

Tabla 1
Resultados al año y a los dos años entre ambos grupos y efecto tiempo

Variable	Basal			Doce meses			Veinticuatro meses			Efecto tiempo ^a	
	Casos n=32	Control n=12	Valor de p	Casos n=26	Control n=9	Valor de p	Casos n=24	Control n=9	Valor de p	Casos n=24	Controles n=9
Edad	69,9±7,2	71,0±5,2	0,8	70,3±7,8	72,5±5,6	0,4	70,9±7,7	73,8±5,8	0,3	—	—
IMC (kg/m ²)	28,4±4,5	28,5±7,1	0,8	28,8±4,8	27,6±7,4	0,4	28,4±4,7	26,7±7,5	0,4	0,4	0,2
FVC	77,0±12,2	75,7±21	0,6	75,8±11,5	71,1±18,1	0,6	76,4±16,6	81,1±17,5	0,5	0,9	0,1
FEV ₁	51,5±14,2	50,2±12,5	0,9	52,7±15,2	48,6±14,7	0,4	51,7±16,4	52,6±15,1	0,8	0,4	0,4
FEV ₁ /FVC	47,5±11,5	48,3±9,1	0,8	48,9±13,2	49,2±12,6	0,9	47,7±11,9	48,8±11,5	0,8	0,07	0,2
Test 6 m	478,3±66,5	473,5±79,5	0,8	474,2±100,4	470,4±78,2	0,6	481,1±96,6	466,7±110	0,7	0,6	0,9
mMRC	2,1±0,3	2±0	0,1	1,7±0,7	1,5±0,5	0,5	1,7±0,7	1,6±0,7	0,7	0,008	0,1
BODE	2,7±1,1	2,6±1	0,8	2,2±1,5	2,2±1,2	0,7	2,2±1,6	2,3±1,7	0,8	0,1	0,7
CAT	11,4±5	11,9±3	0,6	6,8±5,5	14,1±4,9	0,001	7,9±5,4	10,7±3,9	0,16	0,002	0,2
Exacerbaciones	2±3,1	2,2±2,5	0,9	—	—	—	1,6±2,1	3,8±3,7	0,03	0,5	0,04
N.º de pasos	8.470±3.826	6.643±4.198	0,2	8.060±4.552	5.253±3.103	0,1	7.419±5.301	4.394±2.410	0,07	0,1	0,9
Fuerza (kg)	195,7±76,7	196,1±82,1	0,9	233,3±68,5	172,5±19,9	0,015	248,2±86,8	177,0±36,5	0,046	0,003	0,2

BODE: escala multidimensional para EPOC; CAT: *COPD Assessment Test*; CI: capacidad inspiratoria; FEV₁: volumen espirado en el primer segundo; Fuerza: fuerza máxima (1-repetición máxima) del miembro inferior en el ejercicio de prensa de piernas; FVC: capacidad vital forzada; IMC: índice de masa corporal; mMRC: escala de disnea del British Medical Council modificada; N.º de pasos: pasos diarios cuantificados con acelerómetro (ActiGraph, el acelerómetro fue analizado con al menos 4 días de al menos de 10 h/día de medición); Test 6 m: test de 6 min marcha.

^a Valor de p entre valores basales y los 24 meses.

evidencia demostrada de la importancia de la actividad física en la EPOC, creemos que iniciativas de este tipo deberían estar incluidas en la práctica clínica habitual.

Financiación

Este estudio fue desarrollado con el proyecto de investigación del Ministerio de Economía y Competitividad del Gobierno de España (DEP2011-30042).

Bibliografía

- Gimeno-Santos E, Frei A, Steurer-Stey C, de Batlle J, Rabinovich RA, Raste Y, et al. PROactive consortium. Determinants and outcomes of physical activity in patients with COPD: A systematic review. *Thorax*. 2014;69:731-9.
- Andersen LB, Schnohr P, Schroll M, Hein HO. All causes mortality associated with physical activity during leisure time, work, sports, and cycling to work. *Arch Intern Med*. 2000;160:1621-8.
- Cebollero P, Zambon-Ferraresi F, Hernández M, Hueto J, Cascante JA, Antón MM. Inspiratory fraction as a marker of skeletal muscle dysfunction in patients with COPD. *Rev Port Pneumol*. 2017;23:3-9.
- Hernández M, Zambón-Ferraresi F, Cebollero P, Hueto J, Cascante JA, Antón MM. The relationships between Muscle Power and Physical Activity in Older Men with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Aging Phys Act*. 2017;25:360-6.
- García-Aymerich J. La actividad física en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Puesta al día. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:413-4.

- Mantoani LC, Rubio N, McKinstry B, MacNee W, Rabinovich RA. Interventions to modify physical activity in patients with COPD: A systematic review. *Eur Respir J*. 2016;48:69-81.
- Mador MJ, Patel AN, Nadler J. Effects of pulmonary rehabilitation on activity levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2011;31:52-9.
- Moy ML, Martínez CH, Kadri R, Roman P, Holleman RG, Kim HM, et al. Long-term effects of an internet-mediated pedometer based walking program for chronic obstructive pulmonary disease: Randomized controlled trial. *J Med Internet Res*. 2016;18:e215.

Pilar Cebollero^{a,*}, Milagros Antón^b, María Hernández^a y Javier Hueto^a

^a Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^b Departamento de Salud, Universidad Pública de Navarra, Pamplona, Navarra, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pilar.cebollero.rivas@cfnavarra.es (P. Cebollero).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.11.002>
0300-2896/

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

Chlorine Inhalation Challenge in Humans: Development of a New Closed-Circuit Methodology



Prueba de provocación bronquial con cloro en humanos: desarrollo de una nueva metodología con circuito-cerrado

Dear Editor:

Depending on the concentrations, the inhalation of chlorine can cause conditions of various severity such as acute respiratory distress syndrome (ARDS),¹ reactive airway dysfunction syndrome (RADS),² or low dose irritant-induced asthma (LDIIA).³ Mice models of chlorine exposure have used high levels of chlorine ranging from 400 to 800 ppm for 5-30 min. The chlorine exposure was performed by diluting Cl₂ gas in a chamber using a nose-only exposure chamber or even full-body cylindrical chambers.^{4,5} In humans although allergen⁶ or occupational sensitizer⁷ exposures

have been fairly well standardized, few chlorine exposure methods have been reported: (1) painting a dilution of sodium hypochlorite onto a cardboard⁸; (2) Dilution of chlorine gas with humidified medical grade air in a mixing chamber to the concentration of 0.4 and 1 ppm⁹; (3) nebulization of 30 ml of commercial bleach (5% sodium hypochlorite) to reach a chlorine concentration of 0.4 ppm.¹⁰ However, the reliability, accuracy and safety of these chlorine inhalation methods have not been reported, which probably has prevented further performance of chlorine challenges.

The aim of this study was to describe a closed-circuit apparatus designed to expose humans to chlorine gas in a safe manner.

The chlorine-generating closed-circuit inhalation challenge apparatus has four main components (Fig. 1): (1) a chlorine generation system; (2) an exposure chamber with a pressure control system; (3) a monitoring device; and (4) a delivery device. Chlorine is generated in a gaseous form by a portable electrochemical gas generator CAL 2000 LT (Advanced Calibration Designs, Inc., Tucson, Arizona, USA), able to deliver a concentration up to 50 ppm at

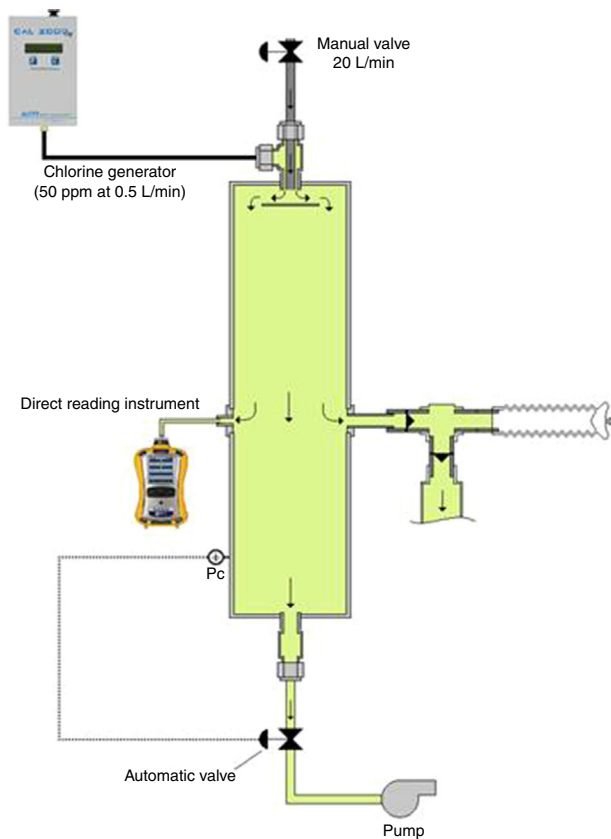


Fig. 1. Components of the closed-circuit apparatus.

0.5 L/min. This type of generator is versatile, has a very stable gas output that can be adjusted to different outlet concentrations and is available for a multitude of products; hydrogen sulfide, hydrogen cyanide or chlorine dioxide. The 0.5 L/min chlorine gas mixture produced by this generator was mixed with a fresh-air airflow at the inlet of an exposure chamber. This airflow needed to be adjusted at 20 L/min in order to allow the production of the targeted 1 ppm concentration of chlorine in the chamber. The value of this airflow was roughly established by mass balance calculation and was finely tuned through experimentations. The exposure chamber consisted of a vertical stainless steel cylinder (size = 15 cm diameter × 0.5 m long); an exhaust pump is connected to the outlet of this exposure chamber through an electro pneumatic proportional valve VEF (SMC Inc.). The opening of this valve is controlled by an automated regulation system in order to keep the pressure in the exposure chamber slightly under the ambient pressure in order to avoid the contamination of the surroundings. At equilibrium, the airflow coming in the chamber is almost the same as the one exiting it.

Three opening ports were located at mid-length of the exposure chamber. One port was connected to a MultiRAE monitor (RAE Systems by Honeywell, San Jose, CA, USA) equipped internally with a sampling pump that continuously monitored chlorine concentrations. Another port was connected to a piezo-resistive pressure sensor, which continuously monitored the pressure in the chamber. This sensor sends a signal to the automated regulating system that controls the opening of the outlet valve. When the subjects breathed from the exposure chamber, they reduced the pressure in the chamber. Automatically, this lower pressure is sensed by the regulating system that reacts by closing the outlet valve in order to maintain the pressure in the chamber around its set point (slightly negative, $-0.2 \text{ cm H}_2\text{O}$). The last port allows the inhalation of the chlorine mixture through a mouthpiece by a system of unidi-

rectional valves. Expired air by the subject is evacuated out of the laboratory through a venting system.

The delivered concentrations of chlorine gas were continuously monitored and recorded.

The chlorine inhalation challenge was tested in four healthy subjects with normal respiratory function and normal airway responsiveness who were exposed to 1 ppm of chlorine gas for 15 min. This level of exposure corresponds to the threshold limit value-short-term exposure level in Canada. A stabilized chlorine concentration of 1 ppm was reached after 1 h. The study was approved by the Research Ethics Committee of Sacré-Coeur Hospital and all subjects signed an informed consent form.

The mean chlorine concentration obtained for the four subjects was $1.01 \pm 0.034 \text{ ppm}$.

No subject reported any smell of chlorine or any respiratory symptoms following the chlorine exposure. FEV₁ and airway responsiveness did not change after exposure to chlorine.

This study is the first to describe a closed-circuit system designed for generating chlorine at low concentrations, delivering highly stable concentrations of chlorine under secure conditions.

D'Alessandro et al.⁹ performed chlorine exposure by diluting chlorine gas with medical air, which has a potential risk of gas leaking.

No data describing the variability of the delivered chlorine concentrations was reported in a study using a nebulization of commercial bleach for generating chlorine exposure.¹⁰ The monitoring of chlorine levels and their stability were not reported after painting chlorine onto a cardboard.⁸

The chlorine closed-circuit system described here has several advantages over the few chlorine exposure methods previously reported. It produces very stable chlorine concentrations without leaking risks and allows a continued monitoring of the chlorine concentrations with great accuracy. The results obtained in the four tested patients showed highly reproducible values with no variability, once the targeted chlorine concentrations were achieved.

The main limitation of this apparatus is related to the building of the automated control system that controls the pressure in the chamber and the opening of the outlet valve that might require trained personnel. This may restrict its accessibility to centers with the resources for such purposes. Another limitation relates to the costs of the different commercially available devices used to build the system. However, the same apparatus can be used to generate other types of irritant agents such as ammonia.

In conclusion, we describe for the first time the closed-circuit methodology for a safe, accurate and reproducible exposure to chlorine gas. This system will be very useful to investigate the pathophysiology of irritant-induced asthma in humans. Whether test maybe useful in cases of occupational caused by chloramines will need to be investigated in the future.

Acknowledgements

IO is a researcher supported by "ERS and SEPAR, LTRF 2016" and the Societat Catalana de Pneumologia (SOCAP). This study was supported by Fundacio Catalana de Pneumologia (FUCAP).

Bibliografía

- Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest*. 1985;88:376–84.
- Malo J-L, L'Archevêque J, Castellanos L, Lavoie K, Ghezzo H, Maghni K. Long-term outcomes of acute irritant-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:923–8.
- Medina-Ramón M, Zock JP, Kogevinas M, Sunyer J, Basagaña X, Schwartz J, et al. Short-term respiratory effects of cleaning exposures in female domestic cleaners. *Eur Respir J*. 2006;27:1196–203.

- Tuck SA, Ramos-Barbón D, Campbell H, McGovern T, Karmouty-Quintana H, Martin JG. Time course of airway remodelling after an acute chlorine gas exposure in mice. *Respir Res*. 2008;9:61.
- Martin JG, Campbell HR, Iijima H, Gautrin D, Malo J-L, Eidelman DH, et al. Chlorine-induced injury to the airways in mice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:568-74.
- Kurtz KM, Hamilton RG, Schaefer JA, Adkinson NF. A hooded exposure chamber method for semiquantitative latex aeroallergen challenge. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:178-84.
- Vandenplas O, Suojalehto H, Aasen TB, Baur X, Burge PS, De Blay F, et al. Specific inhalation challenge in the diagnosis of occupational asthma: consensus statement. *Eur Respir J*. 2014;43:1573-87.
- Thickett KM, McCoach JS, Gerber JM, Sadhra S, Burge PS. Occupational asthma caused by chloramines in indoor swimming-pool air. *Eur Respir J*. 2002;19:827-32.
- D'Alessandro A, Kuschner W, Wong H, Boushey HA, Blanc PD. Exaggerated responses to chlorine inhalation among persons with nonspecific airway hyperreactivity. *Chest*. 1996;109:331-7.
- Sastre J, Madero MF, Fernández-Nieto M, Sastre B, del Pozo V, Potro MG del, et al. Airway response to chlorine inhalation (bleach) among cleaning workers with and without bronchial hyperresponsiveness. *Am J Ind Med*. 2011;54:293-9.

Iñigo Ojanguren^{a,b}, Yves Cloutier^c, Simone Chaboillez^a, Catherine Lemiere^{a,*}

^a Centre intégré universitaire de santé et des services sociaux du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Université de Montréal, Montréal, Quebec, Canada

^b CIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

^c Institut de Recherche Robert Sauvé en Santé et Sécurité au Travail, Canada

* Corresponding author.

E-mail address: catherine.lemiere@umontreal.ca (C. Lemiere).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.11.005>

0300-2896/

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

Ácido tranexámico nebulizado como alternativa de tratamiento en la hemorragia pulmonar



Nebulized tranexamic acid as a therapeutic alternative in pulmonary hemorrhage

Estimado Director:

La hemorragia pulmonar es una entidad potencialmente mortal que en ocasiones requiere una intervención inmediata para detener el sangrado. Cuando el sangrado no es identificable, por ejemplo, en la hemorragia alveolar, las opciones terapéuticas son limitadas e incluyen la corrección de los defectos de la coagulación junto con tratamiento de soporte vital según necesidades¹⁻³.

En este contexto, el ácido tranexámico (AT), un agente antifibrinolítico sintético, ha sido aprobado en el tratamiento o profilaxis de episodios hemorrágicos en pacientes con trastornos de la coagulación por vía oral o intravenosa. Su eficacia en el control del sangrado local de tejido mucoso (nariz, colon, recto y boca) llevó a evaluar su actividad en el sangrado pulmonar de diferentes etiologías⁴⁻⁶.

Presentamos el caso de un varón de 18 años, diagnosticado de hemosisiderosis pulmonar idiopática, que había seguido varias líneas de tratamiento y en la actualidad se encontraba en tratamiento con corticoides, hidroxilcloroquina e inmunoglobulinas.

Ingresó en la UCI por un cuadro de disnea y hemoptisis franca, que requirió de intubación orotraqueal por insuficiencia respiratoria global. La radiografía de tórax mostró infiltrados bilaterales con anemia de hasta 2 g/dl de hemoglobina. Se realizó broncofibroscopia, observándose la mucosa bronquial tapizada de sangre roja, refluendo esta desde ambos lóbulos inferiores. Se inició tratamiento antimicrobiano de amplio espectro y se aumentó dosis de corticoterapia a 1 mg/kg de peso/12 h.

En las siguientes horas el paciente presentó mala evolución, continuando la salida de contenido hemático por tubo orotraqueal. Se desarrolló nueva anemia de 1,5 g/dl de hemoglobina y mayor dificultad para la ventilación y oxigenación, con disminución de la distensibilidad pulmonar. La radiografía torácica evolucionó con aumento de condensaciones bilaterales parcheadas. Una nueva broncofibroscopia evidenció aspiración de sangre fresca proveniente de ambos lóbulos inferiores.

Ante el empeoramiento clínico y con la sospecha de un sangrado alveolar difuso se inició tratamiento con AT nebulizado en el tercer día de ingreso, manteniéndose tratamiento antimicrobiano y sedoanalgesia. Para la realización de las nebulizaciones se empleó el sistema kit 22 de Cirrus[®] 2 Nebuliser Breathing. Mediante este

sistema de nebulizaciones con un flujo del gas de 8 l/min, el 77% del volumen de salida incluirá partículas de menos de 5 µm de diámetro con un diámetro medio de masa (MMD) de 2,7 µm⁷.

La dosis de AT utilizado fue de 500 mg/5 ml/12 h, el tiempo que el enfermo permaneció con ventilación mecánica.

El enfermo presentó importante mejoría en los días sucesivos, sin nuevos episodios de sangrados ni anemia, mejorando la situación respiratoria, pudiendo ser retirada la sedación, desperando el paciente correctamente y pudiéndose progresar en el destete de la ventilación mecánica, siendo extubado en su noveno día de ingreso. La evolución, en términos de *compliance* pulmonar, PaO₂/FiO₂, anemia y necesidad de transfusión, durante los primeros 7 días en la UCI, momento en el que se inician maniobras de destete de la ventilación mecánica se muestra en la *figura 1*.

La hemorragia alveolar difusa, ya sea idiopática o asociada a trastornos hematológicos es una entidad con una tasa de mortalidad que oscila entre el 70 y el 90%^{8,9}.

El AT, un derivado sintético del aminoácido lisina, posee actividad anti-fibrinolítica porque se une al plasminógeno, bloqueando su unión a la fibrina y la activación subsecuente de la plasmina⁴.

Una revisión Cochrane identifica 2 ensayos clínicos que evalúan el uso de AT (Anchafibrin[®]) por vía oral y por vía intravenosa¹⁰. No hay evidencia suficiente para su recomendación, aunque pruebas limitadas indican que puede reducir la duración de la hemorragia. Sin embargo, un artículo de revisión de las series de pacientes publicadas concluye que, aunque no se puede dar una recomendación con evidencia fuerte, el AT puede reducir tanto la duración como el volumen de sangrado, con bajo riesgo de enfermedad tromboembólica a corto plazo (recomendación débil, 2 B)¹¹.

El fundamento fisiopatológico que justifica su administración inhalado en la hemorragia pulmonar podría ser el aumento de la actividad de factores anti-fibrinolíticos empobrecidos en aquellas localizaciones de sangrado continuado a lo largo del árbol bronquial. Los estudios que sugieren una efectividad superior cuando la administración del fármaco es local en lugar del tratamiento sistémico, justifican que dicha vía de administración traduzca una mejor y más duradera inhibición de la fibrinólisis, con menor absorción sistémica y por tanto una reducción en el riesgo de trombosis asociado con la absorción sistémica. De hecho, parece demostrado que la aplicación local de AT ha sido eficaz en el control del sangrado por diferentes causas sin observarse efectos adversos significativos^{12,13}.

Con los datos encontrados podría considerarse el AT un método efectivo, barato, seguro y fácil de administrar, capacidades que sugieren que podría ser considerado en el tratamiento de la