

Fibrosis retroperitoneal

B. Roca (1), L. Andreo (2) y E. Marcote (3)

*Servicios de: (1) Medicina Interna; (2) Radiodiagnóstico; (3) Cirugía.
Hospital «Virgen de los Lirios». Servicio Valenciano de Salud. ALCOY (Alicante).*

La fibrosis retroperitoneal (FR) es una rara entidad consistente en el desarrollo de un tejido fibrótico anormal, que comprime los órganos retroperitoneales (1).

Si bien a principios del siglo actual ya se describieron algunos casos de esta enfermedad, fue Ormond en los años cuarenta quien la definió de un modo más preciso (2).

A la FR se le conoce también con otras denominaciones como fibromatosis retroperitoneal, granuloma retroperitoneal esclerosante, retroperitonitis fibrosa, periuritis fibrosa, periuretritis plástica, periuretritis crónica, enfermedad de Ormond, etc.

Se puede presentar a cualquier edad, pero es más común a partir de los 40 años. Afecta por igual a ambos sexos.

Etiología

Desde que en los años sesenta se relacionó por primera vez la FR con la ingesta prolongada de metisergida (3) (antagonista de la serotonina que se utiliza en el tratamiento de la migraña), dicha asociación ha sido descrita en repetidas ocasiones. Probablemente ese fármaco ocasiona también fibrosis en otros órganos, como pulmones, corazón y tubo digestivo (4).

Otros medicamentos como la metildopa, la fenacetina, los derivados de la ergotamina como la bromocriptina (5), etc.; diversas drogas como la dietilamida del ácido lisérgico (LSD) y las anfetaminas, y tóxicos como el metilmetacrilato, el asbesto (6), etc., también han sido señalados como posibles causas de FR.

Los tumores carcinoides, tanto si provocan síndrome carcinóide como si no, también pueden ocasionar FR (7).

Otras causas de FR son los tumores malignos (8) y la radioterapia (9).

En la Tabla 1 aparecen otros procesos que pueden causar FR, sin embargo la mayoría de ellos sólo han sido citados en casos esporádicos, por lo que podría tratarse de simples asociaciones casuales.

Tabla 1

FACTORES ETIOLÓGICOS DE LA FIBROSIS RETROPERITONEAL

MEDICAMENTOS:	EXTRAVASACION DE URINA
Metisergida	
Metildopa	PROCESOS INFLAMATORIOS DE DIVERSOS ORGANOS ABDOMINALES
Fenacetina	
Bromocriptina	LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
Otros	
DROGAS:	ESCLEROSIS SISTEMICA
LSD	
Anfetaminas	POLIARTERITIS NODOSA
Otros	LINFANGITIS
TOXICOS:	PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS ABDOMINALES
Metilmetacrilato	
Asbesto	PURPURA DE SCHÖNLEIN-HENOCH
Otros	
TUMOR CARCINOIDE	GONORREA
TUMORES MALIGNOS	
RADIOTERAPIA	TUBERCULOSIS
HEMORRAGIA RETROPERITONEAL	SARCOIDOSIS

Por otra parte, algunos pacientes con FR presentan fibrosis en otros órganos, como el tiroides (tiroiditis de Riedel) (10,11), mediastino, vías biliares (colangitis esclerosante), etc.

Ocasionalmente la FR se da en más de un miembro de la misma familia (12).

Finalmente, es necesario subrayar que en aproximadamente dos tercios de los casos no resulta posible identificar un factor etiológico concreto, en cuyo caso se habla de FR idiopática (13).

Figura 1 a



Figura 1 b



Urografías intravenosas de un paciente afecto de fibrosis retroperitoneal. Se aprecia hidronefrosis bilateral por obstrucción ureteral y medialización de los uréteres.

Patogenia

Pocos datos ciertos existen sobre el mecanismo por el que se produce la FR.

La metisergrida y el LSD, por su acción bloqueadora de los receptores de serotonina, provocarían una elevación de los niveles séricos de ésta, y por otra parte en el síndrome carcinoide se produce también serotonina, la cual podría ser responsable de la fibrosis. No obstante, los estudios realizados no han confirmado esta hipótesis.

Para algunos autores, la FR idiopática se originaría como consecuencia de una periaortitis (14,15).

Según otras hipótesis, la FR tendría una etiología autoinmune (16), y los fármacos antes señalados u otras sustancias, que quizás pasarían de la sangre al espacio retroperitoneal como consecuencia de la periaortitis, podrían causar una reacción de hipersensibilidad (13,17).

Anatomía patológica

De modo macroscópico la FR aparece como una masa exuberante de color blanquecino o pardo y de consistencia firme, que rodea y recubre a las estructuras retroperitoneales. Típicamente asienta en la región lumbar baja, pero puede extenderse tanto en sentido cefálico como caudal, y envuelve a los uréteres, la aorta y la cava, siguiendo sus trayectos en ocasiones.

El proceso fibroso con frecuencia desplaza los uréteres hacia la línea media y los obstruye, provocando una hidronefrosis. La vena cava también puede quedar obstruida, ocasionando edemas en los miembros inferiores. La obstrucción arterial es mucho menos frecuente.

El examen microscópico revela la existencia de tejido fibroso formado por fibroblastos y colágeno. A veces se aprecia hialinización o también una reacción

inflamatoria inespecífica, consistente en polimorfonucleares, linfocitos, eosinófilos y células plasmáticas (18,19).

Clínica

El 90% de los pacientes presentan un dolor característico, que puede sugerir el diagnóstico. Se trata de un dolor de instauración insidiosa, sordo y no de tipo cólico, que se inicia en la región lumbosacra y se irradia hacia la parte anterior del abdomen, hacia las fosas iliacas o bien hacia los testículos en el varón. Este dolor no suele variar con los movimientos ni con la postura, ni al evacuar el intestino o la vejiga. Conforme pasa el tiempo se hace más intenso. Curiosamente la aspirina calma este dolor más eficazmente que otros analgésicos más potentes, como los narcóticos.

Con frecuencia estos enfermos presentan edemas en los miembros inferiores, como consecuencia de la obstrucción de la vena cava, que se puede complicar con el desarrollo de tromboflebitis.

La obstrucción arterial es bastante menos común, pero en algunos casos se produce claudicación intermitente e isquemia en los miembros inferiores.

En pacientes con larga evolución predomina generalmente la clínica urológica. La obstrucción ureteral progresiva es frecuente y si no se trata adecuadamente puede conducir a una hidronefrosis y una obstrucción ureteral completa con anuria. Algunos casos se manifiestan con infecciones de las vías urinarias altas o con dolor en una o ambas fosas renales, como consecuencia de la hidronefrosis. La poliuria y la hipertensión son bastante comunes en los pacientes con obstrucción ureteral, y reflejan con toda probabilidad la disfunción renal. Algunos enfermos varones sufren también trastornos en la eyaculación o tumefacción y dolor testicular (17).

Los síntomas generales como malestar, náuseas, anorexia, pérdida de peso y febrícula son frecuentes desde el principio de la enfermedad, y probablemente se deben al estado inflamatorio crónico existente (20,21).

Diagnóstico

La FR se diagnostica generalmente por medio de la historia clínica y las exploraciones radiológicas, si bien en muchos casos es necesaria la exploración quirúrgica para establecer con certeza el diagnóstico.

Varios parámetros analíticos indicativos de enfermedad inflamatoria están alterados en la FR, así la velocidad de sedimentación suele estar acelerada, puede

haber leucocitosis, a veces con eosinofilia, y anemia; sin embargo, estas alteraciones son inespecíficas y aportan poco al diagnóstico. En caso de existir hidronefrosis, también hay uremia y elevación de la creatinina sérica.

Entre las exploraciones radiológicas, las urografías intravenosas (UIV) son de gran utilidad incluso en fases tempranas de la enfermedad. Característicamente se aprecia una desviación medial de los uréteres, generalmente a nivel de su tercio medio, es decir a la altura de la tercera y la cuarta vértebras lumbares. Esta medialización de los uréteres es muy común en la FR, pero en algunos pacientes está ausente. Este hallazgo radiológico también se puede dar tras intervenciones quirúrgicas y en pacientes con aneurismas vasculares, divertículos vesicales y tumores, si bien los tumores retroperitoneales ocasionan con mayor frecuencia el desplazamiento de los uréteres hacia afuera. Por otra parte, en la FR los uréteres muestran con frecuencia un aspecto rígido. Además, en la inmensa mayoría de los casos se observan grados mayores o menores de obstrucción ureteral (17) (Fig. 1).

En los pacientes en los que se produce una obstrucción ureteral completa, la IUV no permiten visualizar las vías urinarias, debiendo efectuarse urografías retrógradas, que demostrarán también la obstrucción y medialización de los uréteres. Simultáneamente se puede intentar la colocación de catéteres ureterales a través de las zonas estenosadas, lo cual sorprendentemente es posible en la mayoría de los pacientes.

La ecografía también es útil en la valoración de estos enfermos. La imagen que se observa consiste en una masa hipoecogénica de bordes regulares que se localiza a nivel del promontorio sacro que se extiende hacia arriba, al menos hasta la bifurcación aórtica y hacia abajo hasta el interior de la pelvis. Con esta técnica exploratoria se puede detectar también la presencia de hidronefrosis. La ecografía es muy eficaz en el seguimiento de la respuesta al tratamiento.

La tomografía axial computadorizada (TAC) permite valorar la FR aún mejor que la ecografía, ya que su poder de resolución es mayor. Con esta exploración se observa una masa de distribución simétrica, configuración geométrica y carácter confluyente, que engloba a la aorta y a la cava y muchas veces también a los músculos psoas (Fig. 2). Otros procesos como los sarcomas, los mielomas, los linfomas y otras neoplasias, pueden abarcar también a los grandes vasos, pero su distribución no suele ser tan simétrica, su configuración suele ser más irregular y con frecuencia se acompañan de adenopatías (22,23).

Figura 2 a



Figura 2 d



Figura 2 b

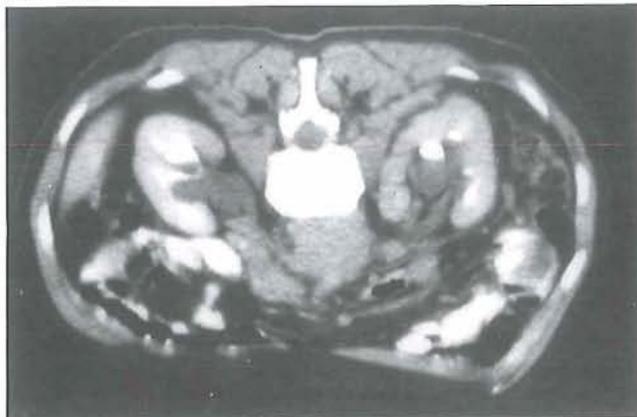


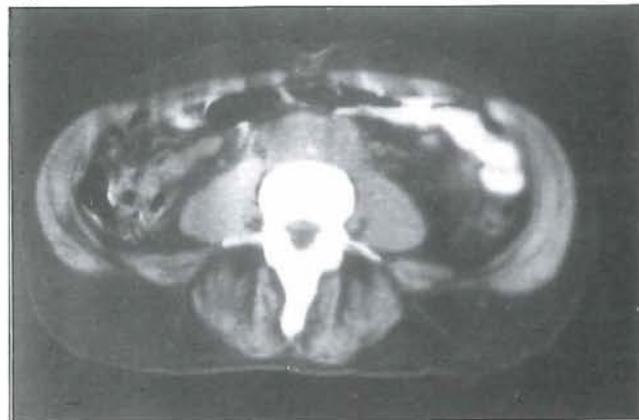
Figura 2 e



Figura 2 c



Figura 2 f



Tomografía axial computadorizada abdominal de un paciente afecto de fibrosis retroperitoneal. Se aprecia englobamiento "en anillo" de aorta y cava desde la bifurcación renal hasta el promontorio, así como un quiste renal izquierdo y ectasia calicial renal bilateral.

Cuando existen dudas diagnósticas, la ecografía y la TAC pueden usarse para guiar la realización de biopsias con agujas, y así evitar otros métodos diagnósticos más cruentos, como la laparoscopia (24) y sobre todo la laparotomía. No obstante, en la práctica se emplea con más frecuencia esta última, ya que además de proporcionar el diagnóstico de certeza, permite efectuar el tratamiento adecuado (21).

La resonancia magnética nuclear también se está mostrando muy útil. En un futuro próximo se espera que sirva sobre todo para diferenciar la FR de otros procesos con los que se puede confundir, como los linfomas (25,26).

La renografía isotópica puede ser de utilidad en pacientes anúricos y en aquellos con anulación funcional unilateral, ya que permite diferenciar una enfermedad renal primaria de una secundaria a obstrucción ureteral.

La gammagrafía isotópica con Ga67 puede ser útil en la FR para seleccionar las áreas a biopsiar, ya que este isótopo es captado por zonas donde existe inflamación, y no por las zonas de fibrosis de larga evolución.

Otras técnicas como las venografías (en casos de sospecha de trombosis venosa, sobre todo), las arteriografías (si existen indicios de insuficiencia arterial) y las linfografías, son de utilidad en algunos enfermos.

Tratamiento

En los casos en que el paciente esté tomando metisergida, se deberá suprimir inmediatamente la droga, con lo que se puede apreciar una cierta mejoría, sobre todo si la enfermedad no está muy avanzada. De igual modo, el resto de factores etiológicos se eliminarán, siempre que sea posible.

Los corticoides son eficaces en muchos casos. En general, los pacientes con más síntomas generales y con mayores alteraciones analíticas indicativas de proceso inflamatorio, son los que mejor responden. En casos leves puede ser suficiente este tratamiento para controlar la enfermedad (27). En pacientes de alto riesgo quirúrgico, constituyen la principal terapéutica. También se pueden usar antes de la intervención quirúrgica, con la intención de facilitarla (28), y después de la misma, con la finalidad de mejorar su resultado. No existen pautas establecidas, si bien parece lo más apropiado comenzar con dosis altas (60 mg al día de prednisona), para luego ir disminuyéndolas progresivamente, y seguidamente mantener dosis bajas durante varios meses (29). Algunos autores recomiendan aso-

ciar otros inmunosupresores, como la azatioprina, a los corticoides.

El tamoxifeno se ha mostrado efectivo en algunos casos aislados (30), por tanto parece justificado realizar estudios más amplios con este fármaco, para ver si se confirman esos resultados. También se han descrito casos con respuesta favorable a la progesterona (31).

Otros medicamentos, como los antibióticos, y otras modalidades terapéuticas, como la radioterapia, se han ensayado, pero carecen de efectividad.

En pacientes con problemas obstructivos de los uréteres es necesario efectuar cuanto antes un drenaje para evitar el deterioro de la función renal; como hemos señalado antes, incluso en casos de marcada hidronefrosis suele ser posible la introducción de catéteres intraureterales hasta la pelvis renal, con lo que se asegura un adecuado drenaje. En los pocos enfermos en que esto no resulta factible, se deberá realizar el drenaje a través de una nefrostomía (32).

En la mayoría de pacientes es recomendable llevar a cabo una exploración quirúrgica con ureterólisis. Dado que la FR afecta a los dos uréteres, el acceso más adecuado es el abdominal, a través de una larga incisión en la línea media. Una vez expuesta toda el área retroperitoneal se localizan las zonas proximales de los uréteres y seguidamente se obtiene una biopsia del tejido fibroso para su examen por congelación. A continuación se procede a la ureterólisis o liberación de los uréteres mediante una disección roma inmediatamente adyacente a la adventicia ureteral. Una vez liberados los uréteres, y para evitar que sigan en contacto con el tejido fibroso, pueden ser ubicados en el interior del peritoneo, transpuestos lateralmente interponiendo grasa entre ellos y la fibrosis, o bien pueden ser envueltos con grasa epiploica o con membranas de politetrafluoroetileno (33), entre otras técnicas. Tanto la liberación de los uréteres, como su reubicación, se facilitan con el uso de catéteres-férulas ureterales durante la intervención.

En un pequeño porcentaje de enfermos el proceso fibrótico invade el ureter, no siendo totalmente satisfactoria la ureterólisis. En estos casos es necesaria la resección del tramo ureteral afectado y la realización de una ureteroureterostomía.

Si los vasos sanguíneos están englobados por el proceso fibrótico, es conveniente liberarlos también, lo cual no suele resultar complicado, salvo en los pocos casos en que la fibrosis invade los vasos.

Los resultados de la operación suelen ser buenos, siempre que no se haya producido una lesión renal irreversible como consecuencia de la hidronefrosis.

En casos seleccionados la ureterólisis se puede efectuar por medio de una laparoscopia (24).

El seguimiento prolongado de estos pacientes es imprescindible, ya que en ocasiones la enfermedad pro-

gresa o recidiva, e incluso en un pequeño porcentaje se requiere una segunda intervención. Por el contrario, hay algunos casos que remiten espontáneamente, incluso sin tratamiento (21).

BIBLIOGRAFIA

1. Srinivas V., Dow D. Retroperitoneal fibrosis. *Can J Surg* 1984; 27: 111-113.

2. Ormond J.K. Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory retroperitoneal process. *J. Urol* 1948; 59: 1072-1075.

3. Graham J.R. Methysergide for prevention of headache. Experiences in five hundred patients over three years. *N. Engl J. Med* 1964; 270: 67-72.

4. Kunkel R.S. Fibrotic syndromes with chronic use of methysergide Headache 1971; 11: 1-3.

5. Hardy J.C., Chevalier C., Kains J.P. Fibrose retroperitoneale. A propos de trois cas dont deux induits par la bromocriptine. *Acta Urol Bel* 1991; 59: 95-103.

6. Maguire G.P., Meggs L.G., Addonizio J., Del Guercio L.R. Association of asbestos exposure, retroperitoneal fibrosis, and acute renal failure. *N.Y. State J. Med* 1991; 91: 357-359.

7. Grupta A., Sailbil F., Kassin O., McKee J. Retroperitoneal fibrosis caused by carcinoid tumor. *Q.J. Med* 1985; 56: 367-375.

8. Minford J.E., Davies P. The urographic appearances in acute and chronic retroperitoneal fibrosis. *Clin Radiol* 1984; 35: 51-57.

9. Moul J.W. Retroperitoneal fibrosis following radiotherapy for stage I testicular seminoma. *J. Urol* 1992; 147: 124-126.

10. Best T.B., Munro R.E., Burwell S., Volpe R. Riedel's thyroiditis associated with Hashimoto's thyroiditis, hypoparathyroidism, and retroperitoneal fibrosis. *J. Endocrinol Invest* 1991; 14: 767-772.

11. Kruit W.H., den Ottolander G.J. Riedel's thyroiditis in a patient with retroperitoneal fibrosis. *Neth J. Med* 1991; 39: 17-19.

12. Duffy P.G., Johnston S.R., Donaldson R.A. Idiopathic retroperitoneal fibrosis in twins. *J. Urol* 1984; 131: 746.

13. Amis E.S. Jr. Retroperitoneal fibrosis. *AJR Am J. Roentgenol* 1991; 157: 321-329.

14. Parums D.V., Choudhury R.P., Shields S.A., Davies A.H. Characterisation of inflammatory cells associated with "idiopathic retroperitoneal fibrosis". *Br. J. Urol* 1991; 67: 564-568.

15. Martina B. Chronic periaortitis - a new interpretation of Ormond's disease. *Urol Res* 1990; 18: 165-167.

16. Alberti C., Sacchini P., Cortellini P., Rossi A. Retroperitoneal fibrosis: some new acquisitions about pathogenesis and diagnostics. *Arch Ital Urol Nefrol Androl* 1991; 63: 23-35.

17. Higgins P.M., Aber G.M. Idiopathic retroperitoneal fibrosis an update. *Dig Dis* 1990; 8: 206-222.

18. Wilms J., Takkidine M., Vancukem P., Chastel C. La fibrose retroperitoneale idiopathique. *Rev. Med. Brux* 1989; 10: 95-100.

19. Serrallach N. Fibrosis retroperitoneal idiopática. *Actas Urol Esp.* 1988; 12: 305-307.

20. Buff D.D., Bogin M.B., Faltz L.L. Retroperitoneal fibrosis. A report of selected cases and review of the literature. *N.Y. State J. Med.* 1989; 89: 511-516.

21. El Ouakdi M., Bahloul A., Ben Miled K., Ayed M., Zmerli S. La fibrose retroperitoneale. A propos de 12 cas. Etude retrospective. *J. Urol (Paris)* 1989; 95: 161-167.

22. Brooks A.P. Computed tomography of idiopathic retroperitoneal fibrosis ('periaortitis'): variants, variations, patterns and pitfalls. *Clin. Radiol* 1990; 42: 75-79.

23. Zabala J.A., Arruza A., Pertusa C., Larena R., Celio J., Pérez-García A. Valor del TAC en la fibrosis retroperitoneal. *Arch Esp. Urol* 1989; 42: 197-200.

24. Kavoussi L.R., Clayman R.V., Brunt R.M., Soper N.J. Laparoscopic ureterolysis. *J. Urol* 1992; 147: 426-429.

25. Brooks A.P., Reznick R.H., Webb J.A. Magnetic resonance imaging in idiopathic retroperitoneal fibrosis: measurement of T1 relaxation time. *Br. J. Radiol* 1990; 63: 842-844.

26. Arrive L., Hricak H., Tavares N.J., Miller T.R. Malignant versus nonmalignant retroperitoneal fibrosis: differentiation with MR imaging. *Radiology* 1989; 172: 139-143.

27. Vanherpe H., von Waldhausen W., Roggenbuck R., Nagel R. The treatment of retroperitoneal fibrosis. Report of personal experience with 17 cases. *Helv Chir Acta* 1990; 57: 455-457.

28. Higgins P.M., Bennet-Jones D.N., Naish P.F., Aber G.M. Non-operative management of retroperitoneal fibrosis. *Br. J. Surg* 1988; 75: 573-577.

29. Chapelon C., Ziza J.M., Godeau P. Les fibroses retroperitoneales. *Presse Med.* 1988; 17: 432-436.

30. Clark C.P., Vanderpool D., Preskitt J.T. The response of retroperitoneal fibrosis to tamoxifen. *Surgery* 1991; 109: 502-506.

31. Barnhill D., Hoskins W., Burke T., Weiser E., Heller P., Park R. The treatment of retroperitoneal fibrosis with medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 502-504.

32. Oesterwitz H., Lenk S., Seeger W., Stobbe G., Hengst E. Percutaneous nephrostomy and temporary immunosuppression in treatment of idiopathic re-

troperitoneal fibrosis (Ormond disease). *Z. Urol Nephrol* 1989; 82: 609-615.

33. Mestres C.A., Rumia J., Acosta M. Bielsa O. A new technical alternative in the surgery for retroperitoneal fibrosis: the Gore-Tex surgical membrane. *Eur Urol* 1990; 18: 231-233.

Correspondencia:

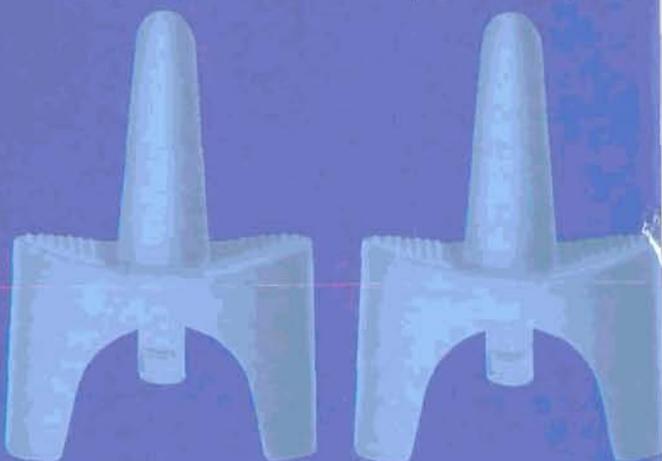
Bernardino Roca Villanueva.
Cervantes, 23.
12440 CAUDIEL
(Castellón).

Calsynar

Calcitonina sintética de salmón

intranasal

CALSYNAR INTRANASAL. COMPOSICION: Cada nebulización contiene Calcitonina (DCI) sintética de salmón: 100 UI. Excipientes c.s.p.: 70 ml. **PRECAUCIONES:** La calcitonina es un importante factor regulador del metabolismo mineral que interfiere con la acción de la parathormona en el mantenimiento de la masa ósea, al actuar tanto sobre el hueso como sobre la homeostasis cálcica. La estructura de la calcitonina está constituida por 32 aminoácidos, en una cadena sencilla cuya secuencia difiere según las especies. **INDICACIONES:** Enfermedad de Paget, Osteoporosis postmenopáusica. **POSOLOGIA:** La posología la establecerá el médico, tanto la dosis diaria como la duración del tratamiento. Enfermedad de Paget. Comenzar el tratamiento con 200 UI diarias, repartidas en dos administraciones una por la mañana y otra por la noche. Se recomienda realizar cada una de las administraciones diarias en fosas nasales diferentes. Se recomienda controlar el tratamiento con la medida de la actividad sérica de la fosfatasa alcalina (alternativamente por medida de la hidroxiprolina eliminada en la orina en 24 horas) posible mejora de la sintomatología neurológica. Suele requerir tratamientos prolongados de un año para hacerse evidente. En los pacientes donde es predominante



sintomatología neurológica y/o deformación ósea debe considerarse la conveniencia de continuar la pauta posológica de 100 a 200 UI/día aun después de haber obtenido la estabilización de los parámetros bioquímicos. Osteoporosis postmenopáusica: La dosis puede establecerse en 100 UI diarias, junto con calcio (equivalente a 600 mg de calcio elemental al día) y vitamina D (400 UI/día). Es imprescindible una dieta adecuada. Se recomienda realizar la administración única diaria por la noche y, en alternancia diaria, en cada una de las fosas nasales. **ADVERTENCIAS:** Si no se aprecia mejoría de los parámetros bioquímicos en las dos primeras semanas tras el comienzo del tratamiento, éste debe suspenderse y, si se está procedente, instaurar una terapia alternativa. Los pacientes sometidos a terapia a largo plazo pueden desarrollar anticuerpos a las calcitoninas. Sin embargo, la eficacia clínica no se ve afectada en general. Los fenómenos de escape observados en algunas ocasiones en el tratamiento a largo plazo se deben probablemente a una saturación de los lugares de unión y aparentemente no están relacionados con el desarrollo de anticuerpos. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a la calcitonina. El empleo de calcitonina en mujeres embarazadas debe reservarse para los casos en que, a estricto criterio médico, el beneficio a obtener compensa los posibles riesgos. No debe administrarse a niños. No se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento; existe evidencia de que la calcitonina pasa a leche materna. **PRECAUCIONES:** Es conveniente efectuar una evaluación periódica de la función renal durante el tratamiento. En caso de rinitis crónica o procedente de una intervención quirúrgica de las fosas nasales, la terapia debe aplicarse bajo vigilancia médica, con el fin de comprobar que la absorción del fármaco no se modifica. **EFFECTOS SECUNDARIOS:** Pueden presentarse náuseas, más raramente vómitos o ligero rubor facial acompañado de sensación de calor. Estos efectos son dosis-dependientes. La calcitonina puede provocar reacciones de hipersensibilidad. Se han descrito reacciones aisladas de tipo anafiláctico que han producido taquicardia, hipotensión y colapso. **INTOXICACION Y TRATAMIENTO:** Dosis elevadas que las recomendadas provocarían trastornos de tipo gástrico (náuseas, vómitos) con sensación de calor en el rostro, acompañado de sofoco y teóricamente hipocalcemia. El tratamiento consiste en suprimir inmediatamente el preparado y aplicar medidas sintomáticas. **NORMAS PARA UNA CORRECTA ADMINISTRACION:** 1. Extraer el vial del envase (blister). 2. Quitar la cubierta de protección del nebulizador. 3. Introducir el nebulizador en la nariz apoyando los dedos índice y medio sobre los dos lados de la base del cono nebulizador y colocando el pulgar debajo del cilindro pequeño de vidrio. Apretar con fuerza efectuando un movimiento rápido. El vial monodosis sólo puede ser utilizado una vez. Con cada nebulización se administran 100 UI. **CONDICIONES DE CONSERVACION:** Antes de su uso Calsynar Intranasal debe mantenerse en frigorífico. Cuando se esté utilizando puede conservarse a temperatura ambiente (por debajo de 22°C) hasta un máximo de 4 semanas. **PRESENTACION:** Envase con 7 viales nebulizadores monodosis conteniendo 70 ml cada uno de solución nebulizable, lo que corresponde a un