

homogeneous pattern), with anti-ds-DNA weakly positive, while perinuclear and cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody (p-ANCA and c-ANCA, respectively) were negative. Serum C3 and C4 levels were decreased (30 mg/dL and 7 mg/dL, respectively). According to results, a diagnosis of SLE presenting with acute pneumonitis was made. On the 4th day, the patient was started with 1 g intravenous methyl prednisolone once a day for 3 days, followed by tablet hydroxychloroquine 400 mg daily and tablet prednisone 1 mg/kg daily for 6 weeks with gradually tapering of prednisolone to a maintenance dose of 10 mg daily. From two months after, her chest X-ray has shown practical resolution (Fig. 1C). At six month later, computed tomography described adhesions of the right side with no other specific abnormalities (Fig. 1D).

Acute lupus pneumonitis (ALP) is an uncommon manifestation of lupus, affecting less than 2% of cases. It is often life threatening once ventilator failure sets in, with mortality rate of more than 50%, despite of the treatment.³ The main pathology in ALP could be the acute alveolar capillary unit injury.⁴ Lupus pneumonitis presents with acute onset of fever, cough, tachypnea and hypoxia. The usual radiological sign of lupus pneumonitis is consolidation in one or more lung areas, typically basal and bilateral, often associated with pleural effusion and pulmonary arterial hypertension.⁵ Our case was difficult to diagnose at first, since the onset symptoms indicated infection etiology and do the relevant work up. We have excluded infective pneumonia by repeated sputum analyses and single BAL fluid examination; alveolar hemorrhage since there were no hemoptysias and Hemosiderin-laden macrophage was absent in BAL fluid. The mainstay of acute lupus pneumonitis treatment is the systemic corticosteroids usage (prednisone 1–1.5 mg/kg/d divided accordingly), although despite high-dose corticosteroid usage, the lupus pneumonitis mortality remains high.³ If there is no response to oral corticosteroids within 72 h and the patient has marked tachypnea, hypoxemia or suspected diffuse alveolar hemorrhage, treatment should include intravenous corticosteroid pulse therapy (i.e., 1 g methylprednisolone per day for 3 days).³ The corticosteroid improvement was impressive in our case, noticed on the very first day.

In conclusion, acute lupus pneumonitis can be the initial manifestation of SLE. ALS diagnosis is essential, by excluding other causes of lung infiltration, such are infective pneumonia (bacterial, mycobacterial, fungal and viral), organizing pneumonia (OP), alveolar hemorrhage, pulmonary embolism and volume

overload state, due to either renal failure or to congestive heart failure.⁶ Also, it is critically important to differentiate ALP from diffuse alveolar hemorrhage (DAH) which may have similar clinical presentation, laboratory immunology testing (ANA, anti-dsDNA) and radiographic findings, with almost equally grave prognosis. ESR and CRP may be used to support clinical suspicion. Unlike ESR, CRP (or hs-CRP) elevation is only modest in active SLE without infection, while a high hs-CRP level (>5–6 mg/dL) is a strong predictor of infection. Also, ESR/CRP ratio >15 suggests lupus flare, while ratio <2 suggests infection.⁷

References

1. Todd NW, Wise RA. Respiratory complications in the collagen vascular diseases. *Clin Pulm Med*. 1996;3:101–12.
2. Orens JB, Matrinez FJ, Lynch JP III. Pleuropulmonary manifestation of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 1994;20:159–93.
3. Corte TJ, du Bois RM, Wells AU. Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine. In: The lungs and connective tissue diseases. 5th ed. St. Louis, MO: Saunders Elsevier; 2010. p. 1398–429.
4. Matthay RA, Schwarz MI, Petty TL, Stanford RE, Gupta RC, Sahn SA, et al. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: review of twelve cases of acute lupus pneumonitis. *Medicine (Baltimore)*. 1975;54:397–409.
5. Lamblin C, Bergoin C, Saelens T, Wallaert B. Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases. *Eur Respir J*. 2001;18:695–805.
6. Pego-Reigosa JM, Medeiros DA, Isenberg DA. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23:469–80.
7. Witt C, Dörner T, Hiepe F, Borges AC, Fietze I, Baumann G. Diagnosis of alveolitis in interstitial lung manifestation in connective tissue diseases: importance of late inspiratory crackles, 67 gallium scan and bronchoalveolar lavage. *Lupus*. 1996;5:606–12.

Biljana Lazovic^{a,*}, Mirjana Zlatkovic-Svenda^{b,c},
Damir Jasarovic^{a,c}, Dejan Stevanovic^{a,c}

^a University Clinical Center “Zemun”, Belgrade, Serbia

^b Rheumatology Institute, University of Belgrade, Serbia

^c School of Medicine, University of Belgrade, Serbia

Corresponding author.

E-mail address: lazovic.biljana@gmail.com (B. Lazovic).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.08.010>

0300-2896/

© 2017 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

La solicitud de autorización de uso terapéutico para agonistas betaadrenérgicos y corticoides inhalados en el deportista con asma



Application for Authorization for Therapeutic Use of Beta-Adrenergic Agonists and Inhaled Corticosteroids in Athletes with Asthma

Estimado Director:

Desde que en 1972 Rick Demont perdiera su medalla de oro en Munich por tomar una medicación no permitida, la legislación antidopaje en el ámbito del asma y el deporte se ha ido adecuando cada temporada para ser más concisa y facilitar la vida del deportista con asma y como no, la del médico que prescribe la medicación. Desde enero del 2013 se puede tratar el asma sin grandes limitaciones y sin necesidad de elevar una solicitud a organismos deportivos oficiales^{1,2}. Pero, hay que leer la normativa, porque la permisividad se fundamenta en una terapia

adecuada. En ese sentido, el apartado S3 sobre la normativa reza lo siguiente³: «Se prohíben todos los beta-2 agonistas selectivos y no selectivos, incluidos todos sus isómeros ópticos. Incluidos, entre otros: fenoterol; formoterol; higenamina; indacaterol; olodaterol; procaterol; reproterol; salbutamol; salmeterol; terbutalina; vilanterol. Excepto: salbutamol inhalado: cantidad máxima 1.600 mcg en 24 h, sin superar los 800 mcg cada 12 h. Formoterol inhalado: dosis máxima administrada 54 mcg en 24 h. Salmeterol inhalado: cantidad máxima 200 mcg en 24 h. Que se corresponde a unos rangos de dosis superiores a las terapéuticas de los tres. Se presumirá que la presencia en la orina de una concentración de salbutamol superior a 1.000 nanogramos por mililitro o de formoterol superior a 40 nanogramos por mililitro no corresponde a un uso terapéutico intencionado de la sustancia y se considerará un resultado analítico adverso (AAF), a menos que el deportista demuestre mediante un estudio farmacocinético controlado que este resultado adverso fue consecuencia del uso de la dosis terapéutica (por inhalación) que alcanzaba la dosis máxima indicada supra». Es decir, se permite salbutamol, salmeterol y/o formoterol asociado o no a cualquiera

Tabla 1
Características de las resoluciones de las autorizaciones terapéuticas valoradas por la Comisión de Autorizaciones Terapéuticas de la AEPSAD durante el año 2015

Autorizaciones terapéuticas resueltas año 2015 -n: 465-					
Beta2 agonistas	Solicitudes	No procede	Subsanación	Concedida	No concedida o desestimada
Formoterol	23	23			
Salbutamol	31	31			
Salmeterol	7	7			
Terbutalina	69 (52,6%)		17 (24,6%)	39 (56,5%)	13 (18,8%)
Vilanterol	1			1 (100%)	
Total	131	61 (46,6%)	17 (13%)	40 (30,5%)	13 (9,9%)
Corticoesteroides	Solicitudes	No procede	Subsanación	Concedida	No concedida o desestimada
Prednisona	36		2	31	5
Budesonida	27	24 (88,9%)	1	3	
Fluticasona	27	26 (96,3%)	1	1	
Metilprednisolona	25		1	23	2
Dexametasona	23		2	21	2
Betametasona	15	10 (66,7%)	2	4	1
Deflazacort	15			15	
Triamcinolona	9	6	2	3	
Beclometasona	8	7 (87,5%)		1	
Mometasona	3	3 (100%)			
Ciclesonida	1	1 (100%)			
Metilprednisona	1			1	
Otros	2				2
Total	192	77 (40,1%)	11 (5,7%)	103 (53,6%)	12 (6,3%)

Se indican los porcentajes de las más importantes. Las relativas a betametasona y budesonida no son solo para el asma y pertenecen también a terapias antiinflamatorias de otros sistemas. De las correspondientes a asma no se denegó ninguna.

de los corticoides inhalados del mercado farmacéutico a dosis terapéuticas. En esos casos no hay que enviar ninguna solicitud, solo dedicarse al paciente. Si se considera que precisa un broncodilatador de los que no están permitidos por razones terapéuticas propias de la idiosincrasia personal, de evolución con terapias previas, adherencia, sensaciones o comodidad de uso, etc. se deberá justificar la razón de esa decisión y aportar la documentación que demuestre que el sujeto es asmático y que padece una labilidad bronquial real, mediante una solicitud de autorización terapéutica (AUT). En ella se deberá demostrar primero, mediante informes precisos y pruebas clínicas avaladas la enfermedad que se padece⁴; segundo, que la sustancia prohibida o método en cuestión es necesario para tratar un problema médico agudo o crónico de tal naturaleza que la salud experimentaría un deterioro significativo si no fuera tratado; tercero, que no existe una alternativa terapéutica razonable al uso de la sustancia prohibida y cuarto, que es muy improbable que el tratamiento pueda producir una mejora de su rendimiento superior a la que podría preverse al regresar a su estado de salud normal⁵. La razón de que algunos agonistas beta2 no estén permitidos no es un capricho o una maniobra económica de grupos de presión, se basa en el cuarto punto de las condiciones para solicitar una AUT y es porque estas sustancias a dosis terapéuticas sí tratan el asma, pero en concentraciones elevadas, además, ofrecen un efecto ergogénico diverso^{6,7} que es utilizado con fines antiéticos por algunos individuos.

La eficiencia de nuestro trabajo como médicos se traslada a la de todos aquellos a quien alcanza, al paciente, a su familia, los organismos deportivos, los compañeros que nos ayudan a hacer las pruebas complementarias, o los que valoran las solicitudes. Una AUT no es un trámite. No basta con rellenar un formulario de solicitud. Es una solicitud oficial, seria, para permitir tomar una medicación y debe ser completa y bien argumentada. En ella, será necesario adjuntar pruebas complementarias que afectan a diversos profesionales, en las que los resultados no siempre son los deseados⁸, hay justificar los puntos expuestos que condicionan la solicitud y cumplimentar un documento oficial. En definitiva, hay que dedicar calidad en el trabajo y tiempo. Es también perentorio matizar que una AUT no es un documento para presentar «por si acaso» y tramitarlo

porque se ha oído que «estas medicaciones pueden dar dopaje». Las medicaciones para el asma y para otras patologías o son dopaje o no lo son, o pueden devenir un control de *resultado adverso* en unas condiciones determinadas. Cualquier solicitud la evalúa cada uno de los miembros de la Comisión de Autorizaciones Terapéuticas de la Agencia Española Antidopaje y Protección de la Salud del Deportista (CAUT) y genera dedicación de diversas personas a la vez que ciertos trámites administrativos. La CAUT no juzga los tratamientos *per se*, juzga si la solicitud de ese tratamiento, que está refrendado por un médico especialista, cumple los requisitos adecuados para permitir al deportista utilizar una sustancia prohibida que, si bien facilitará entrenar y competir en condiciones de salud similares a sus compañeros en una competición limpia, también puede beneficiarle en su rendimiento⁹. Este nivel comentado de calidad no siempre se observa. Como se ve en la tabla adjunta (tabla 1), de un total de 465 solicitudes realizadas durante el año 2015, 131(28,2%) eran de agonistas beta, y de estas 61(46,6%) no procedía hacerlas. Por otra parte, en una de cada cuatro de las 69 correspondientes a terbutalina, se solicitó la subsanación pidiendo un informe más completo, o razonando sobre todo los puntos 2.º y 3.º antes indicados. Abundo en este aspecto pues el tercer punto es el que hay que justificar más, pues existe tratamiento alternativo a la misma, y el cuarto es el que impide que algunos broncodilatadores no estén permitidos y precisen AUT^{10,11}. Con respecto al total de las solicitudes de uso de corticoides en relación con el asma, cerca del 100% no son procedentes dado que son tratamientos y vías de administración permitidas. En resumen, de 202 solicitudes relacionadas con el tratamiento del asma formalizadas por neumólogos, alergólogos, pediatras, médicos de familia, médicos generalistas y médicos del deporte, 132(65%) no eran necesarias y 21(10%) hubo que repetir las. Seguro que lo sabemos hacer mejor.

Bibliografía

1. Drobnic F. La información desinformada: el asma en los deportistas de élite. De Maimónides a los Juegos Olímpicos. Arch Bronconeumol. 2001;37:363-5.
2. Drobnic F. El deportista con asma y la nueva normativa antidopaje de 2010 Menos trabajo a cambio de una terapia limitada. Arch Bronconeumol. 2010;46:280-1.
3. Boletín Oficial del Estado, Núm. 6, Sábado 7 de enero de 2017. Sec. I. pp. 766-775.

4. [consultado 16 Oct 2017]. Disponible en: <https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption-tue/medical-information-to-support-the-decisions-of-tuecs-asthma>.
5. [consultado 16 Oct 2017]. Disponible en: <http://www.aepsad.gob.es/aepsad/control-dopaje/autorizaciones-de-uso-terapeutico.html>.
6. Carlsen KH, Hem E, Stensrud T, Held T, Herland K, Mowinckel P. Can asthma treatment in sports be doping? The effect of the rapid onset, long-acting inhaled beta2-agonist formoterol upon endurance performance in healthy well-trained athletes. *Respir Med*. 2001;95:571-6.
7. Pluim BM, de Hon O, Staal JB, Limpens J, Kuipers H, Overbeek SE, et al. β -Agonists and physical performance: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sports Med*. 2011;41:39-57.
8. Drobnic F. Consideraciones sobre el informe de la prueba de broncoconstricción en el deportista. *J Arch Med Deporte*. 1997;58:147-8.
9. Hostrup M, Kalsen A, Onslev J, Jessen S, Haase C, Habib S, et al. Mechanisms underlying enhancements in muscle force and power output during maximal cycle ergometer exercise induced by chronic (2-adrenergic stimulation in men. *J Appl Physiol* (1985). 2015;119:475-86.
10. Ryall JG, Church JE, Lynch GS. Novel role for β -adrenergic signalling in skeletal muscle growth, development and regeneration. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2010;37:397-401.
11. Krogh N, Rzeppa S, Dyreborg A, Dehnes Y, Hemmersbach P, Backer V, Hostrup M. Terbutaline Accumulates in Blood and Urine following Daily Therapeutic Inhalation. *Med Sci Sports Exerc*. 2017. PMID: 28072631 DOI: 10.1249/MSS.0000000000001199. Pendiente de publicación.

Franchek Drobnic^{a,b,c,*} y Jesús Blanco-Alfaro^d

^a Departamento de Investigación en Ciencias del deporte del CAR, Sant Cugat del Vallés, Barcelona, España

^b Servicios Médicos FC, Barcelona

^c Unidad Medicina del Deporte, Hospital San Juan de Dios, Barcelona, España

^d Departamento de Control del Dopaje, Agencia Española de Protección de la Salud en el Deporte AEPSAD, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drobnic@car.edu (F. Drobnic).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.09.008>

0300-2896/

© 2017 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Micobacteriosis pulmonar en un paciente en tratamiento crónico con metotrexato



Pulmonary Mycobacteriosis in a Patient Receiving Chronic Methotrexate Treatment

Estimado Director:

Se trata de un varón de 42 años, holandés, con 11 años de residencia en España. Fumador activo con un índice acumulado de 15 paquetes-años, sin otros hábitos tóxicos. No utiliza saunas ni jacuzzis. Diagnosticado de pitiriasis liquenoide, tratada con 7,5 mg semanales de metotrexato durante los 5 años previos. Acudió al Servicio de Urgencias por fiebre de 38 °C, mialgias, tos, expectoración mucosa y disnea de moderados esfuerzos de dos semanas de evolución. En el análisis inicial presentaba 11.190 leucocitos/mm³ (70% neutrófilos, 19% linfocitos, 9% monocitos), proteína C reactiva 11,2 mg/dl y procalcitonina 0,56 ng/mL. La gasometría arterial con FiO₂ 0,24 mostró pH 7,48, PaCO₂ 37 mmHg, PaO₂ 87 mmHg y HCO₃ 27 mmol/l. En la radiografía de tórax se objetivaron consolidaciones bilaterales que afectaban campos medios e inferiores. Los antígenos en orina para *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella pneumophila* serogrupo-1 resultaron negativos; así como el frotis nasofaríngeo para virus H1N1, la baciloscopia de esputo y la serología para el VIH. Con la orientación diagnóstica de neumonía adquirida en la comunidad Fine-III¹ en paciente inmunodeprimido, se instauró antibioticoterapia empírica con ceftriaxona y levofloxacino y se solicitó ingreso en Neumología. Tras tres días de ingreso el paciente persistía con fiebre sin mejoría clínica por lo que se realizó una primera fibrobroncoscopia que mostró recuento celular de predominio mononuclear en el lavado broncoalveolar (LBA): 58% macrófagos, 60% linfocitos, 3% neutrófilos. Únicamente, se identificó adenovirus por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), por lo que se añadió cidofovir al tratamiento. A la semana de hospitalización, por falta de mejoría clínica y radiológica, se solicitó una tomografía computarizada (TC) torácica que confirmó un patrón consolidativo en ambas bases (fig. 1A) por lo que se decidió realizar una segunda fibrobroncoscopia con biopsia transbronquial. Además, se determinaron anticuerpos antinucleares, anticitoplasma de los neutrófilos, factor reumatoide y enzima convertidora de la angiotensina, que resultaron negativos. Dos días más tarde, el paciente presentó empeoramiento clínico con progresión del patrón consolidativo

y con altas necesidades de oxígeno (PaO₂/FiO₂:97 mmHg) por lo que se trasladó a la Unidad de Cuidados Intensivos para monitorización y administración de oxigenoterapia de alto flujo. El cultivo convencional, tanto del aspirado bronquial como del LBA, mostró crecimiento de flora saprófita, con baciloscopia, galactomanano y estudio de virus y parásitos negativos. En la citología del LBA persistía un recuento celular de predominio mononuclear. En la biopsia transbronquial se observaron granulomas no necrotizantes (fig. 1B). Ante la sospecha de micobacteriosis, sin poder excluir otras etiologías como sarcoidosis o neumonitis por metotrexato, se inició tratamiento antituberculoso convencional y metilprednisolona (1 mg/kg/día). Se solicitó detección de *Mycobacterium tuberculosis* por PCR (MTBC-Real Cycler, Progenie Molecular) en el LBA y la biopsia que resultaron negativas. Una vez descartada la tuberculosis, se decidió realizar PCR para micobacterias no tuberculosas (MNT) (INNO-LIPA *Mycobacteria* v2, Innogenetics) sobre el primer LBA que identificó *Mycobacterium intracellulare* (*M. intracellulare*) y *Mycobacterium simiae* (*M. simiae*). Se reajustó el tratamiento a rifampicina, etambutol, azitromicina y moxifloxacino y se inició el descenso rápido de los corticoides. Se objetivó mejoría clínica y radiológica, con saturaciones del 94% respirando aire ambiente al alta. No se obtuvo la confirmación microbiológica en los cultivos para micobacterias en ninguna de las muestras respiratorias que se analizaron. El paciente completó el tratamiento durante un año, manteniéndose asintomático con práctica resolución de las alteraciones radiológicas.

La incidencia y la prevalencia de enfermedad pulmonar por MNT están aumentando en todo el mundo. Afectan tanto a individuos inmunodeprimidos como inmunocompetentes², en nuestro caso, a un paciente en tratamiento crónico con metotrexato.

En relación con las micobacterias identificadas, *M. simiae* se asocia raramente a enfermedad pulmonar, lo que sugiere que su aislamiento se debe a contaminación ambiental³. De hecho, se han comunicado pseudobrotes en el laboratorio por agua caliente sanitaria⁴. La mayoría de los casos han sido descritos en el sur de Estados Unidos, Cuba e Israel³⁻⁵. Los pacientes afectados son principalmente inmunocompetentes de edad avanzada, con enfermedad pulmonar subyacente, pero también puede producir infección diseminada en pacientes con infección por VIH avanzada (sida)⁶. El tratamiento es complicado por la falta de correlación de la sensibilidad *in vitro* con la respuesta *in vivo*; pero debe incluir claritromicina asociada a otros antimicrobianos, como