos). Se obtuvieron muestras de orina antes de la nebulización y luego al cabo de 30 min (Cu-30) en cada micción espontánea y al cabo de 240 min (Cu-240) tras el inicio de la nebulización. Se registró el volumen de cada micción.

Se realizaron análisis por triplicado del salbutamol en las muestras de orina mediante HPLC³. Se calculó la cantidad de salbutamol excretada en la orina (Cu), multiplicando la concentración por el volumen de cada muestra. Se comparó la biodisponibilidad pulmonar mediante la Cu-30.

Los valores medios de los parámetros antropométricos y espirométricos fueron los siguientes: altura $177,6 \pm 8,8 \text{ cm}$ y peso $80,0 \pm 19,6 \text{ kg}$, FVC $103,7 \pm 16,8\%$ del valor esperado y FEV1 $100,3 \pm 14,5\%$ del valor esperado.

La dosis inhalada no fue significativamente diferente (15,8 frente a 16,5%, respectivamente, $p=0,975$) pero la cantidad de fármaco emitida fue el doble con la modalidad de nebulización continua en comparación con la dirigida ($p < 0,001$).

Las cantidades de salbutamol excretadas se resumen en la *tabla 1*. La Cu-30 fue similar con ambas modalidades ($p=0,947$). La cantidad acumulada de salbutamol excretada en la orina fue significativamente superior con la modalidad de nebulización dirigida ($p < 0,05$).

La biodisponibilidad pulmonar del salbutamol nebulizado es una medida reproducible y predictiva del depósito del fármaco en

Tabla 1

Cantidad de salbutamol excretado (mcg) obtenida durante la nebulización con la modalidad de administración continua o discontinua en 5 individuos sanos

	Continuo	Discontinuo
Cu-30	36,69 \pm 31,56	35,56 \pm 28,39
Cu-60	30,59 \pm 15,63	51,72 \pm 37,24
Cu-240	51,08 \pm 25,87	84,89 \pm 36,47
Cantidad acumulativa	118,36 \pm 47,77	172,18 \pm 46,82

Los resultados se expresan en forma de media \pm DE.

* $p < 0,05$.